

薬 生 安 発 0128 第 1 号
平 成 28 年 1 月 28 日

(別記 1) 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
(公 印 省 略)

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤使用時の
劇症 1 型糖尿病に関する周知について（依頼）

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご協力いただきありがとうございます。

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg 及び点滴静注 100mg。以下「本剤」という。）による 1 型糖尿病の副作用については、平成 27 年 11 月に、添付文書を改訂し注意喚起を行ったところです。承認以降これまでに 1 型糖尿病の副作用（劇症 1 型糖尿病を含む）については因果関係が不明なものも含め 7 例報告（うち死亡例は無し）され、そのうち平成 27 年 11 月以降のものは 2 例となっています。

一方で、本剤は、平成 27 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」への適応が承認され、また、平成 28 年 2 月からは包括医療費支払制度の対象外となり、使用患者数の増加が見込まれます。

1 型糖尿病のうち、劇症 1 型糖尿病は、1 週間前後以内にケトアシドーシスに陥るなど、急激に重篤化し、適切な処置をしなければ死亡に至るリスクも想定されるため、早期発見や適切な治療を速やかに行うことが重要です。

そのため、本剤の使用中に急激な血糖値の上昇、もしくは口渇・多飲・多尿・体重減少・全身倦怠感・意識障害などの糖尿病症状の出現を見た際には、劇症 1 型糖尿病の可能性を考慮し、糖尿病専門医との緊密な連携の下早急な対処が必要です。また、患者に対しても、劇症 1 型糖尿病の可能性や、注意すべき症状についてあらかじめ十分に周知しておくことが求められます。

これを踏まえて、1 型糖尿病の副作用について適切に対応がされるよう、あ

らためて注意喚起を行うことといたしました。具体的には、製造販売業者である小野薬品工業株式会社から医療機関宛てに「適正使用のお願い」を配布するとともに、PMDA メディナビで周知することとしております。参考までに、「適正使用のお願い」を添付いたします。

つきましては、貴会会員にも本剤に係る劇症 1 型糖尿病の副作用症例があることを周知いただき、適切な対応がなされるようご協力お願いいたします。

また、本剤は免疫活性化を行う新規作用機序の薬剤であり、厚生労働省としましては、引き続き本剤を含む免疫チェックポイント阻害薬による、過度の免疫反応に起因すると考えられる副作用を含む安全性について注視していきますので、ご協力お願いいたします。

(別記1)

公益社団法人 日本医師会 会長

一般社団法人 日本癌治療学会 理事長

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会 理事長

特定非営利活動法人 日本肺癌学会 理事長

一般社団法人 日本呼吸器学会 理事長

一般社団法人 日本内科学会 理事長

公益社団法人 日本皮膚科学会 理事長

一般社団法人 日本皮膚悪性腫瘍学会 理事長

公益社団法人 日本薬剤師会 会長

一般社団法人 日本病院薬剤師会 会長

薬生安発 0128 第 2 号
平成 28 年 1 月 28 日

一般社団法人 日本糖尿病学会 理事長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤使用時の
劇症 1 型糖尿病に関する周知について（依頼）

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご協力いただきありがとうございます。

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg 及び同点滴静注 100mg。以下「本剤」という。）による 1 型糖尿病の副作用については、平成 27 年 11 月に、添付文書を改訂し注意喚起を行ったところです。承認以降これまでに 1 型糖尿病の副作用（劇症 1 型糖尿病を含む）については因果関係が不明なものも含め 7 例報告（うち死亡例は無し）され、そのうち平成 27 年 11 月以降のものは 2 例となっています。

一方で、本剤は、平成 27 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」への適応が承認され、また、平成 28 年 2 月からは包括医療費支払制度の対象外となり、使用患者数の増加が見込まれます。

これを踏まえて、1 型糖尿病の副作用について適切に対応がされるよう、あらためて注意喚起を行うために、関係団体・学会へ別添の通知を発出いたしました。

特に劇症 1 型糖尿病への対応については、糖尿病専門医との速やかな連携が重要であり、当該通知においても、糖尿病専門医との連携について依頼しています。

つきましては、貴学会におかれましては、免疫チェックポイント阻害薬が劇症 1 型糖尿病を含む 1 型糖尿病の原因となりうることをご理解いただくとともに、本剤を使用する医療関係者等からの相談に対し、ご協力いただきますようお願いいたします。

