



薬生薬審発 0925 第 13 号  
令和 2 年 9 月 25 日

各 { 都 道 府 県  
保健所設置市  
特 別 区 } 衛生主管部 (局) 長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
( 公 印 省 略 )

ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤の最適使用推進ガイドライン (非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌及び食道癌) の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしています。

ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤 (販売名: オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg 及び同点滴静注 240mg) を非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌及び食道癌に対して使用する際の留意事項については、「ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤の最適使用推進ガイドライン (高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌、食道癌) の作成及びニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤の最適使用推進ガイドライン (非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌及び悪性胸膜中皮腫) の一部改正について」(令和2年2月21日付け薬生薬審発 0221 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知) により示してきたところです。

今般、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤について、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌及び食道癌に対する用法及び用量の一部変更が承認されたことに伴い、当該ガイドラインを、それぞれ別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する	2 ページ	対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する
11 ページ	<p>【用法・用量】 (略)</p> <p>表 5 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p> <p>また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度（以下、「<math>C_{avg,ss}</math>」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の <math>C_{avg,ss}</math> と類似すると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度（以下、「<math>C_{max,ss}</math>」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の <math>C_{max,ss}</math> と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が</p>	11 ページ	<p>【用法・用量】 (略)</p> <p>表 5 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p>

12 ページ	<p>確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の <math>C_{max, ss}</math> と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。</p> <p>表 6 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p>		
13 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等 (都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)</p> <p>(2) 特定機能病院</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携協力病院 (がん診療連携指定病院、がん診療連携推進病院など)</p>	12 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等 (都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (令和元年7月1日時点: 436 施設)</p> <p>(2) 特定機能病院 (平成 31 年 4 月 1 日時点: 86 施設)</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院 (がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、</p>

	<p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算2の施設基準に係る 届出を行っている施設</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る 届出を行っている施設</p>		<p>がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算2の施設基準に係る 届出を行っている施設(平成30年7月1日時 点→2516施設)</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る 届出を行っている施設(平成30年7月1日 時点→1297施設)</p>
14ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用(間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋 炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の 下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬 化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神 経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、 静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障 害、血球貪食症候群、結核、脾炎、過度の免疫反応、 胚胎児毒性、心臓障害(心房細動・徐脈・心室性期 外収縮等)、腫瘍出血、瘻孔等)に対して、当該施設 又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け られる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる 体制が整っていること。</p>	13ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用(間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋 炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の 下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬 化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神 経障害、腎障害(腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)、 副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、 infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候 群、結核、脾炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心 臓障害(心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、腫瘍 出血、瘻孔等)に対して、当該施設又は近隣医療機 関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や 対応に関して指導及び支援を受けられる条件にある こと)、直ちに適切な処置ができる体制が整っている こと。</p>

17 ページ	⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から9週目、それ以降は、投与開始から1年間は6週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。	16 ページ	⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から9週目、それ以降は、投与開始から1年間は3回投与終了ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。
--------	---	--------	--

悪性黒色腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所 (新旧対照表)

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。	2 ページ	通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。
18 ページ	【用法・用量】 (略)	18 ページ	【用法・用量】 (略)

	<p>表8 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p> <p>また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度（以下、「<math>C_{avg,ss}</math>」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の <math>C_{avg,ss}</math> と類似すると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度（以下、「<math>C_{max,ss}</math>」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の <math>C_{max,ss}</math> と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の <math>C_{max,ss}</math> と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明</p>		<p>表8 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p>
--	---	--	----------------------------------

19 ページ	<p>確な差異はないと予測された。</p> <p>表9 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p>		
20 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)―(令和元年7月1日時点:436-施設)―</p> <p>(2) 特定機能病院(平成31年4月1日時点:86施設)―</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設</p>	19 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)―(令和元年7月1日時点:436-施設)―</p> <p>(2) 特定機能病院(平成31年4月1日時点:86施設)―</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設(平成30年7月1日時点:2516-施設)―</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設(平成30年7月1日時点:1297-施設)―</p>
21 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p>	20 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p>



	<p>副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、脾炎、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、瘰癧等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関する条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>		<p>副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿管管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、脾炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、瘰癧等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>
26ページ	<p>⑥ 完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、12週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月までとすること。</p>	25ページ	<p>⑥ 完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、12週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月までとすること。</p>

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2ページ	<p>対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する</p> <p>【用法・用量】 (略)</p> <p>表 2 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p> <p>また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を4週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を4週間間隔で投与した際の定常状態における平均血中濃度（以下、「<math>C_{avg,ss}</math>」という。）は、本剤 240 mg を2週間間隔で投与した際の<math>C_{avg,ss}</math>と類似すると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を4週間間隔で投与した際の定常状態における最高血中濃度（以下、「<math>C_{max,ss}</math>」という。）は、本剤 240 mg を2週間間隔で投与した際の<math>C_{max,ss}</math>と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を2週間間隔で投与）で本剤を投与した際の<math>C_{max,ss}</math>と比較</p>	2ページ	<p>対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注する</p> <p>【用法・用量】 (略)</p> <p>表 2 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p>
7ページ		7ページ	

