

免疫チェックポイント阻害薬

(ニボルマブ (オプジーボ[®])、イピリムマブ (ヤーボイ[®])) などの

治療を受ける患者さんへ

2016年7月13日

公益社団法人日本臨床腫瘍学会

理事長 大江裕一郎

免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブ、イピリムマブが国内で販売されています。現時点での適応症（保険が適用される病気）はイピリムマブが「根治切除不能な悪性黒色腫」、ニボルマブが「根治切除不能な悪性黒色腫」と「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」です。

適応症は効果と安全性に関するデータから国が適正であると判断しているものです。免疫チェックポイント阻害薬は新しい機序に基づく抗がん剤であるために、数多くのがん、白血病、悪性リンパ腫について、その効果と安全性が研究されている段階です。対象となる疾患によっては効果が無いこともありますし、重篤な副作用が出現する場合があります。特に、間質性肺炎、甲状腺機能異常、劇症Ⅰ型糖尿病、自己免疫性腸炎、重症筋無力症などが約10%の患者さんにみられ、死亡例の報告もあります。そのため、施設要件（投与を受けても安全である施設）、医師要件（処方をして安心できる医師）を厳格に定めて、国内の薬剤供給が行われています。しかし、施設要件、医師要件を満たさない施設・医師が、国内販売企業を通さず、海外から個人的に輸入した免疫チェックポイント阻害薬を添付文書とは異なる用法・用量で適応症以外の疾患に投与する事例が散見され、副作用に適切に対処できないなど、大きな問題となっています。

本剤の投与に際しては、添付文書においても、「緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで投与すること」とされており、また適応症以外の疾患に対する投与は原則として治験や臨床研究として行われる場合に限られるべきで、倫理審査委員会などによる第三者からの投与の適切性の評価が必須とされています。

患者さんにおかれましては、有効かつ安全に投与できる要件を満たす施設・医師のもとで、適切な投与量・投与方法にて免疫チェックポイント阻害薬の投与を受けていただければと思います。

【参考】

オブジーボによる「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の治療が受けられる施設・医師の要件

(オブジーボ肺癌適正使用アドバイザーボードと小野薬品工業株式会社/ブリストル・マイヤーズ株式会社より)

<https://www.opdivo.jp/contents/pdf/open/tekisei.pdf>

1) 施設要件

以下の(1)～(5)の要件を全て満たす施設とする。

- (1) 次に示す①～③のいずれかの要件を満たす施設
 - ①日本呼吸器学会の専門医が当該診療科に在籍している施設
 - ②日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法専門医が当該診療科に在籍している施設
 - ③がん診療連携拠点病院^{注1)}又は特定機能病院、もしくは外来化学療法室^{注2)}を設置している施設
- (2) 副作用の診断や対応が当該施設の関連診療科もしくは近隣の提携施設との連携に基づいて適切に行うことができる施設
- (3) 当該施設でCT画像検査を直ちに実施できる施設
- (4) 緊急時に十分な対応ができる施設
(入院設備が完備しているかつ24時間の診療が可能な施設)
- (5) 全例調査(使用成績調査)に協力・契約が可能な施設

2) 医師要件

以下の(1)～(5)の要件を全て満たす常勤医師とする。

- (1) 次に示す①～③のいずれかに該当する医師
 - ①日本呼吸器学会の専門医で、肺癌の診断・治療に十分な知識・経験を有する医師
 - ②日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法専門医
 - ③5年以上のがん化学療法の経験があり、肺癌の診断・治療に十分な知識・経験を有する医師
- (2) 副作用発現に対して他科と連携して適切な処置が可能な医師
- (3) 全例調査に理解が得られ、事前患者登録に協力可能な医師
- (4) 医薬情報担当者が定期的に訪問可能な医師
- (5) E-Learningの受講を終えている医師

- 注1) 厚生労働省が認可する「がん診療連携拠点病院」に加えて、各都道府県の知事が指定する「がん診療連携指定病院」を含む。
- 注2) 外来化学療法室を設置している施設とは、特掲診療料の「外来化学療法加算1」もしくは「外来化学療法加算2」を取得している施設とする。

**オブジーボ[®]点滴静注 20mg、100mg
適正使用のお願い****オブジーボ[®]の適正使用について**

製造販売： 小野薬品工業株式会社
プロモーション提携： ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

オブジーボ（以下、本剤）の効能・効果は「根治切除不能な悪性黒色腫」及び「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」であり、本剤の単独投与で行われた臨床試験の成績に基づいて承認されています。

本剤の添付文書の「重大な副作用」の項には、間質性肺疾患、甲状腺機能障害、1型糖尿病、大腸炎、重症筋無力症等の副作用が記載されており、承認された効能・効果及び用法・用量に基づいた使用であっても、過度の免疫反応による副作用を含めた様々な副作用が発現するおそれがあります。

本剤は承認された効能・効果及び用法・用量の範囲で使用いただくものです。今般、本剤とがん免疫療法*を併用した例（本剤の投与中又は投与後に行われたがん免疫療法を実施した例）で重篤な副作用を発現した症例が6例報告されており、死亡に至った例も1例報告されていますので（2016年7月1日時点）、症例の概要をご案内させていただきます。

本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読し、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してください。また、本剤の安全性情報について十分に理解したうえで、効能・効果及び用法・用量等を遵守してください。

