

— 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

2022年5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「根治切除不能な進行・再発の食道癌」の効能又は効果の変更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. 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.309 (2022年7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
2022年5月改訂	2022年3月改訂
4. 効能又は効果	4. 効能又は効果
○悪性黒色腫	○悪性黒色腫
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	○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	○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	○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	○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	○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
○根治切除不能な進行・再発の食道癌	○ 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	○食道癌における術後補助療法
○原発不明癌	○原発不明癌
○尿路上皮癌における術後補助療法	○尿路上皮癌における術後補助療法

改 訂 後	改 訂 前
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5. 1～5. 16 省略（変更なし） 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉</p> <p>5. 17 「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。[17.1.25、17.1.26参照]</p> <p>5. 18～5. 26 省略（番号繰り上げ：参照先番号変更）</p> <p>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、原発不明癌〉 省略（変更なし） 〈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） 〈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。 <u>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、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。</u> 〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉 省略（変更なし）</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7. 1～7. 12 省略（変更なし） 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉</p> <p>7. 13 <u>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。</u></p> <p>7. 14 <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（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPS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、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.26参照]</u></p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5. 1～5. 16 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〉</p> <p>5. 17 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>5. 18 「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。[17.1.25参照]</p> <p>5. 19～5. 27 省略</p> <p>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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 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、原発不明癌〉 省略 〈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 〈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。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。</p> <p>〈尿路上皮癌における術後補助療法〉 省略</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7. 1～7. 12 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〉</p> <p>← 追加</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>7.15 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た上で、選択すること。[17.1.26参照]</p>	<p>7.13 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>7.16～7.18 省略（番号繰り下げ）</p>	<p>7.14～7.16 省略</p>
<p>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）</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.6 省略</p>
<p>9.7 小児等 〈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、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、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法〉 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>9.7 小児等 〈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、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法〉 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
<p>〈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）</p>	<p>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 省略</p>
<p>9.8 省略（変更なし）</p>	<p>9.8 省略</p>
<p>11. 副作用 省略（変更なし）</p>	<p>11. 副作用 省略</p>
<p>11.1 重大な副作用</p>	<p>11.1 重大な副作用</p>
<p>11.1.1 間質性肺疾患</p>	<p>11.1.1 間質性肺疾患</p>
<p>肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.6%、<u>6.2%</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>肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.6%、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]</p>
<p>11.1.2 省略（変更なし）</p>	<p>11.1.2 省略</p>
<p>11.1.3 大腸炎（1.2%、<u>3.2%</u>）、小腸炎（0.1%未満、0.2%）、重度の下痢（0.8%、<u>3.6%</u>） 省略（変更なし）</p>	<p>11.1.3 大腸炎（1.2%、3.4%）、小腸炎（0.1%未満、0.2%）、重度の下痢（0.8%、4.0%） 省略</p>
<p>11.1.4 1型糖尿病</p>	<p>11.1.4 1型糖尿病</p>
<p>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>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</p>	<p>11.1.5 重篤な血液障害</p>
<p>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（0.1%未満、<u>1.8%</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]</p>	<p>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（0.1%未満、<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]</p>
<p>注1) 発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。</p>	<p>注1) 発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。</p>

改 訂 後	改 訂 前
<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（0.1%未満、0.1%未満）、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（0.9%、<u>4.3%</u>）、肝炎（0.3%、<u>1.6%</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（7.6%、<u>12.8%</u>）、甲状腺機能亢進症（3.8%、<u>6.4%</u>）、甲状腺炎（0.9%、1.4%）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（0.3%、<u>2.0%</u>）、下垂体機能低下症（0.2%、<u>1.0%</u>）、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（1.3%、<u>18.8%</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（0.6%、<u>2.0%</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>3.1%</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、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（0.2%、<u>0.4%</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 省略（変更なし）</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（3.2%、<u>7.0%</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>11.1.6 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（0.1%未満、0.1%未満）、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（0.9%、4.4%）、肝炎（0.3%、1.7%）、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（7.6%、13.3%）、甲状腺機能亢進症（3.8%、6.7%）、甲状腺炎（0.9%、1.4%）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（0.3%、2.1%）、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%）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（1.3%、20.6%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.4%）、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（0.6%、1.6%）、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%、3.0%）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、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（0.2%、0.3%）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 省略</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（3.2%、7.8%）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>

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					11.2.1 単独投与				
省略（変更なし）					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(19.5%)、貧血(15.2%)、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、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	単球数減少	血液及びリンパ系障害	好中球減少症(20.2%)、血小板減少症(15.7%)、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、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	単球数減少
(省略)					(省略)				
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感		耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴	耳不快感
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、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、副甲状腺機能低下症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		眼乾燥	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、流涙増加、フォークト・小柳・原田症候群		眼障害		眼乾燥、流涙増加	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
胃腸障害	悪心(27.4%)、下痢(26.9%)、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(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
全身障害	疲労(21.8%)、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(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)				

