

オプジーボの使用上の注意の改訂について

平成 28 年 11 月 9 日
安全対策課

1. 使用上の注意の改訂について

平成 28 年 10 月 18 日にオプジーボ点滴静注（以下、本剤）の使用上の注意の改訂を指示した際の副作用報告の集積状況は下表のとおりである。

表 1. 国内副作用報告例数の集積状況（平成 26 年 7 月～平成 28 年 8 月）

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）
投与終了後の副作用*	50 例（5 例）	14 例（0 例）
免疫性血小板 減少性紫斑病	5 例（1 例）	3 例（0 例）
心筋炎	6 例（1 例）	3 例（1 例）
横紋筋融解症	4 例（0 例）	4 例（0 例）

※本剤最終投与後 31 日以降に発現した副作用報告症例（本剤最終投与後に他の抗悪性腫瘍剤を投与され、他の抗悪性腫瘍剤投与以降に発現した副作用、死亡及び悪性新生物進行を除く）

2. 本剤の承認日以降の投与患者数及び副作用例数

表 2. 適応疾患別副作用報告例数（平成 26 年 7 月～平成 28 年 10 月）

	根治切除不能な 悪性黒色腫 （平成 26 年 7 月から）	切除不能な 進行・再発の 非小細胞肺癌 （平成 27 年 12 月から）	根治切除不能 又は転移性の 腎細胞癌 （平成 28 年 8 月から）	全体
推定使用患者数 ^{※1}	1,757 例	9,403 例	96 例	11,256 例
副作用例数	929 例 (52.9% ^{※2})	2,105 例 (22.4%)	5 例 (5.2%)	3,091 例 (27.5%)
重篤副作用例数	325 例 (18.5%)	986 例 (10.5%)	2 例 (2.1%)	1,337 例 (11.9%)

※1 全例調査登録時の使用予定日より算出

※2 推定使用患者数のうちの、副作用例数の割合

3. 本剤及び同一の効能・効果を有する抗悪性腫瘍薬（例）の使用成績調査等の結果（参考）

<悪性黒色腫>

成分名 （商品名）	ニボルマブ （オプジーボ）	イピリムマブ （ヤーボイ）	ベムラフェニブ （ゼルボラフ）
薬効分類名	PD-1 抗体	CTLA-4 抗体	BRAF 阻害剤
投与患者数	1,757 例	245 例	98 例
副作用例数	929 例（52.9%）	95 例（38.8%）	46 例（46.9%）
重篤副作用例数	325 例（18.5%）	53 例（21.6%）	13 例（13.3%）

<非小細胞肺癌>

成分名 （商品名）	ニボルマブ （オプジーボ）	エルロチニブ （タルセバ）	ペメトレキセド （アリムタ）
薬効分類名	PD-1 抗体	EGFR チロシンキナーゼ阻 害剤	葉酸拮抗剤
投与患者数	9,403 例	9,909 例	683 例
副作用例数	2,105 例（22.4%）	7,835 例（79.1%）	524 例（76.7%）
重篤副作用例数	986 例（10.5%）	1,551 例（15.7%）	123 例（18.0%）

オプジーボの投与終了後の有害事象報告症例の一覧(50症例)*

*本剤最終投与後31日以降に発現した有害事象報告症例(本剤最終投与後に他の抗悪性腫瘍剤を投与され、他の抗悪性腫瘍剤投与以降に発現した有害事象、及び「死亡」、「悪性新生物進行」を除く)

症例 No.	年齢	性別	有害事象 (MedDRA-PT)	オプジーボ投与終了後からの期間 (発現日)	転帰
1	80歳代	男	骨髄異形成症候群	98	死亡
2	70歳代	男	敗血症	50	回復
3	80歳代	男	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36	回復
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	36	
			ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	143	
4	70歳代	女	イレウス	60	回復
			消化管穿孔	60	
5	80歳代	男	胸水	147	不明
			食欲減退	147	
6	60歳代	男	下痢	35	回復
			大腸炎	35	
7	40歳代	男	小腸穿孔	79	回復
			腹膜炎	79	
8	不明	女	糖尿病性ケトアシドーシス	46	軽快
9	60歳代	男	血中フィブリノゲン減少	33	回復
10	70歳代	女	間質性肺疾患	48	後遺症あり
11	60歳代	女	脳出血	35	未回復
			低ナトリウム血症	35	軽快
			高血圧	35	不明
			肝機能異常	88	未回復
12	60歳代	男	心不全	38	死亡
13	20歳代	女	腫瘍出血	39	未回復
14	70歳代	女	下痢	53	未回復
15	60歳代	女	糖尿病性ケトアシドーシス	43	回復
			1型糖尿病	43	後遺症あり
16	80歳代	男	1型糖尿病	247	軽快
17	50歳代	男	肝障害	37	軽快

