

— 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[※]

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 11 月

製造販売



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「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能又は効果の変更、並びに本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に係る用法及び用量の承認、及び「食道癌における術後補助療法」の効能又は効果の承認を取得致しました。それに伴い、**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、9. 特定の背景を有する患者に関する注意、11.1 重大な副作用、11.2 その他の副作用、17. 臨床成績及び 23. 主要文献**を改訂致しました。さらに、**21. 承認条件**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. 305（2022 年 1 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11月改訂 4. 効能又は効果 ○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 ○治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○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 ○食道癌における術後補助療法	2021年9月改訂 4. 効能又は効果 ○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 ○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 ← 追加

改訂後	改訂前
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.10 省略（変更なし） 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 5.11～5.14 省略（番号繰り上げ） 5.15 省略（番号繰り上げ、参照先を「17.1.24参照」に変更） 5.16 省略（番号繰り上げ） 〈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〉 5.17 省略（番号繰り上げ） 5.18 省略（番号繰り上げ、参照先を「17.1.25参照」に変更） 〈食道癌における術後補助療法〉 5.19 <u>術前補助療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。</u> 5.20 <u>本剤の術前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> 5.21 <u>臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「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> <u>「17.1.26参照」</u> 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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 省略（変更なし） 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 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〉 省略（変更なし） 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉 省略（記載箇所変更） 〈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） 〈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、食道癌における術後補助療法〉 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>ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。</u>	5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.10 省略 〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 5.11 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。 5.12～5.15 省略 5.16 省略 5.17 省略 〈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 5.19 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。 5.20 省略 ← 追加 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〉 省略 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 省略 ← 移動 〈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〉 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。

改 訂 後	改 訂 前
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1～7.7 省略（変更なし） 〈<u>治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u>〉 7.8 <u>本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。</u> 7.9 <u>他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。</u> 7.10 <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS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、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。〔17.1.20参照〕</u> 7.11 <u>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選択すること。〔17.1.20、17.1.21参照〕</u> 7.12～7.13 省略（番号繰り下げ） 〈<u>食道癌における術後補助療法</u>〉 7.14 <u>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> 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.6 省略（変更なし） 9.7 小児等 〈<u>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、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、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、食道癌における術後補助療法</u>〉 省略（変更なし） 〈<u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</u>〉 省略（変更なし） 9.8 省略（変更なし） 11. 副作用 省略（変更なし） 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（3.4%、6.1%）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%未満）、心筋炎（0.1%未満、0.2%）、筋炎（0.1%未満、0.3%）、横紋筋融解症（頻度不明、0.1%未満） 省略（変更なし）	7. 用法及び用量に関連する注意 7.1～7.7 省略 〈<u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u>〉 ← 追加 7.8 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 7.9～7.10 省略 ← 追加 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.6 省略 9.7 小児等 〈<u>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、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>〉 省略 〈<u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</u>〉 省略 9.8 省略 11. 副作用 省略 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%、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〕 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、0.5%）、横紋筋融解症（頻度不明、0.1%未満） 省略

改 訂 後	改 訂 前
11.1.3 大腸炎 (1.1%、<u>3.4%</u>)、小腸炎 (0.1%未満、<u>0.2%</u>)、重度の下痢 (0.8%、<u>4.0%</u>) 省略 (変更なし) 11.1.4 1型糖尿病 省略 (変更なし) 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 (<u>0.1%未満</u>、2.0%) 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。 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、<u>0.1%未満</u>)、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>4.4%</u>)、肝炎 (<u>0.3%</u>、<u>1.7%</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 (<u>7.2%</u>、<u>13.3%</u>)、甲状腺機能亢進症 (<u>3.2%</u>、<u>6.7%</u>)、甲状腺炎 (<u>0.9%</u>、<u>1.4%</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>2.1%</u>)、下垂体機能低下症 (0.2%、<u>0.8%</u>)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症 (0.1%未満、<u>0.1%</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>20.6%</u>)、多発性ニューロパチー (0.1%未満、<u>0.4%</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。 11.1.10 腎障害 腎不全 (0.5%、<u>1.6%</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 副腎障害 副腎機能不全 (0.6%、<u>3.0%</u>) 等の副腎障害があらわれることがある。 [8.6参照] 11.1.12 脳炎 (0.1%未満、<u>0.2%</u>)	11.1.3 大腸炎 (1.1%、4.1%)、小腸炎 (0.1%未満、0.1%)、重度の下痢 (0.8%、3.8%) 省略 11.1.4 1型糖尿病 省略 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、2.0%) 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。 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%、4.6%)、肝炎 (0.2%、2.0%)、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%、15.2%)、甲状腺機能亢進症 (2.6%、8.1%)、甲状腺炎 (0.8%、1.8%) 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%、2.8%)、下垂体機能低下症 (0.2%、0.9%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症 (0.1%未満、0.2%) 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%、8.4%)、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%、2.1%)、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 副腎障害 副腎機能不全 (0.6%、3.8%) 等の副腎障害があらわれることがある。 [8.6参照] 11.1.12 脳炎 (0.1%未満、0.3%)