改 訂 後					改 訂 前				
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、带状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	癱、外耳炎	感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、带状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎	癱、外耳炎、中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.9%)、高リパーゼ血症、高アマミゼ血症	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	代謝及び栄養障害	食欲減退(20.4%)、高リパーゼ血症、高アマミゼ血症	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
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	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、筋力低下	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
(省略)					(省略)				
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.1%)、そう痒症(17.1%)、丘疹性皮疹、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	発疹(18.9%)、そう痒症(18.1%)、丘疹性皮疹、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
(省略)					(省略)				
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、乳頭痛	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、出組血、組織壊死性リンパ節炎	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、瘻孔	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、出組血、乳頭痛、組織壊死性リンパ節炎
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1~17.1.24 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 17.1.1~17.1.24 省略				

改 訂 後		改 訂 前			
<p>＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞</p> <p>17.1.25 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473 試験)</p> <p>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*26 388 例 (日本人患者 274 例を含む。本剤群 193 例、対照群 195 例) を対象に、タキサン系薬剤 (ドセタキセル又はパクリタキセル) を対照として本剤 240mg 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 11.17[9.99～13.73]ヵ月、対照群で 8.54[7.20～9.89]ヵ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.79[95%信頼区間: 0.63～0.99]、p=0.0381[層別 log-rank 検定]、2018 年 11 月 12 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 192 例中 129 例 (67.2%) 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 23 例 (12.0%)、下痢 20 例 (10.4%)、甲状腺機能低下症 17 例 (8.9%)、そう痒症 17 例 (8.9%)、食欲減退 15 例 (7.8%)、発熱 15 例 (7.8%)、疲労 14 例 (7.3%) であった³⁴⁾。[5.17 参照]</p> <p>(グラフ及び注釈省略 (変更なし))</p> <p>17.1.26 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-50/CA209648 試験)</p> <p>化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌*27 患者 970 例 (日本人患者 394 例を含む。本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I 併用)*28 群 325 例、本剤と化学療法 (フルオロウラシルとシスプラチンとの併用) 併用 (N+C 併用)*29 群 321 例、化学療法群 324 例) を対象に、化学療法を対照として、N+I 併用群及び 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 TPS\geq1%集団における無増悪生存期間について、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。また、もう一つの主要評価項目である TPS\geq1%集団における全生存期間について、N+I 併用群及び N+C 併用群はいずれも化学療法群に対し、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 ITT 集団における全生存期間について、N+I 併用群及び N+C 併用群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した (2021 年 1 月 18 日データカットオフ)。</p>		<p>＜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>17.1.25 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473 試験)</p> <p>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の食道癌患者*26 388 例 (日本人患者 274 例を含む。本剤群 193 例、対照群 195 例) を対象に、タキサン系薬剤 (ドセタキセル又はパクリタキセル) を対照として本剤 240mg 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 11.17[9.99～13.73]ヵ月、対照群で 8.54[7.20～9.89]ヵ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.79[95%信頼区間: 0.63～0.99]、p=0.0381[層別 log-rank 検定]、2018 年 11 月 12 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 192 例中 129 例 (67.2%) 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 23 例 (12.0%)、下痢 20 例 (10.4%)、甲状腺機能低下症 17 例 (8.9%)、そう痒症 17 例 (8.9%)、食欲減退 15 例 (7.8%)、発熱 15 例 (7.8%)、疲労 14 例 (7.3%) であった³⁴⁾。[5.18 参照]</p> <p>(グラフ及び注釈省略)</p>			
		← 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	TPS \geq 1%	N+I 併用群	158	4.04 [2.40～4.93]	1.02 [98.5%信頼区 間:0.73～1.43]