症例 No.	年齢	性別	有害事象 (MedDRA-PT)	オプジーボ投与終了後からの期間 (発現日)	転帰
18	60歳代	男	消化管穿孔	35	未回復
19	70歳代	男	副腎機能不全	49	後遺症あり
20	40歳代	男	高血糖	74	回復
21	70歳代	男	肺塞栓症	33	回復
22	70歳代	女	末梢性感覚ニューロパチー	32	軽快
23	60歳代	男	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	49	軽快
			全身性カンジダ	75	軽快
			播種性血管内凝固	106	死亡
			サイトメガロウイルス感染	115	死亡
			肝機能異常	60	未回復
			腎機能障害	60	軽快
24	70歳代	男	下痢	126	回復
25	60歳代	女	中毒性皮疹	58	回復
26	70歳代	男	肝機能異常	39	軽快
27	80歳代	男	間質性肺疾患	60	死亡
28	70歳代	女	肝機能異常	32	未回復
29	80歳代	女	発疹	31	回復
30	60歳代	男	肝障害	53	未回復
31	70歳代	女	1型糖尿病	37	未回復
			糖尿病性ケトアシドーシス	37	
			意識レベルの低下	37	
32	60歳代	男	腎機能障害	34	未回復
			心室性頻脈	35	回復
33	60歳代	男	自己免疫性甲状腺炎	49	軽快
34	60歳代	男	糖尿病	54	未回復
35	80歳代	女	下垂体機能低下症	71	未回復
36	60歳代	男	発熱	40	未回復
37	70歳代	男	肉芽腫性肺臓炎	52	未回復
			ぶどう膜炎	83	
38	70歳代	男	大腸炎	34	軽快

症例 No.	年齢	性別	有害事象 (MedDRA-PT)	オプジーボ投与 終了後からの期間 (発現日)	転帰
39	60歳代	男	器質化肺炎	56	軽快
40	60歳代	男	下垂体機能低下症	69	不明
41	70歳代	女	間質性肺疾患	41	軽快
42	70歳代	男	間質性肺疾患	35	回復
43	70歳代	女	間質性肺疾患	57	軽快
44	40歳代	男	急性冠動脈症候群	33	未回復
45	不明	男	肝機能異常	42	軽快
46	50歳代	男	間質性肺疾患	40	未回復
47	不明	不明	下痢	34	未回復
			大腸炎	34	
48	70歳代	女	劇症1型糖尿病	61	不明
49	60歳代	男	副腎機能不全	47	軽快
50	70歳代	男	肺炎	68	死亡

オプジーボの免疫性血小板減少性紫斑病に係る使用上の注意の改訂に関連した症例*の一覧
5症例(うち因果関係が否定できない症例3例)

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	有害事象 (MedDRA-PT)	オプジーボ投与開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
1	50 歳代	男性	悪性黒色腫 肝転移 リンパ節転移 アルコール摂取 血中甲状腺刺激ホルモ ン増加 元タバコ使用者 癌手術 放射線療法 鼻放射線療法 化学療法	血小板数減少	11日	未回復	悪性黒色腫に対し、本剤投与。 本剤投与11日目に血小板減少を認め、治療のため入院。
2	70 歳代	女性	悪性黒色腫 肺転移 リンパ節転移 高血圧 高脂血症 髄膜腫 非タバコ使用者 癌手術 リンパ節切除 化学療法 腫瘍ワクチン療法	免疫性血小板減少性紫斑病	46日	回復	悪性黒色腫に対し、本剤投与。 本剤投与46日目、重度な血小板減少 (ITP) を認めた。 治療1ヵ月後、血小板減少 (ITP) は回復。
3	60 歳代	女性	悪性黒色腫 高血圧 転移 肺転移 季節性アレルギー 白癬感染 肝機能異常 貧血 ブドウ球菌感染 非タバコ使用者 外陰部手術 放射線療法 インターフェロン β療法	免疫性血小板減少性紫斑病	309日	未回復	症例の開示許可を得られず。
4	50 歳代	男性	再発非小細胞肺癌 リンパ節転移 胸膜転移 中枢神経系転移 癌疼痛 骨転移 元タバコ使用者 アルコール摂取 放射線療法 化学療法	血小板数減少	19日	不明	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。 本剤投与19日目、血小板減少を認めた。 患者は他院転院。
5	80 歳代	女性	再発非小細胞肺癌 高血圧 腎機能障害 緑内障 肺転移 胸膜転移 腫瘍浸潤 リンパ節転移 副腎転移 骨結核	血小板減少症	29日	死亡	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。 本剤投与29日目、血小板減少症 (G4) を認め、治療のため入院。 血小板値は改善されたが、脳梗塞が認められた。

