



意見書

日本内科学会御中

現在、日本内科学会においては新専門医制度におけるサブスペシャルティの在り方として、現行の13学会という枠組みを変更するかどうかについて検討をしています。

わたくしは、がんプロ大学院入学時より、内科学会に対して腫瘍内科をサブスペシャルティと認めてほしいと何度も懇願してまいりました。

しかし、サブスペとして腫瘍を認めるということは、日本臨床腫瘍学会が内科学会の2階として認められるということにはほかなりません。

しかし、わたくしは同時に現在までの間に再三にわたり同学会に対して、同学会専門医として組織運営の不透明さを改善するよう申し入れも行ってまいり、そのたびに内科学会にも情報共有してまいりました。

今回、ニボルマブの諸問題を契機に同学会の組織運営並びに専門医に対する不当な処遇とその改善を求めたのに対して理事長の独断で対応しないと決定したこと等を受け、日本内科学会の専門医として臨床腫瘍学会を当会の2階としてふさわしくない旨を進言いたします。

9年にわたり、国策事業がんプロの1期生として腫瘍内科をサブスペシャルティとして認めてほしいと内科学会に対して懇願してきたわたくしが、このようなことを進言すること自体、苦渋の選択であるのですが、医療においては公平性透明性公益性の担保をもって公衆衛生に資することが最優先されるのであり、この観点より日本臨床腫瘍学会が組織改革を経ないで歴史と伝統と格式を誇る内科学会の2階になること自体が言語道断という判断を致した次第です。

長年にわたり、真摯に2階にしてほしいと要望してきたわたくしの報告をぜひともご覧いただき、皆様でご判断をくださいますよう、伏してお願い申し上げます。

平成28年12月2日

日本内科学会 総合内科専門医 第7900号
日本臨床腫瘍学会 がん薬物療法専門医 第1000001号
臨床遺伝専門医制度委員会認定 臨床遺伝専門医 第755号
香川大学医学系研究科がんプロフェッショナル養成プラン1期生
新宿ミネルバクリニック開設者

仲田洋美



1. 2015年度の臨床腫瘍学会のBest of ASCOにおいて、専門医受験のためのセミナーが開催され、名古屋大学安藤雄一教授が登壇し、専門医試験の過去問を用いて講演した。この際、臨床腫瘍学会においては、専門医試験の過去問は持ち出し禁止であり、誰の許可を得てこのようなセミナーを開催したのかと質問したところ、以下のような回答を得た。

- ①昨年も行っている
- ②理事会で承認を受けている
- ③ゆえに問題ない

しかし、臨床腫瘍学会の専門医試験は広範な範囲からどのような問題が出るかわからず、対策出来ないため、がんプロ大学院出身と言えど、必死で勉強して受験する必要があったのであるが、過去問の『Best of ASCOに参加した人』という定員のある特定集団に対する公開ということは、同会の専門医試験のルールを甚だしく逸脱しており、公開するなら広く一般に例えば書籍にするという形で買い求めることが可能なようにすべきである。

しかるに、安藤氏は理事会で決議を経ていたら正しい、という議論を繰り返した。複数の賛同を得たら正しいのかについては、集団心理というキーワードを考えてみれば、決してそうではないということは、数々の歴史や社会的に大きな事件の事実から証明されているはずである。

臨床腫瘍学会においては透明性を欠く運営がなされているということは、後述するが、理事会においても自由に意見交換できる環境でないということが十分推測される。

いずれにせよ、専門医制度は公益性の高いものであるから、その運用は厳格に守るべきであるが、臨床腫瘍学会においてはそのような社会通念もないようであり、由々しき問題であるため、同学会に、いつの理事会でどのような議論を経てBest of ASCOにおけるセミナーでの公開が決議されたのかについて議事録の開示をするよう求めたが、一切応じられていない。

誤った対応をしたのであれば、是正すればよいだけのことであるが、会員からの質問に返答もしない、という非民主的運営をするのが同学会であるならば、公益性の高い専門医養成を担う学会としての資質を問われて当然である。

そもそも、安藤氏の当日の返答の①②いずれも③に結びつくものではない。安藤氏は同会の監事の一人であることは申し述べておく。

2. ニボルマブは別添資料1の通り、小野薬品が流通制限をしている。施設要件に当該施設でCT画像検査を直ちに実施できる施設という要件があり、当院はそれをみたしていないため、小野薬品が薬品卸会社に対するロックを解除しないという旨の通告を頂いた。

しかし、その趣旨は、当該薬剤の添付文書（別添資料2）にある通り、『間質性肺炎で死亡に至った症例があるため、その初期症状の確認および胸部X線検査の実施等、観察を十分に行う』ということであり、ここから直ちに『同一施設内でCTを直ちに実施できる施設』という要件の設定に結びつくのかについて、はなはだ疑問であり、小野薬品に問い合わせをし、以下に述べる患者背景を申し述べたうえで、当方はがん薬物療法専門医であり、即刻ロックを解除してほしいとお願いした。

【患者背景】80代男性。5年前から肺がんで都内地域がん診療連携拠点病院に受療していた。1年半前、息子が問い合わせをするまでがんだという説明もなかった。殺細胞薬によ



る治療は拒否してニボルマブを希望したが、当時は肺癌に対する保険収載はされていなかった。肺癌に対する保険収載がなされたのちも、ニボルマブを使用してもらえなかったし、その理由についても説明してもらえなかった。本年夏、胸水が貯留して入院したところ、何も治療はないので在宅診療にするよう紹介状を書かれた。書かれてあった近医に相談したところ、がんは診療できないとのことだったため、インターネットで在宅診療している専門医を探して当院に。ニボルマブの有害事象や肺癌については奏効率が悪性黒色腫のように高くないことをお伝えしたものの、「5年前からわかっていたのに、3年半告知すらされず、一度も治療を受けられないまま死ぬのは辛い。一度でいいから治療してほしいんです。」と本人と第一子が表明したため、「使用できるかどうかCTを撮りに行って、その間に小野薬品に当院のロックを解除してくれるかどうか聞いてみましょう。」と返答した。その後、小野薬品が9月15日に当院のロックを解除しない旨を別添資料3の同社法務部門に対する弁護士の見解書を提示し伝えてきたため、その旨を包み隠さず説明し、施設基準を満たした医療機関を紹介するのでそちらで受けるように勧めるも、患者本人も第一子も「我々は仲田先生から治療を受けたいんです。在宅までちゃんと見てくれる専門医をそのために必死で探したんです。」と述べたため、他院に紹介は叶わず、患者は既に死亡という転帰を迎えている。

