

— 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8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

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「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」の一変承認、及び「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の用法追加承認に伴い、〔効能・効果〕、〔用法・用量〕、〔使用上の注意〕、〔薬物動態〕、〔臨床成績〕及び〔主要文献〕を改訂致しました。また、製剤の使用期限が延長され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. 273 (2018年10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、点下線部分記載箇所移動)

改訂後	改訂前
<p>2018年8月改訂</p> <p>使用期限：外箱に表示 (3年)</p> <p>【効能・効果】</p> <p>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>〈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) <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。</u> (3)省略 (変更なし) (4)省略 (変更なし) (5) <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。</u> (6) <u>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。</u> (7) <u>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。</u></p> <p>注) : International Metastatic RCC Database Consortium</p>	<p>2018年5月改訂</p> <p>使用期限：外箱に表示 (30ヵ月)</p> <p>【効能・効果】</p> <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 ←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) <u>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。</u> (3)省略 (4)省略 ←追加 (5) <u>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。</u> (6) <u>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。</u> ←追加</p>

次ページに続く

改訂後	改訂前
<p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>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カ月間までとする。 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。</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。</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。</p>	<p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <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3mg/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。 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。</p> <p>← 追加</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3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。</p>
<p style="text-align: center;">〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <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) <u>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。</u></p> <p>(4) <u>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。</u></p> <p>(5) <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。</u></p>	<p style="text-align: center;">〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(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。</p> <p>(2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）</p> <p>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。</p> <p>2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。</p> <p>(3) 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>← 追加</p> <p>(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。</p> <p>(5) 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。</p>

改訂後 〔使用上の注意〕	改訂前 〔使用上の注意〕
<p>4. 副作用¹⁾ 〈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18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>(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)</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(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. 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)、〈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)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>(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>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>

改訂後	改訂前
<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 省略（変更なし）</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%、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。</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 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>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 省略</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%）、尿細管間質性腎炎（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>13) 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症（0.1%、0.6%）、肺塞栓症（0.1%、0.3%）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%、4.1%）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>

改訂後					改訂前				
(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。					(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					1) 単独投与				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*		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	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	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		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		内分泌障害			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、リパーゼ増加	
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、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群	眼障害			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、眼乾燥、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、脾炎、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	胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、脾炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、消化不良、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		全身障害	疲労、発熱	倦怠感、無力症、悪寒、末梢性浮腫、粘膜の炎症	口渇、浮腫、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、インフルエンザ様疾患、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	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	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加、サルコイドーシス
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		感染症		肺感染	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	

改訂後					改訂前				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
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	代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症	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、高アミラーゼ血症	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		筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、関節痛	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、四肢痛、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛	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		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		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		呼吸器、胸郭及び縦隔障害		発声障害、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	
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		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	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、湿疹、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、皮膚炎、白斑	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		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炎

改訂後					改訂前				
2) 併用投与					2) 併用投与				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*		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	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、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	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	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	内分泌障害	下垂体炎	下垂体機能低下症	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	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、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、口の不快感、口腔障害、歯肉出血、消化管出血	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、膣炎、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、口の不快感、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、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛		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	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
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、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎	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、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、膿疱性皮膚疹、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、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	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、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	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

改訂後					改訂前				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
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、リュウマチ性多発筋痛、腱炎	シェーグレン症候群、開口障害	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、リュウマチ性多発筋痛、関節硬直、シェーグレン症候群、開口障害
精神・神経系障害	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		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、血尿、血中尿素増加	尿沈渣異常、膀胱炎	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	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	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、咯血、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、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	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	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	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。

