

—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。—

電子添文改訂のお知らせ

—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

2023年11月

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

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「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」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**、**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。また、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長・厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に伴い、**7. 用法及び用量に関連する注意**を改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、新しい電子添文をご参照下さいますようお願い申し上げます。

改訂後の電子添文につきましては、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.323（2024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
2023年11月改訂	2023年6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
○非小細胞肺癌における術前補助療法	○非小細胞肺癌における術前補助療法
○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
<u>○悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）</u>	↳ 追加
○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	○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>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>〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉 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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌〉 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。</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>〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 省略（変更なし）</p> <p>〈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>7.1～7.2 省略（変更なし）</p> <p>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <p>7.3 省略（変更なし）</p> <p>7.4 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、<u>国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。</u> [17. 1. 10参照]</p> <p>〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉</p> <p>7.5 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、<u>国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。</u> [17. 1. 12参照]</p> <p>7.6～7.8 省略（変更なし）</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>〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉 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〉 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。</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>〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 省略</p> <p>〈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</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1～7.2 省略</p> <p>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <p>7.3 省略</p> <p>7.4 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、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17. 1. 10参照]</p> <p>〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉</p> <p>7.5 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. 12参照]</p> <p>7.6～7.8 省略</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉</p> <p>7.9～7.11 省略（変更なし）</p> <p>7.12 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、<u>国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、</u>選択すること。 [17. 1. 21、17. 1. 22参照]</p> <p>7.13 省略（変更なし）</p> <p>〈<u>悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）</u>〉</p> <p>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></p> <p>〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉</p> <p>7.15 省略（番号繰り下げ）</p> <p>7.16 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. 28参照]</p> <p>7.17 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、<u>国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で</u>選択すること。 [17. 1. 28参照]</p> <p>7.18～7.20 省略（番号繰り下げ）</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（変更なし）</p> <p>9.7 小児等</p> <p>〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、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、<u>悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）</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〉</p> <p>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〉</p> <p>省略（変更なし）</p> <p>9.8 省略（変更なし）</p> <p>11. 副作用</p> <p>省略（変更なし）</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1～11.1.5 省略（変更なし）</p>	<p>〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉</p> <p>7.9～7.11 省略</p> <p>7.12 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. 21、17. 1. 22参照]</p> <p>7.13 省略</p> <p>↳ 追加</p> <p>〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉</p> <p>7.14 省略</p> <p>7.15 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. 27参照]</p> <p>7.16 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. 27参照]</p> <p>7.17～7.19 省略</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</p> <p>〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、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、<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</u>〉</p> <p>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〉</p> <p>省略</p> <p>9.8 省略</p> <p>11. 副作用</p> <p>省略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1～11.1.5 省略</p>

改 訂 後					改 訂 前				
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（0.8%、4.2%）、肝炎（0.3%、1.5%）、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]					11.1.6 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%、4.2%）、肝炎（0.3%、1.5%）、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]				
11.1.7~11.1.11 省略（変更なし）					11.1.7~11.1.11 省略				
11.1.12 脳炎（0.1%未満、0.2%）、髄膜炎（0.1%未満、頻度不明）					11.1.12 脳炎（0.1%未満、0.2%）、髄膜炎（頻度不明、頻度不明）				
11.1.13~11.1.18 省略（変更なし）					11.1.13~11.1.18 省略				
11.1.19 重度の胃炎 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎（0.1%未満、0.1%）があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。					11.1.19 重度の胃炎 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎（頻度不明、0.1%）があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。				
11.1.20 省略（変更なし） 注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。					11.1.20 省略 注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。				
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^{注2)}					11.2.1 単独投与^{注2)}				
	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)				
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、不整脈、心電図QT延長、心不全	心肥大、急性心不全、心膜炎	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、不整脈、心電図QT延長	心肥大、心不全、急性心不全、心膜炎
(省略)					(省略)				
内分泌障害			尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性		内分泌障害		高リパー 血症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
(省略)					(省略)				
全身障害	疲労(19.6%)、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(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	
(省略)					(省略)				

