

— 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

2017年9月

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

《OPDIVO[®]》

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

〔製造販売〕

小野薬品工業株式会社

〔プロモーション提携〕

Bristol-Myers スクイブ株式会社

電話：0120-080-340

(オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

受付時間 9:00~17:00

(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・再発の胃癌に関する効能・効果の追加承認に伴い、【効能・効果】、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉、【用法・用量】、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、【使用上の注意】、【臨床成績】及び【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PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

(<http://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/>)に掲載されます。

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. 264 (2017年11月発行予定)にも掲載されます。

1. 改訂内容 (下線部分改訂、点下線部分記載箇所移動)

改訂後	改訂前
<p>2017年9月改訂</p> <p style="text-align: center;">【効能・効果】</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 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</p> <p style="text-align: center;">〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 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おける本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する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。</p> <p>(3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない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。</p> <p>(4) <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、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。</u></p> <p>(5) <u>本剤の術後補助化学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>(6) <u>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。</u></p>	<p>2017年7月改訂</p> <p style="text-align: center;">【効能・効果】</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 style="text-align: center;">〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 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おける本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する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。</p> <p>(3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない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。</p> <p>(4) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(5) 「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>

次頁へ続く

改訂後	改訂前
<p style="text-align: center;">〔用法・用量〕</p> <p>1. 根治切除不能な悪性黒色腫 省略（変更なし）</p> <p>2. 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、<u>がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌</u> 省略（変更なし）</p> <p style="text-align: center;">〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 省略（変更なし） (2) 省略（変更なし） 1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg又は2mg/kgとなるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌及び胃癌では1回投与量として3mg/kgとなるように必要量を抜き取る。 2) 省略（変更なし） (3) 省略（変更なし） (4) 省略（変更なし）</p>	<p style="text-align: center;">〔用法・用量〕</p> <p>1. 根治切除不能な悪性黒色腫 省略</p> <p>2. 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 省略</p> <p style="text-align: center;">〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 省略 (2) 省略 1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg又は2mg/kgとなるように、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では1回投与量として3mg/kgとなるように必要量を抜き取る。 2) 省略 (3) 省略 (4) 省略</p>
<p style="text-align: center;">〔使用上の注意〕</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 省略（変更なし） (2) 省略（変更なし） (3) <u>臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕</u></p> <p>2. 重要な基本的注意 (1) 省略（変更なし） (2) 省略（変更なし） (3) 省略（変更なし） (4) <u>アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含む Infusion reaction</u> があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>4. 副作用 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 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〉 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（変更なし） 〈<u>がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌</u>〉 <u>国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験）の安全性評価対象330例（日本人152例含む）中、141例（42.7％）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（5％以上）はそう痒症30例（9.1％）、下痢23例（7.0％）、発疹19例（5.8％）及び疲労18例（5.5％）であった。（承認時）</u></p>	<p style="text-align: center;">〔使用上の注意〕</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 省略 (2) 省略 ⇐ 追加</p> <p>2. 重要な基本的注意 (1) 省略 (2) 省略 (3) 省略 (4) <u>Infusion reaction</u> として、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>4. 副作用 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 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 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉 省略 ⇐ 追加</p>

次頁へ続く

改訂後	改訂前
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.6%）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>2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 省略（変更なし）</p> <p>3) 大腸炎、重度の下痢 大腸炎（0.9%）、重度の下痢（0.7%）があらわれることがあるので、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>4) 1型糖尿病 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.3%）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>5) 免疫性血小板減少性紫斑病 省略（変更なし）</p> <p>6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 AST（GOT）増加、ALT（GPT）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%）、肝炎（0.2%）、硬化性胆管炎（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> <p>7) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（5.6%）、甲状腺機能亢進症（1.2%）、甲状腺炎（0.8%）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>8) 神経障害 省略（変更なし）</p> <p>9) 腎障害 腎不全（0.4%）、尿細管間質性腎炎（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>10) 副腎障害 副腎機能不全（0.8%）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>11) 脳炎 省略（変更なし）</p> <p>12) 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明*）、多形紅斑（0.3%）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>13) 静脈血栓塞栓症 省略（変更なし）</p> <p>14) 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（2.7%）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。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（4.2%）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>2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 省略</p> <p>3) 大腸炎、重度の下痢 大腸炎（1.1%）、重度の下痢（0.7%）があらわれることがあるので、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>4) 1型糖尿病 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（頻度不明*）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>5) 免疫性血小板減少性紫斑病 省略</p> <p>6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 AST（GOT）増加、ALT（GPT）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（1.0%）、肝炎（0.1%）、硬化性胆管炎（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> <p>7) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（6.6%）、甲状腺機能亢進症（1.4%）、甲状腺炎（1.0%）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>8) 神経障害 省略</p> <p>9) 腎障害 腎不全（0.6%）、尿細管間質性腎炎（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>10) 副腎障害 副腎機能不全（1.1%）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>11) 脳炎 省略</p> <p>12) 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明*）、多形紅斑（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>13) 静脈血栓塞栓症 省略</p> <p>14) Infusion reaction 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（3.5%）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。</p>

