

— 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。 —

添付文書改訂のお知らせ

— 抗悪性腫瘍剤 —

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

2018年4月

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

《OPDIVO[®]》

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

製造販売

ONO 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〔組成・性状〕、〔使用上の注意〕、〔主要文献〕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PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 及び医療関係者向け製品ホームページ

(<https://www.opdivo.jp/>) に掲載されます。

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. 269 (2018年5月発行予定) にも掲載されます。

1. 改訂内容(下線部分改訂)

改訂後					改訂前				
2018年4月改訂					2017年9月改訂				
【組成・性状】					【組成・性状】				
性状		無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。			性状		無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子を認めることがある。		
【使用上の注意】					【使用上の注意】				
4. 副作用					4. 副作用				
(1) 重大な副作用					(1) 重大な副作用				
12) 重度の皮膚障害					12) 重度の皮膚障害				
中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、類天疱瘡 (いずれも頻度不明*)、多形紅斑 (0.3%) 等の重度の皮膚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。					中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (いずれも頻度不明*)、多形紅斑 (0.3%) 等の重度の皮膚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。				
(2) その他の副作用					(2) その他の副作用				
	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*
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加、サルコイドーシス	免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常	膀胱炎	腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常	
※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02、05、06、08及び15試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141及びONO-4538-12試験) の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。					※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02、05、06、08及び15試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141及びONO-4538-12試験) の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。				
【主要文献】					【主要文献】				
17) Kang Y-K. et al. : Lancet, 390 : 2461, 2017 (ONO-4538-12試験)					17) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-4538-12) 試験成績 (社内資料)				

2. 改訂理由

自主改訂として〔組成・性状〕、〔使用上の注意〕の「重大な副作用」及び「その他の副作用」、〔主要文献〕を改訂致しました。

・ 自主改訂

〔組成・性状〕

- ・承認書の記載変更を反映致しました。

〔使用上の注意〕

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- ・国内において、重篤な「類天疱瘡」の副作用が集積されたことから、「重大な副作用」の12) 重度の皮膚障害の本文中に「類天疱瘡」を追記致しました。

(2) その他の副作用

- ・国内において「膀胱炎」、海外において「サルコイドーシス」の副作用が集積されたことから、「その他の副作用」に「膀胱炎」及び「サルコイドーシス」を追記致しました。

〔主要文献〕

17) Kang Y-K. et al. : Lancet, **390** : 2461, 2017 (ONO-4538-12試験)

- ・論文発表に伴い、主要文献の引用元を社内資料から発表論文に変更致しました。

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。

※類天疱瘡の国内症例について次頁以降に紹介しておりますのでご参照下さい。

膀胱炎の国内症例については、オプジーボ投与後に非細菌性膀胱炎を発現した2例についての文献報告があります*。うち1例は、50歳代男性の肺がん症例で、オプジーボ7回投与後に排尿痛と膿尿症を認め、尿培養は陰性であり、レボフロキサシンを投与しても改善は見られず、ステロイドにより改善しました。ニボルマブ再投与により膀胱炎症状の悪化が認められました。その後、原疾患進行に伴うニボルマブ投与中止後に症状は寛解し、ステロイドの漸減により再発は認められていません。

*Two cases of nonbacterial cystitis associated with nivolumab, the anti-programmed-death-receptor-1 inhibitor. Urol Case Rep. 2018 Jan 28;17:97-99

