

— 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  
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>※</sup>

2020年2月

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

製造販売

**ONO 小野薬品工業株式会社**

お問い合わせ先：くすり相談室

電話：0120-626-190

受付時間 9：00～17：00（土日・祝日・会社休日を除く）

〔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**

お問い合わせ先：メディカル情報部

電話：0120-093-507

受付時間 9：00～17：30（土日・祝日・会社休日を除く）

このたび、標記製品につきまして「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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」及び「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」に関する効能又は効果が追加承認されたこと、及び製造販売後の副作用報告に伴い、4. 効能又は効果、5. 効能又は効果に関連する注意、6. 用法及び用量、7. 用法及び用量に関連する注意、11. 副作用、17. 臨床成績、23. 主要文献及び 24. 文献請求先及び問い合わせ先を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。なお、今回の添付文書の改訂に伴い新記載要領に基づく記載に変更しておりますが、以下の改訂前後対照表では追加承認に伴う改訂内容、及び製造販売後の副作用報告に伴う改訂内容を提示しております。

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、以下のホームページに掲載されます。

・PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）

・医療関係者向け製品ホームページ（<https://www.opdivo.jp>）

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.287（2020年3月発行予定）にも掲載されます。

### 1. 改訂内容（      ：追記又は変更、：削除、      ：記載箇所移動）

改 訂 後	改 訂 前
2020年2月改訂	2019年7月改訂
4. 効能又は効果 省略(変更なし)	【効能・効果】 省略
<u>○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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</u>	← 追加
<u>○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</u>	← 追加

改訂後	改訂前
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 省略(変更なし)</p> <p><b>〈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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉</b></p> <p>5.5 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。</p> <p><b>〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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〉</b></p> <p>5.6 <u>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩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。</u></p> <p>5.7 <u>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薬を用いること。</u></p> <p>5.8 「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。</p> <p><b>〈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、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治癒切除不能な進行・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〉</b></p> <p>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。</p> <p><b>〈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〉</b></p> <p>5.10 <u>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。</u></p> <p><b>〈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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉</b></p> <p>5.11 「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。</p>	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>省略</p> <p>(5) 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。</p> <p>← 追加</p> <p>(6) 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。</p> <p>← 追加</p> <p>(7) 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。</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p><b>6. 用法及び用量</b>  <b>〈悪性黒色腫〉</b>            省略（変更なし）  <b>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</b>            省略（変更なし）  <b>〈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、<u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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</u>〉</b>            省略（変更なし）</p> <p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b>            省略（変更なし）</p> <p><b>〈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、<u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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</u>〉</b></p> <p>7.3 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。</p> <p>省略（変更なし）</p>	<p style="text-align: center;"><b>〔用法・用量〕</b></p> <p>1. 悪性黒色腫            省略</p> <p>2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌            省略</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>省略</p> <p style="text-align: center;"><b>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</b></p> <p>省略</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 省略</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p><b>11. 副作用</b></p> <p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 間質性肺疾患</b> 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.2%、6.9%）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]</p> <p><b>11.1.2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%）、心筋炎（頻度不明、0.1%）、筋炎（0.1%未満、0.6%）、横紋筋融解症（頻度不明、0.1%）</b> 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。[8.3参照]</p> <p><b>11.1.3 大腸炎（1.1%、7.0%）、小腸炎（0.1%未満、頻度不明）、重度の下痢（0.8%、6.0%）</b> 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。</p> <p><b>11.1.4 1型糖尿病</b> 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%、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。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]</p> <p><b>11.1.5 重篤な血液障害</b> 免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。</p> <p><b>11.1.6 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎</b> 肝不全（頻度不明、頻度不明）、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.7%、4.7%）、肝炎（0.2%、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。</p>	<p><b>4. 副作用</b></p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p><b>1) 間質性肺疾患</b> 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><b>2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症</b> 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。</p> <p><b>3) 大腸炎、小腸炎、重度の下痢</b> 大腸炎（1.3%、7.0%）、小腸炎（頻度不明*、頻度不明*）、重度の下痢（1.0%、6.0%）があらわれることがあり、腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。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><b>4) 1型糖尿病</b> 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><b>5) 重篤な血液障害</b> 免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明*、頻度不明*）、溶血性貧血（頻度不明*、0.1%）、無顆粒球症（頻度不明*、頻度不明*）等の重篤な血液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><b>6) 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎</b> 肝不全（頻度不明*、頻度不明*）、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加、ALP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>