8 ページ	<p>して低値を示すと予測された(下表)。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤3 mg/kg(体重)または240 mgを2週間間隔、若しくは本剤480 mgを4週間間隔で投与した際の薬剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。</p> <p>表3 本剤の薬物動態パラメータ (表略)</p>		
9 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)</p> <p>(2) 特定機能病院</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係</p>	8 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)―(令和元年7月1日時点:486施設)―</p> <p>(2) 特定機能病院―(平成31年4月1日時点:86施設)―</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算</p>

	<p>届出を行っている施設 (5) 抗癌性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設</p>	～	<p>1 又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設(平成30年7月1日時点:2516施設) (5) 抗癌性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設(平成30年7月1日時点:1297施設)</p>
10ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用(間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球食中毒候群、血球食中毒候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害(心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、腫瘍出血、瘰孔等)に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>	9ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用(間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害(腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球食中毒候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害(心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、腫瘍出血、瘰孔等)に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>

腎細胞癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所(新旧対照表)

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	<p>通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p>	2 ページ	<p>通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。</p>
11 ページ	<p>【用法・用量】 (略)</p> <p>表 3 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p> <p>また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血中濃度（以下、「<math>C_{avg,ss}</math>」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の <math>C_{avg,ss}</math> と類似す</p>	11 ページ	<p>【用法・用量】 (略)</p> <p>表 3 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p>

<p>12 ページ</p>	<p>ると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度（以下、「<math>C_{max,ss}</math>」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の <math>C_{max,ss}</math> と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の <math>C_{max,ss}</math> と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。</p> <p>表 4 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p>		
<p>13 ページ</p>	<p>① 施設について ①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院な</p>	<p>12 ページ</p>	<p>① 施設について ①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院な</p>

<p>14 ページ</p>	<p>ど)  (2) 特定機能病院  (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院  (がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)  (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算  1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設  (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設</p>		<p>ど)  (2) 特定機能病院(平成 31 年 4 月 1 日時点: 86 施設)  (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院  (がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)  (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算  1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設(平成 30 年 7 月 1 日時点: 2516 施設)  (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設(平成 30 年 7 月 1 日時点: 1297 施設)</p>
<p>13 ページ</p>	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して  副作用(間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、脾炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害(心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、腫瘍出血、瘻孔等)に対して、当</p>		<p>③-3 副作用の診断や対応に関して  副作用(間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害(腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、脾炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害(心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、</p>

	<p>該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応に関する条件があること)、直ちに適切な処置を受けられる条件を整っていること。</p>		<p>腫瘍出血、瘻孔等)に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制を整っていること。</p>
--	--	--	---

古典的ホジキンリンパ腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所 (新旧対照表)

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2ページ	<p>対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する</p>	2ページ	<p>対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注する</p>
7ページ	<p>【用法・用量】 (略) 表3 本剤の薬物動態パラメータ (表 略) また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を4週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を4週間間隔で投与した際の定常状態における平均血中濃度(以下、「<math>C_{avg, ss}</math>」という。)は、本剤 240 mg を2週間間隔で投与した際の<math>C_{avg, ss}</math>と類似す</p>	7ページ	<p>【用法・用量】 (略) 表3 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p>



<p>8 ページ</p>	<p>ると予測された(下表)。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血濃度(以下、「<math>C_{max,ss}</math>」という。)は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の <math>C_{max,ss}</math> と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量(10 mg/kg を 2 週間間隔で投与)で本剤を投与した際の <math>C_{max,ss}</math> と比較して低値を示すと予測された(下表)。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg(体重)または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。</p> <p>表 4 本剤の薬物動態パラメータ(表略)</p>		
<p>9 ページ</p>	<p>① 施設について          ①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。          (1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院な</p>	<p>8 ページ</p>	<p>① 施設について          ①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。          (1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院な</p>

	<p>ど)</p> <p>(2) 特定機能病院</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院 (がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設</p>		<p>ど) (令和元年7月1日時点：436施設)</p> <p>(2) 特定機能病院 (平成31年4月1日時点：86施設)</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院 (がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成30年7月1日時点：2516施設)</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成30年7月1日時点：1297施設)</p>
10ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、脾炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害 (心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、腫瘍出血、瘻孔等) に対して、当</p>	9ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害 (腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、脾炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害 (心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、</p>

	<p>該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>		<p>腫瘍出血、瘻孔等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>
--	--	--	---

胃癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2ページ	<p>対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する</p>	2ページ	<p>対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注する</p>
6ページ	<p>【用法・用量】 (略) 表2 本剤の薬物動態パラメータ (表 略) また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を4週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を4週間間隔で投与した際の定常状態における平均血中濃度（以下、「<math>C_{avg,ss}</math>」という。）は、本剤 240 mg を2週間間隔で投与した際の <math>C_{avg,ss}</math> と類似す</p>	6ページ	<p>【用法・用量】 (略) 表2 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p>

