

— 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

2020年11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
オプジーボ[®]点滴静注 120mg
オプジーボ[®]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]

ア Bristol-Myers Squibb 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）

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「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の用法及び用量の追加の承認に伴い、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、14. 適用上の注意、17. 臨床成績及び 23. 主要文献を改訂致しました。また、120mg 製剤が薬価基準に収載されました。さらに、21. 承認条件が改訂となりましたので、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.295 (2020年12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11月改訂			2020年11月改訂		
	承認番号	販売開始		承認番号	販売開始
20mg	22600AMX00768	2014年9月	20mg	22600AMX00768	2014年9月
100mg	22600AMX00769		100mg	22600AMX00769	
120mg	30200AMX00925	2020年11月	240mg	23000AMX00812	2018年11月
240mg	23000AMX00812	2018年11月			
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. 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 <u>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。</u>			5.1 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。		
5.2~5.10 省略 (変更なし)			5.2~5.10 省略		

改 訂 後	改 訂 前
<p>〈悪性黒色腫、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〉</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>6. 用法及び用量 〈悪性黒色腫〉 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>〉 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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 省略（変更なし）</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〉 省略（変更なし）</p> <p>〈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、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〉</p> <p>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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1～7.2 省略（変更なし）</p> <p>〈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、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〉</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>7.4 省略（変更なし）</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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉</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>6. 用法及び用量 〈悪性黒色腫〉 省略</p> <p>◀ 追加</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 省略</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〉 省略</p> <p>〈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、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〉</p> <p>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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1～7.2 省略</p> <p>〈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、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〉</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>7.4 省略</p>

改訂後	改訂前
<p>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <p>7.5 化学療法未治療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。</p> <p>7.6 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。</p> <p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.2%、<u>6.8%</u>) 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>11.1.2 重症筋無力症 (0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎 (頻度不明、0.1%)、筋炎 (0.1%未満、<u>0.4%</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、<u>0.1%未満</u>)、重度の下痢 (0.8%、<u>3.8%</u>) 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.4~11.1.5 省略 (変更なし)</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>3.5%</u>)、肝炎 (0.2%、<u>2.1%</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>13.8%</u>)、甲状腺機能亢進症 (2.6%、<u>9.0%</u>)、甲状腺炎 (0.8%、<u>2.2%</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>11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎 (0.4%、<u>3.5%</u>)、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%未満) 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>2.7%</u>)、多発ニューロパチー (0.1%未満、<u>0.2%</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>1.8%</u>)、尿細管間質性腎炎 (0.1%、<u>0.1%</u>)、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>← 追加</p> <p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.2%、6.6%) 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>11.1.2 重症筋無力症 (0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎 (頻度不明、0.1%未満)、筋炎 (0.1%未満、0.6%)、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%、6.4%)、小腸炎 (0.1%未満、0.2%)、重度の下痢 (0.8%、5.4%) 省略</p> <p>11.1.4~11.1.5 省略</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%、4.3%)、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。 [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%、15.9%)、甲状腺機能亢進症 (2.6%、10.7%)、甲状腺炎 (0.8%、3.7%) 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>11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎 (0.4%、5.5%)、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%未満) 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%、3.2%)、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 (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%、1.9%)、尿細管間質性腎炎 (0.1%、0.2%)、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>

