

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。

新医薬品の「使用上の注意」の解説

— 抗悪性腫瘍剤 —

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

〔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

製造販売



小野薬品工業株式会社

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

®：オプジーボ/OPDIVOはBristol-Myers Squibbの登録商標です。

はじめに

オプジーボ点滴静注 20mg/100mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体です。

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー T 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体です。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節します。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫においても切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されています。悪性黒色腫では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN- γ ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移組織においては PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もあります。また、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させますが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている、等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられています。

ニボルマブ（遺伝子組換え）は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されており、これらの知見から、悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待されました。

悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験について、日本では小野薬品工業株式会社が進行固形がん患者を対象とした国内第 I 相試験（ONO-4538-01）を、海外では BMS 社が進行・再発固形がん患者を対象とした海外第 I 相単回投与試験（CA209001）及び海外第 I 相反復投与試験（CA209003）を実施した結果、1mg/kg の 2 週間隔反復静脈内投与で有効であることが示唆されました。なお日本において、本剤は「悪性黒色腫」を予定される効能・効果として 2013 年 6 月 17 日に希少疾病用医薬品に指定されました（指定番号（25 薬）第 308 号）。

さらに、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進行・再発の悪性黒色腫患者を対象とした国内第 II 相試験（ONO-4538-02）において 1mg/kg の 2 週間隔反復静脈内投与と同等の血清中濃度が得られる 2mg/kg の 3 週間隔反復静脈内投与により有効性、安全性及び忍容性が確認され、2014 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果で製造販売承認を取得しました。

本冊子では本剤の使用に際しての注意事項を各項ごとに解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目 次

効能・効果	1
効能・効果に関連する使用上の注意	1
用法・用量	2
用法・用量に関連する使用上の注意	2
警告	3
禁忌	4
使用上の注意	5
1. 慎重投与	5
2. 重要な基本的注意	6
3. 相互作用	7
4. 副作用	8
(1) 重大な副作用	10
(2) その他の副作用	12
5. 高齢者への投与	13
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	13
7. 小児等への投与	14
8. 適用上の注意	15
9. その他の注意	16

〔効能・効果〕

根治切除不能な悪性黒色腫

〈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。

【解説】

(1) 国内第Ⅱ相試験の対象症例はダカルバジンを含む化学療法の治療歴を有する悪性黒色腫患者であり、化学療法未治療患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定しました。

(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。

【解説】

(2) 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していないため設定しました。

(3) 「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。

【解説】

(3) 本剤の使用にあたっては、「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、本剤以外の治療選択肢についても慎重に検討し、患者の選択を適切に行う必要があるため設定しました。

〔用法・用量〕

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。

〈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1回投与量として2mg/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。

【解説】

(1) 臨床試験における本剤の調製方法及び点滴時間を参考に設定しました。

- (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。

【解説】

(2) 本剤は高分子の抗体製剤であり、溶解時に激しく振盪すると凝集体が生成し、微粒子が生成する可能性があります。また、臨床試験ではインラインフィルターを用いた投与が行われており、本剤の投与において、インラインフィルターの使用は必須であるため設定しました。

- (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。

【解説】

(3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定しました。

【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。

【解説】

1. 本剤の使用に際しては、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があるため、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師が使用すべきと考え注意を喚起しました。なお、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性について十分に説明し、理解を得た上で同意を得る必要があるために注意を喚起しました。

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）

【解説】

2. 本剤の海外臨床試験において、本剤投与後に間質性肺疾患を発症し、死亡に至った症例が報告されており、間質性肺疾患により一層の注意喚起を行うために設定しました。

【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

【解説】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、薬剤を使用する上での一般的な注意として禁忌としました。

〔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。〕

【解説】

- (1) 免疫に関連すると推察される副作用（甲状腺機能低下症、乾癬、下痢及び大腸炎等）が認められており、自己免疫疾患の増悪報告があることから、本剤の投与に際しては自己免疫疾患の現病歴及び既往歴に十分注意する必要があるため慎重投与としました。

- (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）〕

【解説】

- (2) 重篤な間質性肺疾患の副作用報告があり、本剤の投与に際しては間質性肺疾患の現病歴及び既往歴に十分注意する必要があるため慎重投与としました。

2. 重要な基本的注意

- (1) 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）

【解説】

- (1) 本剤の投与後にInfusion reactionが発現することがあります。Infusion reactionは、通常初回の投与中又は投与後1時間以内に発現しますが、2回目以降の投与に起因して発現することもあります。Infusion reactionは致死的な転帰に至る場合があり、本剤の投与に際してはInfusion reactionの徴候に十分注意する必要があるため注意を喚起しました。

