

— 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
ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[※]

オプジボ[®]点滴静注 20mg
オプジボ[®]点滴静注 100mg
オプジボ[®]点滴静注 240mg
OPDIVO[®] I.V. Infusion

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

2020年11月

製造販売

ONO 小野薬品工業株式会社

お問い合わせ先：くすり相談室

電話：0120-626-190

受付時間 9：00～17：00（土日・祝日・会社休日を除く）

〔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

お問い合わせ先：メディカル情報部

電話：0120-093-507

受付時間 9：00～17：30（土日・祝日・会社休日を除く）

このたび、標記製品につきまして **8. 重要な基本的注意**、**11. 副作用**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、以下の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.294（2020年11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
2020年11月改訂	2020年9月改訂
8. 重要な基本的注意 8.1～8.4 省略(変更なし)	8. 重要な基本的注意 8.1～8.4 省略
8.5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]	← 追加
8.6～8.8 省略(番号繰り下げ)	8.5～8.7 省略
11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.5 省略(変更なし)	11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.5 省略
11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎（頻度不明、頻度不明）、肝不全（頻度不明、頻度不明）、AST増加、ALT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%、4.3%）、肝炎（0.2%、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。[8.5参照]	11.1.6 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増加、ALT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%、4.3%）、肝炎（0.2%、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。

改 訂 後	改 訂 前
<p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（6.8%、15.9%）、甲状腺機能亢進症（2.6%、10.7%）、甲状腺炎（0.8%、3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]</p> <p>11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎（0.4%、5.5%）、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%未満、0.1%未満）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]</p> <p>11.1.9 神経障害 省略(変更なし)</p> <p>11.1.10 腎障害 腎不全（0.5%、1.9%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.2%）、糸球体腎炎（頻度不明、0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]</p> <p>11.1.11 副腎障害 副腎機能不全（0.6%、5.0%）等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]</p> <p>11.1.12~11.1.14 省略(変更なし)</p> <p>11.1.15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含む Infusion reaction（3.3%、3.9%）があらわれることがある。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、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]</p> <p>11.1.16~11.1.18 省略(変更なし)</p>	<p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（6.8%、15.9%）、甲状腺機能亢進症（2.6%、10.7%）、甲状腺炎（0.8%、3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.5参照]</p> <p>11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎（0.4%、5.5%）、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%未満、0.1%未満）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.5参照]</p> <p>11.1.9 神経障害 省略</p> <p>11.1.10 腎障害 腎不全（0.5%、1.9%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.2%）、糸球体腎炎（頻度不明、0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]</p> <p>11.1.11 副腎障害 副腎機能不全（0.6%、5.0%）等の副腎障害があらわれることがある。[8.5参照]</p> <p>11.1.12~11.1.14 省略</p> <p>11.1.15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含む Infusion reaction（3.3%、3.9%）があらわれることがある。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、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.7参照]</p> <p>11.1.16~11.1.18 省略</p>

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、8.重要な基本的注意及び11.1重大な副作用を改訂致しました。

・ **令和2年11月5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**

8. 重要な基本的注意

本剤の投与後に重篤な劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎が発現したとの報告があるため、本剤の投与に際しては定期的に肝機能検査値のモニタリングを行い、肝障害の徴候がないか患者の状態を十分に観察する必要があることから、「8.5」の項を追記致しました。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

国内市販後において、重篤な「劇症肝炎」が15例集積されたことから、「11.1.6」の項に「劇症肝炎」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。

—劇症肝炎の症例紹介—

症例紹介		副作用
女性 80歳代 (PS:0)	使用理由:腎細胞癌 既往歴・合併症:リンパ節転移(N2)、多発肺転移、左副腎転移、拒食症、腹部膨満、体重減少	劇症肝炎 1日投与量、投与回数 140mg、2回、240mg、2回

経過及び処置	
喫煙歴あり	
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:嫌色素性細胞癌、stage4、TNM分類:T3bN2M1)に対し、本剤(140mg/日)を投与した。
投与33日目(3回目)	本剤を240mg/日に増量して投与した。
投与47日目(4回目) (最終投与)	肝機能障害(grade2)を認めた。処置としてウルソデオキシコール酸を投与した。
投与61日目 (終了14日後)	肝機能障害(grade3)を認めた。臨床症状として、軽度の倦怠感を認めた。このとき、右副腎転移巣の出現を認めた。本剤は中止した。
投与67日目 (終了20日後)	腹痛及び全身倦怠感を3日前より認め、救急外来を受診した。顕著な黄疸を認めた。肝機能障害(grade4)を認め、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(80mg/日)を投与した。緊急入院した。
投与68日目 (終了21日後)	不穏行動、血清アンモニア高値(103μg/dL)及び肝性脳症を認めた。CT検査にて肝委縮を認め、劇症肝炎と診断した。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、4日間)の投与を開始した。
日付不明	肝障害、意識レベル、全身状態は回復しなかった。
投与71日目 (終了24日後)	肝不全を認めた。劇症肝炎及び肝不全により患者は死亡した。 【剖検所見】広範囲な肝細胞壊死脱落、炎症細胞浸潤を認め、薬物による劇症肝炎として矛盾しない所見であった。中心静脈周囲を中心とした亜広範性肝壊死の像で、門脈域周囲には細胆管様構造がみられ、好中球浸潤を伴っていた。門脈域及び小葉内に多数の炎症や門脈、中心静脈内皮炎を認めた。免疫組織化学法では、PD-1、CD8陽性T細胞が炎症細胞の主体を占めており、CD4陽性T細胞、組織球が混在していた。一方で、B細胞、形質細胞はほとんど観察されなかった。

検査項目名	投与前日	投与33日目	投与47日目	投与61日目	投与67日目	投与68日目	投与70日目
PT(%)	—	—	—	—	13	10	11
PT(秒)	—	—	—	—	39.3	48.6	43.3
AST(IU/L)	17	37	125	723	—	324	166
ALT(IU/L)	4	12	39	178	—	208	144
ALP(IU/L)	231	287	514	1,628	—	1,065	968
γ-GTP(IU/L)	94	132	336	778	—	418	414
T-Bil(mg/dL)	0.51	0.49	0.77	3.73	—	11.81	15.28

併用薬:不明

出典:小野薬品社内資料、稲森理ほか:日本病理学会会誌,108(1):379,2019.

(管理番号:2018JP024636)