次頁へ続く

改訂後					改訂前				
(2) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。					(2) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。				
	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	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、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	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、白血球数増加、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、心電図QT延長	不整脈、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
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴		耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害			下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性、リパーゼ増加		内分泌障害			下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性、リパーゼ増加	
眼障害			ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、眼乾燥、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群	眼障害			ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、眼乾燥	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、痔炎、口感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、消化不良、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	胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、痔炎、口感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、消化不良、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	十二指腸潰瘍
全身障害	疲労、発熱	倦怠感、無力症、悪寒、末梢性浮腫、粘膜の炎症	口渇、浮腫、顔面浮腫、注射部位反応、末梢腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、インフルエンザ様疾患、胸痛		全身障害	疲労、発熱	倦怠感、無力症、悪寒、末梢性浮腫、粘膜の炎症	口渇、浮腫、顔面浮腫、注射部位反応、末梢腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性	リウマチ因子濃度増加	免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、アナフィラキシー反応	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染	癆、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染		感染症		肺感染	癆、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高アミラーゼ血症	高マグネシウム血症、代謝性アシドーシス、総蛋白減少	代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、低カリウム血症、高尿酸血症	高マグネシウム血症、代謝性アシドーシス、総蛋白減少

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		筋肉痛、関節痛	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、四肢痛、筋痙攣、シェーグレン症候群、頸部痛	関節硬直	筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋肉痛、筋痙攣、関節痛	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	関節硬直
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		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	
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		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	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		発声障害、呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫		呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	発声障害、呼吸困難	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫	
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	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、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、皮膚炎、白斑	尋常性白斑、酒さ	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	白斑、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹	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、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、皮膚腫瘍	尋常性白斑、酒さ
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎		血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧	血管炎
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	その他		血中CK (CPK) 増加、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	組織球性壊死性リンパ節炎

※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-02、05、06、08及び15試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141及びONO-4538-12試験)の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。

【臨床成績】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

(1) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02試験)⁴⁾
省略(変更なし)

(2) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08試験)⁵⁾
省略(変更なし)

(3) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209066試験)⁶⁾
省略(変更なし)

(4) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209037試験)^{7,8)}
省略(変更なし)

**2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
(扁平上皮癌)**

(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05試験)⁹⁾
省略(変更なし)

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209017試験)¹⁰⁾
省略(変更なし)

【臨床成績】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

(1) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02試験)⁴⁾
省略

(2) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08試験)⁵⁾
省略

(3) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209066試験)⁶⁾
省略

(4) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209037試験)^{7,8)}
省略

**2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
(扁平上皮癌)**

(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05試験)⁹⁾
省略

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209017試験)¹⁰⁾
省略

改訂後	改訂前
<p>〈非扁平上皮癌〉</p> <p>(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) ¹¹⁾ 省略 (変更なし)</p> <p>(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) ¹²⁾ 省略 (変更なし)</p> <p>3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/ CA209025試験) 省略 (変更なし)</p> <p>4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</p> <p>(1) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験) ¹⁴⁾ 省略 (変更なし)</p> <p>(2) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CA209205 試験) ¹⁵⁾ 省略 (変更なし)</p> <p>5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/ CA209141 試験) ¹⁶⁾ 省略 (変更なし)</p> <p>6. がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌 胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12試験) ¹⁷⁾ <u>2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に応又は不耐の治療切除不能な進行・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493例 (日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例) を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kg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5.26 [4.60~6.37] ヶ月、プラセボ群で4.14 [3.42~4.86] ヶ月であり、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0.63 [95%信頼区間: 0.51~0.78]、$p < 0.0001$ [層別log-rank検定]、2016年8月13日データカットオフ)。</u></p> <p style="text-align: center;">【主要文献】</p> <p>17) 小野薬品工業: 国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-12) 試験成績 (社内資料)</p> <p>18) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2 : 846, 2014</p>	<p>〈非扁平上皮癌〉</p> <p>(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) ¹¹⁾ 省略</p> <p>(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) ¹²⁾ 省略</p> <p>3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/ CA209025試験) 省略</p> <p>4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</p> <p>(1) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験) ¹⁴⁾ 省略</p> <p>(2) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CA209205 試験) ¹⁵⁾ 省略</p> <p>5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/ CA209141 試験) ¹⁶⁾ 省略</p> <p>↳ 追加</p> <p style="text-align: center;">【主要文献】</p> <p>↳ 追加</p> <p>17) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., 2 : 846, 2014</p>

