

— 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

2022年3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「尿路上皮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. 副作用**、**17. 臨床成績**、**21. 承認条件及び 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。

改訂後の電子化された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.308 (2022年6月発行予定)にも掲載されます。

1. 改訂内容 (____：追記又は変更、_____：記載箇所移動)



改 訂 後	改 訂 前
2022年3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 ○原発不明癌 ○尿路上皮癌における術後補助療法	2021年12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 ○原発不明癌 ← 追加

改 訂 後	改 訂 前
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.23 省略（変更なし）</p> <p>〈尿路上皮癌における術後補助療法〉</p> <p>5.24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。</p> <p>5.25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「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、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28参照]</p> <p>5.26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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。[17.1.28参照]</p> <p>5.27 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。</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>〈悪性黒色腫〉 省略（変更なし）</p> <p>〈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）</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 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（変更なし）</p> <p>〈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）</p> <p>〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 省略（変更なし）</p> <p>〈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）</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、食道癌における術後補助療法〉 省略（変更なし）</p> <p>〈尿路上皮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、投与期間は12カ月間までとする。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1～7.15 省略（変更なし）</p> <p>〈尿路上皮癌における術後補助療法〉</p> <p>7.16 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>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.23 省略</p> <p>← 追加</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>〈悪性黒色腫〉 省略</p> <p>〈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</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 省略</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>〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌〉 省略</p> <p>〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 省略</p> <p>〈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</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、食道癌における術後補助療法〉 省略</p> <p>← 追加</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1～7.15 省略</p> <p>← 追加</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1~9.6 省略 (変更なし)</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。 <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>9.8 省略 (変更なし)</p> <p>11. 副作用 省略 (変更なし)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>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(3.6%、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 重症筋無力症 (0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎 (0.2%、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)</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 (変更なし)</p> <p>11.1.4~11.1.5 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 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</p> <p>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、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> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 <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</p> <p>11. 副作用 省略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>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]</p> <p>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</p> <p>11.1.3 大腸炎 (1.1%、3.4%)、小腸炎 (0.1%未満、0.2%)、重度の下痢 (0.7%、4.0%) 省略</p> <p>11.1.4~11.1.5 省略</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 (0.7%、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 (7.3%、13.3%)、甲状腺機能亢進症 (3.3%、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 省略</p>

改 訂 後					改 訂 前				
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。					11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー (1.2%、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。				
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]					11.1.10 腎障害 腎不全 (0.5%、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]				
11.1.11~11.1.12 省略 (変更なし)					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%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。					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%、0.3%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。				
11.1.14 省略 (変更なし)					11.1.14 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 (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]					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 (3.1%、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]				
11.1.16~11.1.18 省略 (変更なし)					11.1.16~11.1.18 省略				
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 (19.7%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患	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 (20.0%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患	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	
(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、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	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、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、皮膚病変、白斑、酒さ		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、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症	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、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、皮膚炎、皮膚病変、白斑、酒さ	
(省略)					(省略)				

改 訂 後		改 訂 前		
<p>11.2.2 併用投与 省略（変更なし）</p> <p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1～17.1.27 省略（変更なし）</p> <p>〈尿路上皮癌における術後補助療法〉</p> <p>17.1.28 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/ CA209274 試験）</p> <p>筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者*29 709 例（日本人患者 49 例を含む。本剤群 353 例、プラセボ群 356 例）を対象に、プラセボを対照として本剤 240mg を 2 週間間隔で点滴静注（最長 12 カ月間）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 20.76 [16.49～27.63] カ月、プラセボ群で 10.84 [8.25～13.86] カ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.70 [98.22%信頼区間：0.55～0.90]、p=0.0008 [層別 log-rank 検定]、2020 年 8 月 27 日データカットオフ）。</p> <p>（グラフ省略）</p> <p>*29：シスプラチンを含む術前補助療法を受け、術後の病理組織学的診断結果が ypT2-ypT4a 又は ypN+ の患者、又はシスプラチンを含む術前補助療法を受けておらず、術後の病理組織学的診断結果が pT3-pT4a 又は pN+ であり、かつシスプラチンを含む術後補助療法が不適応又は当該療法を拒否した患者を対象とした。</p> <p>また、無病生存期間について、原発部位別に探索的に解析を行った結果を以下に示す。</p>		<p>11.2.2 併用投与 省略</p> <p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1～17.1.27 省略</p> <p>← 追加</p>		
原発部位	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (カ月) *30	ハザード比 [95%信頼区間]
膀胱	本剤群	279	21.88 [17.35～40.54]	0.62 [0.49～0.78]
	プラセボ群	281	8.41 [7.26～13.57]	
腎盂	本剤群	44	19.45 [6.41～NE]	1.23 [0.67～2.23]
	プラセボ群	52	25.95 [8.25～NE]	
尿管	本剤群	30	11.10 [5.59～27.04]	1.56 [0.70～3.48]
	プラセボ群	23	8.44 [5.42～NE]	
<p>*30：NE は推定不能</p> <p>安全性評価対象 351 例中 272 例（77.5%）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、そう痒症 81 例（23.1%）、疲労 61 例（17.4%）、下痢 59 例（16.8%）、発疹 53 例（15.1%）であった³⁷⁾。 [5.25、5.26 参照]</p>				
注 1) ～注 7) 省略（変更なし）		注 1) ～注 7) 省略		

改 訂 後	改 訂 前
<p>21. 承認条件 <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、原発不明癌〉</u></p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 <u>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉</u></p> <p>21.2 省略 (変更なし)</p> <p>23. 主要文献</p> <p>1) ~36) 省略 (変更なし)</p> <p>37) <u>小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-33/CA209274) 試験成績 (社内資料)</u></p> <p>38) 省略 (番号繰り下げ)</p>	<p>21. 承認条件  追加</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 <u>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉</u></p> <p>21.2 省略</p> <p>23. 主要文献</p> <p>1) ~36) 省略  追加</p> <p>37) 省略</p>

2. 改訂理由

以下の試験結果より、「尿路上皮癌における術後補助療法」に対する効能又は効果の承認を2022年3月に取得しました。

< 臨床試験 >

筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274試験）

◀ 「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由 ▶

5.24については、尿路上皮癌における術後補助療法の場合、尿路上皮癌の治療体系を考慮し、シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療が優先されるため設定しました。

5.25については、尿路上皮癌における術後補助療法の場合、本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されたことから、原発部位ごとの結果について、「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、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、患者の選択を適切に行う必要があるため設定しました。

5.26については、尿路上皮癌における術後補助療法の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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。

5.27については、尿路上皮癌において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ため設定しました。

◀ 「6. 用法及び用量」改訂理由 ▶

尿路上皮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 ▶

7.16については、尿路上皮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関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。

◀ 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」改訂理由 ▶

尿路上皮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。

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、悪性胸膜中皮腫及び原発不明癌）、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、食道癌及び尿路上皮癌）

◀ 「17. 臨床成績」改訂理由 ▶

17.1.28については、尿路上皮癌における術後補助療法の適正使用のため、試験成績（ONO-4538-33/CA209274試験）に関する情報を追記しました。

◀ 「21. 承認条件」改訂理由 ▶

尿路上皮癌における術後補助療法以外の効能又は効果については、承認条件として医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施することが求められているため追記しました。

◀ 「23. 主要文献」改訂理由 ▶

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274試験）に関する書誌事項を追記しました。