改 訂 後					改 訂 前				
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%未満）、類天疱瘡（0.1%未満、0.1%未満）、多形紅斑（0.1%、 <u>0.3%</u> ）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。					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%、0.4%）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 省略（変更なし）					11.1.14 静脈血栓塞栓症 省略				
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（ <u>3.1%</u> 、 <u>7.8%</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]					11.1.15 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%、4.9%）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]				
11.1.16～11.1.17 省略（変更なし）					11.1.16～11.1.17 省略				
11.1.18 肺炎（0.3%、<u>0.7%</u>）					11.1.18 肺炎（0.3%、0.9%）				
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					11.2.1 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
(省略)					(省略)				
全身障害	疲労（ <u>20.3%</u> ）、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、 <u>発熱、インフルエンザ様疾患</u>	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（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	
(省略)					(省略)				
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛	四肢痛、背部痛、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、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	

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
精神・ 神経系障 害		味覚異常、 浮動性め まい、頭痛	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、 <u>錯感</u> <u>覚</u>		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	
(省略)					(省略)				
皮膚 及び皮下 組織障 害	そう痒 症、発 疹	皮膚乾燥、 紅斑、ざ瘡 様皮膚炎、 丘疹性皮 疹、湿疹、 尋常性白 斑、脱毛症	蕁麻疹、中毒 性皮疹、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、 <u>皮膚炎</u> 、 <u>皮膚病変</u> 、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 疹、湿疹、 尋常性白 斑、脱毛 症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒 性皮疹、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	
血管 障害			潮紅、ほてり、 <u>高血圧</u> 、低血 圧、血管炎		血管 障害		高血圧	潮紅、ほてり、 低血圧、血管 炎	
(省略)					(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
血液 及びリン パ系障 害	好中球 減少症 (<u>20.2</u>)、 血小板 減少症 (<u>15.7</u>)、 貧血、 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、 <u>好中球</u> <u>増加症</u> 、ヘモ グロビン減 少、 <u>赤血球減</u> <u>少症</u>	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、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
(省略)					(省略)				
眼障 害		眼乾燥、 <u>流 涙増加</u>	霧視、ぶどう 膜炎、視力障 害、硝子体浮 遊物、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		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

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 (28.7%)、 悪 心 (26.6%)、 嘔吐、 便秘、 口 内 炎、腹 痛	消化不良、 口内乾燥	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、 歯肉出血、 口腔内痛、舌 痛、痔核、胃食 道逆流性疾患、 流涎過多、 口の感覚鈍麻	胃潰瘍	胃 腸 障害	下 痢 (27.1%)、 悪 心 (19.9%)、 嘔吐、 便秘、 口 内 炎、腹 痛	消化不良、 口内乾燥、 胃 食 道 逆 流性疾患	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、 歯肉出血、 口腔内痛、舌 痛、痔核	胃潰瘍、流 涎過多、口 の感覚鈍麻
全 身 障害	疲 労 (22.9%)、 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 渴、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 (22.5%)、 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 渴、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		肺感染	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、歯周炎、爪 感染、結膜炎	癰、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、帯 状疱疹、尿路 感染、膿疱性 皮疹、鼻咽頭 炎、歯周炎、爪 感染	癰、外耳炎、 中耳炎
代 謝 及 栄 養 障害	食欲減 退 (20.4%)、 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、低リン 酸血症、低 カルシウム血症	糖尿病、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 血症、低クロール 血症、代謝性アシ ドーシス、高 カリウム血症、 総蛋白減少	高マグネシ ウム血症、 血中リン増加	代 謝 及 栄 養 障害	食欲減 退 (16.7%)、 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、低リン 酸血症、高 カリウム血症	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、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