*：免疫チェックポイント阻害剤又はインターフェロン製剤による治療を除く。

- **本剤の適応外使用、がん免疫療法との併用について、有効性及び安全性は確立していません。**
- **本剤の承認は本剤の単独投与で行われた臨床試験の成績に基づいています。**
- **本剤を使用する場合は、本剤の最新の安全性情報に留意してください。**

お問い合わせ先については、下記をご参照ください。

なお、公益社団法人日本臨床腫瘍学会から「免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ（オブジーボ[®]）、イピリムマブ（ヤーボイ[®]））などの治療を受ける患者さんへ」（2016年7月13日）というステートメントが公表されておりますが、弊社では、自主的に施設要件・医師要件を設定し本剤の安全管理に努めております。引き続き、各医療機関のご協力をいただきますようよろしくお願いいたします。ご使用の施設において本剤によるものが疑われる副作用が発現した場合には、弊社MR（もしくは下記オブジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル）への速やかなご報告をお願いいたします。

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

【症例概要】

症例紹介		副作用名
男性 60歳代	使用理由：再発非小細胞肺癌	嚥下障害、心筋炎、完全房室ブロック、筋炎、肝機能障害、腎機能障害、心室性頻脈、心不全
	合併症：狭心症、良性発作性頭位めまい症、胸痛	1日投与量、投与回数 177 mg、1回
経過及び処置		
投与約6年前	原発性肺癌（組織型：腺癌、stage4、TNM分類：T1bN2M1）に対し、左下葉切除リンパ節郭清術を施行。	
投与約6年前	リンパ節郭清術6カ月後に術後化学療法（シスプラチン：3コース、カルボプラチン+ゲムシタビン：4コース）、その後、放射線療法を施行。	
投与約2年前まで	他施設において、免疫療法（AKT-DC）を19コース（平均投与細胞数92億個、総投与細胞数1740億個）施行。	
投与106日前	左頸部リンパ節腫大を認めPET検査を施行。 両側多発リンパ節転移、胸膜播種、骨転移を認めた。	
投与67日前	化学療法（カルボプラチン+ペメトレキセド）を施行。	
投与39日前	化学療法（カルボプラチン+ペメトレキセド）を施行。	
投与37日前	胸痛で緊急来院したが、心電図ではST変化および異常Q波はなく、心電図時に胸痛なし。 冠血管攣縮性狭心症が疑われた。	
投与36日前	CAG（冠動脈造影）を施行。左右共に有意狭窄はなく normal coronary を確認。	
投与8日前	胸痛に対しオキシコドン投与を開始。	
投与開始日	非小細胞肺癌（再発）に対し、本剤（177mg/日）を投与。身長160cm台、体重50kg台後半。	
投与7日目	リンパ節の縮小がみられ、背部痛は減少。	
投与20日目	外来受診の際に嘔吐もあり、グレード4の嚥下障害を認めた。	
投与23日目	他施設において、自由診療により免疫療法（α、βリンパ球、約45億個）を実施。	
投与28日目	リンパ節がさらに縮小した。	
投与31日目	夜、立ち上がろうとした際に失禁し、失神。嘔気あり。体動困難となり、救急搬送。ECG（12誘導心電図）にて完全房室ブロック（HR：30～40台）と診断。グレード2の筋炎およびグレード2の肝機能障害を認めた。完全房室ブロックに関して、循環器科へコンサルトし、徐脈と低血圧を認めていたため、処置として緊急で一時的ペーシングリード留置を実施。虚血性心疾患除外目的でCAGを施行したが有意狭窄は認めなかったため、ペーシングリード留置を行い、ICUに入室。前壁中隔の壁運動低下を確認。T-Bil：0.6、AST：428、ALT：252、ALP：412、GGTP：138、BUN：17.7、Cr：0.95、UA：5.0、eGFR：63.7、CPK：7154、CK-MB：125.7、BNP：180.2	
投与32日目	完全房室ブロックに対し、パーマネント（恒久型）ペースメーカーの植込みを施行。	
投与35日目	グレード2の腎機能障害を認めた。輸液を投与した。AST：460、ALT：225、BUN：30.3、Cr：1.05、UA：4.6、eGFR：57.1	
投与36日目	9時頃に突然心室頻拍が出現。前壁中隔の壁運動はさらに低下。CPK：6621、CK-MB：156.8 心室頻拍中に、胸痛や意識障害を認めるようになり、除細動、ペースメーカーによるover drive pacingを施行。	
投与37日目	気管挿管・人工呼吸器管理を実施。ペースメーカーをVVI100/minへ設定変更。CK-MB、Troponin Iの上昇、軽度の心嚢液出現も認め、劇症型の心筋炎を疑った。ウイルス抗体及び膠原病スクリーニングでは有意所見なし。心筋生検、PCPS（経皮的心肺補助）は家族の希望で未実施。	
投与39日目	心臓だけでなく多臓器にわたり悪化傾向であり、心不全、多臓器不全状態となった。血圧を維持することが非常に困難。ステロイドパルス療法を実施。 T-Bil：1.4、AST：4754、ALT：3072、ALP：635、GGTP：337、BUN：54.7、Cr：2.85、UA：8.0、eGFR：19.0、CPK：2484、CK-MB：94.5、抗AChR抗体：1.1nmol/L（基準値：0～0.2）	
投与40日目	心不全により患者は死亡。病理解剖は実施せず。	
併用薬：オキシコドン		
出典：未公開社内資料		