改訂後	改訂前
<p><b>11.1.7 甲状腺機能障害</b>            甲状腺機能低下症（<u>6.8%</u>、16.2%）、甲状腺機能亢進症（<u>2.6%</u>、10.7%）、甲状腺炎（<u>0.8%</u>、3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。            [8.5参照]</p> <p><b>11.1.8 下垂体機能障害</b>            下垂体炎（<u>0.4%</u>、5.8%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.8%）、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。            [8.5参照]</p> <p><b>11.1.9 神経障害</b>            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%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（<u>0.1%未満</u>、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（<u>0.1%未満</u>、0.1%）、脱髄（<u>0.1%未満</u>、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。</p> <p><b>11.1.10 腎障害</b>            腎不全（0.5%、1.8%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.2%）、糸球体腎炎（<u>頻度不明</u>、<u>頻度不明</u>）等の腎障害があらわれることがある。            [8.6参照]</p> <p><b>11.1.11 副腎障害</b>            副腎機能不全（<u>0.6%</u>、4.9%）等の副腎障害があらわれることがある。            [8.5参照]</p> <p><b>11.1.12 脳炎</b>（<u>0.1%未満</u>、0.1%）</p> <p><b>11.1.13 重度の皮膚障害</b>            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）（<u>0.1%未満</u>、0.1%）、類天疱瘡（<u>0.1%未満</u>、0.1%）、多形紅斑（<u>0.1%</u>、0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。</p> <p><b>11.1.14 静脈血栓塞栓症</b>            深部静脈血栓症（0.1%未満、0.3%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。</p>	<p><b>7) 甲状腺機能障害</b>            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><b>8) 下垂体機能障害</b>            下垂体炎（0.7%、5.8%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.8%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%、0.1%）等の下垂体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><b>9) 神経障害</b>            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><b>10) 腎障害</b>            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><b>11) 副腎障害</b>            副腎機能不全（0.9%、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><b>12) 脳炎</b>            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><b>13) 重度の皮膚障害</b>            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><b>14) 静脈血栓塞栓症</b>            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>

改 訂 後					改 訂 前				
<b>11.1.15 Infusion reaction</b> 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 (3.3%、3.9%) 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。[8.7参照]					<b>15) Infusion reaction</b> 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。				
<b>11.1.16 血球貪食症候群</b> (頻度不明、頻度不明)					<b>16) 血球貪食症候群</b> 血球貪食症候群 (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。				
<b>11.1.17 結核</b> (頻度不明、頻度不明) [9.1.4参照]					<b>17) 結核</b> 結核 (頻度不明*、頻度不明*) を発症することがあるので、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。				
<b>11.1.18 肺炎</b> (0.3%、1.1%)					← 追加				
<b>11.2 その他の副作用</b>					<b>(2) その他の副作用</b>				
<b>11.2.1 単独投与</b>					<b>1) 単独投与</b>				
	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、好中球減少症	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	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、不整脈、心電図QT延長	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
(省略)					(省略)				
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		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

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*
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 <sub>2</sub> 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		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、肺炎、口 <sub>2</sub> 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
全身障害	疲労(21.0%)、無力症、発熱	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症	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、インフルエンザ様疾患		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	
(省略)					(省略)				
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、背部痛	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、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	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	
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛、錯感覚	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		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	
(省略)					(省略)				
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、脱毛症、皮膚炎	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、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、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、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、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、皮膚炎、白斑、酒さ	
(省略)					(省略)				

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*
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		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	組織球性壊死性リンパ節炎
<b>11.2.2 併用投与</b>					<b>2) 併用投与</b>				
	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*
(省略)					(省略)				
胃腸障害	下痢 (34.0%)、悪心 (22.6%)、嘔吐、腹痛、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、口内炎	胃炎、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、口の感覚鈍麻、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、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、 <del>肺炎</del> 口内炎	胃炎、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、口の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血
全身障害	疲労 (36.5%)、発熱 (17.0%)、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜炎の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渴、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	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜炎の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渴、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
(省略)					(省略)				
代謝及び栄養障害	食欲減退 (16.1%)、高リパーゼ血症 (16.4%)、高アミラーゼ血症	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、高アミラーゼ血症	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
(省略)					(省略)				



