

— 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^(注)

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

2021年8月

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、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.302 (2021年9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8月改訂	2021年6月改訂
5. 効能又は効果に関連する注意 〈悪性黒色腫〉	5. 効能又は効果に関連する注意 〈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〉
5.1 省略 (改訂前の5.11を挿入: 参照先を[17.1.1-17.1.7参照]に変更)	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。[17.1.1-17.1.7、17.1.12-17.1.16、17.1.21参照]
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 5.2 省略 (番号繰り下げ: 参照先を[17.1.9-17.1.11参照]に変更)	〈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]

改訂後	改訂前
5.3 省略（改訂前の5.9を挿入） 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 5.4 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、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。 5.5 省略（改訂前の5.9を挿入） 5.6 省略（改訂前の5.11を挿入：参照先を[17.1.12-17.1.14参照]に変更） 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 5.7 省略（改訂前の5.11を挿入：参照先を[17.1.15、17.1.16参照]に変更） 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉 5.8 省略（番号繰り下げ） 5.9 省略（改訂前の5.9を挿入） 5.10 省略（改訂前の5.11を挿入：参照先を[17.1.17参照]に変更） 〈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〉 5.11 省略（番号繰り下げ） 5.12 省略（改訂前の5.9を挿入） 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 5.13 省略（改訂前の5.10を挿入） 〈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〉 5.14～5.15 省略（番号繰り下げ） 5.16 省略（番号繰り下げ：参照先を[17.1.21参照]に変更） 5.17 省略（改訂前の5.9を挿入） 〈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〉 5.18 省略（番号繰り下げ） 5.19 省略（改訂前の5.10を挿入） 5.20 省略（改訂前の5.11を挿入：参照先を[17.1.22参照]に変更）	〈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〉 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。 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 5.2 化学療法未治療の場合、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。 ← 追加 ← 追加 ← 追加 ← 追加 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉 5.3 省略 ← 追加 ← 追加 〈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〉 5.4 省略 ← 追加 〈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〉 5.10 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。 〈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〉 5.6～5.7 省略 5.8 省略 ← 追加 〈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 省略 ← 追加 ← 追加

改 訂 後	改 訂 前
6. 用法及び用量 〈悪性黒色腫〉 省略（変更なし） 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 省略（変更なし） 〈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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 <u>カボザンチニブと併用する場合は、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480mgを4週間間隔で点滴静注する。</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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 省略（変更なし） 〈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） 〈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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 省略（変更なし） 7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 省略（変更なし） 〈悪性黒色腫〉 7.2 省略（番号繰り上げ） 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 7.3～7.4 省略（番号繰り上げ） 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 7.5 省略（番号繰り下げ） 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 7.6 省略（改訂前の7.4を挿入） 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉 7.7 省略（改訂前の7.4を挿入）	6. 用法及び用量 〈悪性黒色腫〉 省略 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 省略 〈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週間間隔又は1回480mgを4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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 省略 〈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 〈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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 省略 7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 省略 〈悪性黒色腫〉 7.5 省略 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 7.6～7.7 省略 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 7.2 省略 〈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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 7.4 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。  追加

改 訂 後	改 訂 前
〈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〉 7.8 省略（改訂前の7.4を挿入） 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 7.9 省略（番号繰り下げ） 〈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〉 7.10 省略（改訂前の7.4を挿入） 11. 副作用 11.1 重大な副作用 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>6.6%</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] 11.1.2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%）、心筋炎（頻度不明、<u>0.2%</u>）、筋炎（0.1%未満、0.5%）、横紋筋融解症（頻度不明、0.1%未満） 省略（変更なし） 11.1.3 大腸炎（1.1%、<u>4.1%</u>）、小腸炎（0.1%未満、0.1%）、重度の下痢（0.8%、<u>3.8%</u>） 省略（変更なし） 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>0.4%</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] 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>2.0%</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。	← 追加 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 7.3 省略 ← 追加 11. 副作用 11.1 重大な副作用 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>6.7%</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] 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、0.5%）、横紋筋融解症（頻度不明、0.1%未満） 省略 11.1.3 大腸炎（1.1%、4.4%）、小腸炎（0.1%未満、0.1%）、重度の下痢（0.8%、<u>3.6%</u>） 省略 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%、0.5%）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] 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。

改 訂 後	改 訂 前
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>4.6%</u>）、肝炎（0.2%、<u>2.0%</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] 11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（6.8%、<u>15.2%</u>）、甲状腺機能亢進症（2.6%、<u>8.1%</u>）、甲状腺炎（0.8%、<u>1.8%</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] 11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎（0.4%、<u>2.8%</u>）、下垂体機能低下症（0.2%、<u>0.9%</u>）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、<u>0.2%</u>）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照] 11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー（1.2%、<u>8.4%</u>）、多発性ニューロパチー（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。 11.1.10 腎障害 腎不全（0.5%、<u>2.1%</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] 11.1.11～11.1.12 省略(変更なし) 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、0.1%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%）、多形紅斑（0.1%、<u>0.4%</u>）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。 11.1.14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症（0.1%未満、<u>0.4%</u>）、肺塞栓症（0.1%未満、<u>0.4%</u>）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。 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>4.9%</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] 11.1.16～11.1.17 省略（変更なし） 11.1.18 肺炎（0.3%、<u>0.9%</u>）	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%、3.8%）、肝炎（0.2%、1.9%）、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] 11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（6.8%、13.0%）、甲状腺機能亢進症（2.6%、8.0%）、甲状腺炎（0.8%、1.9%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照] 11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎（0.4%、3.1%）、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] 11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー（1.2%、9.0%）、多発性ニューロパチー（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。 11.1.10 腎障害 腎不全（0.5%、1.9%）、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] 11.1.11～11.1.12 省略 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、0.1%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。 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%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。 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%、5.1%）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] 11.1.16～11.1.17 省略 11.1.18 肺炎（0.3%、1.0%）