*「免疫性血小板減少性紫斑病」と報告された症例及び血小板減少関連症例のうち、PA-IgG又は抗血小板抗体が陽性の症例

オブジーボの心筋炎に係る使用上の注意の改訂に関連した症例の一覧
6症例(うち因果関係が否定できない症例3例)

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	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	男性	悪性黒色腫 リンパ節転移 皮膚転移 高血圧 脳梗塞 2型糖尿病 認知症 良性前立腺肥大症 無気肺 腎障害 敗血症 元タバコ使用者 腫瘍切除 化学療法	心筋炎	20日	回復	悪性黒色腫に対し、本剤投与。 本剤投与20日目、心筋炎が認められ、治療のため入院。
2	60歳代	女性	悪性黒色腫 糖尿病	心筋炎	58日	軽快	悪性黒色腫に対し、本剤投与。 本剤投与58日目、心筋炎と診断され、治療のため入院。
3	60歳代	男性	再発非小細胞肺癌 胸部転移 狭心症 頭位性回転性めまい リンパ節転移 胸膜転移 骨転移 胸痛 リンパ節切除 放射線療法 腫瘍ワクチン療法	心筋炎	31日	不明	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。 免疫療法実施8日後、完全房室ブロックと診断。 心機能は日ごとに低下しており、劇症型の心筋炎を疑った。 多臓器不全状態となり、心不全により患者は死亡。
4	60歳代	男性	再発非小細胞肺癌 タバコ使用者 骨転移 胸水 脳放射線療法 放射線療法	心筋炎	29日	死亡	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。 本剤投与29日目、筋逸脱酵素上昇と前胸部ST上昇の所見を認めた。 本剤投与78日目、心筋炎により、致命的な不整脈のために患者は死亡。
5	60歳代	女性	再発非小細胞肺癌 高血圧 子宮平滑筋腫 虫垂炎 乳房切除	心筋炎	44日	回復	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。 本剤投与44日目、心筋炎を認めた。
6	不明	不明	再発非小細胞肺癌 胸水 タバコ使用者 アルコール摂取 胸腔ドレナージ	心筋炎	26日	軽快	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。 本剤投与26日目、心筋炎発症。

オプジーボの横紋筋融解症に係る使用上の注意の改訂に関連した症例の一覧
4症例(うち因果関係が否定できない症例4例)

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	有害事象 (MedDRA-PT)	オプジーボ投与開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
1	70歳代	女性	肺転移 パーキンソン病 リンパ節転移 自己免疫性甲状腺炎 非タバコ使用者 アルコール摂取 筋障害 癌手術 足部手術	横紋筋融解症	不明	不明	悪性黒色腫に対し、本剤投与。 本剤投与後21日目、横紋筋融解症を疑い検査をしたところ、CK異常高値を認めた。
2	80歳代	女性	悪性黒色腫 慢性甲状腺炎 変形性関節症 脊椎すべり症 腰椎骨折 高血圧 高脂血症 骨粗鬆症 白内障 アレルギー性鼻炎 肺転移 皮膚転移 転移 リンパ節転移 脂質異常症 非タバコ使用者 甲状腺機能低下症 喘息 皮膚新生物切除 関節形成 リンパ節生検 脊椎手術	横紋筋融解症	21日	回復	症例の開示許可を得られず。
3	50歳代	男性	再発非小細胞肺癌 癌性リンパ管症 元タバコ使用者 悪性胸水 静脈瘤 リンパ節転移 アルコール摂取	横紋筋融解症	16日	不明	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。 本剤使用16日目、横紋筋融解症の疑いを認めた。
4	70歳代	女性	再発非小細胞肺癌 脳出血	横紋筋融解症	29日	回復	非小細胞肺癌に対し、本剤投与。 本剤投与29日目、横紋筋融解症の疑いで入院。 本剤投与32日目、横紋筋融解症は回復。



薬生安発 1018 第 3 号
平成 28 年 10 月 18 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

別紙 1 から別紙 9 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。

【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。

[重要な基本的注意] の項の過度の免疫反応に関する記載を

「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。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。」

と改め、[副作用] の「重大な副作用」の項に

「免疫性血小板減少性紫斑病：
免疫性血小板減少性紫斑病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。」

を追記し、重症筋無力症、筋炎に関する記載を

「重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症：
重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症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、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン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レ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。」

と改める。