

—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

2024年2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「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」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。また、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」に基づき、**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**を改訂しましたので、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.324（2024年3月発行予定）にも掲載されます。

1. 改訂内容（___：追記又は変更）

改訂後	改訂前
2024年2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 ○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 ○悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く） ○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	2023年11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 ○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 ○悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く） ○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

改 訂 後	改 訂 前
<p>○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 ○根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.27 省略（変更なし） <u>〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉</u></p> <p>5.28 <u>メルケル細胞癌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。</u></p> <p>5.29 <u>臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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. 32参照]</u></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） 〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉 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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉 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。 〈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〉 省略（変更なし） 〈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>○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>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.27 省略</p> <p>← 追加</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 〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉 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、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。 〈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 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 省略 〈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>

改 訂 後	改 訂 前
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1～7.20 省略 (変更なし)</p> <p>〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉</p> <p>7.21 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>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1～9.3 省略 (変更なし)</p> <p>9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5参照]</p> <p>9.5～9.6 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、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、悪性中皮腫 (悪性胸膜中皮腫を除く)、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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉 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>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>11.1.1～11.1.2 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.3 大腸炎 (1.2%、3.1%)、小腸炎 (0.1%未満、0.2%)、重度の下痢 (0.7%、3.5%) 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。</p> <p>11.1.4～11.1.6 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (7.6%、12.4%)、甲状腺機能亢進症 (3.9%、6.2%)、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>11.1.8～11.1.20 省略 (変更なし)</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1～7.20 省略</p> <p>← 追加</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1～9.3 省略</p> <p>9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。 [9.5参照]</p> <p>9.5～9.6 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、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、悪性中皮腫 (悪性胸膜中皮腫を除く)、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>〈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>11.1.1～11.1.2 省略</p> <p>11.1.3 大腸炎 (1.2%、3.1%)、小腸炎 (0.1%未満、0.2%)、重度の下痢 (0.8%、3.5%) 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。</p> <p>11.1.4～11.1.6 省略</p> <p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (7.6%、12.4%)、甲状腺機能亢進症 (3.8%、6.2%)、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>11.1.8～11.1.20 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^{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															
全身障害	疲労(19.5%)、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(19.6%)、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																
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																			
17.1.1~17.1.31 省略 (変更なし)					17.1.1~17.1.31 省略																			
〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉					← 追加																			
17.1.32 国内第Ⅱ相試験 (KCTR-D014 試験) (単独投与)																								
根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者 31 例 (有棘細胞癌 20 例、基底細胞癌 2 例、乳房外パジェット病 4 例、皮膚付属器癌 5 例 (エクリン汗孔癌 3 例、汗腺癌 1 例、皮膚粘液癌 1 例)) を対象に、本剤 480mg を 4 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定による CR 又は PR) は 19.4% (95%信頼区間: 7.5~37.5%、事前に設定した閾値は 5.0%) であった。																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全奏効 (CR)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>部分奏効 (PR)</td> <td>6 (19.4)</td> </tr> <tr> <td>安定 (SD)</td> <td>11 (35.5)</td> </tr> <tr> <td>進行 (PD)</td> <td>9 (29.0)</td> </tr> <tr> <td>評価不能</td> <td>5 (16.1)</td> </tr> </tbody> </table>						例数 (%)	完全奏効 (CR)	0 (0.0)	部分奏効 (PR)	6 (19.4)	安定 (SD)	11 (35.5)	進行 (PD)	9 (29.0)	評価不能	5 (16.1)								
	例数 (%)																							
完全奏効 (CR)	0 (0.0)																							
部分奏効 (PR)	6 (19.4)																							
安定 (SD)	11 (35.5)																							
進行 (PD)	9 (29.0)																							
評価不能	5 (16.1)																							
また、本試験に登録された31例における病理組織型別の奏効率 (RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定によるCR又はPR) は下表のとおりであった。																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>奏効率 [95%信頼区間] (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有棘細胞癌</td> <td>20</td> <td>20.0 [5.7, 43.7]</td> </tr> <tr> <td>基底細胞癌</td> <td>2</td> <td>50.0 [1.3, 98.7]</td> </tr> <tr> <td>乳房外パジェット病</td> <td>4</td> <td>25.0 [0.6, 80.6]</td> </tr> <tr> <td>皮膚付属器癌</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>						例数	奏効率 [95%信頼区間] (%)	有棘細胞癌	20	20.0 [5.7, 43.7]	基底細胞癌	2	50.0 [1.3, 98.7]	乳房外パジェット病	4	25.0 [0.6, 80.6]	皮膚付属器癌	5	0					
	例数	奏効率 [95%信頼区間] (%)																						
有棘細胞癌	20	20.0 [5.7, 43.7]																						
基底細胞癌	2	50.0 [1.3, 98.7]																						
乳房外パジェット病	4	25.0 [0.6, 80.6]																						
皮膚付属器癌	5	0																						
安全性評価対象31例中18例 (58.1%) 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、甲状腺機能亢進症4例 (12.9%)、血中甲状腺刺激ホルモン減少4例 (12.9%)、甲状腺機能低下症3例 (9.7%)、発熱3例 (9.7%) であった ⁴¹⁾ 。 [5.29参照]																								

改 訂 後	改 訂 前
<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、原発不明癌、<u>根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍</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) ～40) 省略（変更なし）</p> <p>41) <u>小野薬品工業：国内第Ⅱ相（KCTR-D014）試験成績（社内資料；2024年2月9日承認、CTD 2.7.6.1）</u></p> <p>42) 省略（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、原発不明癌〉</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) ～40) 省略</p> <p>← 追加</p> <p>41) 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・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」に対する効能又は効果の承認を2024年2月に取得しました。

< 臨床試験 >

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（KCTR-D014試験）

≪ 「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由 ≫

5.28については、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（KCTR-D014試験）にメルケル細胞癌患者は組み入れられず、メルケル細胞癌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ため設定しました。

5.29については、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

≪ 「6. 用法及び用量」改訂理由 ≫

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍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 ≫

7.21については、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍の場合、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 ≫

9.7については、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍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（KCTR-D014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 ≫

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍に対する適正使用のため、試験成績（KCTR-D014試験）に関する情報を追記しました。

≪ 「21. 承認条件」改訂理由 ≫

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍に対して、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 ≫

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（KCTR-D014試験）に関する書誌事項を追記しました。

自主改訂

≪ 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」改訂理由 ≫

「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和5年2月16日付け薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長連名通知）に基づき、本剤は遺伝毒性はないものの発生毒性を誘発するリスクがあるため、避妊の必要期間かつその期間における注意喚起が必要であることから設定しました。避妊期間は、本剤の消失半減期の5倍が約5ヵ月間となることに基づいています。