2. 改訂理由

がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌を対象とした臨床試験について、小野薬品工業株式会社及びブリストル・マイヤーズ スクイブ社による国際共同第Ⅲ相試験を実施し、3mg/kgの2週間間隔反復静脈内投与による有効性、安全性及び忍容性を確認しました。その結果、2017年9月に「がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果の承認を追加取得しました。また、併せて「臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者」への注意喚起として慎重投与への追記等、一部添付文書を改訂しました。

《効能・効果に関連する使用上の注意》改訂理由》

(4)については、「胃癌」において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ことに注意する必要があるため、追記しました。
(6)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、「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、」を追記しました。

《用法・用量に関連する使用上の注意》改訂理由》

臨床試験における本剤の調製方法及び点滴時間を参考に設定しています。「非小細胞肺癌」、「腎細胞癌」、「古典的ホジキンリンパ腫」、「頭頸部癌」及び「胃癌」では、「悪性黒色腫」と用法・用量が異なることに注意する必要があるため、「胃癌」を追記しました。

《【使用上の注意】改訂理由》

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

国内外において臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者に本剤が使用され、重篤な移植臓器拒絶反応及び移植片対宿主病の副作用が報告されています。これらの既往歴を有している患者に本剤を使用する場合には、慎重に投与する必要があると判断し、「臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕」を追記しました。なお、次頁に、論文公表されている症例経過等の要旨を一部記載しておりますので、ご参照下さい。

2. 重要な基本的注意

(4)については、Infusion reaction とアナフィラキシーの判別が難しい症例が報告されており、Infusion reaction にアナフィラキシーを含めて注意喚起することとしたため、「アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含む Infusion reaction」と記載整備を行いました。

4. 副作用

・副作用の概要

従来の情報に加えて、胃癌患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験の情報を追記しました。

（1）重大な副作用、（2）その他の副作用

悪性黒色腫患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験、非小細胞肺癌患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験、腎細胞癌患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験、古典的ホジキンリンパ腫患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験及び頭頸部癌患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験に加えて、胃癌患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験において報告された副作用（臨床検査値の異常を含む）を合算して記載しました。また、国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験以外の臨床試験、自発報告、海外で報告された副作用を頻度不明として記載しました。

（1）重大な副作用

14) Infusion reaction

Infusion reaction とアナフィラキシーの判別が難しい症例が報告されているため、Infusion reaction にアナフィラキシーを含めて注意喚起することとしました。また、アナフィラキシーをInfusion reaction に含めたことにより頻度を変更し、その他の副作用からアナフィラキシー反応を削除しました。

《【臨床成績】改訂理由》

6. がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌

胃癌患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験に関する情報を追記しました。

《【主要文献】改訂理由》

胃癌患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験に関する書誌事項を追記しました。

なお、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が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。

〔症例経過等の論文紹介（一部記載）〕

1. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review.

Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al.; *Am J Nephrol.* 2017;45:160-169

【要旨】

Medline 検索、初回臨床試験の主要なデータ及び FDA 有害事象報告システムデータベースから免疫チェックポイント阻害薬による腎における有害事象を特定した。各薬剤における主な有害事象として、イピリムマブでは、急性間質性腎炎、ポドサイト障害、低ナトリウム血症、ニボルマブ及びペムブロリズマブでは、急性間質性腎炎が認められた。これら腎障害の発現時期は、PD-1 阻害薬の方が CTLA-4 阻害薬よりも遅く、それぞれ投与 3-10 ヶ月後、2-3 ヶ月後であった。また、腎移植拒絶反応に関して、PD-1 阻害薬は、CTLA-4 阻害薬に比べて拒絶反応を起こしやすく、特に CTLA-4 阻害薬投与後に PD-1 阻害薬が投与された症例で起こしやすい傾向を示した。その考察として、腎尿管細胞における PD-1 経路は、制御性 T 細胞 (Treg) のマスター転写因子である Foxp3 の誘導に関わっており、末梢の免疫寛容に関与し、移植片の定着に重要な役割を果たすことが記載されている。なお、著者らは、最近の知見において、移植歴を有する患者への PD-1 阻害薬投与に際しては、ステロイド及びシロリムスの予防投与が拒絶反応を防ぐ新たな治療選択肢であると述べている。

2. Antitumor activity of nivolumab on hemodialysis after renal allograft rejection.

Ong M, Ibrahim AM, Bourassa-Blanchette S, et al.; *J Immunother Cancer.* 2016 ;4:64.