※：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。

改訂後	改訂前
<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) 省略（変更なし）</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <p>1) 省略（変更なし）</p> <p>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。</p> <p>3) 省略（変更なし）</p> <p>4) 省略（変更なし）</p> <p>5) 省略（変更なし）</p> <p>6) 省略（変更なし）</p> <p>(2) 投与経路 省略（変更なし）</p> <p>(3) 投与時 省略（変更なし）</p>	<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。〕</p> <p>(2) 省略</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <p>1) 省略</p> <p>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。</p> <p>3) 省略</p> <p>4) 省略</p> <p>5) 省略</p> <p>6) 省略</p> <p>(2) 投与経路 省略</p> <p>(3) 投与時 省略</p>
<p style="text-align: center;">【薬物動態】</p> <p>1. 血中濃度</p> <p>(1) 単回投与 省略（変更なし）</p> <p>(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⁾</p> <p style="text-align: center;">（グラフ省略）</p> <p style="text-align: center;">（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）</p> <p>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。</p>	<p style="text-align: center;">【薬物動態】</p> <p>1. 血中濃度</p> <p>(1) 単回投与 省略</p> <p>(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⁾</p> <p style="text-align: center;">（グラフ省略）</p> <p>← 追加</p>
<p style="text-align: center;">【臨床成績】</p> <p>1. 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）⁵⁾ 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）⁶⁾ 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）⁷⁾ 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⁾ 省略（変更なし）</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⁾ 省略（変更なし）</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）⁵⁾ 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）⁶⁾ 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）⁷⁾ 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）^{8,9)} 省略</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⁾ 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⁾ 省略</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>(7) 悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第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、イビリムマブ(遺伝子組換え)群453例)を対象に、イビリムマブ(遺伝子組換え)^{*6}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、イビリムマブ(遺伝子組換え)群でNE^{*7}[16.56~NE]ヵ月であり、本剤はイビリムマブ(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)。 (グラフ省略) ^{*6}:イビリムマブ(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</p> <p>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⁾ 省略(変更なし) (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⁾ 省略(変更なし)</p> <p>〈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⁾ 省略(変更なし) (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⁾ 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 (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) 省略(データに変更なし) 本文中の引用文献番号〔16〕→17〕及び注釈番号〔*6→*8〕変更 (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。イビリムマブ(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IMDC^{*10}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NE^{*11}[28.16~NE]ヵ月、スニチニブ群で25.95[22.08~NE^{*11}]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)。 (グラフ省略) ^{*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分以上の間隔において投与を開始した。 ^{*10}:International Metastatic RCC Database Consortium ^{*11}:NEは推定不能</p> <p>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⁾ 省略(変更なし) (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⁾ 省略(変更なし)</p>	<p>← 追加</p> <p>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)¹²⁾ 省略 (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</p> <p>〈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)¹⁴⁾ 省略 (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</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>← 追加</p> <p>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)¹⁷⁾ 省略 (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</p>

改 訂 後	改 訂 前
<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)²¹⁾ 省略(データに変更なし) 本文中の注釈番号(*7→*12、*8→*13)変更</p> <p>6. 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 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⁾ 省略(変更なし)</p> <p>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。 (表省略)</p> <p style="text-align: center;">【薬効薬理】</p> <p>作用機序 省略(データに変更なし) 本文中の引用文献番号〔21〕→〔24〕〕変更</p> <p style="text-align: center;">【主要文献】</p> <p>12) Weber J. et al. : N. Engl. J. Med., 377 : 1824, 2017 (ONO- 4538-21/CA209238 試験)</p> <p>13) 小野薬品工業 : 国内第Ⅱ相 (ONO-4538-05) 試験成績(社内 資料)</p> <p>14) Brahmer J. et al. : N. Engl. J. Med., 373 : 123, 2015 (CA 209017 試験)</p> <p>15) 小野薬品工業 : 国内第Ⅱ相 (ONO-4538-06) 試験成績(社内 資料)</p> <p>16) Borghaei H. et al. : N. Engl. J. Med., 373 : 1627, 2015 (CA 209057 試験)</p> <p>17) Motzer R. J. et al. : N. Engl. J. Med., 373 : 1803, 2015 (ONO- 4538-03/CA209025 試験)</p> <p>18) Motzer R. J. et al. : N. Engl. J. Med., 378 : 1277, 2018 (ONO- 4538-16/CA209214 試験)</p> <p>19) 小野薬品工業 : 国内第Ⅱ相 (ONO-4538-15) 試験成績(社内 資料)</p> <p>20) Younes A. et al. : Lancet Oncol., 17 : 1283, 2016 (CA209205 試験)</p> <p>21) Ferris R. L. et al. : N. Engl. J. Med., 375 : 1856, 2016 (ONO- 4538-11/CA209141 試験)</p> <p>22) Kang Y-K. et al. : Lancet, 390 : 2461, 2017 (ONO-4538- 12 試験)</p> <p>23) 小野薬品工業 : 国内第Ⅱ相 (ONO-4538-41) 試験成績(社内 資料)</p> <p>24) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2 : 846, 2014</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</p> <p>6. 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 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</p> <p>← 追加</p> <p style="text-align: center;">【薬効薬理】</p> <p>作用機序 省略</p> <p style="text-align: center;">【主要文献】</p> <p>← 追加</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 (CA 209017 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 (CA 209057 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>← 追加</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>← 追加</p> <p>21) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2 : 846, 2014</p>

2. 改訂理由

以下の試験結果より、本剤において「悪性黒色腫における術後補助療法」の効能・効果の追加、「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・効果の追加、また「体重換算用量」から「固定用量」への用法・用量変更、さらに「化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対して本剤とイピリムマブ併用投与の用法・用量追加の承認を2018年8月に取得しました。