また、本剤は免疫活性化を行う新規作用機序の薬剤であり、厚生労働省としましては、引き続き本剤を含む免疫チェックポイント阻害薬による、過度の免疫反応に起因すると考えられる副作用を含む安全性について注視していきますので、ご協力をお願いいたします。

薬生安発 0128 第 3 号
平成 28 年 1 月 28 日

各 { 都道府県
保健所を設置する市
特別区 } 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
(公 印 省 略)

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤使用時の
劇症 1 型糖尿病に関する周知について（依頼）

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご協力いただきありがとうございます。

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg 及び同点滴静注 100mg。以下「本剤」という。）による 1 型糖尿病の副作用については、平成 27 年 11 月に、添付文書を改訂し注意喚起を行ったところです。承認以降これまでに 1 型糖尿病の副作用（劇症 1 型糖尿病を含む）については因果関係が不明なものも含め 7 例報告（うち死亡例は無し）され、そのうち平成 27 年 11 月以降のものは 2 例となっています。

一方で、本剤は、平成 27 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」への適応が承認され、また、平成 28 年 2 月からは包括医療費支払制度の対象外となり、使用患者数の増加が見込まれます。

1 型糖尿病のうち、劇症 1 型糖尿病は、1 週間前後以内にケトアシドーシスに陥るなど、急激に重篤化し、適切な処置をしなければ死亡に至るリスクも想定されるため、早期発見や適切な治療を速やかに行うことが重要です。

そのため、本剤の使用中に急激な血糖値の上昇、もしくは口渇・多飲・多尿・体重減少・全身倦怠感・意識障害などの糖尿病症状の出現を見た際には、劇症 1 型糖尿病の可能性を考慮し、糖尿病専門医との緊密な連携の下早急な対処が必要です。また、患者に対しても、劇症 1 型糖尿病の可能性や、注意すべき症状についてあらかじめ十分に周知しておくことが求められます。

これを踏まえて、1 型糖尿病の副作用について適切に対応がされるよう、あ

らためて注意喚起を行うことといたしました。具体的には、製造販売業者である小野薬品工業株式会社から医療機関宛てに「適正使用のお願い」を配布するとともに、PMDA メディナビで周知することとしております。参考までに、「適正使用のお願い」を添付いたします。

つきましては、貴管下の医療機関及び薬局に対して周知をお願いいたします。

また、本剤は免疫活性化を行う新規作用機序の薬剤であり、厚生労働省としては、引き続き本剤を含む免疫チェックポイント阻害薬による、過度の免疫反応に起因すると考えられる副作用を含む安全性について注視していきますので、ご協力をお願いいたします。

オプジーボ[®]点滴静注 20mg、100mg
適正使用のお願い

オプジーボ[®]点滴静注 20mg、100mg による 劇症 1 型糖尿病について

オプジーボによる「1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）」については、2015年11月に添付文書を改訂し注意喚起を行ったところです。承認以降これまでに1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）の副作用については、因果関係が不明なものも含め7例報告（うち死亡例はなし）され、そのうち2015年11月以降のものは2例（裏面症例No.6, 7）となっています。

また、2015年12月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果が追加承認され、使用患者数の増加が想定されます。

今般、「劇症1型糖尿病」について適切に対応がなされるように改めて注意喚起を行うことといたしました。

本剤の使用にあたっては、以下の点につきましてご注意ください。

劇症 1 型糖尿病の早期発見、早期治療に努めてください。

- 本剤の投与により「劇症1型糖尿病」があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあります。処置が遅れると致死的な転帰をたどるおそれがあります。
- 劇症1型糖尿病は1週間前後以内にケトアシドーシスに陥るなど急激に重篤化するものであるため、血糖値の上昇や以下の症状の発現に十分注意してください。

前駆症状：

- 上気道炎症状（発熱、咽頭痛など）
- 消化器症状（上腹部痛、悪心・嘔吐など）

糖尿病や高血糖の主な自覚症状：

- | | | |
|-------|--------|-------|
| ○口渇 | ○多飲 | ○多尿 |
| ○体重減少 | ○全身倦怠感 | ○意識障害 |

