

— 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

2021年5月

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

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〕

プリストル・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「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」の効能又は効果の変更、並びに用法及び用量の追加の承認に伴い、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、11. 副作用、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。また、120mg 製剤の有効期間が変更となりました。さらに、21. 承認条件及び24. 文献請求先及び問い合わせ先が改訂となりましたので、お知らせ申し上げます。なお、以下の改訂前後対照表には提示していませんが、新記載要領に基づいて、参照項の追記も併せて行いました（5.1, 5.8, 5.11, 7.5, 7.7, 17.1.1～17.1.7, 17.1.10～17.1.16, 17.1.20～17.1.21）。

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.300（2021年7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
2021年5月改訂 有効期間：36箇月	2020年11月改訂 有効期間： 20mg・100mg・240mg （36箇月） 120mg（30箇月）
4. 効能又は効果 省略（変更なし） ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 省略（変更なし）	4. 効能又は効果 省略 ○ 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 省略
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.4 省略（変更なし） 〈 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〉	5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.4 省略 〈 がん化学療法後に増悪した 根治切除不能な進行・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〉
5.5 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。	5.5 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.6～5.9 省略（変更なし）	5.6～5.9 省略

改訂後	改訂前
<p>〈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>5.10 本剤の手術の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>5.11 省略（変更なし）</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〉 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>〈<u>切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫</u>〉 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。 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2週間間隔又は1回360mgを3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〉 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、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>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>〈<u>切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫</u>〉</p> <p>7.3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、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根治切除不能な進行・再発の食道癌〉</p> <p>7.4 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>7.5～7.7 省略（番号繰り下げ）</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〉</p> <p>5.10 本剤の手術の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>5.11 省略</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〉 省略</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 省略</p> <p>← 追加</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>〈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>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1～7.2 省略</p> <p>← 追加</p> <p>〈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 ～7.6 省略</p>

改 訂 後	改 訂 前
<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>6.7%</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%)、心筋炎 (頻度不明、<u>0.2%</u>)、筋炎 (0.1%未満、0.4%)、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>4.3%</u>)、小腸炎 (0.1%未満、0.1%)、重度の下痢 (0.8%、3.8%) 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>0.4%</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]</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、<u>0.1%未満</u>)、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 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%、2.1%)、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 (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>) 等の甲状腺機能障害があらわれることがある。 [8.6参照]</p> <p>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%、<u>1.0%</u>)、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]</p> <p>11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー (1.2%、<u>2.5%</u>)、多発性ニューロパチー (0.1%未満、0.2%)、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>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]</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%、6.8%) 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%)、筋炎 (0.1%未満、0.4%)、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%、4.4%)、小腸炎 (0.1%未満、0.1%未満)、重度の下痢 (0.8%、3.8%) 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%、0.5%) 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 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>3.5%</u>)、肝炎 (0.2%、2.1%)、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 (6.8%、13.8%)、甲状腺機能亢進症 (2.6%、9.0%)、甲状腺炎 (0.8%、2.2%) 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 下垂体機能障害 下垂体炎 (0.4%、3.5%)、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。 [8.6参照]</p> <p>11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー (1.2%、2.7%)、多発性ニューロパチー (0.1%未満、0.2%)、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%、1.8%)、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]</p>

改 訂 後					改 訂 前				
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]					11.1.11 副腎障害 副腎機能不全 (0.6%、3.9%) 等の副腎障害があらわれることがある。 [8.6参照]				
11.1.12 脳炎 (0.1%未満、 <u>0.3%</u>)					11.1.12 脳炎 (0.1%未満、0.2%)				
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%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。					11.1.13 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%未満)、多形紅斑 (0.1%、0.1%) 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 (3.3%、 <u>5.2%</u>) 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 (3.3%、4.2%) 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 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 省略 (変更なし)					11.2.1 単独投与 省略				
11.2.2 併用投与					11.2.2 併用投与				
	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)				
胃腸障害	下痢 (24.1%)、悪心 (19.2%)、嘔吐、腹痛、便秘	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、消化管出血	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、流涎過多、口の感覚鈍麻、歯肉出血	胃腸障害	下痢 (24.6%)、悪心 (20.5%)、嘔吐、腹痛、便秘	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、消化管出血	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、流涎過多、口の感覚鈍麻、歯肉出血
全身障害	疲労 (23.7%)、発熱、無力症	倦怠感、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、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 (25.1%)、発熱、無力症	倦怠感、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、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)				
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、鼻咽頭炎、肺感染	癰、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎	感染症		肺感染、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、鼻咽頭炎	癰、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎

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、高リパーゼ血症、高アマミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、低カルシウム血症、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、低クロール血症、低リン酸血症、代謝性アシドーシス、 <u>高カリウム血症</u>	高マグネシウム血症、 <u>総蛋白減少</u> 、 <u>血中リン増加</u>	代謝 及 栄養 障害	食欲減退 (15.4%) 、高リパーゼ血症、高アマミラーゼ血症	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、低マグネシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、低カルシウム血症、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、血中リン増加、脂質異常症、低クロール血症、低リン酸血症、代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症、 <u>総蛋白減少</u>
筋骨格系 及び 結合 組織 障害	関節痛	関節炎、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、 <u>腱炎</u> 、 <u>筋力低下</u>	シェーグレン症候群、 <u>開口障害</u>	筋骨格系 及び 結合 組織 障害	関節痛	関節炎、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋力低下	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、 <u>腱炎</u>	シェーグレン症候群、 <u>開口障害</u>
(省略)					(省略)				
呼吸器、 胸郭 及び 縦隔 障害		<u>咳嗽</u> 、 <u>呼吸困難</u>	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、 <u>口腔咽頭痛</u>	肺出血、喉頭浮腫、 <u>サーファクタントプロテイン増加</u>	呼吸器、 胸郭 及び 縦隔 障害	呼吸困難	咳嗽	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、 <u>口腔咽頭痛</u>	肺出血、喉頭浮腫、 <u>サーファクタントプロテイン増加</u>
皮膚 及び 皮下 組織 障害	そう痒症 (<u>22.9%</u>)、 <u>発疹</u> (<u>20.9%</u>)、 <u>丘疹性</u> <u>皮疹</u>	皮膚炎、皮膚病変、 <u>紅斑</u> 、 <u>ざ瘡</u> 様皮膚炎、 <u>脱毛症</u> 、 <u>湿疹</u> 、 <u>多汗症</u> 、 <u>寝汗</u> 、 <u>蕁麻疹</u> 、 <u>尋常性</u> <u>白斑</u> 、 <u>皮膚乾燥</u>	白斑、中毒性皮疹、乾癬、 <u>皮膚色素過剰</u> 、 <u>皮膚色素減少</u> 、 <u>毛髪変色</u> 、 <u>手足症候群</u> 、 <u>苔癬様角化症</u> 、 <u>爪の障害</u> 、 <u>皮膚腫瘤</u> 、 <u>紫斑</u>	酒さ	皮膚 及び 皮下 組織 障害	そう痒症 (<u>23.5%</u>)、 <u>発疹</u> (<u>21.8%</u>)、 <u>丘疹性</u> <u>皮疹</u> 、 <u>皮膚乾燥</u>	皮膚炎、皮膚病変、 <u>紅斑</u> 、 <u>ざ瘡</u> 様皮膚炎、 <u>脱毛症</u> 、 <u>湿疹</u> 、 <u>多汗症</u> 、 <u>寝汗</u> 、 <u>蕁麻疹</u> 、 <u>尋常性</u> <u>白斑</u>	白斑、中毒性皮疹、乾癬、 <u>皮膚色素過剰</u> 、 <u>皮膚色素減少</u> 、 <u>毛髪変色</u> 、 <u>手足症候群</u> 、 <u>苔癬様角化症</u> 、 <u>爪の障害</u> 、 <u>皮膚腫瘤</u> 、 <u>紫斑</u>	酒さ
(省略)					(省略)				