当該症例でニボルマブを投与したら余命が延長したのかについては疑問である。しかし、当該症例は、地域がん診療連携拠点病院に通院しながら、がんであるという告知も受けられず、満足に説明も受けられず、憤って当院に来られたのである。殊にわたくしががん対策基本法の理念を実現するための医療人を養成するというがんプロフェッショナル養成プランの1期生であることから、常々厚生労働省に対して現場の問題点を直接指摘しており、がん拠点病院の質が均一ではないという問題については、何度も事例をあげて報告してきている。医療機関側のスキルの問題で無念な思いをさせた患者に対して、専門医としてなんとか応えたい、という思いは当然である。

そもそも、院内にCTがないと間質性肺炎を疑うこともできないのががん薬物療法専門医や呼吸器専門医ならば、日本のがん診療の将来は暗黒の闇であろう。添付文書には「胸部X線検査等」と書かれており、当院には胸部X線検査装置はあるのだ。それなのに、小野薬品のアドバイザリーボードが勝手に自主規制でそれ以上のことを決め、流通制限を専門医に対してかけることの是非は、岩本弁護士の指摘するような単純な明らかな違法性がない、という問題ではなく専門医制度の問題に発展するので、小野薬品には再考を促し、その際に、「海外でどのような規制がなされているのか報告するよう」求めた。小野は11月10日に当院にブリストルとともに来て、海外で規制している国は一つもないという事実とともに、弁護士の文書を盾に考え直す気はない、と返答した。そこで、それを文書にするように求めたが、いまだに文書による回答は頂いていない。しかし、録音したものもあるので、証拠としては提出可能である。

小野のニボルマブのアドバイザリーボード5名のうち4名は臨床腫瘍学会理事である。臨床腫瘍学会にとって、専門医が使えないような規制をすることが果たして是とされるのかについて11月19日の同学会理事会で話し合っていただけのように、11月18日、全理事の



勤務先に FAX をお送りした（別添資料 4）．しかし，理事会ではまったくこの件について触れられなかったと証言を受けた．

そこで，臨床腫瘍学会に問い合わせ，今後の理事会で検討するなど考えているか 11 月 21 日に返答を求めたところ，翌 22 日，事務局員 A 氏より「大江理事長にお伝えしたが，この件については検討しないことを決定した」という返答をもらった．A 氏からは，「明後日のがん対策推進協議会で大江先生と会われる際に直接話をしてほしい」と言われるも，「もうすでに大江先生が A さんに対して正式に理事長としてこの問題に対処しないと回答していることから，ボールはこちらにあるため，こちらとしてどう対応するかという段階であり，話し合う気もないということを受けて粛々とすべきことを実行していく．先般申し述べている通り，COI という問題もあり，また，専門医制度の問題にも発展するため慎重に対応するように求めたが，非常に残念である．予告通り，日本内科学会に対して臨床腫瘍学会がその 2 階としてふさわしくないという意見を申し述べることとなる．それを受けてどうするかについては，内科学会の問題となる．」と伝えた．

このように，臨床腫瘍学会は，わたしに「2 階としてふさわしくない」という意見を申し述べられることを覚悟のうえでこのような行為に及んでいるのであるから，何ら斟酌の余地はない．

さらに，由々しき問題であると考えるのは，臨床腫瘍学会の大江理事長自身が当アドバイザリーボードのメンバーであることだ．通常ならば，自分が関与している案件については意見を申し述べることは出来るが議決権は持たない，という取り扱いがなされるはずである．しかるに，大江理事長は自分自身が関与しているにもかかわらず，「取り扱わない」と理事会にも諮らず独断で決定したのである．国立がん研究センターには倫理委員会もないのかと疑いたくなる．公平で透明な運営をしなければならない倫理委員会の規定では，当然自分が関与している件について議決権はないのである．ましてや委員長自らが都合の悪い案件を扱わないなど出来ようか．

さらに，臨床腫瘍学会は，創設メンバーの西條長宏氏が引退後も牛耳れるよう，定款にはない事務局規定を作り，理事長が指名する事務局特別顧問を設け，西條氏が選任されているが，それらの規定も事実もそのホームページからは伺えない．

西條氏が気に入らない人物は理事になれない，とのうわさも根強く，このような人物が学会事務局を牛耳り闊歩できる体制そのものが非難されるべきである．だからこそ，COI という単純な問題に気づかず，理事長自身が関与している案件でありながら対応しないということを決められるような意識しかないのである．

果たしてこのような学会が，歴史と伝統と格式を誇る内科学会の 2 階としてふさわしいのかと考えたとき，私自身が 9 年間，腫瘍内科をサブスペシャルティーターとして認めてほしいと内科学会に対して懇願してきたことを考えると苦痛ではあるが，医療において最も必要なのは透明性公平性公益性の担保であり，今，2 階になれなければ専門医機構から専門医として認められなくてがん薬物療法専門医が将来的に消滅する危機にあるのだとしても，このままの体制で臨床腫瘍学会を 2 階として認めるべきでない，という判断をせざるを得ないのである．誠に苦渋の決断ではあるが，専門医制度は国民のために医師のいわば品質表示をするという制度であり，我田引水，オレサマのいうことがなんでも押しとおるような旧態依然とした学会運営がまかり通っているこのような団体を認めるべきでない．

Shinjuku Minerva Clinic
Kabukicho 2-41-8-3F
Shinjuku, 160-0021 Tokyo
Japan

Phone : + 81 3 5272 3768
Fax : + 81 3 5272 3767
E-mail : hiromi.nakata@minerva-clinic.jp
Web : <http://www.minerva-clinic.jp/>