- 上記の症状があらわれた場合には、「劇症1型糖尿病」を疑い、早期に血液検査（血糖等）及び尿検査（尿ケトン体、尿糖等）を行い、早期の診断に努めてください。（裏面の診断基準を参考にしてください。）
- 「劇症1型糖尿病」を含む「1型糖尿病」が疑われる場合は、糖尿病専門医や内分泌専門医と連携し、本剤の投与中止、インスリン製剤の早期投与、アシドーシスの補正等の適切な処置を行ってください。
- 患者又は家族に対し、上記の症状があらわれた場合には直ちに処方医にご連絡いただくようご指導ください。

お問い合わせ先については、裏面をご参照ください。

【症例概要】

2016年1月27日時点で1型糖尿病関連として7例の報告があり、その内訳は劇症1型糖尿病：3件、1型糖尿病：4件、糖尿病性ケトアシドーシス：3件（重複発現例あり）でした。

病態が急激に進行した症例や自覚症状がなく血糖値測定にて発覚した症例も報告されています。

No.	年齢、性別	有害事象名 (発現時期、 本剤の投与、転帰)	臨床検査値	診断時前後の症例経過及び処置
1	50歳代 女性	1型糖尿病 (16回目投与19日後、休業後再開、未回復)	16回目投与19日後 血糖：580mg/dL HbA1c：7.0% 血中C-ペプチド：1.0ng/mL 尿ケトン：+ 抗GAD抗体：1.3以下 抗IAA抗体：0.4以下	16回目投与19日後の本剤投与前、採血にて高血糖を認め、緊急入院となった。自覚症状はなし。急激な血糖上昇及びケトアシドーシスが認められHbA1cも比較的低値であるが、CPR及び膵酵素の値から劇症1型糖尿病の診断には至らなかった。食事療法及びインスリン強化療法を開始し、その後は経過良好であった。内因性インスリン分泌が枯渇していたため、1型糖尿病と診断された。
2	70歳代 女性	糖尿病性ケトアシドーシス (6回目投与16日後、中止、軽快) 劇症1型糖尿病 (6回目投与16日後、中止、未回復)	6回目投与16日後 血糖：571mg/dL HbA1c：8.0% 尿ケトン：3+ 尿糖：4+ 血液ガス [pH：7.1、BE： -22.8mmol/L] 6回目投与18日後 血中C-ペプチド：検出限界以下 抗GAD抗体：陰性 抗IAA抗体：陰性	6回目の本剤投与後、食欲低下、倦怠感が認められた。血糖値は正常。6回目投与7日後、食欲低下、口渇、倦怠感、悪心、嘔吐が認められた。6回目投与16日後、口渇感、嘔気、嘔吐、倦怠感が増悪し、患者の夫（インスリン治療中）の通院先へ救急搬送され、糖尿病性ケトアシドーシスと診断された。インスリン持続投与及び補液処置を開始した。インスリン分泌能は枯渇しており、入院後の検査で診断基準に則り劇症1型糖尿病と診断された。6回目投与17日後、アシドーシスは改善した。
3	60歳代 女性	劇症1型糖尿病 (5回目投与36日後、継続、未回復)	5回目投与36日後 血糖：450mg/dL HbA1c (NGSP)：5.8% 血中C-ペプチド：0.7ng/mL 尿ケトン：2+ 尿糖：4+ 血液ガス [pH、BEともに正常] 血中総ケトン体：334 μmol/L 3-ヒドロキシ酪酸：233 μmol/L アセト酢酸：101 μmol/L 抗GAD抗体：陰性 5回目投与41日後	5回目の本剤投与後、頸椎に対する放射線治療のため、本剤による治療を一時中断した。5回目投与21日後、放射線治療を実施した。5回目投与36日後、放射線治療後の外来受診にて高血糖が認められた。自覚症状はなし。診断基準に則り劇症1型糖尿病と診断され、入院した。電解質の問題はなく補正の必要はなかったため補液はせず、インスリンも定期的皮下注射で翌日より開始とした。5回目投与37日後、インスリン投与を開始し、血糖コントロールしている。
4	年齢不明 女性	1型糖尿病 (不明) 糖尿病性ケトアシドーシス (不明)	不明	全身倦怠感及び体重減少があった。1型糖尿病発症を認めた。糖尿病性ケトアシドーシスを認め、治療のため緊急入院した。
5	60歳代 女性	1型糖尿病 (6回目投与当日、継続、未回復) 劇症1型糖尿病 (6回目投与3日後、継続、未回復)	6回目投与3日後 血糖：531mg/dL HbA1c：7.6% 尿ケトン：3+ 血液ガス [pH：7.144] 6回目投与11日後 血中C-ペプチド：0.06ng/mL 抗GAD抗体：陰性	6回目の本剤投与後、食欲低下、高血糖及びブドウ糖不耐性が認められ入院した。6回目投与3日後、ふらつき、嘔気及び高血糖が認められたため救急受診した。診断基準に則り劇症1型糖尿病と診断された。インスリン投与を開始した。6回目投与8日後、症状は消失し、高血糖は軽快した。
6	60歳代 女性	1型糖尿病 (9回目投与当日、継続、未回復)	9回目投与当日 血糖：539mg/dL HbA1c：6.6% 9回目投与3日後 血中C-ペプチド：0.25ng/mL 尿中C-ペプチド：7 μg/日 尿糖：3+ 抗GAD抗体：0.3未満	9回目の本剤投与後、高血糖が認められ入院した。自覚症状はなし。補液とインスリン治療を行った。1型糖尿病が疑われた。
7	年齢不明 女性	糖尿病性ケトアシドーシス (162日目、中止、軽快)	不明	本剤投与開始162日目：糖尿病性ケトアシドーシスを認め、治療のため救急科に入院した。