改 訂 後					改 訂 前				
11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用				
11.2.1 単独投与 省略 (変更なし)					11.2.1 単独投与 省略				
11.2.2 併用投与					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
(省略)					(省略)				
耳及び迷路障害			回 転 性 め ま い、難聴、 <u>耳鳴</u>	耳不快感	耳及び迷路障害			回 転 性 め ま い、難聴	耳不快感
(省略)					(省略)				
胃腸障害	下 痢 (<u>27.1</u>)、悪心 (<u>19.9</u>)、嘔吐、便秘、 <u>口内炎</u> 、 <u>腹痛</u>	消化不良、 <u>口内乾燥</u> 、 <u>胃食道逆流性疾患</u>	腹部膨満、腹部不快感、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、十二指腸潰瘍、消化管出血、 <u>歯肉出血</u> 、 <u>口腔内痛</u> 、 <u>舌痛</u> 、 <u>痔核</u>	胃潰瘍、流涎過多、口の感覚鈍麻	胃腸障害	下 痢 (<u>23.5</u>)、悪心 (<u>19.8</u>)、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、十二指腸潰瘍、消化管出血、 <u>歯肉出血</u>	胃潰瘍、流涎過多、口の感覚鈍麻
全身障害	疲 労 (<u>22.5</u>)、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 (<u>22.0</u>)、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)				
代謝及び栄養障害	食欲減退 (<u>16.7</u>)、高リパーゼ血症、高ミラーゼ血症	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、 <u>低リン酸血症</u> 、 <u>高カリウム血症</u>	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、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 (<u>16.2</u>)、高リパーゼ血症、高ミラーゼ血症	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

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、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、顎骨壊死	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	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
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、錯感覚、不眠症	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、不眠症	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	
(省略)					(省略)				
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害、口腔咽頭痛	肺出血、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、サーファクタントプロテイン増加	喉頭浮腫	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血	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、口腔咽頭痛、サーファクタントプロテイン増加	喉頭浮腫
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症(21.7%)、発疹(21.8%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚乾燥、手足症候群	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、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症	酒さ	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
血管障害	高血圧	低血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症		血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、低血圧	
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、瘻孔	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
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.13 省略（参照先番号変更） 17.1.14 <u>国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 試験）</u> 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 651 例（日本人患者 46 例を含む。カボザンチニブ併用（N+C 併用群）^{*16}群 323 例、スニチニブ群 328 例）を対象に、スニチニブを対照として、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]）の結果は、N+C 併用群で 16.59[12.45～24.94]ヵ月、スニチニブ群で 8.31[6.97～9.69]ヵ月であり、N+C 併用群はスニチニブ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.51 [95%信頼区間：0.41～0.64]、$p<0.0001$[層別 log-rank 検定]、2020 年 2 月 12 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 320 例中 309 例（96.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢 182 例（56.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 122 例（38.1%）、甲状腺機能低下症 107 例（33.4%）、高血圧 97 例（30.3%）、疲労 86 例（26.9%）、ALT 増加 80 例（25.0%）、AST 増加 75 例（23.4%）、味覚不全 69 例（21.6%）、悪心 68 例（21.3%）、食欲減退 65 例（20.3%）であった²²⁾。[5.6 参照]（グラフ省略） <u>*16：本剤 1 回 240mg を 2 週間間隔で点滴静注し、カボザンチニブ 40mg を 1 日 1 回経口投与した。</u> 17.1.15～17.1.22 省略（番号繰り下げ：参照先番号及び引用文献番号変更） 23. 主要文献 1) ～21) 省略（変更なし） 22) <u>小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-81/CA2099ER）試験成績（社内資料）</u> 23) ～32) 省略（番号繰り下げ）	17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.13 省略 ← 追加 17.1.14～17.1.21 省略 23. 主要文献 1) ～21) 省略 ← 追加 22) ～31) 省略

2. 改訂理由

腎細胞癌に対して、以下の試験結果より「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対する本剤とカボザンチニブ併用投与の用法及び用量の追加承認を2021年8月に取得しました。

＜臨床試験＞

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を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER試験）

＜「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由＞

複数の効能又は効果において共通する注意事項をまとめて記載していたところ、各効能又は効果に関連する注意を明確にする目的で個々に記載することとしました。

5.4については、ONO-4538-81/CA2099ER試験ではfavorableリスクを含めた全リスクの腎細胞癌患者に対して本剤とカボザンチニブ併用投与の有効性が検証されたことから、化学療法未治療患者に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の注意であることを明確にしました。

＜「6. 用法及び用量」改訂理由＞

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌において、カボザンチニブ併用投与に係る用法及び用量の追加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＞

複数の効能又は効果において共通する注意事項をまとめて記載していたところ、各効能又は効果における用法及び用量に関連する注意を明確にする目的で個々に記載することとしました。

＜「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＞

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、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）

カボザンチニブ併用投与：国際共同第Ⅲ相試験（腎細胞癌）

＜「17. 臨床成績」改訂理由＞

17.1.14については、本剤とカボザンチニブの併用投与の適正使用のために試験成績（ONO-4538-81/CA2099ER試験）に関する情報を追記しました。

＜「23. 主要文献」改訂理由＞

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER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。