たとえその結果，がん薬物療法専門医が消滅するのだとしても，そのときは癌治療学会，癌学会，がん治療認定医機構などで新たな専門医を養成する透明性の高い枠組を作ればよいのである．自分の身を守るために医療において最も重要な公益性公平性透明性を損なうなどということは最も愚かなことである．そのような学会にどれほど存在意義があるのかについて，臨床腫瘍学会は自問すべきである．

尚，同学会専門医であることの地位を同学会から揺るがされ，かつ，患者の思いに応えられなかったというわたくしの精神的苦痛に対して専門医として同学会ならびにアドバイザリーボード 5 名に対する損害賠償請求をすべく現在準備中であることを申し述べておく．制度を作るときは，その影響がどう出るかをきちんと検討すべきであるし，また，完璧な制度はないため，問題が出てきたときは改善するようしていったらいいだけのことであると考えるが，なぜこのような硬直した態度をとるのか，いまだに理解できない．

以上

2015年12月17日

医療関係者各位

オブジーボ肺がん適正使用アドバイザーボード
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お願い致します。

- ・ ECOG Performance Status 3-4の患者（治験時登録基準はPerformance Status 0-1の患者でした）
- ・ 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・中止の判断をしておりました。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、オブジーボ肺がん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、特掲診療科の「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。

オブジーボ肺がん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
和歌山医科大学	呼吸器内科・腫瘍内科	山本 信之

(順不同)

**2016年12月改訂(第13版)

— 抗悪性腫瘍剤 —

日本標準商品分類番号 874291

*2016年10月改訂

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¹⁾

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

	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769
薬価取裁	2014年9月	
販売開始	2014年9月	
効能追加	2016年12月	
用法追加	2016年2月	
国際誕生	2014年7月	

貯 法：遮光、2～8℃保存
使用期限：外箱に表示(30ヵ月)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【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

【効能・効果】

根治切除不能な悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

** 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、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。
- ** (2) 根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、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。
- (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、適応患者の選択を行うこと。
- (4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、サイトカイン製剤のみの治療歴を有する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。

【組成・性状】

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}		
含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	
添加物	D-マンニトール	60mg	300mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg
	ポリソルベート 80	0.4mg	2mg
pH調節剤 2成分	適量	適量	
剤 形	注射剤(バイアル)		
pH	5.5～6.5		
浸透圧比	約1.2(生理食塩液対比)		
性 状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子を認めることがある。		

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。

【用法・用量】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。

化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔又は1回2mg/kg(体重)を3週間間隔で点滴静注する。

**2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2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) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- (2) 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、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg又は2mg/kgとなるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫では1回投与量として3mg/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。
- (3) 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0.22μm)を使用すること。
- (4) 他の抗悪性腫瘍剤(サイトカイン製剤を含む)との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【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。〕
- (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)〕

2. 重要な基本的注意

- * (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (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)
- (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)
- (4) 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)

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。

4. 副作用

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-02及び08試験)の安全性評価対象59例中、48例(81.4%)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16例(27.1%)、白斑11例(18.6%)、甲状腺機能低下症11例(18.6%)、遊離トリヨードチロニン減少8例(13.6%)、白血球数減少8例(13.6%)、血中TSH増加7例(11.9%)、遊離サイロキシン減少6例(10.2%)、CRP増加6例(10.2%)、疲労6例(10.2%)及び倦怠感6例(10.2%)であった。(承認時)

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-05及び06試験)の安全性評価対象111例中、88例(79.3%)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)は発熱16例(14.4%)、倦怠感16例(14.4%)、食欲減退16例(14.4%)及び発疹16例(14.4%)であった。(承認時)

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-03/CA209025試験)の安全性評価対象406例(日本人37例含む)中、319例(78.6%)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)は疲労134例(33.0%)、悪心57例(14.0%)、そう痒症57例(14.0%)、下痢50例(12.3%)、食欲減退48例(11.8%)及び発疹41例(10.1%)であった。(承認時)

**〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-15試験)の安全性評価対象17例中、17例(100%)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)は発熱7例(41.2%)、そう痒症5例(29.4%)、発疹4例(23.5%)、甲状腺機能低下症3例(17.6%)、疲労2例(11.8%)、倦怠感2例(11.8%)及び筋肉痛2例(11.8%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

**1) 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(5.1%)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)

**2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症

重症筋無力症(頻度不明*)、心筋炎(頻度不明*)、筋炎(0.2%)、横紋筋融解症(頻度不明*)があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK(CPK)上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、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。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

**3) 大腸炎、重度の下痢

大腸炎(1.5%)、重度の下痢(1.0%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) 1型糖尿病

1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(頻度不明*)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ので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

**5) 免疫性血小板減少性紫斑病

免疫性血小板減少性紫斑病(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し、適切な処置を行うこと。

**6) 肝機能障害、肝炎

AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(1.3%)、肝炎(0.2%)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。

**7) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(7.6%)、甲状腺機能亢進症(1.7%)、甲状腺炎(1.0%)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。

**8) 神経障害

末梢性ニューロパチー(1.7%)、多発ニューロパチー(0.2%)、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄(いずれも頻度不明*)等の神経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。

9)腎障害

腎不全 (0.7%)、尿管間質性腎炎 (0.3%) 等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、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。

**10)副腎障害

副腎機能不全 (1.3%) 等の副腎障害があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。

11)脳炎

脳炎 (頻度不明*) があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。

12)重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (いずれも頻度不明*)、多形紅斑 (0.3%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13)静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症 (0.2%) 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。

**14)Infusion reaction

発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含む Infusion reaction (4.4%) 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。

