

— 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

2015年11月

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

《OPDIVO[®]》

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

[製造販売]

小野薬品工業株式会社

[プロモーション提携]

ア Bristol-Myers 株式会社

電話：0120-080-340

(オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の【使用上の注意】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。

1. 改訂内容(下線部分改訂)

改 訂	現 行
2015年11月改訂 【使用上の注意】 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 省略(変更なし) 2) 省略(変更なし) 3) 省略(変更なし) 4) 1型糖尿病 <u>1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(頻度不明*)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ので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。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。</u> 5) 肝機能障害、肝炎 省略(変更なし) 6) 甲状腺機能障害 省略(変更なし) 7) Infusion reaction 省略(変更なし)	2015年9月改訂 【使用上の注意】 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 省略 2) 省略 3) 省略 4) 肝機能障害、肝炎 省略 5) 甲状腺機能障害 省略 6) Infusion reaction 省略

※：頻度不明は自発報告、国内第I相試験及び海外での報告による。

2. 改訂理由

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知に基づき、【使用上の注意】の「重大な副作用」を改訂致しました。

・平成27年11月24日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知に基づく改訂

4. 副作用

(1) 重大な副作用

・国内において、重篤な「1型糖尿病」等の副作用が集積されており、その中には劇症1型糖尿病の症例が含まれていること、また糖尿病性ケトアシドーシスに至る症例も認められていることから、「重大な副作用」に「1型糖尿病」を追記致しました。

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。

※次頁以降に症例紹介及び使用上の注意の全文を記載しておりますのでご参照下さい。

－ 1 型糖尿病の症例紹介－

症例紹介		副作用名
女性 70 歳代	使用理由：悪性黒色腫	劇症 1 型糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス
	合併症： なし	1 日投与量、投与回数 2 mg/kg、1 回
経過及び処置		
投与 16 ヶ月前	鼻腔悪性黒色腫を発症した。	
投与 11 ヶ月前	全身多発転移に対し免疫療法（パルス樹状細胞療法）を施行した。	
投与 4 ヶ月前	鼻腔原発巣に対し放射線療法を施行した。	
投与開始日	根治切除不能な悪性黒色腫（病期分類：IV期）に対し、本剤（2mg/kg）を投与した。 治療前の転移臓器は、肺、肝臓、リンパ節、皮膚、全身皮下、副腎。 自己免疫疾患の既往、合併なし。糖尿病の既往なし。	
投与 22 日目	本剤 2 回目投与。多発皮膚・皮下転移の縮小を認めた。	
投与 64 日目	CT スキャンにて肺・副腎・リンパ節・皮膚・皮下転移巣の著明な縮小・消失を認めた。本剤 4 回目投与。	
投与 106 日目	本剤 6 回目投与。高血糖は認められなかった。	
投与 113 日目	口渇、食欲低下、倦怠感が出現。	
投与 122 日目	口渇、悪心・嘔吐、倦怠感が強く出現し、近医受診。3日ほど前より食欲低下し、水分摂取のみの状況であった。高血糖と著明なケトアシドーシス状態がみられ、緊急入院となる。劇症1型糖尿病と診断され、インスリン持続投与（48単位/日）、補液(生理食塩液)による治療開始。	
投与 123 日目	ケトアシドーシス改善。血糖が200mg/dL台になるようコントロール。	
投与 124 日目	食事開始。補液終了し、インスリン皮下注（スライディングスケール）とインスリン デグルデク12単位/日に変更。	
投与 126 日目	インスリン リスプロ 4-4-4 単位とインスリン デグルデク 12 単位/日に変更し、血糖 200mg/dL 台で経過。	
投与 137 日目	退院。退院時、インスリン リスプロ 4-4-4 単位、インスリン デグルデク 4 単位/日。	
投与 274 日目	インスリン リスプロ 6-6-6 単位、インスリン デグルデク 8 単位/日で、血糖 200mg/dL 台で経過観察中。本剤投与継続。	

経過及び処置（つづき）

検査項目名	投与 106 日目	投与 122 日目	投与 123 日目	投与 124 日目	投与 208 日目	投与 223 日目	投与 303 日目
血糖 (mg/dL)	82	571	-	-	291	-	225
HbA1c (%)	-	8.0	-	-	10.9	9.9	7.9
血中 C ペプチド (ng/dL)	-	-	-	<0.1	-	<0.1	-
尿中 C ペプチド (μ g/日)	-	-	-	<0.6	-	-	-
尿糖	(-)	(4+)	-	-	(3+)	-	-
尿中ケトン	-	(3+)	-	-	(-)	-	-
Na (mEq/L)	-	136	135	-	139	-	-
K (mEq/L)	-	5.4	5.54	-	4.4	-	-
Cl (mEq/L)	-	96	108	-	104	-	-
pH	-	7.1	7.418	-	-	-	-
BE (mmol/L)	-	-22.8	-4.3	-	-	-	-

