

— 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 —

2019年2月

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

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 240mg
《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]

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

電話：0120-080-340

(オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

受付時間 9:00~17:00

(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【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。改訂後の添付文書につきましては、以下、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. 277 (2019年2月発行予定)にも掲載されます。

1. 改訂内容 (〃：追記又は変更)

改訂後	改訂前
2019年2月改訂 【使用上の注意】 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ~4) 省略(変更なし) 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%)、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し、適切な処置を行うこと。 6) ~14) 省略(変更なし) 15) 血球貪食症候群 血球貪食症候群(頻度不明*、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し、適切な処置を行うこと。	2018年11月改訂 【使用上の注意】 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ~4) 省略 5) 免疫性血小板減少性紫斑病 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明*、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し、適切な処置を行うこと。 6) ~14) 省略 ⇐ 追加
※発現頻度は、単剤投与時、併用投与時の順に記載した。	

2. 改訂理由

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬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31年2月12日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬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

- ・国内市販後において、重篤な血液障害である「溶血性貧血（16例）」及び「無顆粒球症（27例）」の副作用が集積されたことから、「重大な副作用」の「5）免疫性血小板減少性紫斑病」を「5）重篤な血液障害」に変更し、「免疫性血小板減少性紫斑病」に加えて「溶血性貧血」及び「無顆粒球症」を追記致しました。
- ・国内市販後において、重篤な「血球貪食症候群（10例）」の副作用が集積されたことから、「重大な副作用」に「血球貪食症候群」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。

※次頁以降に症例を紹介しておりますのでご参照下さい。

—溶血性貧血の症例紹介—

症例紹介		副作用					
男性 60歳代 (PS:1)	使用理由：非小細胞肺癌	自己免疫性溶血性貧血					
	既往歴・合併症：好酸球増多症、リンパ節転移、 胃食道逆流性疾患、十二指腸潰瘍、喫煙歴あり	1日投与量、投与回数 150mg、1回					
経過及び処置							
投与開始日（1回目） （最終投与）	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（組織型：扁平上皮癌、治療部位：右上葉、stage3B、TNM分類：cT1aN3M0）に対し、本剤（3mg/kg（150mg）/日、1回/2週）を投与した。投与2時間後より38℃の発熱を認めた。インフュージョンリアクションの可能性も考えられたが、この日は経過観察となった。						
投与2日目	39℃の発熱が継続し、処置としてフルルビプロフェン アキセチル静注を投与開始した。その後も解熱は得られなかった。						
投与4日目	フォローアップ目的で採血を実施した。採血結果にて、Hb：2.7g/dLと著しい低下を認めたため、grade4の自己免疫性溶血性貧血と判断した。治療のため入院となった。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（125mg/日）の点滴を開始した。輸血を行い、本剤は中止した。直接クームス試験陰性、間接クームス試験陽性、網赤血球数増加、ハプトグロビン：141mg/dL。						
日付不明	ステロイドパルス療法からステロイド内服に切り替えた。						
投与7日目	採血結果にて、Hb：8.7g/dLと改善が見られた。						
日付不明	発熱は回復した。						
投与14日目	プレドニゾロン60mg/日に漸減していた。						
投与15日目	カルボプラチン（5.0mg/L・h）、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤（100mg/body）の投与を開始した。						
投与85日目	自己免疫性溶血性貧血は回復した。						
検査項目名	投与開始日	投与4日目	投与4日目	投与5日目	投与7日目	投与13日目	投与20日目
Hb (g/dL)	6.4	2.7	4.7	6.1	8.7	8.9	8.4
T-Bil (mg/dL)	1.2	1.3	1.4	—	1.0	1.4	2.1
検査項目名	投与29日目	投与36日目	投与43日目	投与57日目	投与77日目	投与85日目	投与96日目
Hb (g/dL)	5.0	6.7	7.0	7.1	4.6	10.0	10.9
T-Bil (mg/dL)	1.7	1.1	1.2	0.7	0.7	0.6	0.6
併用薬：なし							
出典：小野薬品社内資料							

(管理番号：2016JP002308)

