

— 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

2021年6月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[※]

オプジボ[®]点滴静注 20mg
オプジボ[®]点滴静注 100mg
オプジボ[®]点滴静注 120mg
オプジボ[®]点滴静注 240mg
OPDIVO[®] I.V. Infusion

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：メディカル情報グループ

電話：0120-093-507

受付時間 9：00～17：30（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 5. 効能又は効果に関連する注意、8. 重要な基本的注意、11. 副作用、17. 臨床成績及び23. 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、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.301 (2021年8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
2021年6月改訂	2021年5月改訂
5. 効能又は効果に関連する注意 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 5.1 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、17.1.10、17.1.11参照] 5.2～5.11 省略 (変更なし)	5. 効能又は効果に関連する注意 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 5.1 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。[17.1.10、17.1.11参照] 5.2～5.11 省略

改 訂 後	改 訂 前
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p><u>〈効能共通〉</u></p> <p>8.1~8.8 省略 (変更なし)</p> <p><u>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</u></p> <p>8.9 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ (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]</p> <p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.2 重症筋無力症 (0.1%未満、0.1%)、心筋炎 (頻度不明、<u>0.1%</u>)、筋炎 (0.1%未満、<u>0.5%</u>)、横紋筋融解症 (頻度不明、0.1%未満) 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.3 大腸炎 (1.1%、<u>4.4%</u>)、小腸炎 (0.1%未満、0.1%)、重度の下痢 (0.8%、<u>3.6%</u>) 省略 (変更なし)</p> <p>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%、<u>0.5%</u>) 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>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 (頻度不明、<u>2.3%</u>) 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バシズマブ (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%^{注1}) 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。</p> <p>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 (頻度不明、頻度不明)、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 (0.7%、<u>3.8%</u>)、肝炎 (0.2%、<u>1.9%</u>)、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]</p> <p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (6.8%、<u>13.0%</u>)、甲状腺機能亢進症 (2.6%、<u>8.0%</u>)、甲状腺炎 (0.8%、<u>1.9%</u>) 等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>← 追加</p> <p>8.1~8.8 省略</p> <p>← 追加</p> <p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 省略</p> <p>11.1.2 重症筋無力症 (0.1%未満、0.1%)、心筋炎 (頻度不明、0.2%)、筋炎 (0.1%未満、0.4%)、横紋筋融解症 (頻度不明、0.1%未満) 省略</p> <p>11.1.3 大腸炎 (1.1%、4.3%)、小腸炎 (0.1%未満、0.1%)、重度の下痢 (0.8%、3.8%) 省略</p> <p>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%、0.4%) 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>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) 等の重篤な血液障害があらわれることがある。</p> <p>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 (頻度不明、頻度不明)、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 (0.7%、3.7%)、肝炎 (0.2%、2.1%)、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。[8.5参照]</p> <p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (6.8%、13.4%)、甲状腺機能亢進症 (2.6%、8.3%)、甲状腺炎 (0.8%、2.0%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎 (0.4%、<u>3.1%</u>)、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]</p> <p>11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー (1.2%、<u>9.0%</u>)、多発ニューロパチー (0.1%未満、<u>0.3%</u>)、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。</p> <p>11.1.10 腎障害 腎不全 (0.5%、<u>1.9%</u>)、尿細管間質性腎炎 (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]</p> <p>11.1.11 副腎障害 副腎機能不全 (0.6%、<u>3.8%</u>) 等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]</p> <p>11.1.12 省略(変更なし)</p> <p>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、<u>0.1%</u>未満)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (0.1%未満、0.1%)、類天疱瘡 (0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑 (0.1%、<u>0.5%</u>) 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症 (0.1%未満、<u>0.3%</u>)、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>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 (3.3%、<u>5.1%</u>) 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]</p> <p>11.1.16~11.1.18 省略 (変更なし)</p>	<p>11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎 (0.4%、3.4%)、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]</p> <p>11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー (1.2%、2.5%)、多発ニューロパチー (0.1%未満、0.2%)、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。</p> <p>11.1.10 腎障害 腎不全 (0.5%、2.0%)、尿細管間質性腎炎 (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]</p> <p>11.1.11 副腎障害 副腎機能不全 (0.6%、3.6%) 等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]</p> <p>11.1.12 省略</p> <p>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、頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (0.1%未満、0.1%)、類天疱瘡 (0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑 (0.1%、0.2%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症 (0.1%未満、0.2%)、肺塞栓症 (0.1%未満、<u>0.1%</u>未満) 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。</p> <p>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 (3.3%、<u>5.2%</u>) 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]</p> <p>11.1.16~11.1.18 省略</p>