(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。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
** 血液及びリンパ系障害	貧血	リンパ球減少症、白血球減少症、好中球減少症、好酸球増加症、血小板減少症、ヘモグロビン減少	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加	単球数減少、好酸球数減少
** 心臓障害			徐脈、心房細動、心性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、心電図QT延長	不整脈、心肥大、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感	
** 内分泌障害			下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	リパーゼ増加、アミラーゼ増加
眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視	
胃腸障害	下痢、悪心、嘔吐、便秘	腹痛、腹部膨満、口内乾燥、口内炎	腹部不快感、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、肺炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、消化不良、放屁、口腔障害、歯肉出血	十二指腸潰瘍
全身障害	疲労、発熱	倦怠感、無力症、悪寒、疼痛、胸痛、末梢性浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	口渇、浮腫、顔面浮腫、注射部位反応、末梢腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
** 免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、アナフィラキシー反応	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染、鼻咽頭炎	癰、気管支炎、上気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎	
** 代謝及び栄養障害	食欲減退	低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖、低ナトリウム血症	糖尿病、脱水、高カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中 kolesterol 減少、血中リン増加	高マグネシウム血症、代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	四肢痛、背部痛、関節炎、筋肉痛、筋骨格痛、筋痙縮、関節腫脹	筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛	関節硬直
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、錯覚、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退	
** 腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈澱異常	
** 呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、咳嗽	発声障害、低酸素症	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、嗜血、サーファクタントプロテイン増加	
** 皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、白斑、湿疹、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚病変、皮膚色素減少、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹	尋麻疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色	尋常性白斑、酒さ
血管障害		高血圧、低血圧	潮紅、ほてり	血管炎
** その他		血中CK (CPK) 増加、CRP増加、体重減少、体重増加	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK (CPK) 減少、血中LDH増加	組織球性壊死性リンパ節炎

**※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02、05、06、08及び15試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025試験) の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。

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。

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8~23倍に相当する)により妊娠末期における胎・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。]

(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。]

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)。

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若しくは5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。
- 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。

(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。

(3) 投与時

本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。

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。
- (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。

** (3) 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。^{1,2)}

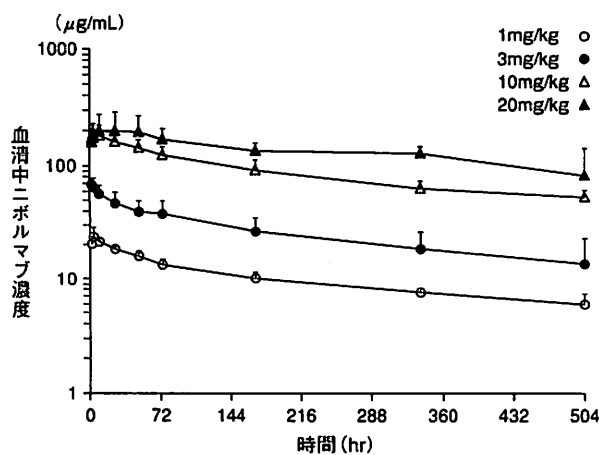
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1~20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス(CL)は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積(Vss)は体重あたりの血漿量(約50mL/kg)に近い値を示した。³⁾

(平均値±標準偏差、1mg/kg:n=3、3mg/kg:n=5、10mg/kg:n=6、20mg/kg:n=3)

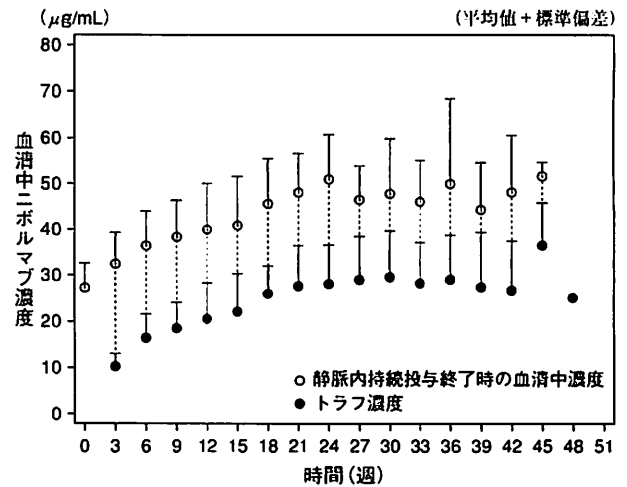


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax (µg/mL)	24.4 ± 4.5	68.8 ± 10.9	192 ± 36	214 ± 68
Tmax (hr)	3.0 (1.0-9.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-9.0)	9.0 (3.0-25)
AUC ₀₋₅₀₄ (µg·hr/mL)	4950 ± 580	12300 ± 4500	43900 ± 7200	67400 ± 15500
T _{1/2} (hr)	360 ± 10	320 ± 170	520 ± 270	410 ± 230
CL (mL/hr/kg)	0.127 ± 0.020	0.210 ± 0.152	0.126 ± 0.027	0.206 ± 0.143
V _{ss} (mL/kg)	64.6 ± 6.7	69.7 ± 10.2	83.6 ± 27.4	96.8 ± 12.1

平均値 ± 標準偏差、Tmax:中央値(範囲)

(2) 反復投与

日本人悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した。⁴⁾



【臨床成績】

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

(1) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-02試験)⁴⁾

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Ⅲ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者35例を対象に、本剤2mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は22.9%(90%信頼区間:13.4~36.2%*)であった。なお、事前に設定した閾値は12.5%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (2.9)
部分奏効 (PR)	7 (20.0)
安定 (SD)	15 (42.9)
進行 (PD)	11 (31.4)
評価不能	1 (2.9)

*1: Wilsonのスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた90%信頼区間は11.9~37.5%であった。

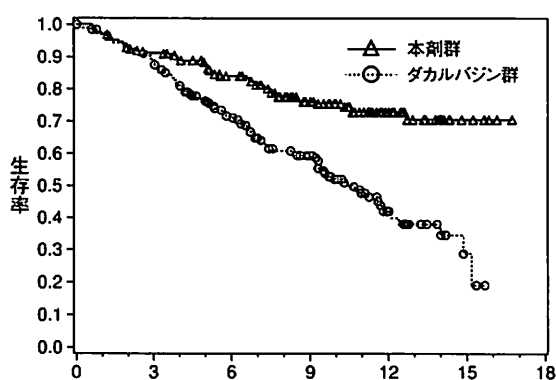
(2) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-08試験)⁵⁾

