

— 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5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. 279 (2019年5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
2019年5月改訂 【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1) ~ (2) 省略 (変更なし) (3) <u>甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎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内分泌機能検査 (TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定) を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。</u> (「重大な副作用」の項参照) (4) 省略 (変更なし) 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ~5) 省略 (変更なし)	2019年2月改訂 【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1) ~ (2) 省略 (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) 省略 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ~5) 省略

次項へ続く

改 訂 後					改 訂 前				
<p>6) 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 肝不全（頻度不明※、頻度不明※）、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 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%、4.7%）、肝炎（0.3%、2.4%）、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。</p>					<p>6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 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%、4.7%）、肝炎（0.3%、2.4%）、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。</p>				
7) 省略（変更なし）					7) 省略				
<p>8) 下垂体機能障害 下垂体炎（0.7%、5.8%）、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%、0.1%）等の下垂体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。</p>					<p>⇐ 追加</p>				
9) ～10) 省略（番号繰り下げ）					8) ～9) 省略				
<p>11) 副腎障害 副腎機能不全（0.9%、4.9%）等の副腎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。</p>					<p>10) 副腎障害 副腎機能不全（1.0%、4.9%）等の副腎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。</p>				
12) ～16) 省略（番号繰り下げ）					11) ～15) 省略				
(2) その他の副作用					(2) その他の副作用				
1) 単独投与					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※
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		内分泌障害	リパーゼ増加	下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、 尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性		
2) 併用投与					2) 併用投与				
	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※
内分泌障害			性腺機能低下	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	内分泌障害	下垂体炎	下垂体機能低下症、性腺機能低下、血中コルチコトロピン減少	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	

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。

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「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」を改訂致しました。

・ 令和元年5月9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

2. 重要な基本的注意

(3) については、内分泌機能障害である甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害の発現が報告されているが、これらの内分泌機能障害は障害部位により対処法が異なるため、障害部位を適切に鑑別して対処する必要があることから、甲状腺機能障害に下垂体機能障害及び副腎障害を含めて注意喚起することとしたため、記載整備を行いました。

4. 副作用

(1) 重大な副作用、(2) その他の副作用

国内市販後において、重篤な「下垂体機能障害」として、Grade 4以上又はコルチゾールが $4.0 \mu\text{g/dL}$ 未満を呈した下垂体機能障害が関連事象も含めて80例集積されたことから、「重大な副作用」に「下垂体機能障害」を追記致しました。また、「その他の副作用」の「1) 単独投与」及び「2) 併用投与」の「内分泌障害」より「下垂体機能低下症」、「下垂体炎」及び「血中コルチコトロピン減少」を削除致しました。

・ 自主改訂

(1) 重大な副作用

6) 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

国内市販後において、重篤な「肝不全」が関連事象も含めて17例集積されたことから、「重大な副作用」の「6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎」の項に「肝不全」を追記致しました。

