

— 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6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. 280 (2019年6月発行予定)にも掲載されます。

1. 改訂内容 (__: 追記)

改訂後	改訂前
2019年6月改訂 【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)～(3)省略(変更なし) (4)結核の感染又は既往を有する患者〔結核を発症するおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)〕 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1)～16)省略(変更なし) 17) 結核 結核(頻度不明 [*] 、頻度不明 [*])を発症することがあるので、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。	2019年5月改訂 【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)～(3)省略 ↳ 追加 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1)～16)省略 ↳ 追加

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「慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）」及び「重大な副作用」を改訂致しました。

・ **令和元年6月4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**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（4）については、結核の既往のある患者へ本剤を投与した際に、結核を発症したとの報告があるため、本剤の投与に際しては結核の現病歴及び既往歴に十分注意する必要があることから慎重投与に追記致しました。

4. 副作用

（1）重大な副作用

国内市販後において、重篤な「結核」が10例集積されたことから、「重大な副作用」に「結核」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。

※次頁以降に主な国内市販後症例の症例一覧および症例紹介を掲載しておりますのでご参照下さい。

結核：主な国内市販後症例の症例一覧

年齢 性別 使用理由	合併症・既往歴	一日投与量 結核発現まで の投与回数	副作用名 (初回投与から発現までの日数、 重篤度、転帰)	結核に関する臨床症状 結核に関する検査所見 (測定日)	本剤 処置	結核に対する 治療
70歳代 男性 非小細胞 肺癌	鼠径ヘルニア、肺気腫、左 副腎転移、リンパ節転移、 喫煙歴あり、飲酒歴あり	3mg/kg 15回	発疹 (99日、非重篤、回復) <u>肺結核 (198日、重篤、未回復)</u>	臨床症状：湿性咳嗽、発熱、膿性痰 喀痰塗抹標本チール・ネルゼン染色： <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 陽性 (198日目) 喀痰結核菌 PCR 検査：結核菌の存在を確認 (198日目) 喀痰培養：結核菌検出 (198日目) 喀痰塗抹標本：2 (+) (198日目)	中止	イソニアジド リファンピシン エタンブトール 塩酸塩 ピラジナミド
50歳代 男性 ホジキン リンパ腫	肺気腫、陈旧性肺結核、結 核性リンパ節炎、喫煙歴あり	3mg/kg 5回	悪性新生物進行 (不明、重篤、軽快) 甲状腺炎 (71日、非重篤、回復) <u>結核 (93日、重篤、軽快)</u> 意識変容状態 (207日、重篤、回復)	臨床症状：発熱 (38℃) CT：右大腰筋に沿った嚢胞状腫瘤 (89日目) 膿瘍 チール・ネルゼン染色： (+) (93日目) 膿瘍 培養： (-) (93日目)	休薬	イソニアジド リファンピシン ピラジナミド エタンブトール 塩酸塩
60歳代 女性 非小細胞 肺癌	肺血栓塞栓症、COPD、高脂 血症、閉塞性動脈硬化症、 リンパ節転移、胸水、右網 膜静脈分枝塞栓症、ぶどう 膜炎、高血圧、喫煙歴あり	3mg/kg 24回	結核性心膜炎 (365日、重篤、回復)	臨床症状：労作時呼吸困難 心嚢液抗酸菌培養検査：陽性、 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 同定 (371日目) T-SPOT-TB 検査：陽性 (381日目)	中止	リファンピシン イソニアジド エタンブトール 塩酸塩 ピラジナミド
70歳代 男性 非小細胞 肺癌	食道癌、リンパ節転移、右 声帯麻痺、喫煙歴あり、飲 酒歴あり	3mg/kg 9回	<u>肺結核 (148日、重篤、軽快)</u> 悪性新生物進行 (196日、重篤、死亡)	臨床症状：不明 胸部 CT：tree-in-bud appearance を呈する小葉中心性結節を 伴う微細粒状陰影 (日付不明) BALF 培養検査にて抗酸菌塗抹陽性、PCR にて <i>M.tuberculosis</i> を同定 (日付不明) IGRA 陽転化 (日付不明)	休薬	抗結核薬
70歳代 男性 非小細胞 肺癌	高血圧、高脂血症	3mg/kg 3回	結核 (39日、重篤、回復)	臨床症状：不明 画像検査：左肺底に網状影 (39日目) 抗酸菌のガフキーを認める (39日目) 喀痰検査：肺結核 (43日目)	継続	不明
60歳代 男性 非小細胞 肺癌	COPD、無気肺、リンパ節転 移、喫煙歴あり	3mg/kg 27回	甲状腺機能低下症 (不明、非重篤、不明) 副腎機能不全 (186日、重篤、軽快) <u>肺結核 (397日、重篤、回復)</u>	臨床症状：不明 左上葉腫瘤の気管支肺洗浄液で抗酸菌塗抹陽性、PCR-TB 陽性 (397日目) 喀痰：抗酸菌塗抹陽性 (397日目)	継続	不明

参考文献：Takata S, et al. J Infect Chemother., 25: 54-58, 2019. (症例一覧：1例目)

Fujita K, et al. J Thorac Oncol., 11: 2238-2240, 2016. (症例一覧：4例目)