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者24例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は29.2%(90%信頼区間:16.7~45.9%)であった。なお、事前に設定した閾値は6.0%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	7 (29.2)
安定 (SD)	9 (37.5)
進行 (PD)	7 (29.2)
評価不能	1 (4.2)

(3) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209066試験)⁶⁾

BRAF V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者418例(本剤群210例、ダカルバジン群208例)を対象に、ダカルバジンを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])は、本剤群はNE*2 [NE~NE]ヵ月、ダカルバジン群で10.84 [9.33~12.09]ヵ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.42 [99.79%信頼区間: 0.25~0.73]、 $p < 0.0001$ [層別log-rank検定])。



at risk数	生存期間(月)						
	0	3	6	9	12	15	18
本剤群	210	185	150	105	45	8	0
ダカルバジン群	208	177	123	82	22	3	0

*2: NEは推定不能

(4) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209037試験)^{7,8)}

イピリムマブ(遺伝子組換え)又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者405例(本剤群272例、化学療法(ダカルバジン又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用)群133例)を対象に、化学療法を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は、本剤が投与された最初の120例が解析対象集団とされ、本剤群で31.7% (95%信頼区間: 23.5~40.8%)であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])について182例のイベント(死亡)数にて中間解析を行った結果、本剤群は15.47 [12.39~NE*3]ヵ月、化学療法群で13.67 [11.50~NE*3]ヵ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった(ハザード比0.93 [95%信頼区間: 0.68~1.26]、 $p = 0.6299$ [層別log-rank検定])。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	4 (3.3)
部分奏効 (PR)	34 (28.3)
安定 (SD)	28 (23.3)
進行 (PD)	42 (35.0)
評価不能	12 (10.0)

*3: NEは推定不能

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
(**扁平上皮癌**)

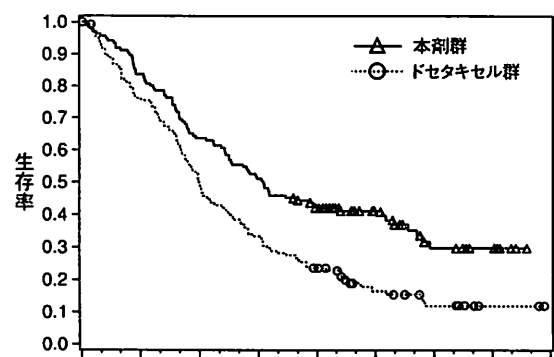
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05試験)⁹⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者(ECOG Performance Status 0及び1) 35例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は25.7% (95%信頼区間: 14.2~42.1%)であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	9 (25.7)
安定 (SD)	10 (28.6)
進行 (PD)	16 (45.7)
評価不能	0 (0.0)

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209017試験)¹⁰⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者(ECOG Performance Status 0及び1) 272例(本剤群135例、ドセタキセル群137例)を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])は、本剤群で9.23 [7.33~13.27]ヵ月、ドセタキセル群で6.01 [5.13~7.33]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.59 [96.85%信頼区間: 0.43~0.81]、 $p = 0.0002$ [層別log-rank検定])。



at risk数	生存期間(月)								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
本剤群	135	113	86	69	52	31	15	7	0
ドセタキセル群	137	103	68	45	30	14	7	2	0

(**非扁平上皮癌**)

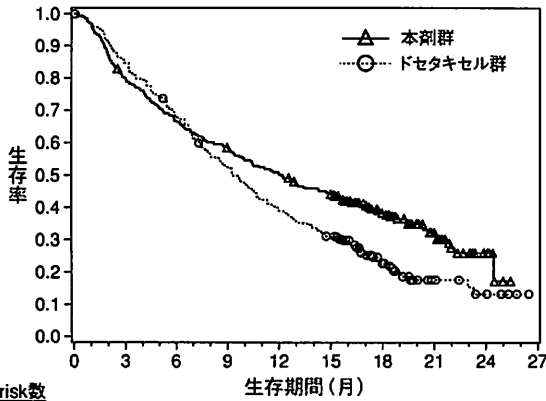
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06試験)¹¹⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者(ECOG Performance Status 0及び1) 76例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は19.7% (95%信頼区間: 12.3~30.0%)であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	2 (2.6)
部分奏効 (PR)	13 (17.1)
安定 (SD)	21 (27.6)
進行 (PD)	38 (50.0)
評価不能	1 (1.3)
測定可能病変なし	1 (1.3)

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)¹²⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 582例 (本剤群292例、ドセタキセル群290例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で12.19 [9.66~14.98] ヶ月、ドセタキセル群で9.36 [8.05~10.68] ヶ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.73 [95.92%信頼区間: 0.59~0.89]、 $p=0.0015$ [層別log-rank検定])。

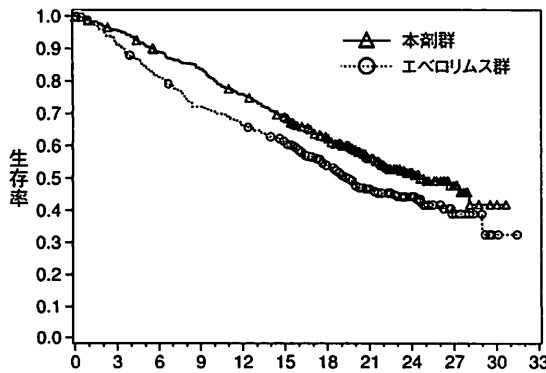


at risk数	生存期間(月)									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025試験)

血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤 (アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等) を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821例 (日本人患者63例を含む)。本剤群410例、エベロリムス群411例) を対象に、エベロリムスを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で25.00 [21.75~NE*4] ヶ月、エベロリムス群で19.55 [17.64~23.06] ヶ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.73 [98.52%信頼区間: 0.57~0.93]、 $p=0.0018$ [層別log-rank検定])。¹³⁾



at risk数	生存期間(月)												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	
本剤群	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0	
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0	