補足：「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。

改 訂 後					改 訂 前				
11.2 その他の副作用 11.2.1 単独投与 省略 (変更なし) 11.2.2 併用投与					11.2 その他の副作用 11.2.1 単独投与 省略 11.2.2 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、好中球減少症、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、好中球数増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少	単球数減少	血液及びリンパ系障害	貧血、好中球減少症	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、 発熱性好中球減少症 、 好中球数増加 、ヘモグロビン減少	単球数減少、赤血球数減少
(省略)					(省略)				
眼障害		眼乾燥	霧視、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、上強膜炎	フォークト・小柳・原田症候群	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、上強膜炎	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢(23.5%)、悪心(19.8%)、嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、口内炎、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、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、 <u>十二指腸潰瘍</u> 、 <u>消化管出血</u> 、 <u>歯肉出血</u>	胃潰瘍、流涎過多、口の感覚鈍麻	胃腸障害	下痢(24.1%)、悪心(19.2%)、嘔吐、腹痛、便秘	消化不良、口内炎、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、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、消化管出血	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、流涎過多、口の感覚鈍麻、歯肉出血
全身障害	疲労(22.0%)、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		全身障害	疲労(23.7%)、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	
(省略)					(省略)				
感染症		結膜炎、 <u>肺感染</u>	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹、鼻咽頭炎、 <u>歯周炎</u> 、 <u>爪感染</u>	癩、外耳炎、中耳炎	感染症		結膜炎	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹、鼻咽頭炎、 <u>肺感染</u>	癩、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎

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 栄養 障害	食欲減退 (16.2%)、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	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	糖尿病、高カルシウム血症、低カルシウム血症、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、低リン酸血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加	代謝 及 栄養 障害	食欲減退、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	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	糖尿病、高カルシウム血症、低カルシウム血症、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、低リン酸血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症	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、 <u>筋肉痛</u>	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮	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、筋力低下	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	関節炎、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮	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、筋力低下	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、錯感覚、 <u>不眠症</u>	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、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、錯感覚	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、嗜眠、不眠症、記憶障害、感情障害、リビドー減退、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、 <u>蛋白尿</u>	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	尿沈渣異常	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、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、 <u>しゃっくり</u> 、 <u>鼻出血</u>	肺出血、発声障害、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症、 <u>口腔咽頭痛</u> 、 <u>サーファクタント</u> <u>プロテイン</u> <u>増加</u>	喉頭浮腫	呼吸 器、 胸郭 及び 縦隔 障害		咳嗽、呼吸困難	発声障害、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、喀血、低酸素症、 <u>口腔咽頭痛</u>	肺出血、喉頭浮腫、 <u>サーファク</u> <u>タント</u> <u>プロ</u> <u>テイン</u> <u>増加</u>

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 (22.3%)、発疹 (22.0%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚乾燥	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素過剰、皮膚色素減少、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤、紫斑	酒さ	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症 (22.9%)、発疹 (20.9%)、丘疹性皮膚疹	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚乾燥	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素過剰、皮膚色素減少、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤、紫斑	酒さ
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、低血圧		血管障害		高血圧、低血圧	潮紅、ほてり、血管炎	
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 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