- (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）

【解説】

- (2) 本剤の投与後に重篤な間質性肺疾患が発現することがあります。間質性肺疾患は致死的な転帰に至る場合があり、本剤の投与に際しては間質性肺疾患の徴候の確認等、観察を十分に行う必要があるため設定しました。

- (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）

【解説】

- (3) 本剤の投与後に甲状腺機能障害が発現することがあります。甲状腺機能異常はホルモン検査値が異常値を示していたとしても無症候性の場合があり、また疲労などの自覚症状ががん患者に一般的に認められる症状と類似しています。本剤との関連の有無により対処法が異なることから、鑑別診断が重要であるため注意を喚起しました。

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。

【解説】

本剤を投与された患者における生ワクチン、弱毒生ワクチン又は不活化ワクチンの有効性及び安全性への影響に関するデータは得られていません。しかしながら、本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に基づく症状発現の可能性は否定できないため注意を喚起しました。

4. 副作用

国内第Ⅱ相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）

【解説】

日本人の悪性黒色腫患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験において、本剤投与中に発現した副作用（臨床検査値異常を含む）を集計して記載しました。

次ページに副作用の一覧を示します。

【副作用発現頻度一覧】

安全性評価対象例数 副作用発現症例数(%)		35例 30例(85.71)	
副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
心臓障害	1例(2.9)	血小板数減少	2件(5.7)
徐脈	1件(2.9)	リンパ球数減少	5件(14.3)
内分泌障害	5例(14.3)	単球数増加	1件(2.9)
甲状腺機能低下症	5件(14.3)	好中球数減少	2件(5.7)
眼障害	2例(5.7)	好中球数増加	1件(2.9)
ブドウ膜炎	1件(2.9)	好酸球数増加	4件(11.4)
視力低下	1件(2.9)	白血球数減少	6件(17.1)
胃腸障害	8例(22.9)	白血球数増加	1件(2.9)
悪心	2件(5.7)	補体因子増加	1件(2.9)
便秘	1件(2.9)	補体成分C3増加	1件(2.9)
下痢	4件(11.4)	補体成分C4増加	1件(2.9)
口内乾燥	1件(2.9)	抗甲状腺抗体陽性	3件(8.6)
口内炎	2件(5.7)	血中TSH減少	3件(8.6)
一般・全身障害及び投与部位 の状態	9例(25.7)	血中TSH増加	7件(20.0)
疲労	5件(14.3)	遊離トリヨードチロニン減少	8件(22.9)
倦怠感	2件(5.7)	遊離トリヨードチロニン増加	2件(5.7)
末梢性浮腫	1件(2.9)	遊離サイロキシシン減少	6件(17.1)
疼痛	1件(2.9)	遊離サイロキシシン増加	2件(5.7)
発熱	3件(8.6)	リウマチ因子増加	3件(8.6)
口渇	1件(2.9)	細胞マーカー増加	2件(5.7)
肝胆道系障害	2例(5.7)	抗核抗体増加	2件(5.7)
肝障害	2件(5.7)	サーファクタントプロテイン増加	4件(11.4)
感染症及び寄生虫症	3例(8.6)	代謝及び栄養障害	4例(11.4)
癱(よう)	1件(2.9)	糖尿病	1件(2.9)
蜂巣炎	1件(2.9)	高カリウム血症	1件(2.9)
歯周炎	1件(2.9)	高尿酸血症	1件(2.9)
細菌性肺炎	1件(2.9)	食欲減退	1件(2.9)
臨床検査	25例(71.4)	筋骨格系及び結合組織障害	3例(8.6)
AST(GOT)増加	5件(14.3)	筋痙縮	2件(5.7)
ALT(GPT)増加	4件(11.4)	四肢痛	1件(2.9)
γ-GTP増加	4件(11.4)	神経系障害	4例(11.4)
血中Al-P増加	5件(14.3)	味覚異常	2件(5.7)
血中アルブミン減少	2件(5.7)	末梢性ニューロパチー	2件(5.7)
血中クロール減少	1件(2.9)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4例(11.4)
血中コルチコトロピン減少	1件(2.9)	しゃっくり	1件(2.9)
血中CK(CPK)減少	2件(5.7)	間質性肺疾患	1件(2.9)
血中CK(CPK)増加	5件(14.3)	喉頭痛	1件(2.9)
血中クレアチニン増加	2件(5.7)	口腔咽頭痛	1件(2.9)
血中ブドウ糖増加	2件(5.7)	皮膚及び皮下組織障害	20例(57.1)
血中LDH増加	5件(14.3)	脱毛症	1件(2.9)
血中カリウム減少	1件(2.9)	発疹	2件(5.7)
血中ナトリウム減少	1件(2.9)	湿疹	1件(2.9)
血中リン増加	1件(2.9)	皮脂欠乏性湿疹	1件(2.9)
C-反応性蛋白増加	5件(14.3)	白斑	6件(17.1)
尿中ブドウ糖陽性	2件(5.7)	そう痒症	11件(31.4)
尿中血陽性	1件(2.9)	乾癬	1件(2.9)
酸素飽和度低下	2件(5.7)	斑状丘疹状皮疹	2件(5.7)
赤血球数減少	2件(5.7)	脂漏性皮膚炎	2件(5.7)
ヘモグロビン減少	3件(8.6)	中毒性皮疹	1件(2.9)
ヘマトクリット減少	1件(2.9)	蕁麻疹	1件(2.9)
		皮膚色素減少	4件(11.4)