また、日本人部分集団 63例 (本剤群 37例、エベロリムス群 26例) の全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で27.37 [23.62~NE*4] ヶ月、エベロリムス群でNE*1 [NE~NE] ヶ月であった (ハザード比1.50 [95%信頼区間: 0.49~4.54])。



at risk数	生存期間(月)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

*4: NEは推定不能

**4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

(1) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15試験)¹⁴⁾

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (ECOG Performance Status 0及び1) 17例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (改訂IWG criteria (2007) に基づく中央判定によるCR又はPR) は75.0% (95%信頼区間: 47.6~92.7%) であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	4 (25.0)
部分寛解 (PR)	8 (50.0)
安定 (SD)	2 (12.5)
進行 (PD)	1 (6.3)
評価不能	1 (6.3)

有効性評価対象16例の試験成績を示した。

(2) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CA209205試験)¹⁵⁾

自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (コホートB, ECOG Performance Status 0及び1) 80例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (改訂IWG criteria (2007) に基づく中央判定によるCR又はPR) は66.3% (95%信頼区間: 54.8~76.4%) であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	7 (8.8)
部分寛解 (PR)	46 (57.5)
安定 (SD)	18 (22.5)
進行 (PD)	6 (7.5)
評価不能	3 (3.8)

【薬効薬理】

作用機序

ニボルマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。¹⁶⁾

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）
 Nivolumab（Genetical Recombination）
 分子量：約145,000
 本質：ヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。

** 〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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。

〔包装〕

オブジーボ点滴静注20mg 2mL：1バイアル
 オブジーボ点滴静注100mg 10mL：1バイアル

〔主要文献〕

- ** 1) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CA209039）試験成績（社内資料）
 ** 2) 小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
 3) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相（ONO-4538-01）試験成績（社内資料）
 4) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料）
 5) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
 6) Robert C. et al. : N. Engl. J. Med., **372** : 320, 2015 (CA209066 試験)
 7) Weber J. S. et al. : Lancet Oncol., **16** : 375, 2015 (CA209037 試験)
 8) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）

- 9) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料）
 10) Brahmer J. et al. : N. Engl. J. Med., **373** : 123, 2015 (CA209017 試験)
 11) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料）
 12) Borghaei H. et al. : N. Engl. J. Med., **373** : 1627, 2015 (CA209057 試験)
 13) Motzer R. J. et al. : N. Engl. J. Med., **373** : 1803, 2015 (ONO-4538-03/CA209025 試験)
 ** 14) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料）
 ** 15) Younes A. et al. : Lancet Oncol., **17** : 1283, 2016 (CA209205 試験)
 16) Wang C. et al. : Cancer Immunol. Res., **2** : 846, 2014

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-080-340（オブジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル）

〔製造販売〕

 **小野薬品工業株式会社**
 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

〔プロモーション提携〕

 **アリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社**
 東京都新宿区西新宿6-5-1

2016年9月15日

小野薬品工業株式会社法務部 御中

意見書

〒541-0043 大阪市中央区高麗橋3-1-14

高麗橋山本ビル5階

弁護士法人興和法律事務所

電話 06-4707-6262

FAX 06-4707-6263

弁護士 岩本安昭

オブジーボの流通制限の適法性について

1 供給制限の法的根拠

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭35年法律第145号）第68条の9は、「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器若しくは再生医療等製品の製造販売業者又は外国特例承認取得者は、その製造販売をし、又は第十九条の二、第二十三条の二の十七若しくは第二十三条の三十七の承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は再生医療等製品の使用によつて保健衛生上の危害が発生し、又は拡大するおそれがあることを知つたときは、これを防止するために廃棄、回収、販売の停止、情報の提供その他必要な措置を講じなければならない。」と定め、医薬品等の使用によつて、保健衛生上の危害が発生又は拡大する怖れがあるときは、販売の停止等の措置を取る義務があることを定めています。

さらに、同条2項は、薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品、医薬部外品若しくは化粧品の販売業者、医療機器の販売業者、貸与業者若しくは修理業者、再生医療等製品の販売業者又は医師、歯科医師、薬剤師、

獣医師その他の医薬関係者は、前項の規定により医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器若しくは再生医療等製品の製造販売業者又は外国特例承認取得者が行う必要な措置の実施に協力するよう努めなければならないと定め、この措置に医療関係者が協力する義務を定めています。この義務は、販売前後を問わず、保健衛生上の危害のおそれを知った時に発生します。

したがって、製薬会社は、時期を問わず、医薬品について、保健衛生上の危害発生の防止のために最大限の措置をとる義務が法律上課せられており、本件の流通制限のように、予想される副作用等に対処するため、必要な範囲で医薬品の販売先、供給先を制限することも法律上適法であると考えられます。

2 現在の流通制限の必要性・合理性

現在行われているオプジーボ（以下「本剤」といいます。）の流通制限に関しては、本剤ががん治療上画期的なものである反面、T細胞活性化作用による過度の免疫反応に由来すると考えられる重篤な副作用を急激に惹起する可能性があるため、本剤の供給先を制限するものであると考えられます。

厚生労働省より承認を受けた本剤の添付文書にも、冒頭に「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。

この流通制限については、この緊急時に十分対応できる医療施設の認定基準として、下記の施設要件を設けているものであり、専門家の助言も十分反映されていると聞いております。

「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又は特定機能病院、もしくは外来化学療法室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又は24時間の診療が可能な施設)

(5) 全例調査(特定使用成績調査)に協力・契約が可能な施設」

本件で供給を申し出られている医師の方の施設は、特に(3)の基準を満たされていないということですが、現時点において、重篤かつ緊急の間質性肺炎等に対する確実な治療法が確立されていないことに照らし、供給を緊急対応ができる施設に限定する措置は前記の薬機法68条の9の規定、添付文書の記載に照らして必要かつ合理的なものであると考えられ、医療関係者もこれに協力する義務を負うものと考えられます。

よって、本剤の流通制限について、何らかの法的紛争となるとしても、現時点の医療水準において、この措置が違法だとされるリスクはないものと考えられます。

以上、意見を述べます。

FAX 送信状

宛先 (敬称略)