—無顆粒球症の症例紹介—

症例紹介		副作用							
男性 70歳代 (PS:1)	使用理由：非小細胞肺癌	無顆粒球症							
	既往歴・合併症：リンパ節転移、1型糖尿病、高血圧、喫煙歴あり	1日投与量、投与回数 3mg/kg、1回							
経過及び処置									
投与開始日（1回目） （最終投与）	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（組織型：扁平上皮癌、治療部位：右上葉、stage3B、TNM分類：T4N2M0、ALK融合遺伝子：陰性、EGFR遺伝子変異：陰性）に対し、本剤（3mg/kg/日）を投与した。								
投与15日目	本剤2回目の投与予定であったが、採血で末梢血好中球数がほぼ0と測定できないくらいまで下がり、無顆粒球症を認めた。治療のため入院となった。処置としてセフェピム塩酸塩水和物、G-CSFの投与を開始し、本剤は中止した。								
投与17日目	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（1g/日）のステロイドパルス療法を開始した。								
投与19日目	無顆粒球症は徐々に改善した。								
投与20日目	プレドニゾロンの投与を開始し、漸減した。								
投与24日目	G-CSF、抗菌薬の投与を中止した。								
投与39日目	ステロイドの投与を終了した。								
投与40日目	無顆粒球症は回復した。								
検査項目名	投与前日	投与15日目	投与19日目	投与21日目	投与24日目	投与28日目	投与32日目	投与35日目	投与38日目
Neu (cells/mm ³)	4,897	0	20	191	15,479	7,357	4,940	5,954	4,379
併用薬：不明									
出典：小野薬品社内資料									

(管理番号：2016JP005708)

—血球貪食症候群の症例紹介—

症例紹介		副作用							
男性 50歳代 (PS:0)	使用理由:腎細胞癌	血球貪食症候群							
	既往歴・合併症:肝転移、骨転移、喫煙・飲酒歴あり	1日投与量、投与回数 3mg/kg、4回							
経過及び処置									
投与開始日(1回目)	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌(組織型:Clear cell RCC、stage4、TNM分類:T3aN0M1(転移部位:肝、骨))に対し、本剤(3mg/kg/日)を投与した。								
投与50日目(4回目) (最終投与)	本剤を投与した。								
日付不明	評価CTでPD判定であり、本剤は中止した。								
投与64日目	パゾパニブ塩酸塩(800mg/日)の投与を開始した。								
日付不明	AEとして食欲不振、発熱、嘔気があり、患者の自己判断でパゾパニブ塩酸塩200mgに減量していた。								
投与78日目	PLT:5.5万個/ μ Lまで減少し、血球貪食症候群を認めた。臨床症状として発熱(最高体温:40.2℃、持続時間:5日)、血球減少があった。Grade3の肝障害(AST:190IU/L)が出現し、パゾパニブ塩酸塩を中止した。								
投与81日目	発熱、倦怠感、全身浮腫にて患者は再来院した。PLT:2.4万個/ μ Lとさらに減少し、緊急入院となった。								
投与83日目	PLT:0.2万個/ μ Lまで減少(grade4)した。血球貪食症候群の処置として、Plt輸血(10U)を開始した。								
投与84日目	PA-IgG:1,112.7 ng/10 ⁷ cells、sIL-2R:3,960 U/mL、フェリチン:33,041 ng/mL。Plt輸血(10U)を行った。								
投与85日目	骨髄穿刺を施行した。 【所見】有核細胞:1.5万個/ μ L。血球貪食像:血球貪食マクロファージ多数。腫瘍細胞(-)。骨髄芽球は三系統とも減少。 精査の結果、血球貪食症候群と診断した。血球貪食症候群の処置としてプレドニゾン(25mg×2回/日)の投与を開始し、Plt輸血(10U)を行った。								
投与86、87日目	Plt輸血(15U)を行った。								
投与95日目	PLT:11.4万個/ μ Lまで改善した。フェリチン:1104 ng/mL。プレドニゾンを15mg×2回/日に減量した。								
投与97日目	血球貪食症候群は回復した。患者は退院した。								
検査項目名	投与10日前	投与50日目	投与78日目	投与81日目	投与84日目	投与85日目	投与88日目	投与95日目	投与104日目
PLT(万個/ μ L)	12.1	16.2	5.5	2.4	0.2	1.2	5.8	11.4	18.1
WBC(万個/ μ L)	0.183	0.412	0.430	0.619	0.222	0.219	0.423	0.875	1.065
Hb(g/dL)	12.6	12.0	13.7	12.6	10.7	10.6	11.0	12.1	13.6
併用薬(被疑薬):パゾパニブ塩酸塩									
出典:小野薬品社内資料									

(管理番号:2018JP007769)

