

— 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[※]

2020年9月

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 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：メディカル情報部

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「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」の用法及び用量の追加、及び既承認のがん腫に対する「1回 480mg を 4 週間間隔」の固定用量の追加の承認に伴い、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、11. 副作用、14. 適用上の注意、16. 薬物動態、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.293（2020年10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
2020年9月改訂	2020年2月改訂
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.5 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〉 5.6 省略(変更なし) 5.7 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html 5.8～5.11 省略(変更なし)	5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.5 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〉 5.6 省略 5.7 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。 5.8～5.11 省略

改 訂 後	改 訂 前
<p>6. 用法及び用量 〈悪性黒色腫〉 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、悪性黒色腫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>根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、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>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 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>化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）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3週間間隔で4回点滴静注する。その後、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>〈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〉 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>イピリムマブ（遺伝子組換え）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3週間間隔で4回点滴静注する。その後、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・再発の非小細胞肺癌、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、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉</p> <p>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>6. 用法及び用量 〈悪性黒色腫〉 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週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫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>根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）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80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 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週間間隔で点滴静注する。</p> <p>化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）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3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。</p> <p>← 追加</p> <p>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・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〉</p> <p>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週間間隔で点滴静注する。</p>

改訂後	改訂前
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 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、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、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉</p> <p>7.3 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>7.4 省略 (変更なし)</p> <p>11. 副作用</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 (3.2%、<u>6.6%</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>11.1.2 重症筋無力症 (0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎 (頻度不明、0.1%未満)、筋炎 (0.1%未満、0.6%)、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 (1.1%、<u>6.4%</u>)、小腸炎 (0.1%未満、<u>0.2%</u>)、重度の下痢 (0.8%、<u>5.4%</u>) 省略 (変更なし)</p> <p>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]</p> <p>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、頻度不明)、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。</p> <p>11.1.6 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 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>4.3%</u>)、肝炎 (0.2%、2.4%)、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。</p> <p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (6.8%、<u>15.9%</u>)、甲状腺機能亢進症 (2.6%、10.7%)、甲状腺炎 (0.8%、3.7%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがある。 [8.5参照]</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1~7.2 省略</p> <p>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・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〉</p> <p>7.3 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>7.4 省略</p> <p>11. 副作用</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 (3.2%、6.9%) 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%)、心筋炎 (頻度不明、0.1%)、筋炎 (0.1%未満、0.6%)、横紋筋融解症 (頻度不明、0.1%) 省略</p> <p>11.1.3 大腸炎 (1.1%、7.0%)、小腸炎 (0.1%未満、頻度不明)、重度の下痢 (0.8%、6.0%) 省略</p> <p>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%、0.6%) 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 免疫性血小板減少性紫斑病 (頻度不明、頻度不明)、溶血性貧血 (頻度不明、0.1%)、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。</p> <p>11.1.6 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 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%、4.7%)、肝炎 (0.2%、2.4%)、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。</p> <p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (6.8%、16.2%)、甲状腺機能亢進症 (2.6%、10.7%)、甲状腺炎 (0.8%、3.7%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがある。 [8.5参照]</p>

改訂後					改訂前				
<p>11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.4%、<u>5.5%</u>)、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%未満)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.5参照]</p> <p>11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.2%、<u>3.2%</u>)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、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(0.5%、<u>1.9%</u>)、尿細管間質性腎炎(0.1%、0.2%)、糸球体腎炎(頻度不明、<u>0.1%未満</u>)等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]</p> <p>11.1.11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、<u>5.0%</u>)等の副腎障害があらわれることがある。[8.5参照]</p> <p>11.1.12 脳炎(0.1%未満、<u>0.2%</u>)</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、頻度不明)、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%、0.2%)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 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.3%)、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。</p> <p>11.1.15~11.1.18 省略(変更なし)</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <p>11.2.1 単独投与 省略(変更なし)</p> <p>11.2.2 併用投与</p>					<p>11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.4%、5.8%)、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。[8.5参照]</p> <p>11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.2%、3.1%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、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%)、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(0.5%、1.8%)、尿細管間質性腎炎(0.1%、0.2%)、糸球体腎炎(頻度不明、頻度不明)等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]</p> <p>11.1.11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、4.9%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.5参照]</p> <p>11.1.12 脳炎(0.1%未満、0.1%)</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、頻度不明)、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%)、多形紅斑(0.1%、0.2%)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 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.3%)、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。</p> <p>11.1.15~11.1.18 省略</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <p>11.2.1 単独投与 省略</p> <p>11.2.2 併用投与</p>				
	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	貧血	血小板減少症、好中球減少症、好酸球増加症、リンパ球減少症	白血球減少症、リンパ節症、白血球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	好中球数増加、単球数減少、赤血球数減少	血液及びリンパ系障害	貧血	血小板減少症、好中球減少症、好酸球増加症、白血球減少症、リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	好中球数増加、単球数減少、赤血球数減少