【要旨】

腎移植 10 年後に BRAF 野生型の肺転移性悪性黒色腫を発症した I 型糖尿病及び高血圧症を合併する 63 歳の女性にニボルマブ (本剤) を投与した症例経過を示す。本症例では、腎移植前後に免疫抑制剤 (バシリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン、タクロリムス) が投与されていたが、本剤投与前にプレドニゾロンを除く免疫抑制剤の使用を中止した。本剤投与 (1 回、324mg) 8 日目に急性腎同種移植片拒絶反応及び腎不全 (クレアチニン値: 577 μ mol/L) 等を呈した。本剤は中止され、ステロイドパルス療法が行われた。移植腎の機能は回復しなかったが、血液透析開始後、臨床症状は完全に回復した。その後、無治療であったが臨床的な悪性黒色腫の進行が認められ、血液透析中にニボルマブの再投与が必要となった。結果的に、悪性黒色腫の臨床及画像上の奏効が持続した。

3. Cardiac allograft rejection as a complication of PD-1 checkpoint blockade for cancer immunotherapy: a case report.

Owonikoko TK, Kumar M, Yang S, et al.; *Cancer Immunol Immunother.* 2017 ;66:45-50.

【要旨】

ニボルマブ (本剤) 投与時より 19 年前に、家族性拡張型心筋症のため心移植された 49 歳の白人男性の症例経過を示す。患者は、心移植 16 年後に皮膚扁平上皮がんと診断され、その 2 年後に腋窩リンパ節及び肺転移が確認された。局所放射線療法及び化学療法は奏効せず、本剤による治療が行われた。本剤投与 (用法用量不明) 5 日後、労作性呼吸困難、尿量減少や全身性の腫れを認め、心原性ショックにより入院となった。治療として、ドブタミン、ステロイドパルス療法、シロリムス及びタクロリムスが投与され、心機能は改善し、約 10 日後に退院した。その後、患者は本剤の投与中止後 7 ヶ月間生存した。なお、患者の心内膜心筋生検の所見では、CD3+、CD8+及び CD4+細胞を主とする浸潤リンパ球を伴う中等度の急性びまん性細胞性拒絶反応が認められた。※「皮膚扁平上皮がん」への適応は未承認です。

4. Corneal graft rejection in a patient treated with nivolumab for primary lung cancer.

Le Fournis S, Gohier P, Urban T, et al.; *Lung Cancer.* 2016 ;102:28-29.

【要旨】

左眼滴状角膜のため、ニボルマブ (本剤) 投与の 7 ヶ月前に角膜移植された 58 歳女性の症例経過を示す。切除不能な肺扁平上皮がんに対して本剤が投与 (1 回、3mg/kg を 2 週間間隔) され、本剤 5 回投与後の CT 検査所見では、良好な治療効果が得られ、安全性にも問題はなかった。本剤 9 回投与後、流涙、結膜紅斑を伴う左眼視力低下を認めた。眼科検査では、びまん性結膜炎、びまん性表在性角膜炎及び移植角膜浮腫を認め、典型的な角膜移植片拒絶反応の所見を呈した。なお、血液検査は正常であった。治療として、本剤を中止し、ステロイドパルス療法、経口ステロイド及び結膜下ステロイド投与が行われたが、移植角膜の機能は失われた。著者らは、拒絶反応に対する治療が遅すぎたと指摘している。

5. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma.

Herbaux C, Gauthier J, Brice P et al.; *Blood.* 2017 ;129:2471-2478.

【要旨】

再発または治療抵抗性ホジキンリンパ腫では同種造血幹細胞移植が適応になる。本文献では同種造血幹細胞移植後にホジキンリンパ腫を再発した 20 症例においてニボルマブ (本剤) を投与した際の有効性及び忍容性をレトロスペクティブに解析した。20 例中 10 例が GVHD の既往歴を有していた。本剤投与 (1 回、3mg/kg を 2 週間間隔) 後に急性 GVHD を発現した 6 例 (30%) は、いずれも急性 GVHD の既往歴を有しており、本剤投与 1 週間以内に発現した。また、この 6 例の同種造血幹細胞移植から本剤投与までの期間は、GVHD を発現しなかった患者に比べ短期間であった (中央値: 8.5 ヶ月 vs. 28.5 ヶ月)。GVHD に対する治療としては、全身性ステロイド (2mg/kg) を使用し、24~48 時間以内に症状の改善を認めない場合 (ステロイド抵抗性)、免疫抑制剤の追加が推奨された。なお、この 6 例のうち 2 例は急性 GVHD により死亡したが、2 例はステロイド治療のみで改善、残り 2 例は免疫抑制剤の追加が必要な症例であった。有効性について、この 6 例のうち、3 例において本剤 1 回投与のみで有効性が維持されたことから、免疫抑制剤による有効性への影響はなかったと報告された。最後に、著者らは、本剤投与中の慎重な安全性モニタリングに加え、移植担当チームとの連携が重要であると述べている。