

事 務 連 絡
平成 28 年 7 月 28 日

認定再生医療等委員会 設置者 殿

厚生労働省医政局研究開発振興課長
(公 印 省 略)

がん免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬との併用について（注意喚起）

今般、進行肺癌患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬「ニボルマブ（遺伝子組換え）」投与 23 日後にがん免疫細胞療法（ $\alpha\beta$ T 細胞治療）を施行したところ、8 日後に完全房室ブロックを発症し、劇症型心筋炎が疑われる経過から心不全に至り、17 日後に死亡したという事案が、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（平成 25 年法律第 85 号。以下「法」という。）第 18 条に基づき厚生労働省に報告されました。

当該患者は狭心症の持病があり、当該療法と死亡の因果関係は不明ですが、別添のとおり、がん免疫細胞療法を行っている再生医療等提供機関に対して注意喚起を行ったところです。つきましては、貴委員会においても下記について御留意いただくようお願いします。

記

- ・ がん免疫細胞療法に係る再生医療等提供計画について意見を求められた場合において、免疫チェックポイント阻害薬との併用の可能性に関して聴取し、提供計画にその旨が明記されているか、併用を実施する可能性がある場合においては、その安全性の確保等に十分な対策がなされているかの審査をすること。
- ・ 既に提供されているがん免疫細胞療法の再生医療等に係る提供計画についても、安全性の確保等のため必要がある場合は、法第 26 条第 1 項第 4 号に基づき、再生医療等提供機関の管理者に対し、意見を述べること。

事務連絡
平成 28 年 7 月 28 日

再生医療等提供機関 管理者 殿

厚生労働省医政局研究開発振興課長
(公 印 省 略)

がん免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬との併用について (注意喚起)

今般、進行肺癌患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬「ニボルマブ (遺伝子組換え)」投与 23 日後にがん免疫細胞療法 ($\alpha\beta$ T 細胞治療) を施行したところ、8 日後に完全房室ブロックを発症し、劇症型心筋炎が疑われる経過から心不全に至り、17 日後に死亡したという事案が、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」(平成 25 年法律第 85 号。以下「法」という。) 第 18 条に基づき厚生労働省に報告されました。

当該患者は狭心症の持病があり、当該療法と死亡の因果関係は不明ですが、下記について御留意いただくようお願いします。

記

- 再生医療等を行うに当たっては、患者が投与を受けている併用薬等を必ず確認し、その併用薬等の最新の安全性・適正使用情報に留意すること。
- がん免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬の併用について、有効性及び安全性は確立していない旨に留意すること (別紙)。当該医療を行うに当たっては、患者に対して、本事案も含め、当該医療の提供により予期される危険も説明し同意を得ること。
- 心疾患等の基礎疾患を持つ患者に対しては、当該医療の提供前には十分な評価等を行い、提供後は関係医療機関と十分連携して注意深い経過観察を行うこと。
- 当該医療を提供し、因果関係が否定できない疾病等が発生した場合には、法に基づき報告を行うこと。

**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：プリストル・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ご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	プリストル・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		

（管理番号：OV2016J4267）

OP/16-07/0493/18-06