改訂後					改訂前				
<p>11.1.11 副腎障害 副腎機能不全 (0.6%、<u>3.9%</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、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%、<u>0.1%</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>0.2%</u>)、肺塞栓症 (0.1%未満、0.1%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>4.2%</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>11.1.16~11.1.17 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.18 肺炎 (0.3%、<u>1.0%</u>) 省略 (変更なし)</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <p>11.2.1 単独投与 省略 (変更なし)</p> <p>11.2.2 併用投与</p>					<p>11.1.11 副腎障害 副腎機能不全 (0.6%、5.0%) 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%未満)、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、0.3%)、肺塞栓症 (0.1%未満、0.1%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%、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。 [8.8参照]</p> <p>11.1.16~11.1.17 省略</p> <p>11.1.18 肺炎 (0.3%、1.1%) 省略</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <p>11.2.1 単独投与 省略</p> <p>11.2.2 併用投与</p>				
	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、 <u>好中球減少症</u>	血小板減少症、 <u>白血球減少症</u> 、 <u>リンパ球減少症</u>	リンパ節症、白血球増加症、 <u>好酸球増加症</u> 、 <u>ヘマトクリット減少</u> 、 <u>単球増加症</u> 、 <u>好酸球減少症</u> 、 <u>発熱性好中球減少症</u> 、 <u>好中球数増加</u> 、 <u>ヘモグロビン減少</u>	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、 <u>好中球減少症</u> 、 <u>好酸球増加症</u> 、 <u>リンパ球減少症</u>	白血球減少症、 <u>リンパ節症</u> 、 <u>白血球増加症</u> 、 <u>ヘマトクリット減少</u> 、 <u>単球増加症</u> 、 <u>好酸球減少症</u> 、 <u>ヘモグロビン減少</u>	好中球数増加、 <u>単球数減少</u> 、 <u>赤血球数減少</u>
心臓障害			<u>頻脈</u> 、 <u>不整脈</u> 、 <u>心不全</u> 、 <u>心房細動</u> 、 <u>徐脈</u> 、 <u>動悸</u> 、 <u>心電図QT延長</u>	心肥大、急性心不全、 <u>心室性期外収縮</u> 、 <u>伝導障害</u>	心臓障害		頻脈	不整脈、 <u>心不全</u> 、 <u>動悸</u> 、 <u>徐脈</u>	心房細動、 <u>心肥大</u> 、 <u>急性心不全</u> 、 <u>心室性期外収縮</u> 、 <u>伝導障害</u> 、 <u>心電図QT延長</u>
(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
内分泌障害			性腺機能低下、 <u>副甲状腺機能低下症</u>	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	内分泌障害			性腺機能低下	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、 <u>上強膜炎</u>	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	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢 (24.6%)、悪心 (20.5%)、嘔吐、腹痛、便秘	消化不良、口内炎、 <u>口内乾燥</u>	腹部膨満、腹部不快感、 <u>胃食道逆流性疾患</u> 、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、 <u>口腔障害</u> 、腹水、腸管穿孔、口唇炎、 <u>嚥下障害</u> 、 <u>十二指腸炎</u> 、 <u>消化管出血</u>	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、流涎過多、口の感覚鈍麻、 <u>歯肉出血</u>	胃腸障害	下痢 (32.9%)、悪心 (21.4%)、嘔吐、腹痛、便秘、口内乾燥	腹部不快感、消化不良、 <u>胃食道逆流性疾患</u> 、口内炎	腹部膨満、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、 <u>嚥下障害</u> 、腹水、 <u>腸管穿孔</u> 、口唇炎、 <u>消化管出血</u>	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、 <u>十二指腸炎</u> 、流涎過多、 <u>口の感覚鈍麻</u> 、 <u>口腔障害</u> 、 <u>歯肉出血</u>
全身障害	疲労 (25.1%)、発熱、無力症	倦怠感、浮腫、 <u>粘膜の炎症</u> 、悪寒、 <u>インフルエンザ様疾患</u>	顔面浮腫、口渇、 <u>疼痛</u> 、 <u>注射部位反応</u> 、腫脹、胸部不快感、 <u>全身健康状態低下</u> 、胸痛		全身障害	疲労 (34.3%)、発熱 (16.8%)、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、 <u>粘膜の炎症</u> 、悪寒、 <u>インフルエンザ様疾患</u>	顔面浮腫、口渇、 <u>注射部位反応</u> 、腫脹、胸部不快感、 <u>全身健康状態低下</u> 、胸痛	
(省略)					(省略)				
感染症		肺感染、 <u>結膜炎</u>	気管支炎、 <u>気道感染</u> 、 <u>蜂巣炎</u> 、 <u>歯肉炎</u> 、 <u>帯状疱疹</u> 、 <u>尿路感染</u> 、 <u>膿疱性皮膚炎</u> 、 <u>鼻咽頭炎</u>	癩、 <u>歯周炎</u> 、 <u>爪感染</u> 、 <u>外耳炎</u> 、 <u>中耳炎</u>	感染症		肺感染、 <u>結膜炎</u> 、 <u>鼻咽頭炎</u>	気管支炎、 <u>気道感染</u> 、 <u>蜂巣炎</u> 、 <u>歯肉炎</u> 、 <u>帯状疱疹</u> 、 <u>尿路感染</u> 、 <u>膿疱性皮膚炎</u>	癩、 <u>歯周炎</u> 、 <u>爪感染</u> 、 <u>外耳炎</u> 、 <u>中耳炎</u>
代謝及栄養障害	食欲減退 (15.4%)、 <u>高リパーゼ血症</u> 、 <u>高アミラーゼ血症</u>	高血糖、 <u>低ナトリウム血症</u> 、 <u>脱水</u> 、 <u>高カリウム血症</u> 、 <u>低カリウム血症</u> 、 <u>低アルブミン血症</u> 、 <u>低マグネシウム血症</u>	<u>糖尿病</u> 、 <u>高カルシウム血症</u> 、 <u>低カルシウム血症</u> 、 <u>高コレステロール血症</u> 、 <u>高ナトリウム血症</u> 、 <u>高トリグリセリド血症</u> 、 <u>高尿酸血症</u> 、 <u>血中リン増加</u> 、 <u>脂質異常症</u> 、 <u>低クロール血症</u> 、 <u>低リン酸血症</u> 、 <u>代謝性アシドーシス</u>	<u>高マグネシウム血症</u> 、 <u>総蛋白減少</u>	代謝及栄養障害	食欲減退 (15.4%)、 <u>高リパーゼ血症</u> 、 <u>高アミラーゼ血症</u>	<u>糖尿病</u> 、 <u>高血糖</u> 、 <u>低ナトリウム血症</u> 、 <u>脱水</u> 、 <u>高カリウム血症</u> 、 <u>低カリウム血症</u> 、 <u>低アルブミン血症</u> 、 <u>低カルシウム血症</u> 、 <u>低マグネシウム血症</u>	<u>高カルシウム血症</u> 、 <u>高コレステロール血症</u> 、 <u>高ナトリウム血症</u> 、 <u>高トリグリセリド血症</u> 、 <u>高尿酸血症</u> 、 <u>脂質異常症</u> 、 <u>低クロール血症</u> 、 <u>代謝性アシドーシス</u> 、 <u>低リン酸血症</u>	<u>高マグネシウム血症</u> 、 <u>総蛋白減少</u> 、 <u>血中リン増加</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
筋骨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、筋力低下	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	シェーグレン症候群、開口障害	筋骨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、リウマチ性多発筋痛、腱炎	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	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		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	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、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	頻尿、蛋白尿、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	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	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、口腔咽頭痛	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、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	肺出血、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	そう痒症（23.5%）、発疹（21.8%）、丘疹性発疹、皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、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、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（31.2%）、発疹（26.1%）、丘疹性発疹、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
血管障害		高血圧、低血圧	潮紅、ほてり、血管炎		血管障害		高血圧、低血圧、ほてり	潮紅	血管炎
(省略)					(省略)				