改 訂 後	改 訂 前
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1~17.1.8 省略 (変更なし)</p> <p>17.1.9 非扁平上皮癌</p> <p>(1) ~ (2) 省略 (変更なし)</p> <p>(3) 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-52 試験)</p> <p>化学療法未治療の <i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性、<i>ALK</i> 融合遺伝子陰性及び <i>ROS1</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 550 例 (日本人患者 371 例を含む。本剤とプラチナ製剤及びベバシズマブ (遺伝子組換え) を含む化学療法との併用 (N+C 併用) *8 群 275 例、プラセボとプラチナ製剤及びベバシズマブ (遺伝子組換え) を含む化学療法との併用 (P+C 併用) 群 275 例) を対象に、P+C 併用を対照として、N+C 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無増悪生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+C 併用群で 12.12[9.76~14.00]ヵ月、P+C 併用群で 8.11[6.97~8.54]ヵ月であり、N+C 併用投与は P+C 併用投与に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.56[96.37% 信頼区間 : 0.43 ~ 0.71]、$p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2020 年 2 月 10 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 273 例中 269 例 (98.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、脱毛症 143 例 (52.4%)、末梢性感覚ニューロパチー 120 例 (44.0%)、好中球数減少 116 例 (42.5%)、白血球数減少 93 例 (34.1%)、便秘 85 例 (31.1%)、食欲減退 81 例 (29.7%)、発疹 81 例 (29.7%)、貧血 78 例 (28.6%)、関節痛 69 例 (25.3%) であった¹⁷⁾。[5.1 参照]</p> <p>(グラフ省略)</p> <p>*8 : 本剤 1 回 360mg、カルボプラチン 1 回 AUC6 (mg/mL・min)、パクリタキセル 1 回 200mg/m²、ベバシズマブ (遺伝子組換え) 1 回 15mg/kg を 3 週間間隔で最大 6 サイクル点滴静注した後、本剤 1 回 360mg 及びベバシズマブ (遺伝子組換え) 1 回 15mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。</p> <p>17.1.10 省略 (本文中の引用文献番号変更)</p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1~17.1.8 省略</p> <p>17.1.9 非扁平上皮癌</p> <p>(1) ~ (2) 省略</p> <p>← 追加</p> <p>17.1.10 省略</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-77/CA2099LA 試験) (本文及びグラフ省略) (本文中の引用文献番号変更)</p> <p>*11: 扁平上皮癌に対しては、本剤 1 回 360mg を 3 週間間隔、イピリムマブ (遺伝子組換え) 1 回 1mg/kg (体重) を 6 週間間隔、パクリタキセル 1 回 200mg/m²、カルボプラチン 1 回 AUC6 (mg/mL・min) を 3 週間間隔で 2 サイクル点滴静注した後、本剤 1 回 360mg を 3 週間間隔及びイピリムマブ (遺伝子組換え) 1 回 1mg/kg (体重) を 6 週間間隔で点滴静注した。 非扁平上皮癌に対しては、本剤 1 回 360mg を 3 週間間隔、イピリムマブ (遺伝子組換え) 1 回 1mg/kg (体重) を 6 週間間隔、ペメトレキセド 1 回 500mg/m²、シスプラチン 1 回 75mg/m² 又はカルボプラチン 1 回 AUC5 若しくは 6 (mg/mL・min) を 3 週間間隔で 2 サイクル点滴静注した後、本剤 1 回 360mg を 3 週間間隔及びイピリムマブ (遺伝子組換え) 1 回 1mg/kg (体重) を 6 週間間隔で点滴静注した。 併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ (遺伝子組換え) (イピリムマブの投与を予定している場合) は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。また、化学療法は本剤又はイピリムマブ (遺伝子組換え) (イピリムマブの投与を予定している場合) の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。</p> <p>17.1.12~17.1.21 省略 (本文中の引用文献番号変更)</p> <p>23. 主要文献 1) ~16) 省略 (変更なし) 17) <u>小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-52) 試験成績 (社内資料)</u> 18) ~31) 省略 (番号繰り下げ)</p>	<p>17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-77/CA2099LA 試験) (本文及びグラフ省略)</p> <p>*10: 扁平上皮癌に対しては、本剤 1 回 360mg を 3 週間間隔、イピリムマブ (遺伝子組換え) 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔、パクリタキセル 1 回 200mg/m²、カルボプラチン 1 回 AUC6 (mg/mL・min) を 3 週間間隔で 2 サイクル点滴静注した後、本剤 1 回 360mg を 3 週間間隔及びイピリムマブ (遺伝子組換え) 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔で点滴静注した。 非扁平上皮癌に対しては、本剤 1 回 360mg を 3 週間間隔、イピリムマブ (遺伝子組換え) 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔、ペメトレキセド 1 回 500mg/m²、シスプラチン 1 回 75mg/m² 又はカルボプラチン 1 回 AUC5 若しくは 6 (mg/mL・min) を 3 週間間隔で 2 サイクル点滴静注した後、本剤 1 回 360mg を 3 週間間隔及びイピリムマブ (遺伝子組換え) 1 回 1mg/kg を 6 週間間隔で点滴静注した。 併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ (遺伝子組換え) (イピリムマブの投与を予定している場合) は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。また、化学療法は本剤又はイピリムマブ (遺伝子組換え) (イピリムマブの投与を予定している場合) の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。</p> <p>17.1.12~17.1.21 省略</p> <p>23. 主要文献 1) ~16) 省略 ← 追加 17) ~30) 省略</p>