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、顎骨壊死、開口障害	シェーグレン症候群	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
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、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	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	
(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	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、口腔咽頭痛	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、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
皮膚及び皮下組織障害	発疹（18.9%）、そう痒症（18.1%）、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	酒さ	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、皮膚腫瘍、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症	酒さ
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧		血管障害	高血圧	低血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症	
(省略)					(省略)				
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.18 省略（変更なし） 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 17.1.19 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験） 省略（変更なし）					17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.18 省略 〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 17.1.19 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験） 省略				

改訂後					改訂前	
17.1.20 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験） 化学療法歴のない HER2 陰性* ²⁰ の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5cm 以内に位置する腺癌）患者等* ²¹ 1,581 例（日本人患者 109 例を含む。化学療法併用（N+C 併用）* ²² 群 789 例、化学療法群 792 例）を対象に、化学療法を対照として N+C 併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である CPS≧5 集団における無増悪生存期間及び CPS≧5 集団における全生存期間について、N+C 併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされた CPS≧1 集団及び ITT 集団における全生存期間についても、N+C 併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。（2020 年 5 月 27 日データカットオフ）。					← 追加	
	患者 集団	投与群	例 数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)	ハザード比	
PFS	CPS ≧5	N+C 併用群	473	7.69 [7.03～9.17]	0.68 [98%信頼区間: 0.56～0.81]	
		化学 療法群	482	6.05 [5.55～6.90]		
OS	CPS ≧5	N+C 併用群	473	14.39 [13.11～16.23]	0.71 [98.4%信頼区 間:0.59～0.86]	
		化学 療法群	482	11.10 [10.02～12.09]		
	CPS ≧1	N+C 併用群	641	13.96 [12.55～14.98]	0.77 [99.3%信頼区 間:0.64～0.92]	
		化学 療法群	655	11.33 [10.64～12.25]		
	ITT	N+C 併用群	789	13.83 [12.55～14.55]	0.80 [99.3%信頼区 間:0.68～0.94]	
		化学 療法群	792	11.56 [10.87～12.48]		
(グラフ省略)						
また、無増悪生存期間及び全生存期間について、 PD-L1 発現率（CPS）別に探索的に解析を行った 結果を以下に示す。						

改 訂 後					改 訂 前	
PD-L1 発現率	投与群	例数	無増悪生存期間 の中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)	ハザード比 [95%信頼区間]	← 追加	
CPS<1	N+C 併用群	140	8.67 [6.93~9.69]	0.93 [0.69~1.26]		
	化学療法群	125	8.11 [6.87~9.82]			
1≦CPS <5	N+C 併用群	168	7.16 [6.83~8.38]	0.93 [0.73~1.20]		
	化学療法群	173	8.15 [7.03~9.07]			
CPS≧5	N+C 併用群	473	7.69 [7.03~9.17]	0.69 [0.59~0.80]		
	化学療法群	482	6.05 [5.55~6.90]			
PD-L1 発現率	投与群	例数	全生存期間 の中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)	ハザード比 [95%信頼区間]		
CPS<1	N+C 併用群	140	13.08 [9.82~16.66]	0.92 [0.70~1.23]		
	化学療法群	125	12.48 [10.12~13.83]			
1≦CPS <5	N+C 併用群	168	12.29 [9.63~14.26]	0.97 [0.76~1.24]		
	化学療法群	173	11.99 [10.87~13.90]			
CPS≧5	N+C 併用群	473	14.39 [13.11~16.23]	0.70 [0.60~0.81]		
	化学療法群	482	11.10 [10.02~12.09]			
<u>*20：HER2 判定不能又は未測定 of 患者は組入れ可能とされた。</u> <u>*21：食道に腫瘍の中心がある腺癌 of 患者も組み入れ可能とされた。</u> <u>*22：本剤 1 回 360mg 及びオキサリプラチン 1 回 130mg/m² (体表面積) を 3 週間間隔で点滴静注し、カペシタビン 1,000mg/m² (体表面積) を 1 日 2 回、2 週間経口投与後に 1 週間休薬、又は本剤 1 回 240mg、オキサリプラチン 1 回 85mg/m² (体表面積)、ホリナートカルシウム 1 回 400mg/m² (体表面積) 及びフルオロウラシル 1 回 400mg/m² (体表面積) を 2 週間間隔で点滴静注し、フルオロウラシル 2,400mg/m² (体表面積) を 2 日間かけて静脈内持続投与後に 12 日間休薬した。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 分以上の間隔を置いて投与を開始した。</u>						
<u>安全性評価対象 782 例中 738 例 (94.4%) 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、悪心 323 例 (41.3%)、下痢 253 例</u>						