【診断】

劇症1型糖尿病の診断基準は以下の通りです。

劇症1型糖尿病診断基準*	参考所見
<p>下記1~3のすべての項目を満たすものを「劇症1型糖尿病」と診断する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトアシドーシスあるいはケトアシドーシスに陥る（初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める）。 初診時の（随時）血糖値≥ 288mg/dL（16.0mmol/L）かつHbA1c値$< 8.7\%$*である。 ※劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。 発症時の尿中Cペプチド$< 10 \mu\text{g}/\text{日}$または空腹時血中Cペプチド$< 0.3\text{ng}/\text{mL}$、かつグルカゴン負荷後（または食後2時間）血清Cペプチド$< 0.5\text{ng}/\text{mL}$である。 	<ol style="list-style-type: none"> 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。 ケトアシドーシスと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1~2週間の症例も存在する。 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素（アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など）が上昇している。 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症症状（発熱、咽頭痛など）、消化器症状（上腹痛、悪心・嘔吐など）を認める。 妊娠に関連して発症することがある。 HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01との関連が明らかにされている。 <p>注）診断基準の第2項目と参考所見Fが変更（追加）になっています。詳しくは糖尿病55：815-820, 2012をご参照ください。</p>

*引用元：日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2014-2015、p.15、2014年、株式会社文光堂より改変

<p>〔製造販売〕 小野薬品工業株式会社 電話：0120-080-340（オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル）</p>	<p>〔プロモーション提携〕 ブリストル・マイヤーズ株式会社</p>
--	--

**2015年12月改訂(第8版)
*2015年11月改訂

— 抗悪性腫瘍剤 —

日本標準商品分類番号 874291

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

《OPDIVO[®]》

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

貯 法：遮光、2～8℃保存
使用期限：外箱に表示(30ヵ月)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769
薬価収載	2014年9月	
販売開始	2014年9月	
** 効能追加	2015年12月	
国際誕生	2014年7月	

【警 告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}		
含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	
添加物	D-マンニトール	60mg	300mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg
	ポリソルベート 80 pH調節剤 2成分	0.4mg 適量	2mg 適量
剤形	注射剤(バイアル)		
pH	5.5～6.5		
浸透圧比	約1.2(生理食塩液対比)		
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。		

注1)：本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2)：本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mLである。

【効能・効果】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫
- **2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- ** (3) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- ** (4) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫
通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回2mg/kg(体重)を3週間間隔で点滴静注する。
- **2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ** (1) 注射液の調製法及び点滴時間(「適用上の注意」の項参照)
1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として2mg/kgとなるように、非小細胞肺癌では1回投与量として3mg/kgとなるように必要量を抜き取る。
2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。
(2) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22 μ m)を使用すること。
(3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【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) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕
- (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕
- (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) Infusion reactionとして、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。