秋田 弘俊 北海道大学

石岡 千加史 東北大学加齢医学研究所

岩田 広治 愛知県がんセンター中央病院

大江 裕一郎 国立がん研究センター中央病院

大津 敦 国立がん研究センター東病院

谷本 光音 岩国医療センター

田村 研治 国立がん研究センター中央病院

直江 知樹 名古屋医療センター

中川 和彦 近畿大学医学部

中西 洋一 九州大学病院

西尾 和人 近畿大学医学部

畠 清彦 がん研究会有明病院

馬場 英司 九州大学大学院

藤原 康弘 国立がん研究センター中央病院

朴 成和 国立がん研究センター中央病院

光富 徹哉 近畿大学医学部

南 博信 神戸大学大学院医学研究科

室 圭 愛知県がんセンター中央病院

矢野 聖二 金沢大学附属病院

山本 信之 和歌山県立医科大学

日本臨床腫瘍学会

日本内科学会

厚生労働省健康局がん・疾病対策課

文部科学省高等教育局医学教育課

日本専門医機構

日本癌治療学会

送信元

仲田 洋美 香川大学医学系研究科がんプロフェッショナル養成プラン腫瘍内科コース
新宿ミネルバクリニック

ニボルマブ問題について

平素より大変お世話になっております。

総合内科専門医，がん薬物療法専門医，臨床遺伝専門医の仲田でございます。

2015年1月より新宿区歌舞伎町に新宿ミネルバクリニックを開設いたしました。がんプロ腫瘍内科として，第2次がん対策基本計画に盛り込まれた在宅緩和ケアの推進にお役に立ちたいとの意向で，在宅療養支援診療所を開設いたしました。

本年9月，当院でニボルマブ投与を受けたいという患者さんの希望があり，小野薬品にロックを解除してほしいと要望しました。保険収載薬剤は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第二十四条により，医薬品販売業の許可を得たものからでないと思えません。

ニボルマブは特定使用成績調査の段階であり，小野薬品が適正使用アドバイザリーボードを作って諮問を受けています。5人のメンバーのうち4人が臨床腫瘍学会理事です。

当院は、『院内にCTがない』だけでこの要件をみたしておらず，ロックを解除していただけませんでした。

しかし，院内にCTがなぜ必要かについての合理的根拠を小野からはお出しただけで，別添のように顧問弁護士から法務部門への意見書を出してきました。法的に問題がないことと，医療業界で他に問題がないこととは階層の違う問題です。

臨床腫瘍学会はがん薬物療法専門医を養成しており，その専門医が、『院内にCTがないと間質性肺炎を疑って対処することもできない低い医療水準にある』と宣言しているようなものでございまして，日本内科学会総合内科専門医でもあるわたくしといたしましては，到底このような事態は認めがたく存じます。

臨床腫瘍学会がそのような体たらくな専門医しか養成できないのであれば，がんプロ腫瘍内科コースの取得目標を総合内科専門医に変更することを文部科学省には求めたく存じます。もしくは，日本専門医機構に認められてもいない専門医ですので，一分野一専門医にこだわる必要もなく，歴史と伝統と格式がまだある日本癌治療学会が専門医を養成していただくなど，新たな方策を講じる必要があるでしょう。また，腫瘍外科コースの取得目標が外科学会専門医であることから，腫瘍内科コースの取得目標は内科学会の専門医にそろえるというのは合理的と存じます。

臨床腫瘍学会におかれましては，歴史が浅く，学会の私物化という公益社団法人にあるまじき実態も伺え，時折文部省には文句を申し述べてまいりました。

文科省も厚労省も，がんプロ腫瘍内科を輩出して，このような扱いを受けることを予定しておられないと思いますが，小野薬品から承っている内容は，『5人のアドバイザリーボードに確認したが現行で問題がない』とのことで考え直す気は一切ないというお返事を賜りました。

そこで，わたくしといたしましては，この5人のアドバイザリーボードメンバーと，臨床

腫瘍学会，厚生労働省を被告に損害賠償請求をいたしたく存じます。

臨床腫瘍学会には，このような厳しい専門医試験を相応な経験を積んで潜り抜けてきた専門医にむかって，理事長をはじめとする理事たちがこのような扱いをすることを許容し，小野薬品に対して不服を述べたわたくしに対して放置するという選択をされた由，大変遺憾でございます。このような専門医を大変な苦勞ののちに取得する必要があるのかについて，今一度，医師の皆様にお問い合わせいたたく存じますので，裁判を起こす際にはいつものように厚労記者会で発表させていただきますし，日本が世界のCTの1/3を保有し，輪切りを撮らないと何も考えられない医師たちを大量生産している医療水準の低い国であることを世界にアピールしたたく存じます。尚，小野薬品には再考する機会を与えるため，このような規制を行っている国があるのかについて調べるよう要望し，ないという回答をいただいておりますので，この規制の正当性も合理的根拠も出せないのでしょうか。わたくしは，ロックを解除するか，ロックを続けるのであれば院内にCTがないといけないという合理的根拠を示すように求めただけであって，どちらもしていただかず，弁護士が出してきた文書をいただきました。

有名な事実として，わたくしは，元日弁連副会長行田博文が医学部医学科学生時代より教育係を務めておりますので，弁護士なんて怖くありません。がんプロ大学院は文科厚労の肝いり事業であり，わたくしは2013年の臨床腫瘍学会の会長シンポジウムの演者にご招待いただいたことより最も優秀ながんプロとしてエースと認定されております。

そして，学生時代に結婚して3回出産しながら，総合内科専門医，がん薬物療法専門医，臨床遺伝専門医という難関専門医を取得して，①男女共同参画事業，②専門医制度，③がんプロ，④在宅医療の推進，⑤ゲノム医療の推進，という5本の国策のロールモデルの一人となっています。

専門医の地位向上のために頑張ってまいりましたわたくしが，なにゆえ臨床腫瘍学会からこのような扱いを受けねばならないのか，真意をはかりかねておりますが，外形から判断するしかありません。

大変由々しき事態であり，19日の理事会でこの件についてお話をいただきたく存じます。臨床腫瘍学会とは直接関係ないというかもしれませんが，人は切りわけることができませんので，関係ないということもできないと思います。

