

2016 年 12 月 2 日

医療関係者各位

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

オブジーボ®点滴静注 20mg・100mg 適正使用のお願い

2016 年 12 月 2 日に抗悪性腫瘍剤「オブジーボ®点滴静注 20mg・100mg」（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））につきまして、「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の効能・効果が承認され、以下の承認条件が付されました。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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、オブジーボ使用患者の背景情報を把握するとともに、オブジーボの安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、オブジーボの適正使用に必要な措置を講じること。

医療関係者各位に於かれましては、オブジーボの古典的ホジキンリンパ腫における国内及び海外第Ⅱ相試験、並びにこれまでの製造販売後調査で得られた知見に基づき、最新版の添付文書、適正使用ガイド、製造販売後調査等から最新の安全性情報をご参照の上、オブジーボを適切に使用してください。適切な患者選択と安全性確保のために、下記の点にご留意の上、慎重に投与をご検討頂きたく、お願い申し上げます。

記

オブジーボ®点滴静注投与時の留意事項

1. 投与対象患者について

添付文書の警告欄に、『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』と記載されています。古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内及び海外第Ⅱ相試験においては間質性肺疾患での死亡例は報告されておきませんが、上市後承認された効能・効果に使用された患者において、2016年10月31日時点で63例の死亡例が報告されており、間質性肺疾患に対しては慎重な対応が必要と考えます。

また、治療前の評価にて以下のリスク因子を有する患者に対しては、一定の使用経験が集積されるまでの間、オブジーボの投与は、原則として避けて頂きますようお願い致します。

- ・ 間質性肺疾患の合併又は既往歴のある患者
- ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎など肺に炎症性変化がみられる患者
- ・ 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
- ・ ECOG Performance Status (PS) 3-4の患者（治験時登録基準のPSは0-1の患者でした）

2. 副作用マネジメントについて

① 間質性肺疾患のマネジメントについて

2016年10月31日時点で、上市後承認された効能・効果に使用された患者における間質性肺疾患は579例報告されており、そのうちの51%は、オプジーボ初回投与から早期（1カ月以内）に発現しています。転帰が死亡になった症例（オプジーボとの因果関係が否定されていない症例）は63例であり、43例については投与開始1カ月以内に間質性肺疾患が発現しています。間質性肺疾患が発現した際には、オプジーボの投与を中止するとともに、必要に応じてステロイドによる治療をお願い致します。一定の使用経験が集積されるまでの間、以下のように慎重に対処頂きますようお願い致します。

- ・ 初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労感等）の確認に努める。
- ・ 投与早期にはできるだけ頻回に胸部X線を撮影し、間質性肺疾患の早期発見、早期対処に努める。
- ・ Gradeを問わず、間質性肺疾患が疑われた時点で速やかに投与を中止する。
- ・ Grade1の間質性肺疾患であっても慎重に観察し、回復しなければステロイドを投与する。
- ・ オプジーボによるGrade2の間質性肺疾患から回復した場合の再投与は、本邦では有効性、安全性のデータが限られていることから行わない。
- ・ オプジーボによるGrade3以上の間質性肺疾患が生じた場合、オプジーボの再投与は行わない。

また、2016年10月31日時点において、オプジーボ投与後に上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）を投与した症例に、両剤の影響が否定できない間質性肺疾患の発現が28例に認められ、そのうちの8例は亡に至っております。現時点では、オプジーボ投与後にEGFR-TKIを連続的に使用することにより、間質性肺疾患のリスクが増大するかは明らかではありません。本件に関して、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長から「上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤を投与する際の間質性肺疾患に関する留意点について（平成28年7月22日付 薬生安発0722第3号）」により、関連学会宛に周知依頼がなされています。

② 劇症1型糖尿病のマネジメントについて

2016年10月31日時点で、上市後承認された効能・効果に使用された患者における1型糖尿病関連事象は、28例の報告があり、その内訳は劇症1型糖尿病：11例、1型糖尿病：16例、糖尿病性ケトアシドーシス：1例です。病態が急激に進行した症例や、自覚症状がなく、血糖値測定にて判明した症例も報告されています。劇症1型糖尿病について適切に対応がなされるように下記の注意をお願い致します。