11) 副腎障害

副腎機能不全に含めていた「副腎皮質刺激ホルモン欠損症」を下垂体機能障害として記載したことから、「11) 副腎障害」の「副腎機能不全」の発現頻度を変更致しました。

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。

—肝不全の症例紹介—

症例紹介		副作用
男性 70歳代 (PS:2)	使用理由: 非小細胞肺癌 既往歴・合併症: リンパ節転移、大動脈弁閉鎖不全症、 飲酒・喫煙歴あり	肝不全 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、stage3B、TNM分類: cT3N3M0) に対し、本剤 (3mg/kg/日) を投与した。	
投与2日目	心房細動を認めた。処置としてランジオロール塩酸塩の持続点滴静注を開始した。	
投与4日目	肝不全 (grade4)、腎機能障害 (grade2)、高K血症 (grade2)、Cr上昇 (grade1) を認め、肝臓内科へコンサルトした。エコー上器質的異常は認められなかった。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (40mg×2回/日)、グリチルリチン酸製剤 (40mL/日) を開始した。胆嚢に軽度の壁肥厚を認めたため、胆嚢炎の合併を疑い、セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム (1g×2回/日) を開始した。本剤は中止した。	
投与5日目	肝逸脱酵素の増悪、高K血症 (grade3)、急性腎不全を認めた。肝逸脱酵素の増悪に対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、3日間)、急性腎不全に対してフロセミド (40mg×3回/日)、高K血症に対してポリスチレンスルホン酸ナトリウム注腸 (30g×2回/日)、グルコース・インスリン療法 (50%ブドウ糖 (40mL/日)、ヒトインスリン注射液 (4単位/日))、グルコン酸カルシウム水和物注射液 (5ml/日) を開始した。	
投与6日目	肝逸脱酵素はピークアウトし、改善傾向にあった。	
投与8日目	PLT: 6.6万/個に低下、Fib: 113.1mg/dLに低下、FDP: 39.4μg/mLに上昇した。播種性血管内凝固症候群 (DIC) を認めた。処置は行わなかった。	
投与10日目	傾眠傾向となり、無呼吸が出現した。	
投与11日目	DICが進行し、肝逸脱酵素及びCrは再度上昇傾向にあった。	
投与13日目	原疾患増悪、肝不全、腎機能障害、高K血症、DIC、多臓器不全により患者は死亡した。剖検は実施しなかった。心房細動は未回復。	

検査項目名	投与 11日前	投与 1日前	投与 4日目	投与 5日目	投与 6日目	投与 8日目	投与 11日目
PT (%)	59.3	—	—	20.7	—	21.2	4.2
PT (INR)	1.28	—	—	2.46	—	2.42	9.37
AST (IU/L)	19	31	1,061	2,373	1,165	245	930
ALT (IU/L)	17	44	767	1,575	1,597	763	804
ALP (IU/L)	321	204	547	549	525	413	343
γ-GTP (IU/L)	64	45	138	147	140	116	100
T-Bil (mg/dL)	0.5	0.4	0.7	0.9	1.0	1.2	2.5

併用薬: 不明

出典: 小野薬品社内資料

(管理番号: 2017JP023784)

—下垂体炎の症例紹介—

症例紹介		副作用																	
男性 60歳代 (PS:1)	使用理由：非小細胞肺癌	下垂体炎																	
	既往歴・合併症：リンパ節転移、肺転移、皮膚転移、 腹膜転移、貧血、倦怠感、虫垂炎、胃炎、 喫煙・飲酒歴あり	1日投与量、投与回数 3mg/kg、7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：腺癌、治療部位：左上葉、stage4、TNM分類：T4N3M1b、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。前治療施行時より倦怠感があり、本剤の投与を開始してからも倦怠感を訴えていた。																		
投与 64 日目	来院時、再度倦怠感を訴えたため、処置としてデキサメタゾン投与した。																		
投与 88 日目（7回目） （最終投与）	本剤を投与した。																		
投与 102 日目	本剤投与のため来院したが、38.5°Cの発熱、経口摂取不良、下痢、食思不振があり、診察時に低血圧、低血糖、低Na血症を認め、副腎不全を疑い精査した。ACTH、コルチゾールが低下しており、本剤を中止した。以前より継続投与していたデキサメタゾンをしばらく服用していなかった影響を含め、内分泌内科にコンサルトした。下垂体炎の疑いがあったため、処置としてヒドロコルチゾン（15mg）を開始した。下垂体炎、血清CRP上昇の処置としてヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム注（100mg）の点滴を行った。																		
日付不明	頭部MRIにて下垂体の軽度腫大、造影MRIにてやや不均一な造影効果を認めた。																		
投与 116 日目	内分泌内科にて、下垂体炎、下垂体炎による副腎不全と診断された。																		
投与 183 日目	ステロイド投与で下垂体炎は回復したが、後遺症（ヒドロコルチゾン内服）があった。																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">検査項目名</th> <th style="width: 25%;">投与 102 日目</th> <th style="width: 25%;">投与 113 日目</th> <th style="width: 25%;">投与 182 日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACTH (pg/mL)</td> <td style="text-align: center;"><1.0</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <td>コルチゾール (μg/dL)</td> <td style="text-align: center;">0.9</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">6</td> </tr> <tr> <td>DHEA-S (μg/dL)</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> </tbody> </table>				検査項目名	投与 102 日目	投与 113 日目	投与 182 日目	ACTH (pg/mL)	<1.0	—	—	コルチゾール (μg/dL)	0.9	—	6	DHEA-S (μg/dL)	5	8	—
検査項目名	投与 102 日目	投与 113 日目	投与 182 日目																
ACTH (pg/mL)	<1.0	—	—																
コルチゾール (μg/dL)	0.9	—	6																
DHEA-S (μg/dL)	5	8	—																
併用薬：なし																			
出典：小野薬品社内資料																			