結核：症例紹介

症例紹介（上記症例一覧の1例目）		副作用
男性 70歳代 (PS: 1-2)	使用理由：非小細胞肺癌 既往歴・合併症：リンパ節転移 (N2)、左副腎転移、肺気腫、 鼠径ヘルニア、飲酒歴・喫煙歴あり	肺結核 1日投与量、投与回数 3mg/kg、46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：右上葉、stage4、TNM分類：T3bN2M1b（転移臓器名：左副腎）、EGFR遺伝子変異：陰性）に対し、本剤（3mg/kg/日）を投与した。結核の既往歴なし。	
投与197日目（15回目）	本剤15回目投与。	
投与198日目	湿性咳嗽、発熱、膿性痰が出現し、結核の疑いで来院した。喀痰のチール・ネルゼン染色：（+）、PCR検査：（+）を認め、肺結核と診断した。治療のため入院となった。入院時の喀痰培養検査で結核菌を蛍光法で検出し、細菌学的にも診断は確定した（判定週：4週）。本剤は休薬した。	
日付不明	結核発症のため、本剤は中止した。	
投与204日目	イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール塩酸塩、ピラジナミドの4剤併用療法を実施した。抗結核薬投与時、低アルブミン血症、貧血、リンパ球減少症を呈していた。	
投与214日目	腋窩温で38℃以上の発熱があった。基礎脈拍数：98に対し、脈拍数：114と頻脈を呈していた。右肺中央および下部に新たな陰影を認めた。リンパ球数増加はみられなかった。陰影は細菌性肺炎と診断され、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムが処方された。	
日付不明	発熱の改善がみられなかったため、薬剤誘発性の発熱の可能性を考慮し、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムの投与を中止した。	
投与218日目	発熱の改善がみられなかったため、薬剤誘発性の発熱の可能性を考慮し、ピラジナミドの投与を中止した。	
投与220日目	発熱の改善がみられなかったため、薬剤誘発性の発熱の可能性を考慮し、リファンピシンの投与を中止し、抗結核菌治療としてモキシフロキサシン塩酸塩の投与を追加した。	
日付不明	発熱は持続し、肺陰影は増大した。	
投与226日目	プレドニゾロン（30mg/日）の投与を開始した。発熱は速やかに改善した。モキシフロキサシン塩酸塩の投与を中止し、リファンピシンの投与を開始した。	
投与231日目	喀痰塗抹標本染色：（-）、喀痰培養検査：（-）	
投与244日目	KL-6：411U/mLだった。以上の臨床経過に基づき、発熱と陰影はParadoxical Response（PR）を示唆するものと判断した。	
日付不明	結核菌治療休薬インターバル中に、結核菌に対する薬剤感受性試験が実施され、レボフロキサシン水和物以外の全ての薬剤に感受性を有することが判明した。4剤併用療法を2ヶ月間再開した。	
日付不明	抗結核菌治療開始から3ヶ月後、結核菌の喀痰培養検査：（-）。右肺中央および下部の肺陰影は消退した。プレドニゾロン（5mg/日）の投与を終了した。	
投与314日目（16回目）	臓器機能良好でPS：1であったこと、過去に本剤の奏効を認めていたこと、患者が本剤再投与を切望したことから、キャンサーボードの承認を得て、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対し、本剤（3mg/kg/日）を再開した。	

結核：症例紹介

日付不明	長期間結核菌治療計画としてイソニアジドとリファンピシンの2剤併用療法を7ヶ月間実施した。
日付不明	抗結核菌治療導入から1年後、抗結核菌治療は中止した。
投与 643 日目	陰影は改善した。
投与 715 日目 (46 回目)	本剤 46 回目投与。結核菌感染の再発なし。非小細胞肺癌は部分奏効 (PR) を維持していた。
併用薬：不明	
出典：小野薬品社内資料、Takata S, et al. J Infect Chemother., 25: 54-58, 2019.	

(管理番号：2016JP014323)

結核：症例紹介

症例紹介（上記症例一覧の2例目）		副作用
男性 50歳代 (PS:1)	使用理由：古典的ホジキンリンパ腫	結核
	既往歴・合併症：肺結核、結核性リンパ節炎（頸部）、肺気腫、 陳旧性肺結核、喫煙歴あり	1日投与量、投与回数 3mg/kg、8回
経過及び処置		
投与開始日（1回目）	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（Ann Arbor 分類：Ⅲ期）に対し、 本剤（3mg/kg/日）を投与した。	
投与 86 日目（5 回目）	本剤 5 回目投与。	
投与 89 日目	38℃の発熱、肝胆道系酵素の上昇を認めた。胆嚢炎を疑い、腹部 CT を施行し た。診断の結果、胆嚢炎や胆管炎を疑う所見は指摘できなかった。	
投与 93 日目	抗酸菌検査を実施した。大腰筋膿瘍を穿刺し、塗抹標本で抗酸菌を認めたた め、結核性大腰筋膿瘍と診断した。チール・ネルゼン染色：（+）G1、培養検 査：（-）（判定週：8 週）。本剤は休薬した。	
投与 95 日目	抗酸菌検査を実施した。チール・ネルゼン染色：（-）、PCR 検査：（-）、培 養検査：（-）（判定週：8 週）	
投与 96 日目	イソニアジド（300mg/日）、リファンピシン（600mg/日）、ピラジナミド （1.5g/日）、エタンブトール塩酸塩（1,000mg/日）の投与を開始した。	
投与 101 日目	胸部 CT を施行し、陳旧性肺結核と診断した。増悪した結核病巣はみられな かった。	
日付不明	徐々に解熱し、回復した。	
投与 176 日目（6 回目）	本剤 6 回目投与。	
投与 205 日目（8 回目） （最終投与）	本剤 8 回目投与。	
投与 207 日目 （終了 2 日後）	結核性大腰筋膿瘍は軽快した。	
投与 255 日目 （終了 50 日後）	ピラジナミド（1.5g/日）、エタンブトール塩酸塩（1,000mg/日）の投与を終了 した。	
投与 264 日目 （終了 59 日後）	イソニアジド（300mg/日）、リファンピシン（600mg/日）の投与を終了した。 肺結核の再燃はなかった。	
併用薬：不明		
出典：小野薬品社内資料		

（管理番号：2017JP015857）