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
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 省略 (変更なし)</p> <p>14.1.2 本剤は日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回 240mg、360mg 又は 480mg 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>14.1.3~14.1.6 省略 (変更なし)</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意 省略 (変更なし)</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>17.1.1~17.1.9 省略 (変更なし)</p> <p>17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-27/CA209227 試験)</p> <p>化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,166 例 (日本人患者 143 例を含む。イピリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I 併用) *8 群 583 例、プラチナ製剤を含む化学療法群 583 例) を対象に、化学療法を対照として、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 PD-L1 発現率が 1%以上の患者 (N+I 併用群 396 例、化学療法群 397 例) における全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+I 併用群で 17.08 [14.95~20.07] カ月、化学療法群で 14.88 [12.71~16.72] カ月であり、N+I 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.79 [97.72%信頼区間: 0.65~0.96]、p=0.0066 [層別 log-rank 検定]、2019 年 7 月 2 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 391 例中 302 例 (77.2%) 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 73 例 (18.7%)、下痢 70 例 (17.9%)、そう痒症 62 例 (15.9%)、疲労 56 例 (14.3%)、甲状腺機能低下症 53 例 (13.6%)、食欲減退 53 例 (13.6%)、悪心 42 例 (10.7%) であった¹⁷⁾。 (グラフ省略)</p> <p>検定対象とされなかった PD-L1 発現率が 1%未満の患者 (N+I 併用群 187 例、化学療法群 186 例) における全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+I 併用群で 17.15 [12.85~22.05] カ月、化学療法群で 12.19 [9.17~14.32] カ月であり、ハザード比 0.62 [95%信頼区間: 0.48~0.78] であった (2019 年 7 月 2 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 185 例中 140 例 (75.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、下痢 28 例 (15.1%)、疲労 27 例 (14.6%)、発疹 25 例 (13.5%)、食欲減退 23 例 (12.4%)、無力症 21 例 (11.4%)、ALT 増加 21 例 (11.4%)、リパーゼ増加 21 例 (11.4%)、そう痒症 20 例 (10.8%)、AST 増加 20 例 (10.8%)、甲状腺機能低下症 19 例 (10.3%) であった¹⁷⁾。</p>	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 省略</p> <p>14.1.2 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 又は 480mg 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>14.1.3~14.1.6 省略</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意 省略</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>17.1.1~17.1.9 省略</p> <p>← 追加</p>

