

— 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。 —

使用上の注意改訂及び再審査結果のお知らせ

— 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^(注)

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

2023 年 6 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）

このたび、標記製品につきまして電子添文の「使用上の注意」及び **21. 承認条件** 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.318（2023 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）

改 訂 後	改 訂 前
2023年6月改訂 11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.11 省略（変更なし） 11.1.12 脳炎（0.1%未満、0.2%）、 <u>髄膜炎（頻度不明、頻度不明）</u> 11.1.13～11.1.20 省略（変更なし）	2023年3月改訂 11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.11 省略 11.1.12 脳炎（0.1%未満、0.2%） 11.1.13～11.1.20 省略

補) 「重大な副作用」の発現頻度は、単剤投与時、併用投与時の順に記載した。

改 訂 後	改 訂 前
21. 承認条件 〈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、食道癌における術後補助療法、原発不明癌〉 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。 〈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）	21. 承認条件 〈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〉 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。 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（小児）〉 省略

2. 改訂理由

- ・ 令和5年6月13日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安発0613第1号）に基づく改訂

11. 副作用

11.1 重大な副作用

国内市販後において、髄膜炎が関連事象も含めて55例集積されたことから、「11.1.12」の項に「髄膜炎」を追記しました。

- ・ 令和5年6月7日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（薬生薬審発0607第9号）による再審査結果に基づく改訂（自主改訂）

21. 承認条件

「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、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」の効能又は効果の承認時には、RMPの策定・実施に係る承認条件が付与されました。このたび再審査にて、これらの効能又は効果の製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断されたため、承認条件は解除されました。そのため、「21.承認条件」には、現状において引き続きRMPの策定・実施に係る承認条件が課されている効能又は効果のみを残しました。

3. 症例紹介

—髄膜炎の症例紹介—

症例紹介		副作用
女 70 代	使用理由：ホジキンリンパ腫	脳炎（髄膜脳炎）
	合併症：なし	1 日投与量、投与回数 3mg/kg*、26 回
経過及び処置		
既往歴	高血圧、高脂血症	
前治療歴	ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、注射用ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン を 11 回投与	
投与開始日（1 回目）	PS 1 の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（Ann Arbor 分類：II 期）に対し、本剤（3mg/kg）を投与した。	
日付不明	本剤 24 回投与後に腫瘍進行を認めた。	
日付不明	ブレンツキシマブ ベドチンを 20 回投与したが無効であった。	
投与 806 日目（25 回目）	本剤を再投与した。	
投与 820 日目（26 回目）（最終投与）	本剤 26 回目投与。	
投与 821 日目	午後に 38 度台の発熱、眼球後頸部痛、腰痛を認めた。	
投与 822 日目	午前外来を受診し入院した。髄膜脳炎を認めた。処置としてアセトアミノフェンを投与した。ウイルス性及び細菌性髄膜炎を考慮し、注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム点滴（50mg/回、1 日 2 回）、アシクロビル（50mg/回、1 日 3 回）、メロペネム水和物（1000mg/回、1 日 3 回）、バンコマイシン塩酸塩（750mg/回、1 日 2 回）の投与を開始した。夕方に失語、失見当識、眼球左右追視困難、口すぼめ呼吸を認めた。本剤は中止した。	
	【体温】39.4℃	
	【頭部 CT・MRI 検査】異常なし	
	【髄液 HSV、VZV-DNA】陰性	
	【髄液中一般細菌】陰性	
	【髄液検査】髄液外観：淡黄色/微塵（+）、蛋白定量：129.1mg/dL、糖定量：60 mg/dL、白血球：89/μL（好中球：46/μL、リンパ球：43/μL）	
中止 1 日後	発熱に伴う言語障害があるが会話可能、意識清明であった。	
中止 7 日後	メロペネム水和物、バンコマイシン塩酸塩の投与を終了した。髄膜脳炎の処置として、プレドニゾロン内服（50mg）の投与を開始した。髄液細胞数は減少傾向であった。	
中止 20 日後	【髄液検査】髄液外観：無色/透明、蛋白定量：52.8mg/dL、糖定量：74mg/dL、白血球：35/μL	
中止 21 日後	髄膜脳炎は消退し、回復した。	
併用薬：酸化マグネシウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、ランソプラゾール、バルサルタン、プラバスタチンナトリウム、テプレノン		
出典：小野薬品社内資料		

*：現在の用法及び用量と異なります。

（管理番号：2017JP014716）

—髄膜炎の症例紹介—

症例紹介		副作用
女 60代	使用理由：進行再発非小細胞肺癌	無菌性髄膜炎
	合併症：リンパ節転移、便秘、不眠症、アルコール摂取、元タバコ使用者	1 日投与量、投与回数 360mg、2 回
経過及び処置		
投与開始日（1 回目）	既往歴：甲状腺機能亢進症、卵巣嚢腫、大腸ポリープ、急性肝炎 PS 2 の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（組織型：腺癌、stage IVB、TNM 分類：T2bN3M1c、Oncomine Dx：KRAS Q61H、PD-L1 (22C3)：70%）に対する併用療法として、本剤（360mg）、イピリムマブ（47.9mg）、カルボプラチン（515.7mg）及びペメトレキセドナトリウム水和物（724mg）を投与した。	
投与 27 日目（2 回目） （最終投与）	本剤 2 回目を投与した。カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム水和物は投与を完遂した。	
投与 31 日目	嘔気を認めた。	
投与 32 日目	処置として乳酸リンゲル液（ソルビトール加）（500mL/日）の投与を開始した。	
投与 34 日目	嘔気は回復した。	
投与 47 日目	39 度の発熱、頭痛を認めた。	
投与 49 日目	発熱、頭痛で入院した。 【腰椎穿刺】細胞数：29 個/μL 【細菌培養、HSV-PCR】陰性 【細胞診】癌細胞陰性 無菌性髄膜炎と診断し、プレドニゾロン錠（50mg）を開始した。本剤及びイピリムマブは中止した。	
日付不明	頭痛はすぐに消失した。	
中止 112 日後	プレドニゾロン錠（5 mg）の投与にて髄膜炎症状なし。無菌性髄膜炎は軽快した。	
併用薬：イピリムマブ、カルボプラチン、ペメトレキセドナトリウム水和物、レチノール・カルシフェロール配合剤、酸化マグネシウム、モルヒネ硫酸塩水和物、レンボレキサント、ドンペリドン		
出典：小野薬品社内資料		

(管理番号：2021JP031001)

4. 再審査結果

本剤は、「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、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」の効能又は効果につきまして、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」の規定による再審査が終了し、「承認拒否事由のいずれにも該当しない」とされ、令和5年6月7日付薬生薬審発 0607 第9号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「新医薬品等の再審査結果 令和5年度（その1）について」にて再審査結果が通知されました。これに基づく承認の効能又は効果及び用法及び用量に変更はありません。

〔再審査結果概要〕（下線部：今回の再審査対象）

承認の効能又は効果※1	○悪性黒色腫 ○ <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> ○ <u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u> ○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 ○ <u>治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u> ※2 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○ <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> ○ <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</u> ○食道癌における術後補助療法 ○原発不明癌
備考	※1 再審査申請時までの承認について記載している。 ※2 再審査対象はがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌のみである。

5. 再審査結果の詳細

本剤の再審査結果の詳細につきましては、PMDA ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) に掲載されている「再審査報告書（2023年6月7日）」をご覧ください。製造販売後調査等の概要、有効性、安全性等の審査結果が記載されています。

また、弊社より提出した「申請資料概要」も併せて掲載される予定です。