2. 改訂理由

「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対して、以下の試験結果より本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）の併用投与（以下、本剤とベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む併用投与）に関する事項を添付文書に追記しました。

また、併せて厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき、8. 重要な基本的注意及び11.1 重大な副作用を改訂しました。

＜臨床試験＞

化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52試験）

＜「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由＞

5.1については、本剤とベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む併用投与の適正使用のために「17. 臨床成績」の項にONO-4538-52試験の結果を記載しましたので、参照先を追記しました。

＜「8. 重要な基本的注意」改訂理由＞

令和3年6月21日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づく改訂

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、本剤とベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む併用投与後に発熱性好中球減少症が発現することがあるため、本併用投与に際しては必要に応じて発熱性好中球減少症の徴候の確認等、患者の状態を十分に観察する必要があることから、「8.9」の項を追記しました。

＜「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」改訂理由＞

・ 令和3年6月21日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づく改訂

11.1 重大な副作用：発熱性好中球減少症に関する変更

ONO-4538-52試験において、発熱性好中球減少症の副作用の発現頻度は本剤とベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用投与群で15.8%、プラセボとカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）の併用投与群で9.1%であり、本剤とベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む併用投与において、発熱性好中球減少症のリスクが増大する可能性が否定できないことから、「11.1 重大な副作用」の「11.1.5」の項に「発熱性好中球減少症」の発現頻度を追記しました。また、「11.2 その他の副作用」の「11.2.2 併用投与」の「血液及びリンパ系障害」より「発熱性好中球減少症」を削除しました。

・ その他の改訂

11.1 重大な副作用、11.2 その他の副作用：発現頻度の変更

他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に関して、ONO-4538-52試験及び下記の臨床試験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。

イピリムマブ併用投与：国内第Ⅱ相試験（悪性黒色腫）、海外第Ⅱ相試験（MSI-Highを有する結腸・直腸癌）、海外第Ⅲ相試験（悪性黒色腫）、及び国際共同第Ⅲ相試験（非小細胞肺癌、腎細胞癌及び悪性胸膜中皮腫）

プラチナ製剤を含む化学療法併用投与：国際共同第Ⅲ相試験（非小細胞肺癌）

イピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法併用投与：国際共同第Ⅲ相試験（非小細胞肺癌）

＜「17. 臨床成績」改訂理由＞

17.1.9については、本剤とベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む併用投与の適正使用のために試験成績（ONO-4538-52試験）に関する情報を追記しました。

17.1.11については、イピリムマブ（遺伝子組換え）用法及び用量に関する情報を追記しました。

＜「23. 主要文献」改訂理由＞

化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52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。