4. 副作用

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）の安全性評価対象35例中、30例（85.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）はそう痒症11例（31.4%）、遊離トリヨードチロニン減少8例（22.9%）、血中TSH増加7例（20.0%）、白斑6例（17.1%）、白血球数減少6例（17.1%）、遊離サイロキシン減少6例（17.1%）、甲状腺機能低下症5例（14.3%）、疲労5例（14.3%）、AST（GOT）増加5例（14.3%）、血中Al-P増加5例（14.3%）、血中CK（CPK）増加5例（14.3%）、血中LDH増加5例（14.3%）、CRP増加5例（14.3%）、リンパ球数減少5例（14.3%）、下痢4例（11.4%）、ALT（GPT）増加4例（11.4%）、 γ -GTP増加4例（11.4%）、好酸球数増加4例（11.4%）、サーファクタントプロテイン増加4例（11.4%）及び皮膚色素減少4例（11.4%）であった。（承認時）

**〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06試験）の安全性評価対象111例中、88例（79.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は発熱16例（14.4%）、倦怠感16例（14.4%）、食欲減退16例（14.4%）及び発疹16例（14.4%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

**1) 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（6.2%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 重症筋無力症、筋炎

重症筋無力症、筋炎（いずれも頻度不明*）があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK（CPK）上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

3) 大腸炎、重度の下痢

大腸炎（0.7%）、重度の下痢（0.7%）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) 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（頻度不明*）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

5) 肝機能障害、肝炎

AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、 γ -GTP増加、Al-P増加等を伴う肝機能障害（2.7%）、肝炎（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。

**6) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（8.2%）、甲状腺機能亢進症（1.4%）、甲状腺炎（2.7%）等の甲状腺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。

**7) 神経障害

末梢性ニューロパチー（2.7%）、多発ニューロパチー、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄（いずれも頻度不明*）等の神経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。

**8) 腎障害

腎不全、尿細管間質性腎炎（いずれも頻度不明*）等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、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。

**9) 副腎障害

副腎機能不全（1.4%）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。

**10) 脳炎

脳炎（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。

**11) 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）、多形紅斑（いずれも頻度不明*）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。

****12) 静脈血栓塞栓症**

深部静脈血栓症 (0.7%) 等の静脈血栓塞栓症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。

****13) Infusion reaction**

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 (2.1%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。また、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、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

**** (2) その他の副作用**

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少症、白血球減少症、好酸球増加症	好中球減少症、貧血		
心臓障害			徐脈、心房細動、伝導障害	心室性期外収縮、不整脈、頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感	
内分泌障害				下垂体炎、下垂体機能低下症
眼障害			ぶどう膜炎、視力低下、眼乾燥、硝子体浮遊物	
胃腸障害	下痢、悪心	便秘、腹痛、嘔吐、口唇炎、口内炎	腹部膨満、腹部不快感、腹水、口の感覚鈍麻、口内乾燥	十二指腸潰瘍、睪炎
全身障害	疲労、発熱、倦怠感	末梢性浮腫、顔面浮腫	疼痛、口渇、注射部位反応	無力症、悪寒、浮腫、粘膜の炎症
感染症		菌周炎、肺感染、爪感染	蜂巣炎、癰、気管支炎、外耳炎、中耳炎	上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖、低アルブミン血症、低ナトリウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、低リン酸血症	脱水、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、四肢痛、関節痛、筋肉痛	関節炎、筋固縮、背部痛	関節硬直、筋力低下、筋骨格痛、リウマチ性多発筋痛
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠	錯感覚
腎及び尿路障害		蛋白尿、血尿		

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
呼吸器、胸部及び縦隔障害		口腔咽頭痛、肺出血、胸水	咳嗽、しゃっくり、発声障害、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎	呼吸困難、後鼻漏
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹	白斑、湿疹、脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚色素減少、紅斑、皮膚剥脱、ざ瘡様皮膚炎	脱毛症、蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、アレルギー性皮膚炎	多汗症、尋常性白斑、酒さ
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり	低血圧、血管炎
その他		過敏症、気管出血	硬膜下血腫、真珠腫	アナフィラキシー反応、組織球性壊死性リンパ節炎
臨床検査	血中CK (CPK) 増加		血中尿素増加、血中クレアチニン増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘモグロビン減少、好中球数増加、酸素飽和度低下、血小板数減少、赤血球数減少、白血球数増加、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、細胞マーカー増加、抗核抗体増加、血中CK (CPK) 減少、血中LDH増加、CRP増加、サーファクタントプロテイン増加	血中クロール減少、ヘマトクリット減少、血中コレステロール減少、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、単球数増加、血中リン増加、心電図QT延長、抗リン脂質抗体陽性