(管理番号：2016JP002568)

—下垂体炎の症例紹介—

症例紹介		副作用
男性 60 歳代 (PS : 1)	使用理由： 非小細胞肺癌 既往歴・合併症： 腰椎ヘルニア、胃潰瘍、リンパ節転移、胸水、喫煙歴あり	下垂体炎 1 日投与量、投与回数 3mg/kg、24 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、stage4、TNM 分類：T3N3M1a）に対し、本剤（3mg/kg/日）を投与した。	
投与 434 日目 (22 回目)	本剤を投与した。	
投与 451 日目	下垂体炎を認めた。TSH : 20 μ U/mL へ上昇、FT4 低下、ACTH 低下、GH 低下のため、内分泌専門医と相談した結果、下垂体炎と診断した。処置としてヒドロコルチゾン投与し、本剤は中止した。臨床症状として、甲状腺機能低下症状（倦怠感）、副腎不全症状（倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、低血圧、低 Na 血症、低血糖、体重減少、意識障害、筋力低下）があった。	
投与 469 日目 (24 回目) (最終投与)	本剤を投与した。甲状腺機能低下を認めた。処置としてレボチロキシナトリウム水和物 (25 μ g/日) の投与を開始した。本剤は中止した。	
投与 476 日目	MRI を実施した。検査結果：mass なし。CT/造影 CT を実施した。所見なし。	
投与 477 日目	ACTH 分泌不全を認めた。全身倦怠感悪化、食事摂取不能となり救急受診。甲状腺機能低下、ACTH 分泌不全の治療のため、急性副腎不全で入院した（主訴：めまい、低 Na、好酸球増加）。甲状腺機能低下の処置としてヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム (100mg/日) を投与した。レボチロキシナトリウム水和物を 50 μ g/日に増量した。	
投与 478 日目	ヒドロコルチゾン (25mg/日) の経口投与を開始した。その後、症状は速やかに改善するも多尿傾向と低 Na 血症が遷延していた。	
日付不明	低 Na 血症に対し、生理食塩液負荷を実施した。尿中 Na 高値と低尿酸血症が持続し NaCl 負荷によく反応したことより抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) より中枢性塩類喪失症候群が疑われた。	
投与 481 日目	塩化ナトリウム (1.5g/日 \times 3) の経口投与を開始した。迅速 ACTH 負荷試験を実施した。【所見】反応なし。	
投与 484 日目	四者負荷試験、GnRH (LH-RH) 試験、GRH 試験を実施した。ACTH/F : 無反応、GH : 低反応だった。	
投与 485 日目	ヒドロコルチゾンを 15mg/日に減量した。MRI/造影 MRI を実施した。【所見】下垂体腫大、腫瘤なし。	
投与 486 日目	5%高張食塩水負荷試験を実施した。正常だった。	
投与 491 日目	患者は退院した。	
投与 496 日目	下垂体炎は回復した。	
投与 499 日目	ACTH 分泌不全、甲状腺機能低下は軽快した。	

検査項目名	投与 14 日前	投与 <u>451 日目</u>	投与 477 日目	投与 499 日目
ACTH (pg/mL)	13.2	—	6.6	6.9
コルチゾール (μ g/dL)	9.5	—	0.7	1.2
甲状腺刺激ホルモン (mU/L)	0.63	20	17.4	21.09

併用薬：ブプレノルフィンテープ

出典：小野薬品社内資料

(管理番号： 2018JP009364)