- ・ オプジーボの投与により「劇症1型糖尿病」があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。処置が遅れると致死的な転帰をたどるおそれがある。
- ・ 劇症1型糖尿病は、約1週間以内にケトアシドーシスに陥るなど、急激に重篤化するため、血糖値の上昇や以下の症状の発現に十分注意する。
 - 前駆症状：上気道炎症状（発熱、咽頭痛等）、消化器症状（上腹部痛、悪心・嘔吐等）
 - 自覚症状：口渇、多飲、多尿、体重減少、全身倦怠感、意識障害
- ・ 上記症状があらわれた場合には、「劇症1型糖尿病」を疑い、早期に血液検査（血糖等）及び尿検査（尿ケトン体、尿糖等）を行い、早期の診断に努める。
- ・ 「劇症1型糖尿病」を含む「1型糖尿病」が疑われる場合は、糖尿病専門医や内分泌専門医と連携し、オプジーボの投与中止、インスリン製剤の早期投与、アシドーシスの補正等の適切な処置を行う。

- ・ 患者又は家族に対し、上記症状があらわれた場合には直ちに処方医に連絡いただくよう指導する。

③ 過度の免疫反応に関連した副作用のマネジメントについて

2016年10月31日時点で、上市後承認された効能・効果に使用された患者において、重症筋無力症：1例、大腸炎：4例及び心筋炎1例の死亡例が報告されております。また、過度の免疫反応に関連した副作用として筋炎、肝機能障害、甲状腺機能障害等が報告されております。

以下の点にご注意の上、症状毎に添付文書及び適正使用ガイド等の適正使用情報を参照し、対処頂きますようお願い致します。

- ・ 呼吸器内科、膠原病内科、消化器内科、代謝・内分泌内科、神経内科等の専門医との協力体制を準備すること
- ・ 発現した免疫関連副作用への対処にあたっては、発現した事象に応じた専門医と連携し、必要な処置を行うこと
- ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから発現することもあるため、治療期間中以外でも十分に注意すること

3. 適応外使用、がん免疫療法との併用（オブジーボの投与中又は投与後にごん免疫療法を実施）について

2016年11月16日時点で、オブジーボとがん免疫療法を併用した症例で重篤な副作用を発現した症例が8例報告されており、死亡に至った症例も1例報告されております。オブジーボの安全性情報について十分に理解した上で、効能・効果及び用法・用量等を遵守してください。

- ・ オブジーボの適応外使用、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ない。
- ・ オブジーボの承認は、オブジーボの単独投与で行われた臨床試験の成績に基づいている。
- ・ オブジーボを使用する場合は、オブジーボの最新の安全性情報に留意する。

施設要件、医師要件について

添付文書より、オプジーボ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投与することとされております。そこで、緊急時に十分対応できる医療施設、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師について、以下のような要件を設定しております。なお、本要件については、オプジーボ（ホジキンリンパ腫）適正使用委員会と小野薬品工業株式会社/ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社が協議を行い設定しています。本要件につきましては、今後集積した情報を基に改訂、解除が行われる予定です。

ご理解、ご協力の程、宜しくお願い致します。

なお、下記要件にあります「E-Learning の受講」は、オプジーボインターネットサイト (www.opdivo.jp) にあります E-Learning により、オプジーボ®製品情報及び安全性・適正使用情報をご確認ください。

1) 施設要件は以下の (1) ~ (5) の要件を全て満たす施設とする。

(1) 次に示すA~Cのいずれかの要件を満たす施設

A. 日本血液学会の認定専門医が当該診療科に在籍している施設

B. 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

C. 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（全例調査における責任医師）は以下の (1) ~ (5) の要件を全て満たす常勤医師とする。

(1) 次に示すA~Cのいずれかの要件を満たす医師

A. 日本血液学会の認定専門医

B. 日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法専門医

C. 5年以上のがん化学療法の経験があり、血液がんの診断・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。