

— 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7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<sup>注</sup>

**オプジーボ<sup>®</sup>点滴静注 20mg**  
**オプジーボ<sup>®</sup>点滴静注 100mg**  
**オプジーボ<sup>®</sup>点滴静注 240mg**  
《OPDIVO<sup>®</sup>》

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.281 (2019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
2019年7月改訂 使用期限：外箱に表示 (3年)  【使用上の注意】 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ~2) 省略 (変更なし) 3) <b>大腸炎、小腸炎、重度の下痢</b> 大腸炎 (1.3%、7.0%)、小腸炎 (頻度不明*、頻度不明*)、重度の下痢 (1.0%、6.0%) があらわれることがあり、腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。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) ~17) 省略 (変更なし)	2019年6月改訂 使用期限：外箱に表示 <del>20mg・100mg</del> (3年) <del>←240mg</del> <del>=(2年)=</del>  【使用上の注意】 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ~2) 省略 3) <b>大腸炎、重度の下痢</b> 大腸炎 (1.3%、7.0%)、重度の下痢 (1.0%、6.0%) 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) ~17) 省略

次項へ続く

改 訂 後					改 訂 前				
(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※
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘、消化不良	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、膵炎、口 の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	十二指腸潰瘍	胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘、消化不良	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、膵炎、口 の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	十二指腸潰瘍
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※
胃腸障害	腹痛、下痢、嘔吐、悪心、便秘、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、膵炎、口内炎	胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔、腹水、口唇炎	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口 の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血	胃腸障害	腹痛、下痢、嘔吐、悪心、便秘、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、膵炎、口内炎	胃炎、 <del>腸炎</del> 、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔、腹水、口唇炎	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口 の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血

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7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**

- （1） **重大な副作用、**（2） **その他の副作用**

国内市販後において、単独投与でGrade 3以上の「小腸炎」が7例集積され、腸炎から穿孔、イレウスに至った症例が認められたことから、「重大な副作用」の「3) 大腸炎、重度の下痢」の項に「小腸炎」を追記し、「腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている」ことを記載致しました。また、「その他の副作用」の「1) 単独投与」及び「2) 併用投与」の「胃腸障害」より「腸炎」を削除致しました。

- ・ **自主改訂**

- 使用期限**

安定性試験の結果から「オブジーボ<sup>®</sup>点滴静注240mg」製剤の使用期限が2年から3年に延長となりましたので、使用期限を変更致しました。

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。**

—穿孔、イレウスの症例紹介—

症例紹介		副作用
男性 60 歳代 (PS : 0)	使用理由：再発非小細胞肺癌 合併症：リンパ節転移 (N3)、肺内転移、脳転移、 肺動脈血栓症、深部静脈血栓症、憩室	腸閉塞、小腸穿孔 1 日投与量、投与回数 3mg/kg、5 回
経過及び処置		
虫垂炎歴あり		
投与開始日 (1 回目)	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (治療部位：右上葉、stage4、TNM 分類：T2N2M1 (転移臓器名：脳)) に対し、本剤 (3mg/kg/日) を投与した。腹痛を認めた。	
投与 9 日目	嘔気、腹痛、黒色便 (下血) を認めた。	
投与 16 日目	大腸内視鏡検査を施行し、上行結腸に数々の憩室を認めたが、肺癌の転移巣等は認めなかった。	
日付不明	本剤 1 回目投与後の画像検査 (全身 CT 等) ・血液検査にて異常なし。	
日付不明	上部消化管内視鏡検査と大腸内視鏡検査にて異常なく、症状は自然に軽快した。	
日付不明	本剤投与毎に腹痛、嘔吐、黒色便を生じた。	
投与 58 日目 (5 回目) (最終投与)	本剤 5 回目投与。CRP 陰性であり、腹痛等も認めなかった。	
<u>投与 65 日目</u> (終了 7 日後)	強い腹痛を生じ、疼痛が増強するため近医へ救急搬送された。 【理学所見】腹部は平坦、板状硬で、心窩部に強い圧痛、自発痛があった。経鼻胃管から血性排液が認められ、潜血反応：4+であった。 【血液ガス分析所見】疼痛による過呼吸が疑われた。 【血液検査所見】肝腎機能に異常はなかった。 【腹部画像検査 (CT)】上腹部を中心に腹腔内に少量の free air、下腹部に小腸壁肥厚、少量の腹水貯留、腸間膜脂肪濃度上昇があった。 以上より、消化管穿孔 (小腸穿孔)、上部消化管穿孔に伴う穿孔性腹膜炎と診断した。本剤は中止し、入院した。経鼻胃管、絶食、補液 (点滴)、抗生剤 (アンピシリン水和物) による保存的加療を開始した。	
<u>投与 66 日目</u> (終了 8 日後)	腸閉塞を発症したため、イレウス管を挿入した。上部消化管内視鏡検査にて潰瘍性病変は認められず、上部消化管穿孔は否定された。理学所見と臨床経過から下部消化管穿孔は否定的であるため小腸穿孔を疑ったが、イレウス管からの小腸造影では腸管外への流出はなく確定診断はできなかった。	
投与 69 日目 (終了 11 日後)	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム (300mg/日) を 3 日間投与した。	
日付不明	腹痛や腸閉塞症状は改善した。	
投与 75 日目 (終了 17 日後)	流動食を開始した。	
日付不明	ステロイド投与による保存的加療を継続しドレナージ・イレウス管を設置しながら経過観察した。	
投与 82 日目 (終了 24 日後)	プレドニゾン (20mg/日) に変更した。	

投与 89 日目 (終了 31 日後) 日付不明	回腸末端病変を疑い、大腸内視鏡（下部消化管内視鏡検査）で、回腸末端まで観察したが、異常は認められなかった。 食事を再開し、プレドニゾロン 5mg/日に漸減した。
投与 96 日目 (終了 38 日後) 日付不明	腹痛、腸閉塞症状が再燃し、脱腸、腸閉塞が発現した。造影 CT にて大腸内視鏡検査の観察範囲よりさらに口側の回腸に狭窄が認められた。 ステロイドは有効であったが、食事再開により腹痛や腸閉塞症状を繰り返したため、小腸穿孔後の器質的な小腸狭窄病変と診断した。
投与 99 日目 (終了 41 日後)	開腹術を施行した。バウヒン弁から 30cm の部位から回腸が 40cm にわたり穿孔し、口側の回腸が互いにループ状に癒着し狭窄、腸壁へも癒着しており、穿通の状態となっていた。瘻孔の形成はなかった。腹壁との間に膿瘍を形成していたためこれを一塊として小腸部分切除術を施行し、端端吻合した。その他の小腸に癒着や病変は認められなかった。 【病理組織学的検査所見】小腸筋層下に炎症細胞浸潤が目立つ肉芽組織の形成、食物残渣、異物反応、繊維化が認められ、一度穿孔し閉鎖した穿通の状態であった。穿通があった部位を含む、切片内に類上皮肉芽腫形成や、悪性所見はなかった。
投与 110 日目 (終了 52 日後) 日付不明	術後経過は良好で、腹痛、消化管出血や腸閉塞の再発はなく、退院。消化管穿孔（小腸穿孔）、腸閉塞は回復した。 穿孔性腹膜炎は軽快した。
併用薬：エドキサバントシル酸塩水和物	
出典：小野薬品社内資料、平田健ほか：日本消化器外科学会雑誌, 51: 279-285, 2018.	

(管理番号： 2016JP010621)