改訂後	改訂前
<p><u>*8：本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔^{注3)}で、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に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）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。</u></p> <p>化学療法未治療でPD-L1発現率が1%未満のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者363例（日本人患者54例を含む。プラチナ製剤を含む化学療法併用（N+C併用）*9群177例、プラチナ製剤を含む化学療法群186例）を対象に、化学療法を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象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5.55〔4.63～6.90〕ヵ月、化学療法群で4.70〔4.21～5.59〕ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73〔97.72%信頼区間：0.56～0.95〕、$p=0.0070$〔層別log-rank検定〕、2019年7月2日データカットオフ）。なお、本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である全生存期間（中央値〔95%信頼区間〕）は、N+C併用群で15.21〔12.29～19.78〕ヵ月、化学療法群で12.19〔9.17～14.32〕ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比0.78〔97.72%信頼区間：0.60～1.02〕、$p=0.0352$〔層別log-rank検定〕、2019年7月2日データカットオフ）。また、安全性評価対象172例中159例（92.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、貧血70例（40.7%）、悪心67例（39.0%）、疲労43例（25.0%）、好中球減少症41例（23.8%）、食欲減退39例（22.7%）、便秘38例（22.1%）、好中球数減少27例（15.7%）、嘔吐26例（15.1%）、発疹26例（15.1%）、血小板数減少21例（12.2%）、無力症18例（10.5%）であった¹⁷⁾。</p> <p>（グラフ省略）</p> <p><u>*9：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタピン1回1000若しくは1250mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又は本剤1回360mg、ゲムシタピン1回1000mg/m²、カルボプラチン1回AUC5（mg/mL・min）を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔で点滴静注した。ゲムシタピンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。</u></p> <p><u>非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、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週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びペメトレキセド1回500mg/m²を3週間間隔で点滴静注した。</u></p> <p><u>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</u></p>	<p>← 追加</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>隔をおいて投与を開始した。</p> <p>17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-77/CA2099LA 試験)</p> <p>化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 719 例 (日本人患者 50 例を含む。イピリムマブ (遺伝子組換え) 及びプラチナ製剤を含む化学療法併用 (N+I+C 併用) *10 群 361 例、プラチナ製剤を含む化学療法群 358 例) を対象に、化学療法を対照として、N+I+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全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+I+C 併用群で 14.13 [13.24~16.16] カ月、化学療法群で 10.74 [9.46~12.45] カ月であり、N+I+C 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.69 [96.71%信頼区間 : 0.55~0.87]、$p=0.0006$ [層別 log-rank 検定]、2019 年 10 月 3 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 358 例中 322 例 (89.9%) 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、悪心 94 例 (26.3%)、貧血 80 例 (22.3%)、下痢 73 例 (20.4%)、無力症 73 例 (20.4%)、そう痒症 66 例 (18.4%)、発疹 64 例 (17.9%)、疲労 59 例 (16.5%)、食欲減退 56 例 (15.6%)、甲状腺機能低下症 52 例 (14.5%)、嘔吐 47 例 (13.1%) であった¹⁸⁾。</p> <p>(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 200 mg/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。</p> <p>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。</p> <p>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>← 追加</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>17.1.12~17.1.20 省略（番号繰り下げ、データに変更なし、本文中の引用文献番号変更）</p> <p>注1) ~注2) 省略（変更なし）</p> <p>注3) <u>本剤の承認された切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」である。</u></p> <p>注4) 省略（番号繰り下げ）</p> <p>21. 承認条件</p> <p>21.1 省略（変更なし）</p> <p>〈根治切除不能な悪性黒色腫、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〉</p> <p>21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>23. 主要文献</p> <p>1) ~16) 省略（変更なし）</p> <p>17) <u>小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-27/CA209227）試験成績（社内資料）</u></p> <p>18) <u>小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-77/CA2099LA）試験成績（社内資料）</u></p> <p>19) ~29) 省略（番号繰り下げ）</p>	<p>17.1.10~17.1.18 省略</p> <p>注1) ~注2) 省略</p> <p>← 追加</p> <p>注3) 省略</p> <p>21. 承認条件</p> <p>21.1 省略</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〉</p> <p>21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>23. 主要文献</p> <p>1) ~16) 省略</p> <p>← 追加</p> <p>← 追加</p> <p>17) ~27) 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他の抗悪性腫瘍剤併用投与の用法及び用量の追加承認を2020年11月に取得しました。