改訂後	改訂前
(32.4%)、末梢性ニューロパチー 221 例 (28.3%)、貧血 203 例 (26.0%)、疲労 202 例 (25.8%)、嘔吐 195 例 (24.9%)、好中球減少症 191 例 (24.4%)、好中球数減少 158 例 (20.2%)、血小板減少症 157 例 (20.1%)、食欲減退 157 例 (20.1%) であった²⁸⁾。〔7.10、7.11 参照〕 17.1.21 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ONO-4538-37 試験) 化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌 (腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5 cm 以内に位置する腺癌) 患者 724 例 (日本人患者 395 例を含む。本剤と化学療法との併用 (N+C 併用)^{*23} 群 362 例、プラセボと化学療法との併用 (P+C 併用) 群 362 例) を対象に、P+C 併用を対照として N+C 併用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 10.45 [8.44~14.75] カ月、P+C 併用群で 8.34 [6.97~9.40] カ月であり、N+C 併用群は P+C 併用群に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.68 [98.51%信頼区間: 0.51~0.90]、p=0.0007 [層別 log-rank 検定]、2018 年 10 月 31 日データカットオフ)。また、もう一つの主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+C 併用群で 17.45 [15.67~20.83] カ月、P+C 併用群で 17.15 [15.18~19.65] カ月であり、N+C 併用群は P+C 併用群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 0.90 [95%信頼区間: 0.75~1.08]、p=0.257 [層別 log-rank 検定]、2020 年 1 月 31 日データカットオフ)。安全性評価対象 359 例中 351 例 (97.8%) 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、末梢性感覚ニューロパチー 201 例 (56.0%)、食欲減退 187 例 (52.1%)、悪心 181 例 (50.4%)、好中球数減少 157 例 (43.7%)、血小板数減少 144 例 (40.1%)、下痢 125 例 (34.8%)、白血球数減少 77 例 (21.4%)、嘔吐 72 例 (20.1%)、疲労 72 例 (20.1%) であった²⁹⁾。〔7.11 参照〕 (グラフ省略) ^{*23}: 本剤 1 回 360mg 及びオキサリプラチン 1 回 130mg/m² (体表面積) を 3 週間間隔で点滴静注し、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 40mg/m² (体表面積) 又はカペシタビン 1,000mg/m² (体表面積) を 1 日 2 回、2 週間経口投与し、1 週間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、オキサリプラチン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。 17.1.22~17.1.25 省略 (番号繰り下げ: 参照先番号及び引用文献番号変更)	← 追加 17.1.20~17.1.23 省略