<臨床試験>

「悪性黒色腫における術後補助療法」：

Ⅲb/c又はⅣ期の悪性黒色腫の術後患者を対象とした本剤単独投与の国際共同Ⅲ相試験

「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」：

化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした本剤単独投与の国内第Ⅱ相試験

「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした本剤とイピリムマブ併用投与の国際共同Ⅲ相試験

《〈効能・効果に関連する使用上の注意〉改訂理由》

- (2) については、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の国際共同Ⅲ相試験において、主要評価項目とされたIMDCリスク分類のintermediate/poorリスクの患者集団における全生存期間（OS）について、スニチニブ群に対する本剤とイピリムマブ併用投与群の優越性が示されたことから設定しました。
- (5) については、切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫の国内第Ⅱ相試験の対象症例が、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で、前治療歴が2レジメンを超えない患者であり、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ため設定しました。
- (6) については、「非小細胞肺癌」、「腎細胞癌」、「頭頸部癌」及び「胃癌」において、本剤による術後補助療法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。なお、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫については、現状、術後補助療法の治療概念がないため注意喚起は不要としました。さらに、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ついては、術後補助療法は国内外で推奨されている標準的な治療ではないため注意喚起する必要性は低いと判断しました。

《〔用法・用量〕改訂理由》

本剤単独投与の用法・用量が「体重換算用量」から「固定用量」へ変更となりましたので、単独投与の用法・用量を変更しました。

1. 悪性黒色腫

本剤単独投与では、悪性黒色腫における術後補助療法施行患者を対象とした国際共同Ⅲ相試験において、本剤の投与期間を最長1年間と設定しておりましたので、術後補助療法における投与期間は12ヵ月間までと設定しました。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与は、根治切除不能な悪性黒色腫が対象となるため、その旨を明確にするために追記しました。また、本剤の用法・用量が、併用投与期間は「体重換算用量（1mg/kg）」から「固定用量（80mg）」に、また単独投与期間は「体重換算用量（3mg/kg）」から「固定用量（240mg）」に変更となりましたので、用法・用量を変更しました。

2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌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。

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

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本剤の有効性及び安全性が認められましたので、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》

- (1) については、悪性胸膜中皮腫患者を対象とした臨床試験結果と母集団薬物動態解析結果より本剤の曝露量と有効性及び安全性の関連を検討した結果から、本剤単独投与の用法・用量が「体重換算用量」から「固定用量」に、点滴静注時間が「1時間以上」から「30分以上」に変更となりました。
- (3) については、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ため設定しました。
- (4) については、「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」において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、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に対する本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）の併用投与の用法・用量は、化学療法未治療の悪性黒色腫を対象とした臨床試験の結果に基づき設定されたため、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」の項の内容を熟知することが必要であることから追記しました。

《〔使用上の注意〕改訂理由》

4. 副作用

- ・副作用の概要

本剤単独投与による悪性黒色腫における術後補助療法施行患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、及び悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において報告された副作用情報を〈単独投与〉に合算して記載しました。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与による腎細胞癌患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験において報告された副作用情報を〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉に合算して記載しました。

(1) 重大な副作用、(2) その他の副作用

本剤単独投与による悪性黒色腫における術後補助療法施行患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、及び悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において報告された副作用情報、及びイピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与による腎細胞癌患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験において報告された副作用情報を従来の情報に合算し、発現頻度を単独投与時、併用投与時の順に記載しました。

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、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）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）、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）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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤1回240mgを2週間間隔で投与した場合のヒト血清中ニボルマブ曝露量（AUC）の予測値と非臨床における妊娠サルの曝露量（AUC）を比較した結果、約6倍と算出されましたので、AUCの比を変更しました。

8. 適用上の注意

- (1) の2) については、本剤の固定用量（240mg）投与時に患者に投与されるエンドトキシンの総量（本薬及び希釈液中）が、発熱誘起エンドトキシン量（1時間あたり5.0EU/kg）を超えないようにするため、希釈時の総液量の制限を記載しました。

《〔薬物動態〕改訂理由》

1. 血中濃度

- (2) については、本剤の投与量を「固定用量（240mg）」で実施した悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験結果を追記しました。

《〔臨床成績〕改訂理由》

1. 悪性黒色腫

新規効能・効果の追加に至った主要な試験成績（ONO-4538-21/CA209238試験）に関する情報として、(7)を追記しました。

3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

新規用法・用量の追加に至った主要な試験成績（ONO-4538-16/CA209214試験）に関する情報として、(2)を追記しました。

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

新規効能・効果の追加に至った主要な試験成績（ONO-4538-41試験）に関する情報を追記しました。

《〔使用期限〕改訂理由》

安定性試験の結果から本剤の使用期限が30ヵ月から3年に延長となりましたので、使用期限を変更しました。

《〔主要文献〕改訂理由》

悪性黒色腫における術後補助療法施行患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験、イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与による腎細胞癌患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験及び悪性胸膜中皮腫患者を対象に実施した国内第Ⅱ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せようお願い申し上げます。