—類天疱瘡の症例紹介—

症例紹介		副作用
男性 60 歳代	使用理由：進行・再発非小細胞肺癌 (肝転移)	類天疱瘡
	既往歴：十二指腸潰瘍、喫煙歴、飲酒歴あり 合併症：2型糖尿病、COPD	1 日投与量、投与回数 3 mg/kg、6 回
経過及び処置		
前化学療法歴：シスプラチンとゲムシタビン併用療法。		
投与開始日 (1 回目)	PS : 0、KPS : 100 の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (stage4、TNM 分類：M1b (転移臓器名：肝臓)) に対し、本剤 (3mg/kg/日) を投与した。	
投与 69 日目 (5 回目)	本剤 5 回目投与。	
投与 81 日目	水疱性類天疱瘡 (全身) を認めた。両下腿にそう痒性紅斑が生じ、自己で経過をみていた。	
投与 83 日目 (6 回目) (最終投与)	本剤 6 回目投与。	
投与 89 日目	次第に体幹や四肢に緊満性水疱が生じ、全身に急速に拡大した。	
投与 92 日目	皮膚科を受診した。本剤による薬疹が疑われた。水疱性類天疱瘡 (全身) の発生部位・面積は全身性 (全身の 80% 程度) であり、臨床症状として痒み、水疱、紅斑を認めた。	
投与 93 日目	【所見】体幹・四肢全体に緊満した水疱が密に分布。紅斑も全体にあり。抗 BP180NC16a 抗体：2,020U/mL (施設基準値: 0-8.99U/mL) 皮膚生検を実施した。	
日付不明	【所見】水疱性類天疱瘡と合致する表皮下水疱性皮膚炎。病理組織所見で表皮下にリンパ球と好酸球を含む水疱がみられ、蛍光抗体直接法で表皮真皮境界部に IgG 及び C3 が線状に沈着しており、抗 BP180NC16a 抗体が陽性であることから、水疱性類天疱瘡 (全身) と診断した。	
日付不明	リンパ球刺激試験 (DLST)、パッチテストは実施しなかった。	
投与 96 日目	水疱性類天疱瘡 (全身) の処置として、ジフルプレドナート軟膏 0.05%、白色ワセリンを投与した。	
投与 97 日目	水疱性類天疱瘡 (全身) の治療のため入院した。	
投与 99 日目	水疱形成の悪化のため、PSL 50mg/日に増量した。	
投与 104 日目	水疱性類天疱瘡 (全身) により本剤は中止した。	
投与 108 日目	PSL 45mg/日に減量した。	
投与 113 日目	PSL 40mg/日に減量した。	
投与 118 日目	PSL 35mg/日に減量した。	
投与 122 日目	PSL 30mg/日に減量した。	
投与 136 日目	PSL 25mg/日に減量した。	
投与 150 日目	PSL 20mg/日に減量した。	

投与 154 日目	PSL 20mg/日まで減量でき、退院した。
投与 164 日目	PSL 15mg/日に減量した。
日付不明	PSL 減量中に、新たな水疱形成はなかった。
投与 166 日目	皮疹はみられなくなったが、抗 BP180NC16a 抗体は正常化せず、PSL 15mg/日の投与を続行した。
投与 188 日目	PSL 12mg/日に減量した。
投与 218 日目	PSL 10mg/日に減量した。
投与 226 日目	皮疹の再燃があった。
投与 229 日目	PSL 20mg/日に増量した。
投与 244 日目	PSL 18mg/日に減量した。
投与 273 日目	PSL 16mg/日に減量した。
投与 279 日目	化学療法（カルボプラチン、パクリタキセル）を施行した。
投与 308 日目	PSL 14mg/日に減量した。
投与 364 日目	PSL 12mg/日に減量した。
投与 393 日目	PSL 12mg/日で治療を継続した。
投与 425 日目	PSL 11mg/日に減量し、治療を継続した。
投与 425 日目以降	水疱性類天疱瘡（全身）のその後の経過等は不明。

検査項目名	投与 92 日目	投与 111 日目	投与 125 日目	投与 139 日目	投与 153 日目	投与 166 日目	投与 181 日目
抗 BP180NC16a 抗体 (U/mL) (施設基準値：0-8.99)	2,020	≥1,000	731	268	103	53.9	37.9

検査項目名	投与 201 日目	投与 229 日目	投与 259 日目	投与 292 日目	投与 324 日目	投与 357 日目	投与 383 日目
抗 BP180NC16a 抗体 (U/mL) (施設基準値：0-8.99)	26.4	328	320	57.9	73.5	55.2	20.5

併用薬： サキサグリプチン水和物

出典：小野薬品社内資料

(管理番号： OV2017J2875)