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*
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症 (31.0%)、発疹 (25.5%)、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、皮膚腫瘤	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、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、皮膚腫瘤	酒さ、紫斑
(省略)					(省略)				
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、血中 CK 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	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><b>17. 臨床成績</b>  <b>〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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〉</b>  <b>17.1.17 海外第Ⅱ相試験 (CA209142 試験)</b>  ①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) 又はミスマッチ修復欠損 (dMMR)<sup>*14</sup>を有する再発又は転移性の結腸・直腸癌患者 74 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注<sup>註1)</sup>した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定による CR 又は PR) の結果は、31.1% (95%信頼区間: 20.8~42.9%、2016 年 8 月 10 日データカットオフ) であった。また、安全性評価対象 74 例中 51 例 (68.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、疲労 17 例 (23.0%)、下痢 16 例 (21.6%)、そう痒症 10 例 (13.5%)、リパーゼ増加 9 例 (12.2%)、発疹 8 例 (10.8%) であった<sup>24)</sup>。  (表省略)  *14: 本試験において、dMMR 及び MSI-High の判定には、それぞれ IHC 法及び PCR 法が用いられ、これらとの同等性が確認された株式会社ファルコバイオシステムズの PCR 法「MSI 検査キット (FALCO)」が MSI-High の判定を目的とするコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。</p> <p><b>〈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〉</b>  <b>17.1.18 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473 試験)</b>  フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の食道癌患者<sup>*15</sup> 388 例 (日本人患者 274 例を含む。本剤群 193 例、対照群 195 例) を対象に、タキサン系薬剤 (ドセタキセル又はパクリタキセル) を対照として本剤 240mg 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 11.17 [9.99~13.73] カ月、対照群で 8.54 [7.20~9.89] カ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.79 [95%信頼区間: 0.63~0.99]、p=0.0381 [層別 log-rank 検定]、2018 年 11 月 12 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 192 例中 129 例 (67.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、発疹 23 例 (12.0%)、下痢 20 例 (10.4%)、甲状腺機能低下症 17 例 (8.9%)、そう痒症 17 例 (8.9%)、食欲減退 15 例 (7.8%)、発熱 15 例 (7.8%)、疲労 14 例 (7.3%) であった<sup>25)</sup>。  (グラフ省略)</p>	<p>[臨床成績]</p> <p>← 追加</p> <p>← 追加</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p><u>*15：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。</u></p> <p><b>23. 主要文献</b> 省略(変更なし)</p> <p><u>24) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209142）試験成績（社内資料）</u></p> <p><u>25) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-24/BMS CA209473）試験成績（社内資料）</u></p> <p>省略(変更なし)</p> <p><b>24. 文献請求先及び問い合わせ先</b> 小野薬品工業株式会社 くすり相談室 〒541-8564 大阪府中央区久太郎町1丁目8番2号 <u>電話 0120-626-190</u></p> <p><u>ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部</u> <u>（住所） 東京都新宿区西新宿 6-5-1</u> <u>（TEL） 0120-093-507</u></p>	<p>← 追加</p> <p>省略</p> <p>← 追加</p> <p>← 追加</p> <p>省略</p> <p><b>〔主要文献〕</b></p> <p>省略</p> <p><b>〔文献請求先〕</b> 小野薬品工業株式会社 くすり相談室 〒541-8564 大阪府中央区久太郎町1丁目8番2号 電話 0120-080-340（オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル）</p>

## 2. 改訂理由

以下の試験結果より、本剤において「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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」及び「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」の効能又は効果の追加の承認を2020年2月に取得しました。

また、併せて2019年4月より適用された医療用医薬品の添付文書に関する記載要領改訂に伴い添付文書を改訂しました。

### <臨床試験>

「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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」：

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) 又はミスマッチ修復欠損 (dMMR) \*1を有する再発又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

\*1：本試験において、dMMR及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法が用いられ、これらとの同等性が確認された株式会社ファルコバイオシステムズのPCR法「MSI検査キット (FALCO)」がMSI-Highの判定を目的とするコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

