

— 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

2021年9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「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」に対する小児の用法及び用量が追加承認されました。それに伴い、**5. 効能又は効果に関連する注意、6. 用法及び用量、9. 特定の背景を有する患者に関する注意、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.303 (2021年11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9月改訂	2021年8月改訂
5. 効能又は効果に関連する注意	5. 効能又は効果に関連する注意
5.1～5.6 省略 (変更なし)	5.1～5.6 省略
〈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〉
5.7 「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。[17.1.15-17.1.17参照]	5.7 「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。[17.1.15、17.1.16参照]
5.8～5.9 省略 (変更なし)	5.8～5.9 省略
5.10 省略 (参照先を[17.1.18参照]に変更)	5.10 省略
5.11～5.15 省略 (変更なし)	5.11～5.15 省略
5.16 省略 (参照先を[17.1.22参照]に変更)	5.16 省略
5.17～5.19 省略 (変更なし)	5.17～5.19 省略
5.20 省略 (参照先を[17.1.23参照]に変更)	5.20 省略

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〉 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〉 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。 <u>通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、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こともできる。</u></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>〈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〉 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（変更なし）</p> <p>9.7 小児等</p> <p><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、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〉</u> 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〉 <u>低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。</u></p> <p>9.8 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〉 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>〈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>〈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〉 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 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>← 追加</p> <p>9.8 省略</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 省略(変更なし)</p> <p>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する。なお、1回240mg、360mg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。 <u>3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。</u></p> <p>14.1.3~14.1.6 省略(変更なし)</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意 省略(変更なし)</p> <p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度 省略(変更なし)</p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.1 小児等 <u>日本人の1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫の小児患者及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者に本剤3mg/kgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、単回投与時のCmaxは46.4±8.7µg/mL、AUC₀₋₃₃₆は7,224±1,635µg・hr/mL及びT_{1/2}は347±108hrであった(n=26)。</u> <u>また、投与後2週、4週、8週、12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15.6±3.4µg/mL、27.7±7.2µg/mL、41.7±12.7µg/mL、51.1±17.6µg/mL及び57.4±24.7µg/mLであった(n=7~24)。</u></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>17.1.1~17.1.14 省略(変更なし)</p> <p>17.1.15~17.1.16 省略(注釈番号を注6)に変更)</p>	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 省略</p> <p>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する。なお、1回240mg、360mg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。</p> <p>14.1.3~14.1.6 省略</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意 省略</p> <p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度 省略</p> <p>← 追加</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>17.1.1~17.1.14 省略</p> <p>17.1.15~17.1.16 省略</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>17.1.17 国内第 I 相試験 (NCCH1606 試験) <u>2 レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者*17を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された 26 例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は 1 例組み入れられ、その最良総合効果 (改訂 IWG criteria (2007) に基づく治験責任医師判定) は完全寛解 (CR) であった。また、安全性評価対象 26 例中 23 例 (88.5%) 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、リンパ球数減少 14 例 (53.8%)、貧血 12 例 (46.2%)、白血球数減少 8 例 (30.8%)、血小板数減少 8 例 (30.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6 例 (23.1%)、好中球数減少 6 例 (23.1%)、斑状丘疹状皮疹 6 例 (23.1%)、発熱 5 例 (19.2%)、低アルブミン血症 5 例 (19.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例 (11.5%)、そう痒症 3 例 (11.5%)、蛋白尿 3 例 (11.5%) であった²⁵⁾。</u> <u>[5.7 参照]</u> <u>*17: 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」である。</u></p> <p>17.1.18~17.1.23 省略 (番号繰り下げ: 参照先番号及び引用文献番号変更)</p> <p>注 1) ~注 5) 省略 (変更なし)</p> <p>注 6) 本剤の承認された再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の用法及び用量は「<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。</u> <u>通常、小児にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 3mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注する。なお、体重 40kg 以上の小児には、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こともできる。</u>」である。</p> <p>23. 主要文献 1) ~24) 省略 (変更なし) 25) 小野薬品工業: 国内第 I 相 (NCCH1606) 試験成績 (社内資料; 2021 年 9 月 27 日承認、<u>CTD 2.7.6.1)</u> 26) ~33) 省略 (番号繰り下げ)</p>	<p>← 追加</p> <p>17.1.17~17.1.22 省略</p> <p>注 1) ~注 5) 省略</p> <p>← 追加</p> <p>23. 主要文献 1) ~24) 省略</p> <p>← 追加</p> <p>25) ~32) 省略</p>

2. 改訂理由

以下の試験結果より、「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」に対する小児の用法及び用量の追加承認を2021年9月に取得しました。

<臨床試験>

2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験 (NCCH1606試験)

◀ 「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由 ▶

5.7については、17.臨床成績の項に国内第 I 相試験 (NCCH1606試験) が追記され、適応患者の選択に際し参照する必要があるため、同試験を含めるよう修正しました。

◀ 「6. 用法及び用量」改訂理由 ▶

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫において、小児に対す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。

◀ 「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、古典的ホジキンリンパ腫以外のがん腫において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験を実施していないため、その旨を記載しました。また、古典的ホジキンリンパ腫については、低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験を実施していないため、その旨を追記しました。

◀ 「14. 適用上の注意」改訂理由 ▶

14.1.2については、本剤の希釈後の最終濃度が0.35mg/mL未満では本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていないことから (14.1.5参照)、今回新たに追加された体重換算での用法及び用量においても最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈するよう明記しました。

◀ 「16. 薬物動態」改訂理由 ▶

16.6.1については、国内第 I 相試験 (NCCH1606試験) から得られた、本剤を小児に投与した際の血清中濃度に関する情報を追記しました。

◀ 「17. 臨床成績」改訂理由 ▶

17.1.17については、本剤を小児に投与する際の適正使用のために試験成績 (NCCH1606試験) に関する情報を追記しました。

◀ 「23. 主要文献」改訂理由 ▶

2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験 (NCCH1606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。