

ニボルマブ（遺伝子組換え）の「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	ニボルマブ（遺伝子組換え）	オプジーボ点滴静注 20 mg、 同点滴静注 100mg、同点滴静 注 120mg、同点滴静注 240mg （小野薬品工業株式会社）
効能・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	
改訂の概要	1. 「重要な基本的注意」の項に本剤、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）を併用 投与した際の発熱性好中球減少症に関する注意喚起を 追記する。 2. 「重大な副作用」の「重篤な血液障害」の項に「発熱性 好中球減少症」に関する記載を追記する。 3. 「臨床成績」の項に、切除不能な進行・再発の非扁平上 皮非小細胞肺癌患者を対象に、本剤、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）を併 用投与した臨床試験（ONO-4538-52 試験）成績を追記す る。	
改訂の理由及び調査	切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象	

の結果	に、本剤、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）を併用投与した臨床試験成績より、上記の併用投与の臨床的有用性が示されたこと、上記の併用投与における発熱性好中球減少症の発現状況等から、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂することが適切と判断した。
-----	--

本改訂相談に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
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 臨床試験に組み入れられた患者の <i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 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。[17.1.10、17.1.11 参照] 5.2～5.11 (略)	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 臨床試験に組み入れられた患者の <i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 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>17.1.9</u>、17.1.10、17.1.11 参照] 5.2～5.11 (略)
8. 重要な基本的注意 8.1～8.8 (略) (新設)	8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1～8.8 (略) 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 <u>8.9 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）を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]</u>
11. 副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 (略) 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、<u>0.4%</u>）、横紋筋融解症（頻度不明、0.1%未満） これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進	11. 副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 (略) 11.1.2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%）、心筋炎（頻度不明、<u>0.1%</u>）、筋炎（0.1%未満、<u>0.5%</u>）、横紋筋融解症（頻度不明、0.1%未満） これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進

行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。〔8.3 参照〕 11.1.3 大腸炎（1.1%、<u>4.3%</u>）、小腸炎（0.1%未満、0.1%）、重度の下痢（0.8%、<u>3.8%</u>） 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。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。 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）等の重篤な血液障害があらわれることがある。 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>3.7%</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〕 11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（6.8%、<u>13.4%</u>）、甲状腺機能亢進症（2.6%、<u>8.3%</u>）、甲状腺炎（0.8%、<u>2.0%</u>）等の甲状腺機能障	行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。〔8.3 参照〕 11.1.3 大腸炎（1.1%、<u>4.4%</u>）、小腸炎（0.1%未満、0.1%）、重度の下痢（0.8%、<u>3.6%</u>） 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。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。 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>0.5%</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〕 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）、<u>発熱性好中球減少症（頻度不明、2.3%）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。</u>〔8.9 参照〕 <u>注1）発現頻度は ONO-4538-52 試験から集計した。</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%、<u>3.8%</u>）、肝炎（0.2%、<u>1.9%</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>13.0%</u>）、甲状腺機能亢進症（2.6%、<u>8.0%</u>）、甲状腺炎（0.8%、<u>1.9%</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>3.4%</u>）、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%、<u>2.5%</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。 11.1.10 腎障害 腎不全（0.5%、<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〕 11.1.11 副腎障害 副腎機能不全（0.6%、<u>3.6%</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（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、<u>頻度不明</u>）、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>0.2%</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>0.2%</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。 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、	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>3.1%</u>）、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%、<u>9.0%</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。 11.1.10 腎障害 腎不全（0.5%、<u>1.9%</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>3.8%</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（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、<u>0.1%未満</u>）、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、<u>0.3%</u>）、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%、5.2%) 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〕

11.1.16～11.1.18 (略)

11.2 その他の副作用

11.2.1 (略)

11.2.2 併用投与

	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、好中球減少症	<u>血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症</u>	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>発熱性好中球減少症</u> 、好中球数増加、ヘモグロビン減少	単球数減少、 <u>赤血球数減少</u>
心臓障害			(略)	(略)
耳及び迷路障害			(略)	(略)
内分泌障害			(略)	(略)
眼障害		<u>霧視</u> 、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、上強膜炎	(略)
胃腸障害	下痢 (<u>24.1%</u>)、悪心 (<u>19.2%</u>)、	消化不良、口内炎、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃食道	胃潰瘍、 <u>十二指腸潰</u>

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〕

11.1.16～11.1.18 (略)

11.2 その他の副作用

11.2.1 (略)

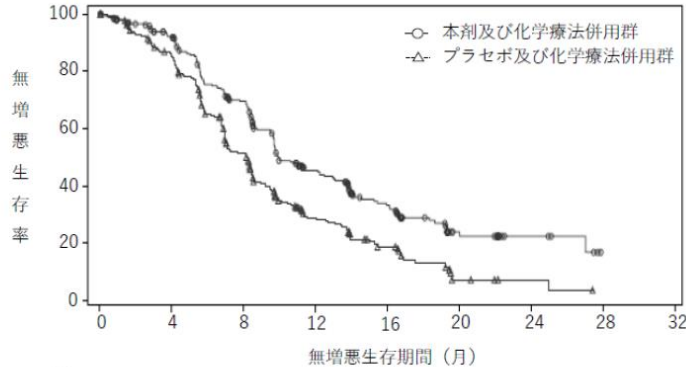
11.2.2 併用投与

	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、好中球減少症、 <u>血小板減少症、白血球減少症</u>	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、 <u>赤血球数減少</u>	単球数減少
心臓障害			(略)	(略)
耳及び迷路障害			(略)	(略)
内分泌障害			(略)	(略)
眼障害		眼乾燥	<u>霧視</u> 、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	(略)

