

— 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

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「原発不明癌」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. 306 (2022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、——: 削除、~~~~: 記載箇所移動)

改 訂 後	改 訂 前
2021年12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 ○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 ○治療切除不能な進行・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療切除不能な進行・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 ○食道癌における術後補助療法 ○ <u>原発不明癌</u>	2021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 ○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 ○治療切除不能な進行・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療切除不能な進行・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 ○食道癌における術後補助療法 ◀ 追加

改 訂 後	改 訂 前
5. 効能又は効果に関連する注意 5. 1～5. 21 省略（変更なし） <u>〈原発不明癌〉</u> 5. 22 「<u>原発不明がん診療ガイドライン</u>」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、<u>原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。</u> 5. 23 「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、<u>適応患者の選択を行うこと。</u>〔17.1.27参照〕 6. 用法及び用量 <u>〈悪性黒色腫〉</u> 省略（変更なし） <u>〈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〉</u> 省略（変更なし） <u>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</u> 省略（変更なし） <u>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉</u> 省略（変更なし） <u>〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌〉</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>〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉</u> 省略（変更なし） <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> 省略（変更なし） <u>〈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、食道癌における術後補助療法〉</u> 省略（変更なし） 7. 用法及び用量に関連する注意 7. 1～7. 14 省略 <u>〈原発不明癌〉</u> 7. 15 <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> 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9. 1～9. 6 省略（変更なし）	5. 効能又は効果に関連する注意 5. 1～5. 21 省略 ← 追加 6. 用法及び用量 <u>〈悪性黒色腫〉</u> 省略 <u>〈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〉</u> 省略 <u>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</u> 省略 <u>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉</u> 省略 <u>〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉</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>〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉</u> 省略 <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> 省略 <u>〈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、食道癌における術後補助療法〉</u> 省略 7. 用法及び用量に関連する注意 7. 1～7. 14 省略 ← 追加 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9. 1～9. 6 省略

改 訂 後					改 訂 前				
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、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、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、食道癌における術後補助療法、原発不明癌〉 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 〈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）					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、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、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、食道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。 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 省略				
9.8 省略（変更なし）					9.8 省略				
11. 副作用 省略（変更なし）					11. 副作用 省略				
11.1 重大な副作用					11.1 重大な副作用				
11.1.1～11.1.2 省略（変更なし）					11.1.1～11.1.2 省略				
11.1.3 大腸炎（1.1%、3.4%）、小腸炎（0.1%未満、0.2%）、重度の下痢（0.7%、4.0%） 省略（変更なし）					11.1.3 大腸炎（1.1%、3.4%）、小腸炎（0.1%未満、0.2%）、重度の下痢（0.8%、4.0%） 省略				
11.1.4～11.1.5 省略（変更なし）					11.1.4～11.1.5 省略				
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（0.7%、4.4%）、肝炎（0.3%、1.7%）、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（頻度不明、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（0.7%、4.4%）、肝炎（0.3%、1.7%）、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 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（7.3%、13.3%）、甲状腺機能亢進症（3.3%、6.7%）、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〕					11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（7.2%、13.3%）、甲状腺機能亢進症（3.2%、6.7%）、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〕				
11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎（0.3%、2.1%）、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。〔8.6参照〕					11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎（0.4%、2.1%）、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。〔8.6参照〕				
11.1.9～11.1.18 省略（変更なし）					11.1.9～11.1.18 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					11.2.1 単独投与				
	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)				
内分泌障害		高リパーゼ血症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性		内分泌障害	リパーゼ増加	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性		
(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
全身障害	疲労(20.0%)、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(20.3%)、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
(省略)					(省略)				
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎		腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
(省略)					(省略)				
11.2.2 併用投与 省略(変更なし)					11.2.2 併用投与 省略				
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.26 省略(変更なし)					17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.26 省略				
〈原発不明癌〉 17.1.27 国内第Ⅱ相試験(NM-K2002 試験) <u>腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸腹部骨盤 CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索及び必要に応じた専門的な診察(乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科)により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった上皮性悪性腫瘍(悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く)患者*2856例を対象に、本剤 240mg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である化学療法歴を有する患者(45例)の奏効率(RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR)の結果は、22.2%(95%信頼区間: 11.2～37.1%、事前に設定した閾値は 5.0%)であった。なお、化学療法歴のない患者(11 例)の奏効率の結果は、18.2%(95%信頼区間: 2.3～51.8%)であった。また、安全性評価対象 56 例中 35 例(62.5%)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、甲状腺機能低下症 9 例(16.1%)、発疹 9 例(16.1%)、そう痒症 6 例(10.7%)であった。³⁶⁾ [5.23 参照]</u> (表省略)					← 追加				

改訂後	改訂前
<u>*28：以下のいずれかに該当する患者は除外とした。</u> <u>・腋窩リンパ節腫大のみを有する女性の腺癌患者</u> <u>・腹膜播種（腹水）のみを有する女性の腺癌患者</u> <u>・頸部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者</u> <u>・鼠径部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者</u> <u>・胚細胞腫瘍又は神経内分泌腫瘍の特徴を有する患者</u> <u>・骨硬化性の骨転移のみを有し、血清又は腫瘍内の前立腺特異抗原（PSA）が高値を示す男性患者</u> 23. 主要文献 1) ～35) 省略（変更なし） <u>36) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（NM-K2002）試験成績（社内資料；2021年12月24日承認、CTD 2.7.6.1）</u> <u>37) 省略（番号繰り下げ）</u>	← 追加 23. 主要文献 1) ～35) 省略 ← 追加 36) 省略

2. 改訂理由

以下の試験結果より、「原発不明癌」に対する効能又は効果の承認を2021年12月に取得しました。

＜臨床試験＞

腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸腹部骨盤CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索及び必要に応じた専門的な診察（乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科）により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった上皮性悪性腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く）患者等を対象とした国内第Ⅱ相試験（NM-K2002試験）

＜「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由＞

5.22については、原発不明癌の場合、対象となる症例は、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることから、本剤の使用にあたっては、関連する診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、患者を適切に選択する必要があるため設定しました。

5.23については、原発不明癌の場合、「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＞

原発不明癌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＞

7.15については、原発不明癌の場合、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＞

原発不明癌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＞

本剤単独投与に関して、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。

国内第Ⅰ相試験（古典的ホジキンリンパ腫）、国内第Ⅱ相試験（悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、悪性胸膜中皮腫及び原発不明癌）、海外第Ⅱ相試験（古典的ホジキンリンパ腫及びMSI-Highを有する結腸・直腸癌）、海外第Ⅲ相試験（悪性黒色腫及び非小細胞肺癌）、及び国際共同第Ⅲ相試験（悪性黒色腫、腎細胞癌、頭頸部癌、胃癌及び食道癌）

＜「17. 臨床成績」改訂理由＞

17.1.27については、原発不明癌の適正使用のため、試験成績（NM-K2002試験）に関する情報を追記しました。

＜「23. 主要文献」改訂理由＞

国内第Ⅱ相試験（NM-K2002試験）に関する書誌事項を追記しました。