＜臨床試験＞

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227試験、及びONO-4538-77/CA2099LA試験）

また、「オブジーボ®点滴静注120mg」製剤が2020年11月に薬価基準に収載されました。

＜「販売開始」改訂理由＞

2020年11月に、「オブジーボ®点滴静注120mg」製剤が薬価基準に収載されたため、販売開始年月を記載しました。

＜「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由＞

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

5.1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、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、適応患者の選択を適切に行う必要があるため改訂しました。

＜「6. 用法及び用量」改訂理由＞

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、他の抗悪性腫瘍剤併用投与にかかる用法及び用量の承認を取得したことから、新たに設定しました。

＜「7. 用法及び用量に関連する注意」改訂理由＞

7.5については、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、化学療法未治療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。

7.6については、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択する必要があるため設定しました。

＜「11. 副作用」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」改訂理由＞

・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、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（非小細胞肺癌及び腎細胞癌）

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）

＜「14. 適用上の注意」改訂理由＞

投与時に患者が曝露されるエンドトキシンの総量（本剤及び希釈液中）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、本剤を1回360mg投与する際の総液量上限も特定しました。また、本剤希釈時の総液量下限は、本剤の点滴静注時間を1時間以上としていた当時の設定であり、現行の用法・用量下にて設定する合理的な理由はないため、総液量下限に関する記載を削除しました。

＜「17. 臨床成績」改訂理由＞

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

17.1.10及び17.1.11については、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における用法及び用量の追加申請に用いた主要な試験成績（ONO-4538-27/CA209227試験、ONO-4538-77/CA2099LA試験）に関する情報を追記しました。

◀ 「21. 承認条件」改訂理由▶

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の承認条件に関して、同効能の使用成績調査（全例調査）の結果が厚生労働省に評価され、承認条件を満たすものと判断されたことから、当該条件に係る記載を添付文書から削除しました。

◀ 「23. 主要文献」改訂理由▶

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227試験、ONO-4538-77/CA2099LA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。