改 訂 後	改 訂 前
〈食道癌における術後補助療法〉 17.1.26 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577 試験） 術前化学放射線療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった*27 食道癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌又は扁平上皮癌）の術後患者794例（日本人患者63例を含む。本剤群532例、プラセボ群262例）を対象に、プラセボを対照として本剤240mgを2週間間隔で8回点滴静注した後、480mgを4週間間隔で点滴静注^{注7）}（最長12ヵ月間）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病生存期間（中央値〔95%信頼区間〕）は、本剤群で22.41〔16.62～34.00〕ヵ月、プラセボ群で11.04〔8.34～14.32〕ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.69〔96.4%信頼区間：0.56～0.86〕、p=0.0003〔層別log-rank検定〕、2020年5月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象532例中376例（70.7%）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、疲労90例（16.9%）、下痢88例（16.5%）、そう痒症53例（10.0%）であった^{35）}。〔5.21 参照〕 （グラフ省略） *27：術後の病理組織学的検査で American Joint Committee on Cancer（AJCC）病期分類（第7版）に基づく ypT1 以上又は ypN1 以上であることと定義された。 注1）～注6） 省略（変更なし） 注7）本剤の承認された食道癌における術後補助療法の用法及び用量は「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480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。」である。 21. 承認条件 21.1 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〉 21.2 省略（変更なし） 23. 主要文献 1）～27） 省略（変更なし） 28）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-44/CA209649）試験成績（社内資料） 29）小野薬品工業：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相（ONO-4538-37）試験成績（社内資料） 30）～34） 省略（番号繰り下げ） 35）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-43/CA209577）試験成績（社内資料） 36）省略（番号繰り下げ）	← 追加 注1）～注6） 省略 ← 追加 21. 承認条件 21.1 省略 〈根治切除不能な悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 21.2 省略 23. 主要文献 1）～27） 省略 ← 追加 28）～32） 省略 ← 追加 33） 省略

2. 改訂理由

以下の試験結果より、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能又は効果の変更、並びに本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に係る用法及び用量の承認、及び「食道癌における術後補助療法」の効能又は効果の承認を2021年11月に取得しました。

＜臨床試験＞

「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」：

- 化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者等を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）
- 化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37試験）

「食道癌における術後補助療法」：

- 術前化学放射線療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった食道癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌又は扁平上皮癌）の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577試験）

＜「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由＞

5.19については、食道癌における術後補助療法の場合、術前化学放射線療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められた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ため設定しました。

5.20については、食道癌において本剤による術前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。

5.21については、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴やpCRの定義について「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定しました。

＜「6. 用法及び用量」改訂理由＞

治癒切除不能な進行・再発の胃癌において、他の抗悪性腫瘍剤との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、及び食道癌における術後補助療法の効能又は効果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＞

7.8については、治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤単独投与の一次治療及び二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。

7.9については、治癒切除不能な進行・再発の胃癌において本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、HER2陽性の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ため設定しました。

7.10については、治癒切除不能な進行・再発の胃癌において本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、本剤の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されていることから、CPSについて「臨床成績」の項の内容を熟知し、慎重に判断する必要があるため設定しました。

7.11については、治癒切除不能な進行・再発の胃癌において、フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤以外の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用投与したときの有効性及び安全性は確立していないことから、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、「臨床成績」の項の内容を熟知し選択する必要があるため設定しました。

7.14については、食道癌における術後補助療法の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用についての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。

＜「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」改訂理由＞

治癒切除不能な進行・再発の胃癌及び食道癌における術後補助療法では小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定しました。

＜「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」改訂理由＞

本剤単独投与並びに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。

単独投与：国内第Ⅰ相試験（古典的ホジキンリンパ腫）、国内第Ⅱ相試験（悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫及び悪性胸膜中皮腫）、海外第Ⅱ相試験（古典的ホジキンリンパ腫及び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）、及び国際共同第Ⅲ相試験（悪性黒色腫、腎細胞癌、頭頸部癌、胃癌及び食道癌）

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Ⅱ／Ⅲ相試験（胃癌）及び国際共同第Ⅲ相試験（非小細胞肺癌及び胃癌）

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》

17.1.20及び17.1.21については、治癒切除不能な進行・再発の胃癌における本剤と他の抗悪性腫瘍剤併用投与の適正使用のため、試験成績（ONO-4538-44/CA209649試験及びONO-4538-37試験）に関する情報を追記しました。

17.1.26については、食道癌における術後補助療法の適正使用のため、試験成績（ONO-4538-43/CA209577試験）に関する情報を追記しました。

《「21. 承認条件」改訂理由》

根治切除不能な悪性黒色腫の使用成績調査の結果が厚生労働省に評価され、当該全例調査に係る承認条件が解除されたことから、当該条件に係る記載を削除しました。

《「23. 主要文献」改訂理由》

化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、食道胃接合部癌患者等を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）、化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（ONO-4538-37試験）、並びに術前化学放射線療法によりpCRが認められなかった食道癌又は食道胃接合部癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577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。