	嘔吐、 <u>腹痛</u> 、便秘		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、消化管出血	<u>瘍</u> 、流涎過多、口の感覚鈍麻、 <u>歯肉出血</u>							
全身障害	疲労 (23.7%)、発熱、無力症	(略)	(略)			胃腸障害	下痢 (23.5%)、悪心 (19.8%)、嘔吐、便秘	<u>腹痛</u> 、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、 <u>十二指腸潰瘍</u> 、消化管出血、 <u>歯肉出血</u>	胃潰瘍、流涎過多、口の感覚鈍麻	
免疫系障害			(略)	(略)		全身障害	疲労 (22.0%)、発熱、無力症	(略)	(略)		
感染症		結膜炎	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、鼻咽喉炎、 <u>肺感染</u>	<u>癰</u> 、 <u>歯周炎</u> 、 <u>爪感染</u> 、外耳炎、中耳炎		免疫系障害			(略)	(略)	
代謝及び栄養障害	食欲減退、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	(略)	(略)	(略)		感染症		結膜炎、 <u>肺感染</u>	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、鼻咽喉炎、 <u>歯周炎</u> 、 <u>爪感染</u>	癰、外耳炎、中耳炎	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、 <u>筋肉痛</u> 、背部痛、四肢痛、筋痙攣	(略)	(略)		代謝及び栄養障害	食欲減退 (16.2%)、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	(略)	(略)	(略)	
精神・神経系障害	<u>頭痛</u>	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			筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、 <u>筋肉痛</u>	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙攣	(略)	(略)	
						精神・神経系障害		<u>頭痛</u> 、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、 <u>不眠症</u>	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、		

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	(略)				錯乱状態、腓骨 神経麻痺	
呼吸器、胸 郭及び縦 隔障害		咳嗽、呼吸困難	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	腎及び尿 路障害		血中クレアチ ニン増加、蛋白 尿	頻尿、血尿、血 中尿素増加、膀 胱炎	(略)
皮膚及び 皮下組織 障害	そ う 痒 症 (22.9%)、発 疹 (20.9%)、 丘疹性皮疹	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、皮膚乾 燥	(略)	(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	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
血管障害		高血圧、低血圧	潮紅、ほてり、 血管炎		皮膚及び 皮下組織 障害	そ う 痒 症 (22.3%)、発 疹 (22.0%)、 丘疹性皮疹、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	(略)	(略)
その他		(略)	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	血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、 血管炎、低血圧	
					その他		(略)	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

17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.7 (略) 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 17.1.8 (略) 17.1.9 非扁平上皮癌 (1) ～ (2) (略) (新設)	17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.7 (略) 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 17.1.8 (略) 17.1.9 非扁平上皮癌 (1) ～ (2) (略) (3) 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-52 試験) <u>化学療法未治療の <i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性、<i>ALK</i> 融合遺伝子陰性及び <i>ROS1</i> 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 550 例 (日本人患者 371 例を含む。本剤とプラチナ製剤及びベバシズマブ (遺伝子組換え) を含む化学療法との併用 (N+C 併用) *8 群 275 例、プラセボとプラチナ製剤及びベバシズマブ (遺伝子組換え) を含む化学療法との併用 (P+C 併用) 群 275 例) を対象に、P+C 併用を対照として、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]) は、N+C 併用群で 12.12 [9.76～14.00] ヶ月、P+C 併用群で 8.11 [6.97～8.54] ヶ月であり、N+C 併用投与は P+C 併用投与に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.56 [96.37%信頼区間 : 0.43～0.71]、$p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2020 年 2 月 10 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 273 例中 269 例 (98.5%) 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、脱毛症 143 例 (52.4%)、末梢性感覚ニューロパチー 120 例 (44.0%)、好中球数減少 116 例 (42.5%)、白血球数減少 93 例 (34.1%)、便秘 85 例 (31.1%)、食欲減退 81 例 (29.7%)、発疹 81 例 (29.7%)、貧血 78 例 (28.6%)、関節痛 69 例 (25.3%) であった ¹⁷⁾。 [5.1 参照]</u>
--	--

	<table data-bbox="1128 564 1879 684"><tr><th></th><th>0</th><th>4</th><th>8</th><th>12</th><th>16</th><th>20</th><th>24</th><th>28</th><th>32</th></tr><tr><td>at risk数 本剤及び 化学療法併用群</td><td>275</td><td>231</td><td>163</td><td>88</td><td>48</td><td>16</td><td>6</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>プラセボ及び 化学療法併用群</td><td>275</td><td>225</td><td>127</td><td>53</td><td>27</td><td>5</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> *8：本剤 1 回 360mg、カルボプラチン 1 回 AUC6 (mg/mL・min)、パクリ タキセル 1 回 200mg/m²、ペバシズマブ（遺伝子組換え）1 回 15mg/kg を 3 週間間隔で最大 6 サイクル点滴静注した後、本剤 1 回 360mg 及 びペバシズマブ（遺伝子組換え）1 回 15mg/kg を 3 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、化学療法は本 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。		0	4	8	12	16	20	24	28	32	at risk数 本剤及び 化学療法併用群	275	231	163	88	48	16	6	0	0	プラセボ及び 化学療法併用群	275	225	127	53	27	5	2	0	0
	0	4	8	12	16	20	24	28	32																						
at risk数 本剤及び 化学療法併用群	275	231	163	88	48	16	6	0	0																						
プラセボ及び 化学療法併用群	275	225	127	53	27	5	2	0	0																						
17.1.10～17.1.21（略）	17.1.10～17.1.21（略）																														
23. 主要文献 1) ～16)（略） 17) ～30)（略）	23. 主要文献 1) ～16)（略） 17) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-52）試験成績 （社内資料） 18) ～31)（略）																														