

— 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

2022年10月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{※1}

オプジーボ[®]点滴静注 20mg
オプジーボ[®]点滴静注 100mg
オプジーボ[®]点滴静注 120mg
オプジーボ[®]点滴静注 240mg
OPDIVO[®] I.V. Infusion

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istol・マイヤーズ スクイブ株式会社

お問い合わせ先：メディカル情報グループ

電話：0120-093-507

受付時間 9：00～17：30（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「使用上の注意」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。改訂後の電子化された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.312 (2022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、— : 削除)

改 訂 後	改 訂 前
2022年10月改訂	2022年7月改訂
8. 重要な基本的注意	8. 重要な基本的注意
8.1～8.8 省略(変更なし)	8.1～8.8 省略
8.9 <u>ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20 参照]</u>	← 追加
8.10 省略(番号繰り下げ)	8.9 省略
11. 副作用	11. 副作用
11.1 重大な副作用	11.1 重大な副作用
11.1.1～11.1.4 省略(変更なし)	11.1.1～11.1.4 省略
11.1.5 重篤な血液障害	11.1.5 重篤な血液障害
免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(15.8% ^{※1})があらわれることがある。[8.10 参照]	免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(15.8% ^{※1})があらわれることがある。[8.9 参照]
注1) 発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。	注1) 発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

改訂後					改訂前				
11.1.6~11.1.19 省略(変更なし) 11.1.20 <u>ぶどう膜炎</u> (0.3%、0.3%) [8.9参照]					11.1.6~11.1.19 省略 ← 追加				
11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用				
11.2.1 単独投与					11.2.1 単独投与				
	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
(省略)					(省略)				
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図 QT 延長	心肥大、心不全、急性心不全、 <u>心膜炎</u>	心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図 QT 延長	心肥大、心不全、急性心不全
(省略)					(省略)				
眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・ <u>原田病</u>	眼障害			眼乾燥、 ぶどう膜炎 、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・ 原田病 <u>症候群</u>
(省略)					(省略)				
11.2.2 併用投与					11.2.2 併用投与				
	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
眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・ <u>原田病</u>		眼障害		眼乾燥	霧視、 ぶどう膜炎 、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・ <u>原田病</u> <u>症候群</u>	

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、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」を改訂致しました。

- ・ 令和4年10月12日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安発1012第1号）に基づく改訂

8. 重要な基本的注意

本剤の投与後にぶどう膜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眼の異常の有無を確認し、ぶどう膜炎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、「8.9」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、Grade3以上のぶどう膜炎が関連事象も含めて28例集積されたことから、「11.1.20」の項に「ぶどう膜炎」を追記致しました。

- ・ 自主改訂

11. 副作用

11.2 その他の副作用

「11.1 重大な副作用」に「ぶどう膜炎」を追加したことから、「11.2 その他の副作用」の「11.2.1 単独投与」及び「11.2.2 併用投与」の「眼障害」より「ぶどう膜炎」を削除しました。また、「フォークト・小柳・原田症候群」を一般的に用いられる名称である「フォークト・小柳・原田病」に変更致しました。

国内市販後の本剤単独投与において、心膜炎の副作用が報告されたことから、「11.2 その他の副作用」の「11.2.1 単独投与」の「心臓障害」に「心膜炎」を追記致しました。

※次頁以降に症例を紹介しておりますのでご参照下さい。

—ぶどう膜炎の症例紹介—

症例紹介		副作用
男 70代	使用理由：悪性黒色腫	ぶどう膜炎
	合併症：元タバコ使用者、アルコール摂取、リンパ節転移	1日投与量、投与回数 3mg/kg、1回
経過及び処置		
投与開始日（1回目） （最終投与）	既往歴：白内障、肝の良性新生物 PS 0 の根治切除不能な悪性黒色腫（初発、病型分類：粘膜、stage4A、TNM 分類：cT3N1M0）に対し、本剤（3mg/kg/日）を投与した。目の違和感を覚えながら就寝した。	
投与2日目（終了1日 後）	起床時より違和感が増強した。夜中より目が見えにくい、ものがうまく見えないような状態で目の前に幕が張っている、瞳孔が開いたままの感じ、字がかすむと訴えあり。眼科を受診し、症状・徴候として両眼の炎症、結膜充血、毛様充血、眼周囲腫脹、結膜浮腫があった。両眼とも色素性の微細な角膜後面沈着物を認めた。前房深度はやや浅く、前房内に炎症細胞およびフィブリン、硝子体混濁、脈絡膜皺襞を認めた。脱毛、白髪及び皮膚白斑があった。 【フルオレセイン蛍光眼底造影検査】視神経乳頭の過蛍光と造影早期から多発する点状蛍光漏出あり。脈絡膜の肥厚あり。網膜血管からの漏出なし。 【視力検査】矯正：右 0.7、左 0.7 両眼ぶどう膜炎（Grade3）と診断された。本剤は中止し、処置としてステロイド点眼（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼（両眼4回/日））、プレドニゾロン内服（20 mg）、トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩点眼（1回/日）の投与を開始した。	
日付不明	夕焼け状眼底があったが詳細は不明であった。 【聴力検査】異常なし 【HLA 検査】HLA-DR4、HLA-DR9 陽性	
日付不明	ステロイド点眼、プレドニゾロン内服を投与したが、あまり改善しなかった。 【視力検査】右 0.3、左 0.1	
投与6日目（終了5日 後）	眼科を再受診した。前房内の炎症は軽度であり、フィブリンは消失していたが、炎症所見の悪化、硝子体混濁、脈絡膜皺襞が増悪し、左眼は漿液性網膜剥離を認めた。左眼にステロイド局注（トリアムシノロンアセトニドのテノン嚢下注射（40 mg））、両眼にステロイド点眼を投与した。脱毛、白髪及び皮膚白斑と眼底所見をあわせてフォークト・小柳・原田病を疑った。	
投与9日目（終了8日 後）	炎症が改善したことを確認した。両眼の脈絡膜の肥厚はまだ認められていた。 【視力検査】右 0.5、左 0.3	
投与13日目（終了12日 後）	右眼にステロイド局注を施行した。	
日付不明	硝子体混濁と脈絡膜皺襞は軽快した。	
投与30日目（終了29日 後）	両眼はステロイド点眼にて治療継続中であった。両眼の脈絡膜の肥厚は以前よりは改善したが依然として認められていた。前房内に炎症所見はなく、両眼の眼底に軽度の漿液性網膜剥離を認めたが、脈絡膜皺襞は改善が認められた。 【視力検査】右 1.0、左 0.7	
投与181日目（終了180 日後）	ぶどう膜炎は回復した。 【視力検査】右 1.2、左 0.9	