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
心臓障害		頻脈	不整脈、心不全、動悸、徐脈	心房細動、心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害、心電図QT延長	心臓障害		頻脈、動悸	不整脈、心不全	心房細動、徐脈、心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害、心電図QT延長
耳及び迷路障害			回轉性めまい、難聴	耳不快感	耳及び迷路障害		回轉性めまい	難聴	耳不快感
(省略)					(省略)				
胃腸障害	下痢(32.9%)、悪心(21.4%)、嘔吐、腹痛、便秘、口内乾燥	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎	腹部膨満、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、嚥下障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、消化管出血	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血	胃腸障害	下痢(34.0%)、悪心(22.6%)、嘔吐、腹痛、便秘、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、口内炎	胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔、腹水、口唇炎	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血
全身障害	疲労(34.3%)、発熱(16.8%)、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜炎の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渴、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(36.5%)、発熱(17.0%)、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜炎の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渴、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)				
代謝及び栄養障害	食欲減退(15.4%)、高リパーゼ血症(15.5%)、高アミラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症	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、低クローラ血症、代謝性アシドーシス、低リン酸血症	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加	代謝及び栄養障害	食欲減退(16.1%)、高リパーゼ血症(16.4%)、高アミラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	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、低クローラ血症、代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
(省略)					(省略)				
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、不眠症、錯感覚	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、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		精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、不眠症、錯感覚、錯乱状態	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、腓骨神経麻痺	
(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
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	口腔咽頭痛	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	肺出血、喉頭浮腫、サーファクタントプロテイン増加	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	発声障害、口腔咽頭痛	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	肺出血、喉頭浮腫、サーファクタントプロテイン増加
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症(31.2%)、発疹(26.1%)、丘疹性皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素過剰、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍	酒さ、紫斑	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症(31.0%)、発疹(25.5%)、丘疹性皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素過剰、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘍	酒さ、紫斑
(省略)					(省略)				
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 省略 (変更なし) 14.1.2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。なお、希釈する場合、1回240mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。 14.1.3~14.1.6 省略 (変更なし) 14.2 省略 (変更なし) 16. 薬物動態 16.1 血中濃度 16.1.1~16.1.2 省略 (変更なし) 16.1.3 母集団薬物動態解析 国内外の臨床試験24試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。この解析に含まれた日本人患者420例について、本剤240mgを2週間間隔(Q2W)又は480mgを4週間間隔(Q4W)で投与した際の薬物動態パラメータ(推定値)は、表のとおりであった。 (表省略) 16.8 その他 本剤の有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果、本剤240mgをQ2Wで投与した際と本剤480mgをQ4Wで投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。 注)本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。					14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 省略 14.1.2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。なお、希釈する場合、1回240mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。 14.1.3~14.1.6 省略 14.2 省略 16. 薬物動態 16.1 血中濃度 16.1.1~16.1.2 省略 <div style="text-align: center;">← 追加</div> <div style="text-align: center;">← 追加</div> 注)本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「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週間間隔で点滴静注する。」である。				

改 訂 後	改 訂 前
<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>17.1.1～17.1.16 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〉</p> <p>17.1.17 海外第Ⅱ相試験 (CA209142 試験)</p> <p>①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある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) 又はミスマッチ修復欠損 (dMMR) を有する結腸・直腸癌患者 74 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注^{注1)}した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験責任医師判定による CR 又は PR) の結果は、31.1% (95%信頼区間: 20.8～42.9%、2016 年 8 月 10 日データカットオフ) であった。また、安全性評価対象 74 例中 51 例 (68.9%) 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、疲労 17 例 (23.0%)、下痢 16 例 (21.6%)、そう痒症 10 例 (13.5%)、リパーゼ増加 9 例 (12.2%)、発疹 8 例 (10.8%) であった²⁴⁾。</p> <p>(表省略)</p> <p>①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある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) 又はミスマッチ修復欠損 (dMMR) を有する結腸・直腸癌患者 119 例を対象に、本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) を併用投与した*14。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験責任医師判定による CR 又は PR) の結果は、54.6% (95%信頼区間: 45.2～63.8%、2017 年 7 月 6 日データカットオフ) であった。また、安全性評価対象 119 例中 87 例 (73.1%) 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、下痢 26 例 (21.8%)、疲労 21 例 (17.6%)、そう痒症 20 例 (16.8%)、発熱 18 例 (15.1%)、AST 増加 17 例 (14.3%)、甲状腺機能低下症 16 例 (13.4%)、悪心 15 例 (12.6%)、ALT 増加 14 例 (11.8%)、甲状腺機能亢進症 13 例 (10.9%)、発疹 13 例 (10.9%) であった²⁵⁾。</p> <p>(表省略)</p> <p>*14: 本剤 1 回 3mg/kg (体重) とイピリムマブ (遺伝子組換え) 1 回 1mg/kg (体重) を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1 回 3mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注^{注3)}した。併用投与時においては、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 分以上の間隔をおいて投与を開始した。</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>17.1.1～17.1.16 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〉</p> <p>17.1.17 海外第Ⅱ相試験 (CA209142 試験)</p> <p>①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) 又はミスマッチ修復欠損 (dMMR) ***を有する再発又は転移性の結腸・直腸癌患者 74 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注^{注1)}した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定による CR 又は PR) の結果は、31.1% (95%信頼区間: 20.8～42.9%、2016 年 8 月 10 日データカットオフ) であった。また、安全性評価対象 74 例中 51 例 (68.9%) 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、疲労 17 例 (23.0%)、下痢 16 例 (21.6%)、そう痒症 10 例 (13.5%)、リパーゼ増加 9 例 (12.2%)、発疹 8 例 (10.8%) であった²⁴⁾。</p> <p>(表省略)</p> <p>← 追加</p> <p>*14: 本試験において、dMMR 及び MSI-High の判定には、それぞれ IHC 法及び PCR 法が用いられ、これらとの同等性が確認された株式会社ファルコバイオシステムズの PCR 法「MSI 検査キット (FALCO)」が MSI-High の判定を目的とするコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。</p>