※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02, 05及び06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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

**** (1)** 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与 (AUC比較で臨床曝露量の約8～23倍に相当する) により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。〕

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
 - **2) 本剤は日局生理食塩液若しくは5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。
 - 3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 - 4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
 - 5) 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
 - 6) 他剤との混注はしないこと。
- ### (2) 投与経路
- 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- ### (3) 投与时
- 本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。

9. その他の注意

- (1) 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- (2) サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

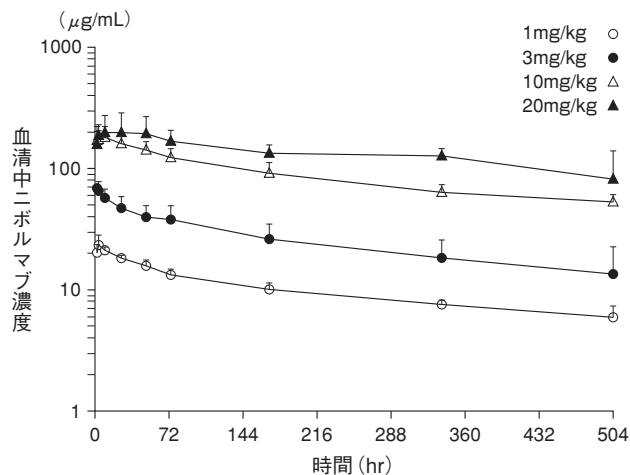
〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1~20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス (CL) は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積 (Vss) は体重あたりの血漿量 (約50mL/kg) に近い値を示した。¹⁾

(平均値+標準偏差、1mg/kg:n=3、3mg/kg:n=5、10mg/kg:n=6、20mg/kg:n=3)

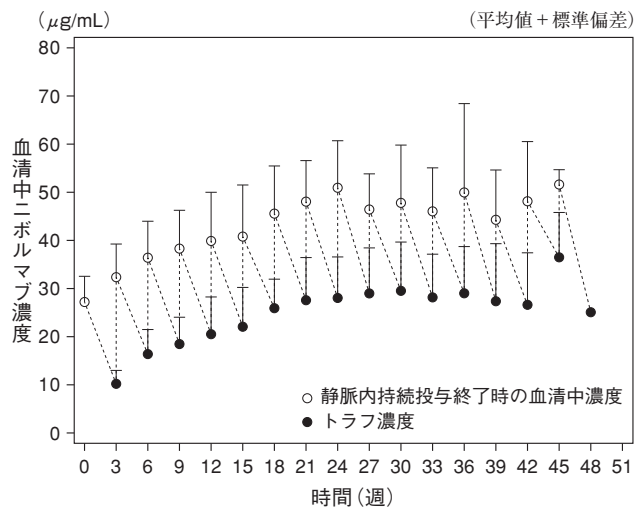


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax (µg/mL)	24.4 ± 4.5	68.8 ± 10.9	192 ± 36	214 ± 68
Tmax (hr)	3.0 (1.0-9.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-9.0)	9.0 (3.0-25)
AUC ₀₋₅₀₄ (µg·hr/mL)	4950 ± 580	12300 ± 4500	43900 ± 7200	67400 ± 15500
T _{1/2} (hr)	360 ± 10	320 ± 170	520 ± 270	410 ± 230
CL (mL/hr/kg)	0.127 ± 0.020	0.210 ± 0.152	0.126 ± 0.027	0.206 ± 0.143
Vss (mL/kg)	64.6 ± 6.7	69.7 ± 10.2	83.6 ± 27.4	96.8 ± 12.1

平均値 ± 標準偏差、Tmax: 中央値 (範囲)

(2) 反復投与

日本人悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した。²⁾



〔臨床成績〕

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02試験)²⁾

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者35例を対象に、本剤2mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR) は22.9% (90%信頼区間: 13.4~36.2%*)であった。なお、事前に設定した閾値は12.5%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (2.9)
部分奏効 (PR)	7 (20.0)
安定 (SD)	15 (42.9)
進行 (PD)	11 (31.4)
評価不能	1 (2.9)

*: Wilsonのスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた90%信頼区間は11.9~37.5%であった。