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																		
代謝 及 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、高リパーゼ血症	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、高リン血症、低クロール血症、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 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、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少																		
(省略)					(省略)																						
注2) 「17. 臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。					注2) 「17. 臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。																						
11.2.2 併用投与 ^{注3)} 省略 (変更なし)					11.2.2 併用投与 ^{注3)} 省略																						
17. 臨床成績					17. 臨床成績																						
17.1 有効性及び安全性に関する試験					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)					17.1.1~17.1.24 省略																						
〈悪性中皮腫 (悪性胸膜中皮腫を除く)〉					◁ 追加																						
17.1.25 国内第Ⅱ相試験 (HCM-002 試験) (単独投与)																											
悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫患者 20 例を対象に、本剤 240mg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目とされた中央判定による測定可能病変を有する患者 (14 例) における奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく CR 又は PR) は 35.7% (95%信頼区間: 12.8~64.9%) であった。																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全奏効 (CR)</td> <td>1</td> <td>(7.1)</td> </tr> <tr> <td>部分奏効 (PR)</td> <td>4</td> <td>(28.6)</td> </tr> <tr> <td>安定 (SD)</td> <td>8</td> <td>(57.1)</td> </tr> <tr> <td>進行 (PD)</td> <td>1</td> <td>(7.1)</td> </tr> <tr> <td>評価不能</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> </tbody> </table>						例数	(%)	完全奏効 (CR)	1	(7.1)	部分奏効 (PR)	4	(28.6)	安定 (SD)	8	(57.1)	進行 (PD)	1	(7.1)	評価不能	0	(0.0)					
	例数	(%)																									
完全奏効 (CR)	1	(7.1)																									
部分奏効 (PR)	4	(28.6)																									
安定 (SD)	8	(57.1)																									
進行 (PD)	1	(7.1)																									
評価不能	0	(0.0)																									
また、試験において禁止された治療が実施された後に得られた有効性データを解析から除外した場合の全体集団における中央判定による奏効率は、20.0% (95%信頼区間: 5.7~43.7%) であった。安全性評価対象 20 例中 16 例 (80.0%) 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 5 例 (25.0%)、甲状腺機能低下症 4 例 (20.0%)、便秘 3 例 (15.0%)、下痢 2 例 (10.0%)、そう痒症 2 例 (10.0%) であった ³³⁾ 。																											

改 訂 後	改 訂 前
<p>17.1. <u>26</u>~17.1. <u>31</u> 省略（番号繰り下げ、参照先番号繰り下げ）</p> <p>21. 承認条件</p> <p>〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、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治癒切除不能な進行・再発の胃癌を除く）、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、食道癌における術後補助療法、<u>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。</p> <p>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（小児）〉 省略（変更なし）</p> <p>23. 主要文献</p> <p>1) ~32) 省略（変更なし）</p> <p><u>33) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（HCM-002）試験成績（社内資料；2023年11月24日承認、CTD 2.7.6.1）</u></p> <p><u>34) ~41) 省略（番号繰り下げ）</u></p>	<p>17.1. 25~17.1. 30 省略</p> <p>21. 承認条件</p> <p>〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、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治癒切除不能な進行・再発の胃癌を除く）、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、食道癌における術後補助療法、<u>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。</p> <p>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（小児）〉 省略</p> <p>23. 主要文献</p> <p>1) ~32) 省略</p> <p>◀ 追加</p> <p>33) ~40) 省略</p>

2. 改訂理由

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長・厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づき、「用法及び用量に関連する注意」を改訂しました。

- ・ 令和5年11月24日付 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長（医薬薬審発1124第3号）／厚生労働省医薬局医薬安全対策課長（医薬安発1124第1号）通知に基づく改訂

《「7. 用法及び用量に関連する注意」改訂理由》

7.4、7.5、7.12及び7.17については、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、国内外の最新のガイドライン等を参考した上で選択する必要があるため記載しました。

以下の試験結果より、「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」に対する効能又は効果の承認を2023年11月に取得しました。

< 臨床試験 >

悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（HCM-002試験）

《「6. 用法及び用量」改訂理由》

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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》

7.14については、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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》

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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》

重大な副作用（単独投与）及びその他の副作用（単独投与）について、国内第Ⅱ相試験（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）：HCM-002試験）の試験成績を合算して更新しました。

《「17. 臨床成績」改訂理由》

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する適正使用のため、試験成績（HCM-002試験）に関する情報を追記しました。

《「21. 承認条件」改訂理由》

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対して、承認条件として医薬品リスク管理計画の策定とその実施を求められたため設定しました。

《「23. 主要文献」改訂理由》

悪性中皮腫患者（悪性胸膜中皮腫を除く）を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（HCM-002試験）に関する書誌事項を追記しました。