

オプジーボの使用上の注意の改訂について

平成 29 年 7 月
安全対策課

1. オプジーボ点滴静注の使用上の注意の改訂について

オプジーボ点滴静注（以下、本剤）は、平成 26 年 7 月 4 日に「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果で承認され、同年 9 月 4 日に薬価収載された医薬品であり、現在「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」及び「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」の効能・効果を有している。

今般、国内において硬化性胆管炎に関連する複数の副作用報告の集積が認められたことから、平成 29 年 7 月 4 日に本剤の重大な副作用に硬化性胆管炎を追加する改訂を行った。改訂の根拠となった硬化性胆管炎関連症例は下表のとおりである。

表 1. 根拠となった硬化性胆管炎関連症例の国内副作用報告

副作用名	副作用報告例数 (うち、死亡症例数)	因果関係が否定できない症例数 (うち、死亡症例数)
硬化性胆管炎 関連症例	10 例 (1 例)	6 例 (0 例)

2. 本剤の使用状況及び副作用発現状況

表 2. 国内における本剤の使用状況及び副作用発現状況

	根治切除不能な 悪性黒色腫	切除不能な 進行・再発の 非小細胞肺癌	根治切除不能 又は転移性の 腎細胞癌	再発又は難治性 の古典的ホジキ ンリンパ腫	再発又は遠隔転 移を有する 頭頸部癌
推定使用患者数	2,144 人	14,861 人	1,155 人	81 人	321 人
副作用例数	1,186 例 (55.3% ^{※2})	3,567 例 (24.0% ^{※2})	209 例 (18.1% ^{※2})	18 例 (22.2% ^{※2})	24 例 (7.5% ^{※2})
重篤副作用例数	449 例 (20.9% ^{※3})	1,670 例 (11.2% ^{※3})	83 例 (7.2% ^{※3})	12 例 (14.8% ^{※3})	7 例 (2.2% ^{※3})

※1 調査期間：平成 26 年 7 月 4 日～平成 29 年 5 月 31 日

※2 推定使用患者数のうちの、副作用例数の割合

※3 推定使用患者数のうちの、重篤副作用例数の割合

〈余白〉

オブジーボの硬化性胆管炎に係る使用上の注意の改訂に関連した症例*の一覧
10症例(うち因果関係が否定できない症例6例)

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	オブジーボ投与開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
1	80歳代	女性	悪性黒色腫 リンパ節転移 クリプトコッカス性肺炎 非タバコ使用者 癌手術 化学療法	フルコナゾール アムロジピンベシル酸塩	胆管炎 胆管狭窄	53日 53日	回復 回復	悪性黒色腫に対し、本剤投与は2回のみ(2回目は21日目)。本剤投与27日後、その他の有害事象が発現し、以降の本剤の投与が中止された。本剤投与53日目に胆管炎及び胆管狭窄を認めた。治療1カ月後、胆管炎及び胆管狭窄は回復した。
2	40歳代	男性	再発非小細胞肺癌 リンパ節転移 骨転移 皮膚転移 肝転移 元タバコ使用者 アルコール摂取 放射線療法	-	硬化性胆管炎	15日	軽快	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。本剤投与15日目、 γ -GTP及びALPの上昇を認め、その後の画像検査結果と併せて硬化性胆管炎と診断された。硬化性胆管炎のため、本剤の投与が中止された。治療2カ月後、硬化性胆管炎は軽快した。
3	70歳代	女性	悪性黒色腫 肝障害 自己免疫性肝炎 リンパ節転移 副腎転移 皮膚転移 肝転移 鼻放射線療法 放射線療法 癌手術	プレドニゾロン アセトアミノフェン	硬化性胆管炎	268日	軽快	悪性黒色腫に対し、本剤投与。本剤投与268日目に硬化性胆管炎を認め、本剤の投与が中止された。治療1カ月後、硬化性胆管炎は軽快した。
4	70歳代	女性	再発非小細胞肺癌 リンパ節転移 骨転移 胆嚢腫大 胆管拡張 元タバコ使用者 放射線療法 癌手術	-	胆管炎	145日	回復	症例の開示許可を得られず。
5	50歳代	男性	再発非小細胞肺癌 元タバコ使用者 肝障害 リンパ節転移 副腎転移 骨転移 アルコール摂取 肺炎 癌手術 放射線療法	-	胆管炎	85日	軽快	症例の開示許可を得られず。
6	80歳代	女性	再発非小細胞肺癌 非タバコ使用者 慢性腎臓病 骨転移 癌手術 放射線療法	-	胆管炎	140日	死亡	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。本剤投与140日目に胆管炎を認めた。胆管炎のため、本剤の投与が中止された。治療3カ月後、原疾患及び胆管炎により死亡した。胆管炎は死亡には関与していると思われるが直接の死因ではなく、原疾患による死亡と考えられる。