厚生労働省が被告になるのは，保険の公平性は厚労が担保すべきであり，小野薬品に施設基準を一任したことの是非が問われるからです。

保険診療は公平性の担保が肝要であり，それは受療者にも医療者にもということであると思います。イレッサの事例から投与可能な医療機関を制限するという必要性はわかりますが，専門医を排除する合理的根拠は用意できるのでしょうか。用意できなければ保険の公平性が損なわれていると評価せざるを得なくなり，当院で治療を受けたいと希望した患者さんに対して何もしてあげられなかったというわたくしの苦痛に対して損害賠償をしていただきたく存じます。

しかし、小野薬品が本当にこの5人にどのように伝えたかについて、わたしは情報を持ち合わせておりませんので、皆様でご検討いただきたく存じます。

いずれにせよ、専門医制度の問題に発展するので、社内はもとより5人のメンバーにもしっかり伝えて用心深く検討するようにと小野には何度も伝えたとこのお返事でした。大変遺憾です。

大局の見えないお偉いさんがこんなところに出て、何も深く考えずに制度設計することの罪を是非ご理解くださいますようお願い申し上げます。

わたくしは、中国四国広域がんプロフェッショナル養成コンソーシアムの者ですので、谷本光音先生のご指示には従います。そちら側の調整役は、谷本先生を希望いたしますのでどうぞよろしく願いいたします。

尚、現段階であくまでも訴訟に持ち込まれることを希望するのであれば、谷本先生ではなく弁護士を選任くださいませ。わたくしが乳癌学会を訴えた実績のあることは、皆様もご存知と思います。わたくしは、ベルギーで高校生活の一部を送っておりまして、ガイジンと理解していただいたほうが良いかもしれません。

しかし、国際社会の感性は身に着けております。ディオバン、STAPと失笑され続けている我が国が、これ以上失笑されないようにしていただきたく存じます。

いずれにせよ、この問題の是非につき、みなさまで一度ご検討いただきたく、19日の理事会の際に議題ではない形でも結構でございますので、ご検討賜りますれば幸いです。

尚、わたくしの対応をしてきたのは、小野薬品信頼性保証本部ファーマコヴィジランス部次長 製造販売後調査等管理責任者の松本典丈さんです。

以上

2016年11月17日 仲田洋美 拝

2015年12月17日

医療関係者各位

オブジーボ肺がん適正使用アドバイザーボード
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お願い致します。

- ・ ECOG Performance Status 3-4の患者（治験時登録基準はPerformance Status 0-1の患者でした）
- ・ 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、数週間から数ヵ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・中止の判断をしておりました。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、オブジーボ肺がん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。

4-8

オプジーボ肺がん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
和歌山医科大学	呼吸器内科・腫瘍内科	山本 信之

(順不同)

2016年9月15日

小野薬品工業株式会社法務部 御中

意見書

〒541-0043 大阪府中央区高麗橋3-1-14

高麗橋山本ビル5階

弁護士法人興和法律事務所

電話 06-4707-6262

FAX 06-4707-6263

弁護士 岩本安昭

オプジーボの流通制限の適法性について

1 供給制限の法的根拠

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭35年法律第145号）第68条の9は、「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器若しくは再生医療等製品の製造販売業者又は外国特例承認取得者は、その製造販売をし、又は第十九条の二、第二十三条の二の十七若しくは第二十三条の三十七の承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は再生医療等製品の使用によつて保健衛生上の危害が発生し、又は拡大するおそれがあることを知つたときは、これを防止するために廃棄、回収、販売の停止、情報の提供その他必要な措置を講じなければならない。」と定め、医薬品等の使用によつて、保健衛生上の危害が発生又は拡大する怖れがあるときは、販売の停止等の措置を取る義務があることを定めています。

さらに、同条2項は、薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品、医薬部外品若しくは化粧品の販売業者、医療機器の販売業者、貸与業者若しくは修理業者、再生医療等製品の販売業者又は医師、歯科医師、薬剤師、

獣医師その他の医薬関係者は、前項の規定により医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器若しくは再生医療等製品の製造販売業者又は外国特例承認取得者が行う必要な措置の実施に協力するよう努めなければならないと定め、この措置に医療関係者が協力する義務を定めています。この義務は、販売前後を問わず、保健衛生上の危害のおそれを知った時に発生します。

したがって、製薬会社は、時期を問わず、医薬品について、保健衛生上の危害発生の防止のために最大限の措置をとる義務が法律上課せられており、本件の流通制限のように、予想される副作用等に対処するため、必要な範囲で医薬品の販売先、供給先を制限することも法律上適法であると考えられます。

2 現在の流通制限の必要性・合理性

現在行われているオプジーボ（以下「本剤」といいます。）の流通制限に関しては、本剤ががん治療上画期的なものである反面、T細胞活性化作用による過度の免疫反応に由来すると考えられる重篤な副作用を急激に惹起する可能性があるため、本剤の供給先を制限するものであると考えられます。

厚生労働省より承認を受けた本剤の添付文書にも、冒頭に「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。

この流通制限については、この緊急時に十分対応できる医療施設の認定基準として、下記の施設要件を設けているものであり、専門家の助言も十分反映されていると聞いております。

「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又は特定機能病院、もしくは外来化学療法室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又は24時間の診療が可能な施設)

(5) 全例調査(特定使用成績調査)に協力・契約が可能な施設」

本件で供給を申し出られている医師の方の施設は、特に(3)の基準を満たされていないということですが、現時点において、重篤かつ緊急の間質性肺炎等に対する確実な治療法が確立されていないことに照らし、供給を緊急対応ができる施設に限定する措置は前記の薬機法68条の9の規定、添付文書の記載に照らして必要かつ合理的なものであると考えられ、医療関係者もこれに協力する義務を負うものと考えられます。

よって、本剤の流通制限について、何らかの法的紛争となるとしても、現時点の医療水準において、この措置が違法だとされるリスクはないものと考えられます。

以上、意見を述べます。