

オブジーボ肺がん適正使用委員会
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 適正使用に関する留意事項 ～間質性肺疾患の副作用について～

これまでにオブジーボが投与された非小細胞肺癌患者（推定使用患者数4593名）において、間質性肺疾患（以下、ILD）は134例135件が施設より報告されています。その内の約7割（75/106例、発現日不明28例を除く）は、本剤初回投与から早期（1カ月以内）に発現しています。転帰が死亡に至った症例（本剤との因果関係が否定されていない症例）は14例であり、13例（発現日不明の1例を除く）は投与開始1カ月以内にILDが発現していました（投与開始3～24日、中央値：8日）。また、ILDを発現してから死亡までの期間は、1カ月以内が10例、2カ月以内が1例（中央値10日）でした（死亡時期不明が2例）。

*本資料は2016年5月4日時点での集計結果であり、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果は昨年12月に承認されたため、観察期間が最長5カ月と十分ではないことから、今後の情報により件数や傾向が変化する可能性があります。

以上の状況を踏まえ、『適正使用のお願い（2015年12月作成）：（別添）』に基づく「投与対象患者*¹」ならびに「間質性肺疾患のマネジメント*²」を遵守頂きますよう改めてお願い致します。特に、間質性肺疾患が発現した際には、オブ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。

*1：「投与対象患者について」

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。

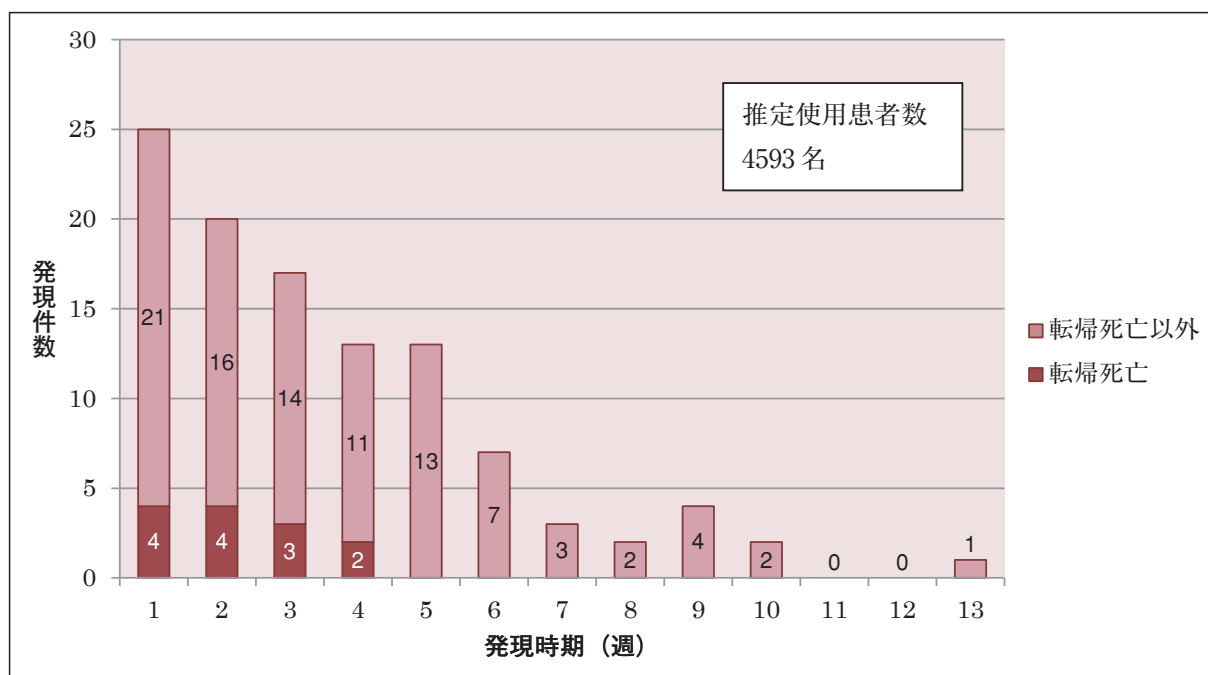
- ・ ECOG Performance Status 3-4 の患者（但し治験時登録基準は Performance Status 0-1 の患者）
- ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者および活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎など肺に炎症性変化がみられる患者
- ・ 自己免疫疾患の合併又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

*2：「間質性肺疾患のマネジメントについて」

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。

- ・ 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薬を中止する
- ・ 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
- ・ オブジーボによる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
- ・ オブジーボによるGrade3以上の間質性肺疾患が生じた場合、オブジーボの再投与は行わない