<自己抗体関連検査>

下記の自己抗体関連検査項目はすべて陰性および正常であった

- ・ 膵島関連自己抗体： 抗 GAD 抗体、インスリン自己抗体
- ・ 抗核抗体： 抗 DNA 抗体、抗 ss-DNA 抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体
- ・ その他自己抗体： 抗 CL- β 2GPI 複合体抗体、PR3-ANCA(C-ANCA)
- ・ 血清補体価： CH50、C3、C4

併用薬：なし

出典：未公開社内資料

(管理番号：OV2014J0761)

使用上の注意の全文 (下線部分：改訂)

2015年11月改訂

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 注射液の調製法及び点滴時間〔「適用上の注意」の項参照〕
 - 1) 本剤の投与時には1回投与量として2mg/kgとなるように必要量を抜き取る。
 - 2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。
- (2) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22µm)を使用すること。
- (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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕
- (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。〕〔「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

- (3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4等の測定)を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (4) Infusion reaction として、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤の T 細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。

4. 副作用

国内第II相試験の安全性評価対象35例中、30例(85.7%)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(10%以上)はそう痒症11例(31.4%)、遊離トリヨードチロニン減少8例(22.9%)、血中TSH増加7例(20.0%)、白斑6例(17.1%)、白血球数減少6例(17.1%)、遊離サイロキシン減少6例(17.1%)、甲状腺機能低下症5例(14.3%)、疲労5例(14.3%)、AST(GOT)増加5例(14.3%)、血中Al-P増加5例(14.3%)、血中CK(CPK)増加5例(14.3%)、血中LDH増加5例(14.3%)、CRP増加5例(14.3%)、リンパ球数減少5例(14.3%)、下痢4例(11.4%)、ALT(GPT)増加4例(11.4%)、γ-GTP増加4例(11.4%)、好酸球数増加4例(11.4%)、サーファクタントプロテイン増加4例(11.4%)及び皮膚色素減少4例(11.4%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患

間質性肺疾患(2.9%)があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等の臨床症状を十分に観察し、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。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 重症筋無力症、筋炎

重症筋無力症、筋炎(いずれも頻度不明*)があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK(CPK)上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

3) 大腸炎、重度の下痢

大腸炎(頻度不明*)、重度の下痢(2.9%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) 1型糖尿病

1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(頻度不明*)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ので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。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。

5) 肝機能障害、肝炎

AST(GOT)増加(14.3%)、ALT(GPT)増加(11.4%)、 γ -GTP増加(11.4%)、Al-P増加(14.3%)等を伴う肝機能障害(5.7%)、肝炎(頻度不明※)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

6) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(14.3%)等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) Infusion reaction

発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含むInfusion reaction(頻度不明※)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、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、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	10%以上	1~10%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少症、白血球減少症	好中球減少症	貧血
心臓障害		徐脈	心室性期外収縮
内分泌障害			下垂体炎
眼障害		ブドウ膜炎、視力低下	
胃腸障害	下痢	便秘、口内乾燥、悪心、口内炎	腹痛、嘔吐
全身障害	疲労	倦怠感、末梢性浮腫、疼痛、発熱、口渇	
感染症及び寄生虫		蜂巣炎、細菌性肺炎、癰、歯周炎	
代謝及び栄養障害		高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、食欲減退、糖尿病	脱水、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、四肢痛	関節痛、関節硬直、関節炎
神経系障害		味覚異常、末梢性ニューロパチー	浮動性めまい
腎及び尿路障害			腎不全、尿細管間質性腎炎、蛋白尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		しゃっくり、喉頭痛、口腔咽頭痛	咳嗽、呼吸困難、後鼻漏
皮膚及び皮下組織障害	白斑、そう痒症、皮膚色素減少	脱毛症、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、発疹、斑状丘疹、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬	紅斑、皮膚乾燥、尋常性白斑、紅斑性皮膚疹、そう痒性皮膚疹

臨床検査	血中CK(CPK)増加、血中LDH増加、CRP増加、好酸球数増加、サーファクタントプロテイン増加	血中アルブミン減少、血中クロール減少、血中コルチコロビン減少、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血中ナトリウム減少、補体成分C3増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘマトクリット減少、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、単球数増加、好中球数増加、酸素飽和度低下、血小板数減少、赤血球数減少、白血球数増加、血中リン増加、補体成分C4増加、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、補体因子増加、細胞マーカ増加、抗核抗体増加、血中CK(CPK)減少	血中尿素増加、総蛋白減少、体重減少、単球数減少、好酸球数減少、リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
------	--	---	--

※：頻度不明は自発報告、国内第I相試験及び海外での報告による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約23倍に相当する)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。〕
- 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

- 調製時
 - バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
 - 本剤は日局生理食塩液に希釈し、総液量は60mLを目安とする。
 - 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 - 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
 - 希釈後の最終濃度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。
 - 他剤との混注はしないこと。
- 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- 投与方法

本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。

9. その他の注意

- 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