補足：「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。

改 訂 後	改 訂 前
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 省略 (変更なし)</p> <p>16.1.2 反復投与 〈悪性黒色腫〉 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〉</p> <p>日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤 240mg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき、投与後 2 週、4 週及び 18 週の血清中トラフ濃度の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 20.5±6.02µg/mL、38.4±12.5µg/mL 及び 60.9±27.2µg/mL であった。</p> <p>16.1.3 省略 (変更なし)</p> <p>16.8 その他 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>17.1.1~17.1.17 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〉</p> <p>17.1.18 省略 (変更なし)</p> <p>17.1.19 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-48/CA209743 試験) <u>化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者 605 例 (日本人患者 60 例を含む。イピリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I 併用) *17 群 303 例、化学療法群 302 例) を対象に、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤 (シスプラチン又はカルボプラチン) 併用療法を対照として、N+I 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全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+I 併用群で 18.07[16.82~21.45] ヶ月、化学療法群で 14.09[12.45~16.23] ヶ月であり、N+I 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.74[96.6%信頼区間: 0.60~0.91]、p=0.002[層別 log-rank 検定]、2020 年 3 月 25 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 300 例中 240 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、下痢 62 例 (20.7%)、そう痒症 49 例 (16.3%)、発疹 43 例 (14.3%)、疲労 41 例 (13.7%)、甲状腺機能低下症 32 例 (10.7%)、悪心 30 例 (10.0%) であった²⁶⁾。</u> (グラフ省略)</p> <p>*17: 本剤 1 回 3mg/kg (体重) を 2 週間間隔、イピリムマブ (遺伝子組換え) 1 回 1mg/kg (体重) を 6 週間間隔で点滴静注^{注5)}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>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 省略</p> <p>16.1.2 反復投与 〈悪性黒色腫〉 省略</p> <p>〈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〉</p> <p>日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤 240mg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき、投与後 2 週、4 週及び 18 週の血清中トラフ濃度の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 20.5±6.02µg/mL、38.4±12.5µg/mL 及び 60.9±27.2µg/mL であった。</p> <p>16.1.3 省略</p> <p>16.8 その他 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>17.1.1~17.1.17 省略</p> <p>〈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〉</p> <p>17.1.18 省略 ← 追加</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>17.1.20~17.1.21 省略（番号繰り下げ、データに変更なし、本文中の引用文献番号変更）</p> <p>注1) ~注4) 省略（変更なし）</p> <p><u>注5) 本剤の承認された切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮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 240mg を2週間間隔又は1回 360mg を3週間間隔で点滴静注する。」である。</u></p> <p>21. 承認条件</p> <p>21.1 省略（変更なし）</p> <p>〈根治切除不能な悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉</p> <p>21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>23. 主要文献</p> <p>1) ~25) 省略（変更なし）</p> <p><u>26) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-48/CA209743）試験成績（社内資料）</u></p> <p>27) ~30) 省略（番号繰り下げ）</p> <p>24. 文献請求先及び問い合わせ先</p> <p>小野薬品工業株式会社 くすり相談室 〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号 電話 0120-626-190 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ (住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1 (TEL) 0120-093-507</p>	<p>17.1.19~17.1.20 省略</p> <p>注1) ~注4) 省略</p> <p>◀ 追加</p> <p>21. 承認条件</p> <p>21.1 省略</p> <p>〈根治切除不能な悪性黒色腫、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〉</p> <p>21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>23. 主要文献</p> <p>1) ~25) 省略</p> <p>◀ 追加</p> <p>26) ~29) 省略</p> <p>24. 文献請求先及び問い合わせ先</p> <p>小野薬品工業株式会社 くすり相談室 〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号 電話 0120-626-190 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部 (住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1 (TEL) 0120-093-507</p>

2. 改訂理由

悪性胸膜中皮腫に対して、以下の試験結果より「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」の効能又は効果の変更、並びに本剤とイピリムマブ併用投与の用法及び用量の追加承認を2021年5月に取得しました。

＜臨床試験＞

化学療法未治療の切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）

＜「有効期間」改訂理由＞

安定性試験の結果から、「オブジーボ®点滴静注120mg」製剤の有効期間が、30箇月から36箇月に延長となりましたので、有効期間を変更しました。

＜「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由＞

5.10については、悪性胸膜中皮腫において本剤による手術の補助療法の有効性及び安全性は確立していないために追記しました。

＜「6. 用法及び用量」改訂理由＞

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫において、イピリムマブ併用投与に係る用法及び用量の追加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＞

7.3については、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合、化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していないために設定しました。

＜「11. 副作用」、「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

他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に関して、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。

イピリムマブ併用投与：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）、海外第Ⅲ相試験（悪性黒色腫）、及び国際共同第Ⅲ相試験（非小細胞肺癌、腎細胞癌及び悪性胸膜中皮腫）

プラチナ製剤を含む化学療法併用投与：国際共同第Ⅲ相試験（非小細胞肺癌）

イピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法併用投与：国際共同第Ⅲ相試験（非小細胞肺癌）

＜「17. 臨床成績」改訂理由＞

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

17.1.19については、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫における効能又は効果の変更、並びに用法及び用量の追加申請に用いた主要な試験成績（ONO-4538-48/CA209743試験）に関する情報を追記しました。

＜「21. 承認条件」改訂理由＞

特定使用成績調査（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）及び使用成績調査（再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌）の結果が厚生労働省に評価され、同効能の全例調査に係る承認条件が解除されたことから、当該条件に係る記載を添付文書から削除しました。

＜「23. 主要文献」改訂理由＞

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）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。