**2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

〈扁平上皮癌〉

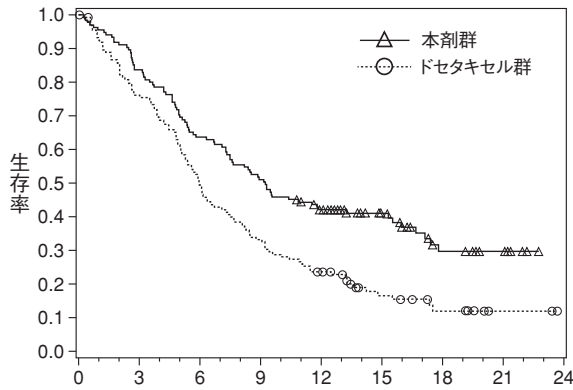
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05試験)³⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 35例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR) は25.7% (95%信頼区間: 14.2~42.1%)であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	9 (25.7)
安定 (SD)	10 (28.6)
進行 (PD)	16 (45.7)
評価不能	0 (0.0)

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)⁴⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 272例 (本剤群135例、ドセタキセル群137例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で9.23 [7.33~13.27] ヶ月、ドセタキセル群で6.01 [5.13~7.33] ヶ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.59 [96.85%信頼区間: 0.43~0.81]、p=0.0002 [層別log-rank検定])。



at risk数	生存期間(月)								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
本剤群	135	113	86	69	52	31	15	7	0
ドセタキセル群	137	103	68	45	30	14	7	2	0

〈非扁平上皮癌〉

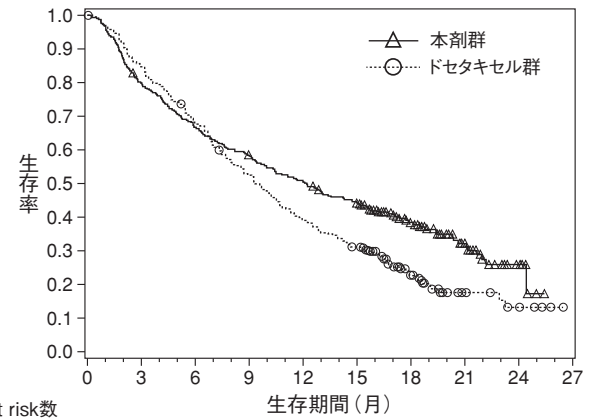
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06試験)⁵⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 76例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR) は19.7% (95%信頼区間: 12.3~30.0%) であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	2 (2.6)
部分奏効 (PR)	13 (17.1)
安定 (SD)	21 (27.6)
進行 (PD)	38 (50.0)
評価不能	1 (1.3)
測定可能病変なし	1 (1.3)

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)⁶⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 582例 (本剤群292例、ドセタキセル群290例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で12.19 [9.66~14.98] ヶ月、ドセタキセル群で9.36 [8.05~10.68] ヶ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.73 [95.92%信頼区間: 0.59~0.89]、p=0.0015 [層別log-rank検定])。



at risk数	生存期間(月)									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

〔薬効薬理〕

作用機序

ニボルマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。⁷⁾

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名: ニボルマブ (遺伝子組換え)

Nivolumab (Genetical Recombination)

分子量: 約145,000

本質: ヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。

〔承認条件〕

- **1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〔包装〕

オプジーボ点滴静注20mg 2mL: 1バイアル
 オプジーボ点滴静注100mg 10mL: 1バイアル

〔主要文献〕

- 1) 小野薬品工業: 国内第Ⅰ相 (ONO-4538-01) 試験成績 (社内資料)
- 2) 小野薬品工業: 国内第Ⅱ相 (ONO-4538-02) 試験成績 (社内資料)
- **3) 小野薬品工業: 国内第Ⅱ相 (ONO-4538-05) 試験成績 (社内資料)
- **4) Brahmer J. et al.: N. Engl. J. Med., **373**: 123, 2015 (CA209017 試験)
- **5) 小野薬品工業: 国内第Ⅱ相 (ONO-4538-06) 試験成績 (社内資料)
- **6) Borghaei H. et al.: N. Engl. J. Med., **373**: 1627, 2015 (CA209057 試験)
- 7) Wang C. et al.: Cancer Immunol. Res., **2**: 846, 2014

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-080-340 (オブジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

〔プロモーション提携〕



ブリストル・マイヤーズ株式会社

東京都新宿区西新宿6-5-1