改 訂 後						改 訂 前	
PFS	TPS ≥ 1%	N+C 併用群	158	6.93 [5.68~8.34]	0.65 [98.5%信頼区 間:0.46~0.92]	← 追加	
		化学 療法群	157	4.44 [2.89~5.82]	—		
OS	TPS ≥ 1%	N+I 併用群	158	13.70 [11.24~17.02]	0.64 [98.6%信頼区 間:0.46~0.90]		
		N+C 併用群	158	15.44 [11.93~19.52]	0.54 [99.5%信頼区 間:0.37~0.80]		
		化学 療法群	157	9.07 [7.69~9.95]	—		
	ITT	N+I 併用群	325	12.75 [11.27~15.47]	0.78 [98.2%信頼区 間:0.62~0.98]		
		N+C 併用群	321	13.21 [11.14~15.70]	0.74 [99.1%信頼区 間:0.58~0.96]		
		化学 療法群	324	10.71 [9.40~11.93]	—		
(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、 TPS<1%集団に対して探索的に解析を行った結果を以下に示す。							
	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)	ハザード比 [95%信頼区間]			
PFS	N+I 併用群	164	2.83 [1.68~4.17]	1.45 [1.13~1.88]			
	N+C 併用群	163	5.55 [4.44~6.93]	0.95 [0.73~1.24]			
	化学 療法群	166	5.75 [5.39~6.97]	—			
OS	N+I 併用群	164	11.96 [10.09~16.03]	0.96 [0.74~1.25]			
	N+C 併用群	163	11.96 [9.86~15.54]	0.98 [0.76~1.28]			
	化学 療法群	166	12.16 [10.71~14.00]	—			
*27: 病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌 (主に扁平上皮癌が分化) と診断され、大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象とされた。							
*28: 本剤 1 回 3mg/kg (体重) を 2 週間間隔 ^{注7)} 、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 分以上の間隔において投与を開始した。							

改 訂 後	改 訂 前
<p><u>*29 : 4 週間を 1 サイクルとして、本剤 1 回 240mg を 2 週間間隔、フルオロウラシル 800 mg/m²/日を各サイクルの 1 日目から 5 日目まで (5 日間)、シスプラチン 80mg/m²を各サイクルの 1 日目に静脈内投与した。本剤と化学療法を同日に投与する場合は本剤を最初に投与し、フルオロウラシル及びシスプラチンは本剤の投与終了から 30 分以上間隔をおいて投与を開始した。</u></p> <p><u>N+I 併用群の安全性評価対象 322 例中 256 例 (79.5%) 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、発疹 55 例 (17.1%)、甲状腺機能低下症 43 例 (13.4%)、そう痒症 43 例 (13.4%) であった。N+C 併用群の安全性評価対象 310 例中 297 例 (95.8%) 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、悪心 182 例 (58.7%)、食欲減退 132 例 (42.6%)、口内炎 98 例 (31.6%)、貧血 93 例 (30.0%)、好中球数減少 65 例 (21.0%)、疲労 61 例 (19.7%)、下痢 60 例 (19.4%)、便秘 59 例 (19.0%)、嘔吐 56 例 (18.1%)、倦怠感 50 例 (16.1%) であった³⁵⁾。 [5.17、7.14、7.15 参照]</u></p> <p>17.1.27~17.1.29 省略 (番号繰り下げ : 参照先番号、注釈番号及び引用文献番号変更) 注 1) ~注 6) 省略 (変更なし) <u>注 7) 本剤の承認された根治切除不能な進行・再発の食道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、1 回 360mg を 3 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。</u> 注 8) 省略 (番号繰り下げ)</p> <p>23. 主要文献 1) ~34) 省略 (変更なし) <u>35) 小野薬品工業 : 国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-50/CA209648) 試験成績 (社内資料)</u> 36) ~39) 省略 (番号繰り下げ)</p>	<p>← 追加</p> <p>17.1.26~17.1.28 省略</p> <p>注 1) ~注 6) 省略</p> <p>← 追加</p> <p>注 7) 省略</p> <p>23. 主要文献 1) ~34) 省略</p> <p>← 追加</p> <p>35) ~38) 省略</p>

2. 改訂理由

以下の試験結果より、「根治切除不能な進行・再発の食道癌」の効能又は効果の変更承認を2022年5月に取得致しました。

< 臨床試験 >

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）

◀ 「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由 ▶

根治切除不能な進行・再発の食道癌の効能又は効果の変更承認を取得したことから、一次治療に関する注意喚起については削除しました。

◀ 「6. 用法及び用量」改訂理由 ▶

根治切除不能な進行・再発の食道癌の効能又は効果の変更承認を取得したことから変更しました。これに伴って、食道癌における術後補助療法の用法及び用量の記載箇所を変更しました。

◀ 「7. 用法及び用量に関連する注意」改訂理由 ▶

7.13については、根治切除不能な進行・再発の食道癌の場合、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。

7.14については、根治切除不能な進行・再発の食道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（TPS）により異なる傾向が示唆されていることから、TPS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、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断する必要があるため設定しました。

7.15については、根治切除不能な進行・再発の食道癌において本剤を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「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択する必要があるため設定しました。

◀ 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」改訂理由 ▶

根治切除不能な進行・再発の食道癌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 ▶

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、悪性胸膜中皮腫及び食道癌）

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、胃癌及び食道癌）

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 ▶

17.1.26については、根治切除不能な進行・再発の食道癌の適正使用のため、試験成績（ONO-4538-50/CA209648試験）に関する情報を追記しました。

◀ 「23. 主要文献」改訂理由 ▶

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）に関する書誌事項を追記しました。