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.16.0 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患

間質性肺疾患（2.9%）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）

【解説】

- 1) 国内及び海外臨床試験において、Grade 2以上の間質性肺疾患が報告されています。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ってください。

2) 肝機能障害、肝炎

AST（GOT）増加（14.3%）、ALT（GPT）増加（11.4%）、 γ -GTP増加（11.4%）、ALP増加（14.3%）等を伴う肝機能障害（5.7%）、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。

※：頻度不明は国内第I相試験及び海外での報告による。

【解説】

- 2) 国内臨床試験において、Grade 3の肝障害、海外臨床試験においてGrade 3以上の肝炎が報告されています。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、適切な処置を行ってください。

3) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（14.3%）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。

【解説】

- 3) 国内臨床試験において、Grade 2以上の甲状腺機能低下症等の甲状腺機能障害が報告されています。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、適切な処置を行ってください。

4) Infusion reaction

発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含むInfusion reaction（頻度不明※）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。

※：頻度不明は国内第 I 相試験及び海外での報告による。

【解説】

- 4) 海外臨床試験において、Grade 2以上のInfusion reactionが報告されています。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、適切な処置を行ってください。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してください。

(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。

	10%以上	1~10%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	好中球減少症	貧血
心臓障害		徐脈	心室性期外収縮
内分泌障害			下垂体炎
眼障害		ブドウ膜炎、視力低下	
胃腸障害	下痢	便秘、口内乾燥、悪心、口内炎	腹痛、嘔吐、大腸炎
全身障害	疲労	倦怠感、末梢性浮腫、疼痛、発熱、口渇	
感染症及び寄生虫		蜂巣炎、細菌性肺炎、癰、歯周炎	
代謝及び栄養障害		高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、食欲減退、糖尿病	脱水、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、四肢痛	関節痛、関節硬直、関節炎
神経系障害		味覚異常、末梢性ニューロパチー	浮動性めまい
腎及び尿路障害			腎不全、尿細管間質性腎炎、蛋白尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		しゃっくり、喉頭痛、口腔咽頭痛	咳嗽、呼吸困難、後鼻漏
皮膚及び皮下組織障害	白斑、そう痒症、皮膚色素減少	脱毛症、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、発疹、斑状丘疹状皮疹、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬	紅斑、皮膚乾燥、尋常性白斑、紅斑性皮疹、そう痒性皮疹
臨床検査	血中CK (CPK) 増加、血中LDH 増加、CRP 増加、好酸球数増加、サーファクタントプロテイン増加	血中アルブミン減少、血中クロール減少、血中コルチコトロピン減少、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血中ナトリウム減少、補体成分C3増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘマトクリット減少、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、単球数増加、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、血中リン増加、補体成分C4増加、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、補体因子増加、細胞マーカー増加、抗核抗体増加、血中CK (CPK) 減少	血中尿素増加、総蛋白減少、体重減少、単球数減少、好酸球数減少、リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加

※：頻度不明は国内第Ⅰ相試験及び海外での報告による。

【解説】

日本人の悪性黒色腫患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験において報告された副作用（臨床検査値の異常を含む）を記載しました。なお、国内第Ⅰ相試験及び海外第Ⅰ相試験で報告された副作用を頻度不明として記載しました。

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。

【解説】

国内第Ⅱ相臨床試験における65歳以上と65歳未満での有害事象発現頻度のサブグループ解析の結果、特に高齢者において具体的な注意喚起が必要と考えられる事象は認められませんでした。しかしながら、高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられ、医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要であるため注意を喚起しました。

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。〕

【解説】

(1) 妊娠サルに胎児器官形成期から分娩までニボルマブを週2回静脈内投与した結果、妊娠末期に胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたこと（参考1）、同試験でニボルマブは母動物の胎盤を通過して胎児に移行することが示唆されたこと（参考2）、及び本剤の臨床試験において妊婦に対する使用経験がなく安全性は確立していないため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し、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してください。