オプジーボ・非小細胞肺癌での初回投与開始からILD発現までの時期（発現日不明例は除く）



承認事項一部変更承認時（2015年12月17日）～2016年5月4日までに「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果でオプジーボを投与された推定使用患者4593名（全例調査登録時の使用予定日より算出）において、累積推定使用患者数とILD発現件数の推移は以下の通りです。

オプジーボ・非小細胞肺癌での累積推定使用患者数とILD発現件数の推移

集計期間	重篤	非重篤	合計	推定使用患者数	ILD発現件数 / 推定使用患者数
承認日～2016/1/6	1	0	1	121	0.8%
承認日～2016/1/13	2	1	3	296	1.0%
承認日～2016/1/20	2	1	3	530	0.6%
承認日～2016/1/27	4	1	5	756	0.7%
承認日～2016/2/3	6	1	7	1058	0.7%
承認日～2016/2/10	11	4	15	1450	1.0%
承認日～2016/2/17	21	4	25	1722	1.5%
承認日～2016/2/24	28	5	33	2027	1.6%
承認日～2016/3/2	32	10	42	2335	1.8%
承認日～2016/3/9	40	10	50	2605	1.9%
承認日～2016/3/16	49	10	59	2933	2.0%
承認日～2016/3/23	55	12	67	3200	2.1%
承認日～2016/3/30	72	15	87	3481	2.5%
承認日～2016/4/6	83	16	99	3725	2.7%
承認日～2016/4/13	92	16	108	3997	2.7%
承認日～2016/4/20	104	19	123	4236	2.9%
承認日～2016/5/4	115	20	135	4593	2.9%

「重篤」・「非重篤」は、原則として医師の判断によります。しかし、下記の項目を参考に企業が、「非重篤」を「重篤」と判断する場合があります。

項目：重症度、ステロイド使用の有無、ILD回復までの期間

医療関係者各位

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

オブジーボ[®]点滴静注 20mg・100mg 適正使用のお願い

2015年12月17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））は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果追加が承認され、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、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、オブジーボの非小細胞肺癌における国内第Ⅱ相試験および悪性黒色腫における市販後調査で得られた知見に基づき、適切な患者選択と安全性確保のために、以下の点にご留意の上、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

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、間質性肺疾患での死亡症例が1例報告されております。このことから、特に間質性肺疾患に対しては慎重な対応が必要と考えます。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御願ひ致します。

- ・ ECOG Performance Status 3-4 の患者（但し治験時登録基準は Performance Status 0-1 の患者）
- ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者およ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な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

2. 間質性肺疾患のマネジメントについて

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。

- ・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薬を中止する
- ・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
- ・オブジーボによる 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
- ・オブジーボによる Grade3 以上の間質性肺疾患が生じた場合、オブジーボの再投与は行わない

3. 免疫反応に関連した副作用のマネジメントについて

悪性黒色腫（市販後）において、2015年12月時点で間質性肺疾患、重症筋無力症、大腸炎で各1例の死亡例が報告されております。上記以外に、免疫に関連した副作用として筋炎、1型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害などが報告されております。

以下の点にご注意のうえ、症状毎に添付文書および適正使用ガイドを参照し、対処頂きますようお願い致します。

- ・ステロイド治療により症状の改善が認められない場合には、副作用に応じて他の免疫抑制剤（インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、免疫グロブリン等）の追加を考慮する
- ・投与終了後、数週間から数ヶ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
- ・膠原病内科、消化器内科、代謝・内分泌内科、神経内科などの専門医との協力体制を準備する

4. 病勢進行後の治療継続について

国内第II相臨床試験においては、1回目のPD確認後にリスク・ベネフィットを考慮して、投与継続・中止の判断をしてまいりました。リスク・ベネフィットを慎重に評価して治療を継続した場合であっても、必ず6週間以内に画像評価を行い、2回目のPDと判定された場合は以降のオブジーボの投与は行っておりませんでした。

施設要件、医師要件について

添付文書より、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投与することとされております。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、オプジーボ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は協議を行い、その結果を踏まえて小野薬品工業株式会社/ブリストル・マイヤーズ株式会社は以下のような要件を自主的に設定し、本剤の流通を制限しております。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。

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 (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、肺がんの診断・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。

オブジーボ適正使用アドバイザーボード

国立がん研究センター中央病院	呼吸器内科	大江 裕一郎
日本医科大学	呼吸器内科	弦間 昭彦
近畿大学	腫瘍内科	中川 和彦
九州大学	呼吸器科	中西 洋一
和歌山県立医科大学	呼吸器内科・腫瘍内科	山本 信之

(順不同)