「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」：

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の食道癌患者\*2を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

\*2：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

### ≪「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由≫

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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. 6については、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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 (以下、MSI-Highを有する結腸・直腸癌) の海外第Ⅱ相試験の対象症例が、①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある患者であり、①及び②の薬剤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ために設定しました。

5. 7については、上述の海外第Ⅱ相試験の対象症例がMSI-High又はdMMRを有する患者であり、本剤を投与する際は、本邦で承認された体外診断薬 (コンパニオン診断薬) を用いてMSI-Highを有する患者であることを確認する必要があるために設定しました。

5. 8については、適応患者の選択の際に本剤の有効性及び安全性を十分に理解する必要があるため、「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上での適応患者の選択を目的として設定しました。

5. 9については、MSI-Highを有する結腸・直腸癌において、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に設定しました。

〈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〉

5. 5については、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 (以下、食道癌) の国際共同第Ⅲ相試験の対象症例が、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐となった患者であり、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に設定しました。

5. 10については、食道癌において本剤による手術の補助療法の有効性及び安全性は確立していないために設定しました。

5. 11については、適応患者の選択の際に本剤の有効性及び安全性を十分に理解する必要があるため、「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の適応患者の選択を目的として設定しました。

### ≪「7. 用法及び用量に関連する注意」改訂理由≫

7. 3については、「MSI-Highを有する結腸・直腸癌」及び「食道癌」において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないために設定しました。

## 《「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」改訂理由》

### ・糸球体腎炎に関する変更

国内製造販売後において、本剤との関連が疑われる重篤な糸球体腎炎の症例が複数認められていることから、「重大な副作用」の「11.1.10 腎障害」に追記しました（自主改訂）。

### ・膵炎に関する変更

国内外の臨床試験及び製造販売後において、本剤との因果関係が否定されない有害事象として報告された膵炎のうち、本剤との関連が明確でない症例も多く認められる一方で、本剤との関連が強く疑われる重篤な膵炎が死亡に至った症例を含め複数認められていることから、今般の効能追加申請の審議により、「重大な副作用」に「11.1.18 膵炎」を追記しました。また、「11.2 その他の副作用」の「11.2.1 単独投与」及び「11.2.2 併用投与」の「胃腸障害」より「膵炎」を削除しました。

### ・発現頻度の変更

単独投与において国内第Ⅱ相試験（悪性黒色腫及び非小細胞肺癌各2試験、古典的ホジキンリンパ腫及び悪性胸膜中皮腫各1試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（悪性黒色腫、腎細胞癌、頭頸部癌及び胃癌各1試験）に加え、海外第Ⅱ相試験（古典的ホジキンリンパ腫、MSI-Highを有する結腸・直腸癌）、海外第Ⅲ相試験（悪性黒色腫及び非小細胞肺癌各2試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（食道癌）において報告された副作用（臨床検査値異常を含む）を合算して記載しました。

また、添付文書記載要領改訂に伴い、単独投与及び併用投与において、国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験、国際共同第Ⅲ相試験、及びそれ以外の臨床試験、自発報告、及び海外で報告された副作用から重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度を変更しました。

## 《「17. 臨床成績」改訂理由》

### 《がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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》

新規効能・効果の追加に至った主要な試験成績（CA209142試験）に関する情報として、17.1.17を追記しました。

### 《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》

新規効能・効果の追加に至った主要な試験成績（ONO-4538-24/BMS CA209473試験）に関する情報として17.1.18を追記しました。

## 《「23. 主要文献」改訂理由》

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・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・直腸癌患者を対象に実施した海外第Ⅱ相試験（CA209142試験）、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473試験）に関する書誌事項を追記しました。

## 《「24. 文献請求先及び問い合わせ先」改訂理由》

『オブジーボ／ヤーボイ専用ダイヤル』での受付を、今後は小野薬品工業（株）もしくは、ブリストル・マイヤーズ スクイブ（株）のコールセンターでの受付に移行させていただくことになりました。移行完了を2021年1月末として順次手続きを進めてまいります。詳細は、「『オブジーボ／ヤーボイ専用ダイヤル』に関するご案内」をご参照ください。

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。