(参考1)

妊娠カニクイザル（各群16）に10、50mg/kgを胎児器官形成期から分娩まで週2回静脈内投与し、胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生に及ぼす影響を検討した結果、10mg/kg以上で妊娠末期における胚・胎児又は出生児の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、行動及び免疫機能に対する影響は認められなかったが、10mg/kgで認められた死亡胎児の1例でCD3陽性T細胞による甲状腺の間質の炎症及び濾胞細胞の肥大/過形成が認められた。

以上より、10mg/kg以上で死亡率が増加したことから、胚・胎児及び出生児に対する無毒性量は10mg/kg未満と判断された。

(参考2)

妊娠サルに胎児器官形成期から分娩まで、ニボルマブを週2回静脈内投与したとき、分娩後14日の母動物及び出生後14日の出生児の血清中にニボルマブが検出されたことから、ニボルマブは母動物の胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された。

(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。〕

【解説】

(2) 本剤のヒト乳汁中への移行は検討していませんが、ヒトIgG4は乳汁中へ移行することが報告されているため、本剤も同様に移行する可能性が考えられたこと、及び本剤の臨床試験において授乳婦での使用経験はなく安全性は確立していないことから、本剤投与中は授乳を中止するよう指導してください。

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）。

【解説】

臨床試験において低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がないため、安全性は確立していない旨を記載しました。

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に希釈し、総液量は60mL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。

【解説】

(1) 本剤は高分子の抗体製剤であり、溶解時に激しく振盪すると凝集体が生成し微粒子が生成する可能性があるため、臨床試験における本剤の希釈方法、調製方法を参考に設定しました。

また、希釈後溶液の長期間の安定性は確保できておらず、安定性及び無菌性の維持の観点から使用後の残存液は廃棄し、再使用や保存を避けてください。

(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。

【解説】

(2) 本剤の〔用法・用量〕は「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。」であり、皮下投与又は筋肉内投与はしないでください。

(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。

【解説】

(3) 本剤は抗体製剤（注射用製剤）であるため、急速静注により重大なショック症状及び過敏症を引き起こす危険性があるため注意を喚起しました。

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。

【解説】

(1) 本剤に対する抗体の産生による安全性及び有効性への明らかな影響は認められていません。国内外で実施した臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告された症例が存在していますが、その数は限られており、引き続き検討が必要と考えられるため設定しました。なお、陽性であった症例の全身クリアランスは陰性であった症例に比べ若干高値を示しましたが、両者の分布は重なっており、得られたデータから大きな差異はないと考えられました。

(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。

【解説】

(2) サルにニボルマブ50mg/kgを週1回、4週間反復投与した毒性試験において、毒性所見ではありませんが、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたことを記載しました。

— 抗悪性腫瘍剤 — 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

オプジーボ® 点滴静注 20mg・100mg

【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。
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。

【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

Table with 2 columns: 商品名, 一般名. Includes OPDIVO and Nivolumab information.

組成・性状 table with columns for 販売名, 有効成分, 含量/容量, 添加物, 剤形, pH, 浸透圧比, 性状.

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 section containing 根治切除不能な悪性黒色腫 and 使用上の注意(1) through (3).

用法・用量 section containing 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。 and 使用上の注意(1) through (3).

使用上の注意 section containing 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) and 2. 重要な基本的注意.

併用注意 (併用に注意すること) table with columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子.

4. 副作用
国内第II相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%)、遊離サロキシゲン減少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ALP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)

●その他、詳細は製品添付文書をご参照ください。
●製品添付文書の改訂にご注意ください。

Table with 4 columns: 日本標準商品分類番号, オプジーボ 点滴静注 20mg, オプジーボ 点滴静注 100mg, 承認番号. Includes 薬価収載 and 販売開始 information.

- (1) 重大な副作用
1) 間質性肺疾患
2) 肝機能障害
3) 甲状腺機能低下症
4) Infusion reaction
(2) その他の副作用

Table with 4 columns: 副作用, 頻度, 観察項目, 対応. Lists various side effects like 血液及びリンパ系障害, 心臓障害, etc.

- ※: 頻度不明は国内第I相試験及び海外での報告による。
5. 高齢者への投与
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
7. 小児等への投与

- 8. 使用上の注意
(1) 調製時
(2) 投与経路
(3) 投与時
9. その他の注意

取扱い上の注意 table with 3 items: 1. 注意, 2. 貯法, 3. 使用期限.

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

承認条件
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ずること。