投与 224 日目（終了 223 日） ぶどう膜炎再燃のため、ステロイド点眼を投与した。
日後）

投与 422 日目（終了 421 日） ぶどう膜炎再燃は軽快した。
日後）

併用薬：なし

出典：小野薬品社内資料

(管理番号：2016JP005189)

—ぶどう膜炎の症例紹介—

症例紹介		副作用
男 50代	使用理由：非小細胞肺癌	フォークト・小柳・原田病
	合併症：骨転移、リンパ節転移、副腎転移、膀胱転移	1日投与量、投与回数 3mg/kg、6回
経過及び処置		
投与開始日（1回目）	既往歴：尿閉、急性腎障害 PS 不明の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（組織型：腺癌、stage4B、TNM 分類：cT3N2M1c、遺伝子変異陰性（EGFR, ALK, ROS-1, BRAF V600E）、Tumor Proportion Score（TPS）：10%）に対し、二次治療として本剤（3mg/kg/日）を投与した。	
日付不明（6回目）（最終投与）	本剤を投与した。	
投与 114 日目	重度の視力障害を認めた。 【視力検査】矯正：右 0.8、左 0.08 【眼内圧】右 16 mmHg、左 17 mmHg 【蛍光血管造影】視神経乳頭の超蛍光と、後極部を中心とした顆粒状過蛍光を認めた。 【インドシアニングリーン血管造影術】脈絡膜に斑点状の低蛍光を認めた。 【光干渉断層撮影（OCT）】両眼の漿液性網膜剥離、波状の網膜色素上皮、脈絡膜の肥厚を認めた。 不完全型原田病によるぶどう膜炎と診断された。処置として、ステロイド点眼（ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、0.1%、6回/日）を開始した。本剤は中止した。	
投与 118 日目	両眼充血、前房フレア、隅角結節、網膜下液の所見があった。 【光干渉断層撮影（OCT）】両側網膜下液を認めた。	
投与 121 日目	【前房内細胞数】右+、左++ 【視力検査】裸眼：右 0.02、左 0.03、矯正：右 0.04、左 0.08 【髄液検査】細胞数 16、LN 比 15:1、日光微塵、蛋白 48、糖 56	
投与 125 日目 日付不明	【HLA 検査】HLA-DR4 陽性 点眼薬開始から 2 週間後、視力は回復し、漿液性網膜剥離もほぼ消失した。 【視力検査】矯正：右 1.2、左 1.0	
投与 134 日目 日付不明	【視力検査】裸眼：右 0.9、左 0.2、矯正：右 1.2、左 1.2 耳鳴があった。	
投与 138 日目	左眼の漿液性網膜剥離が再出現し、ぶどう膜炎の増悪を認めた。皮膚症状はなかった。 【視力検査】矯正：左 0.4 【聴力検査】両側感音性難聴を認めた。 【髄液検査】髄液細胞数 16/mcL 【HLA 検査】HLA-DR4 陽性	
投与 140 日目	フォークト・小柳・原田病と診断された。症状・徴候として難聴、眼充血、霧視、視力低下があった。	
投与 145 日目	原発性の副腎皮質機能低下症を認めた。 精査加療目的で入院し、ヒドロコルチゾン静注（150 mg）を投与した。	

投与 146 日目	【聴力検査】両側感音性難聴を認めた。 ヒドロコルチゾン静注（150 mg）を投与した。
投与 147 日目	ヒドロコルチゾン静注（100 mg）を投与した。全身ステロイド治療により、症状は改善した。難聴の自覚症状も改善した。
投与 148 日目	ヒドロコルチゾン内服（30 mg、3 日間）を投与し、その後、漸減した。
投与 160 日目	フォークト・小柳・原田病は回復した。
投与 167 日目	感音性難聴は回復した。
日付不明	全身ステロイド治療から 3 ヶ月後、視力は両眼ともに回復し、漿液性網膜剥離は消失した。 【視力検査】矯正：右 1.2、左 1.2 【聴力検査】ほぼ正常まで改善した。
日付不明	副腎皮質機能低下症は回復した。
併用薬：なし	
出典：小野薬品社内資料	

(管理番号：2019JP018811)