オブジーボの硬化性胆管炎に係る使用上の注意の改訂に関連した症例*の一覧
10症例(うち因果関係が否定できない症例6例)

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	オブジーボ投与開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
7	60歳代	男性	再発非小細胞肺癌 元タバコ使用者 甲状腺腫 胆管癌 糖尿病 リンパ節転移 横隔膜転移 肺障害 肺葉切除 放射線療法	デノスマブ(遺伝子組換え)	胆管炎 急性胆管炎	12日 286日	軽快 軽快	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。本剤投与12日目に胆管炎を認めた。胆管炎のため、本剤の投与が中止された。治療2週間後、胆管炎は軽快した。その後、本剤投与は再開された。本剤初回投与286日目に急性胆管炎を認めた。急性胆管炎のため、本剤の投与が中止された。治療7日後、急性胆管炎は軽快した。その後、本剤投与は再開された。
8	60歳代	男性	再発非小細胞肺癌 タバコ使用者 アルコール摂取 リンパ節転移 胸膜転移 出血性胃潰瘍 結核性胸膜炎	バルプロ酸ナトリウム ゲルタチオン	胆管炎 胆管狭窄	94日 94日	回復 回復	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。本剤投与71日後、その他の有害事象が発現し、以降の本剤の投与が中止された。本剤投与94日目に胆管炎及び胆管狭窄を認めた。治療1.5カ月後、胆管炎及び胆管狭窄は回復した。
9	80歳代	女性	再発非小細胞肺癌 非タバコ使用者 骨転移 高血圧 便秘 慢性胃炎 腸炎 癌疼痛 出血性腸憩室 肺葉切除 放射線療法	オキシコドン塩酸塩水和物 酸化マグネシウム レバミピド トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠 アムロジピンベシル酸塩 ビフィズス菌製剤(4)	胆管炎	155日	軽快	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。本剤投与155日目に胆管炎を認めた。胆管炎のため、本剤の投与が中止された。治療2カ月後、胆管炎は軽快した。
10	50歳代	男性	再発非小細胞肺癌 タバコ使用者 リンパ節転移 副腎転移 筋転移 骨盤転移	ルビプロストン ボノプラザンフマル酸塩 ロキソプロフェンナトリウム水和物 オキシコドン塩酸塩水和物 アセトアミノフェン	硬化性胆管炎	不明	軽快	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。本剤投与後156日後、その他の有害事象が発現し、以降の本剤の投与が中止された。本剤投与162日目に腹部エコー、腹部CTにて胆嚢炎、胆管炎が疑われた。治療後、硬化性胆管炎は軽快した。

*硬化性胆管炎と報告された症例及び胆管系障害関連症例のうち、胆管に狭窄又は胆管壁の肥厚が認められた症例



薬生安発 0704 第 1 号
平成 29 年 7 月 4 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、調査、検討等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

記

1. 別紙 1 から別紙 13 までのとおり、速やかに添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。
また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 52 条の 2 第 1 項に規定する届出が必要な医薬品の添付文書を改訂する場合については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て同項の規定に基づく届出を行うこと。
2. 別紙 14 から別紙 17 までのとおり、できるだけ早い時期に添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

【医薬品名】 ニボルマブ（遺伝子組換え）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[副作用] の「重大な副作用」の項の肝機能障害、肝炎に関する記載を

「肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎：

AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 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、肝炎、硬化性胆管炎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。」

と改める。