—血球貪食症候群の症例紹介—

症例紹介		副作用
女性 60歳代 (PS:1)	使用理由：非小細胞肺癌	血球貪食症候群
	既往歴・合併症：リンパ節転移、肺転移、喫煙歴あり。	1日投与量、投与回数 3mg/kg、2回
経過及び処置		
投与開始日（1回目）	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（組織型：扁平上皮癌、治療部位：左上葉、stage4、TNM分類：T3N3M1b（転移部位：左下部気管傍リンパ節、PUL）、 <i>ALK</i> 融合遺伝子：陰性、 <i>EGFR</i> 遺伝子変異：陰性）に対し、本剤（3mg/kg/日、1回/2週）を投与した。	
投与15日目（2回目） （最終投与）	本剤投与後、胸部CT検査により腫瘍が明らかに増大し、急激な進行を認めた。	
投与22日目	39℃の発熱、倦怠感、食欲低下、血圧低下があった。PS:3。	
投与25日目	重度の全身倦怠感と39℃の発熱のため入院した。最高体温は40℃であった。入院後もスパイク状の熱の経過をたどり、感染症が疑われ、処置として抗生剤と解熱薬（ナプロキセン）を投与した。腫瘍進行に伴う反応と判断された。PSは低下し、腫瘍の進行に伴う影響を考えた。一般細菌（血液培養）は陰性だった（血培2セット施行）。	
投与28日目	入院3日後、血液検査の結果、白血球、ヘモグロビン、血小板は入院時より減少しており、汎血球減少と診断された。フェリチンの上昇を認めた。再度胸写を撮影したところ、腫瘍は縮小していた。汎血球減少症の精査目的で血液内科へ骨髓穿刺を依頼した。 【総合所見】 低形成骨髄、各成熟段階の細胞を認めBlastや異型細胞の増多は認めない。血球貪食像を認める。 【診断】 低形成骨髄、血球貪食症候群。	
投与29日目	全身に紅色の発疹と、口腔内にもびらん様粘膜炎症状（粘膜疹とびらん）が出現し、薬疹と診断された。本剤の投与を中止した。早急にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 500mg/日）、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム（4.5g×3回/日）の投与を開始した。胸部CTの画像を確認したところ、両肺背側を中心に全肺葉にびまん性のすりガラス陰影が出現し、間質性肺炎も合併していた。本剤関連肺臓炎が示唆された。抗核抗体検査は陰性だった。	
日付不明	AST/ALT上昇を認めた。急性間質性肺炎の処置として、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1,000mg/日に増量した。	
投与30日目	ステロイドパルス療法により、全身症状、皮疹及び臨床検査結果は24時間以内に改善し、数日にわたって持続した。	
投与30日目	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム（4.5g×3回/日）の投与を終了した。	
投与40日目	投与31日目よりメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを漸減し、投与40日目に投与を終了した。	

日付不明	CTを実施したところ、急激に増大傾向にあった原発巣は、有害事象の発現と同日よりかなり縮小し始めていた。 自覚症状、汎血球減少、画像所見は改善し、発疹の消失及び口腔内びらんが軽減した。
投与 41 日目	プレドニゾロン（40mg/日）の投与を開始した。
投与 46 日目	AST/ALT 上昇は回復し、52 日目より、プレドニゾロン 20mg/日に漸減した。
投与 58 日目	プレドニゾロン（20mg/日）の投与を終了した。
日付不明	骨髄以外の組織における血球貪食像はなかった。
投与 105 日目	血球貪食症候群は回復した。胸部 X 線で異常所見あり、肺野容積の減少はなかったが、腫瘤影が見られた。左肺尖部腫瘤は増大していた。乾性咳嗽があった。
投与 106 日目	急性間質性肺炎、薬疹は回復した。
投与 152 日目	非小細胞肺癌の悪化により患者は死亡した。

検査項目名	投与 6 日前	投与 前日	投与 25 日目	投与 28 日目	投与 29 日目	投与 105 日目
PLT (万個/ μ L)	37.2	33.9	19.0	8.3	8.8	28.6
Hb (g/dL)	11.5	—	10.4	9.6	10.8	11.2
WBC (万個/ μ L)	0.617	—	0.420	0.141	0.143	0.997
フェリチン(ng/mL)	—	—	—	6,912.7	3,002.7	113.1

併用薬：コデインリン酸塩水和物、プロチゾラム、プレガバリン、センノシド

出典：小野薬品社内資料、参考資料：Takeshita M, et al. Ann Oncol., 28: 186-189, 2017.

(管理番号： 2016JP003265)