改訂後	改訂前
<p>17.1.18 省略 (データに変更なし、本文中の引用文献番号変更)</p> <p>注1)本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「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週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。」である。</p> <p>注2)本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) 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 80mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、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。」である。</p> <p>注3)本剤の承認された化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、<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</u>に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) 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3週間間隔で4回点滴静注する。その後、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。」である。</p> <p>23. 主要文献</p> <p>1) オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド (<u>単剤療法版・併用療法版</u>)</p> <p>2) ~24) 省略 (変更なし)</p> <p>25) <u>Overman M.J. et al. : J.Clin.Oncol., 2018 ; 36 : 773-779 (CA209142 試験)</u></p> <p>26) ~27) 省略 (番号繰り下げ)</p>	<p>17.1.18 省略</p> <p>注1)本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「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週間間隔で点滴静注する。」である。</p> <p>注2)本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) 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 80mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を2週間間隔で点滴静注する。」である。</p> <p>注3)本剤の承認された化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) 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3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。」である。</p> <p>23. 主要文献</p> <p>1) オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド (適応疾患別)</p> <p>2) ~24) 省略</p> <p>← 追加</p> <p>25) ~26) 省略</p>

2. 改訂理由

「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」に対して、以下の試験結果より本剤とイピリムマブ併用投与の用法及び用量の追加、また、「1回480mgを4週間間隔」の固定用量の追加承認を2020年9月に取得しました。

<臨床試験>

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある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) 又はミスマッチ修復欠損 (dMMR) を有する結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (イピリムマブ併用投与群)

≪「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由≫

〈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〉

5.7については、本剤を投与する際は、本邦で承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて MSI-Highを有するか確認する必要がある、最新の承認状況を確認頂けるように改訂しました。

≪「6. 用法及び用量」改訂理由≫

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・直腸癌において、イピリムマブ併用投与にかかる用法及び用量の承認を取得したことから、新たに設定しました。また、本剤単独投与の用法及び用量に「1回480mgを4週間間隔」が追加となりましたので、単独投与の用法及び用量を「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。」に変更しました。イピリムマブとの併用投与における本剤単独投与期間も、同様の用法及び用量に変更しました。

≪「7. 用法及び用量に関連する注意」改訂理由≫

「MSI-Highを有する結腸・直腸癌」に対して、本剤とイピリムマブの併用投与が可能となりましたので変更しました。

≪「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」改訂理由≫

・発現頻度の変更

併用投与に関して、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 イピリムマブ併用投与群)、海外第Ⅲ相試験 (悪性黒色腫 イピリムマブ併用投与群) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (腎細胞癌) 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。

≪「14. 適用上の注意」改訂理由≫

本剤を1回480mg投与する際においても、投与時に患者が曝露されるエンドトキシンの総量 (本剤及び希釈液中) が、発熱誘起エンドトキシン量 (1時間あたり5.0EU/kg) を超えないようにするため、追記しました。

≪「16. 薬物動態」改訂理由≫

「1回480mgを4週間間隔」の固定用量の追加承認に関する解析結果を、16.1.3と16.8に追記しました。

≪「17. 臨床成績」改訂理由≫

〈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〉

17.1.17については、MSI-Highを有する結腸・直腸癌における用法及び用量の追加申請に用いた主要な試験成績 (CA209142試験のイピリムマブ併用投与群) に関する情報を追記しました。

≪「23. 主要文献」改訂理由≫

併用療法に関する適正使用ガイドについて、各癌腫を一冊に統合した「併用療法版」の作成に伴い書誌事項を修正し、また、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・直腸癌患者を対象に実施した海外第Ⅱ相試験 (CA209142試験のイピリムマブ併用投与群) に関する書誌事項を追記しました。

尚、流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数を必要と致しますので、当分の間はここにご案内致しました改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