	<p>ると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血中濃度（以下、「<math>C_{max,ss}</math>」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の <math>C_{max,ss}</math> と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の <math>C_{max,ss}</math> と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。</p> <p>表 3 本剤の薬物動態パラメータ （表 略）</p>		
7 ページ	<p>① 施設について ①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 （1）厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県ががん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院な</p>	7 ページ	<p>① 施設について ①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 （1）厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県ががん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院な</p>
8 ページ	<p>① 施設について ①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 （1）厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県ががん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院な</p>		

	<p>ど)</p> <p>(2) 特定機能病院</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院 (がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設</p>		<p>ど)</p> <p>(2) 特定機能病院(平成31年4月1日時点:86施設)</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院 (がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設(平成30年7月1日時点:2516施設)</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設(平成30年7月1日時点:1297施設)</p>
9ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用(間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害(心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、腫瘍出血、瘻孔等)に対して、当</p>	8ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用(間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害(腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害(心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、</p>

	<p>該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に關して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>		<p>腫瘍出血、瘻孔等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に關して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>
11 ページ	<p>④ 本剤の臨床試験において、投与開始から1年間は6週間ごと、それ以降は、12週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。</p>	10 ページ	<p>④ 本剤の臨床試験において、投与開始から1年間は6週間ごと、それ以降は、12週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。</p>

悪性胸膜中皮腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	<p>対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する</p>	2 ページ	<p>対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注する</p>
6 ページ	<p>【用法・用量】 本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を4週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を4週間間隔で投与した際の定常状態における平均</p>		<p>(用法・用量 追加)</p>

	<p>血清中濃度（以下、「<math>C_{\text{avg,ss}}</math>」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の <math>C_{\text{avg,ss}}</math> と類似すると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度（以下、「<math>C_{\text{max,ss}}</math>」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の <math>C_{\text{max,ss}}</math> と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の <math>C_{\text{max,ss}}</math> と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。</p> <p>表 2 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p>		
7 ページ	<p>① 施設について ①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病</p>	6 ページ	<p>① 施設について ①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病</p>

	<p>院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）</p> <p>(2) 特定機能病院</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設</p>		<p>院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（令和元年7月1日時点：436施設）</p> <p>(2) 特定機能病院（平成31年4月1日時点：86施設）</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設（平成30年7月1日時点：2516施設）</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成30年7月1日時点：1297施設）</p>
8ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、肺炎、過度の免疫反</p>	7ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症</p>



10 ページ	<p>心、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、瘻孔等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関する条件にあること）、直ちに適切な処置を受けられる体制が整っていること。</p>		<p>候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、瘻孔等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関する条件にあること）、直ちに適切な処置を受けられる体制が整っていること。</p>
9 ページ	<p>④ 本剤の臨床試験において、6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。</p>	9 ページ	<p>④ 本剤の臨床試験において、3 回投与ごと（6 週間ごと）に有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。</p>

高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-high) を有する結腸・直腸癌  
の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所 (新旧対照表)

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	<p>対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。<u>イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240</u></p>	2 ページ	<p>対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する</p>

	<p>mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。 (略) (参考)</p> <p>MSI-Highを有する結腸・直腸癌に関するヤーボイ点滴静注液 50 mg (一般名：イピリムマブ (遺伝子組換え)) の効能又は効果、用法及び用量</p> <p>効能又は効果：がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌</p> <p>用法及び用量：ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として1回1 mg/kg (体重) を3週間間隔で4回点滴静注する。</p>		
4ページ	<p>3. 臨床成績 (略) 【有効性】 海外第II相試験 (CA209142 試験) <sup>(注2)</sup> (本剤単独投与)</p> <p>化学療法歴のある <sup>(注3)</sup> 治癒切除不能な進行・再発の直腸癌患者 74 例を対象に、本剤 3 mg/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</p>	4ページ	<p>3. 臨床成績 (略) 【有効性】 国際共同第II相試験 (CA209142 試験) <sup>(注2)</sup> 化学療法歴のある <sup>(注3)</sup> 治癒切除不能な進行・再発の直腸癌患者 74 例を対象に、本剤 3 mg/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) に基づく治験担当医師</p>

5 ページ	<p>(RECIST ガイドライン 1.1 版) に基づく治験責任医師判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) の結果は、31.1% (95%信頼区間: 20.8~42.9%) であった。</p> <p>(注2) CA209142 試験の複数のコホートのうち、化学治療歴のある MSI-High を有する結腸・直腸癌を対象としたコホートにおける本剤単独投与群及び本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与群の結果について記載。</p> <p>(注3~5 略)</p>		<p>判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) の中間解析の結果は、31.1% (95%信頼区間: 20.8~42.9%) であった。</p> <p>(注2) CA209142 試験の3つのコホートのうち、化学治療歴のある MSI-High を有する結腸・直腸癌を対象としたコホートにおける本剤単独投与群について記載。当該コホートにおいて日本人患者は対象とされなかった。</p> <p>(注3~5 略)</p>
5 ページ	<p>表1 最良総合効果及び奏効率 (CA209142 試験) (RECIST ver. 1.1、有効性解析対象集団、治験責任医師判定、2016年8月10日データカットオフ) (表 略)</p> <p>(本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与)</p> <p>化学療法歴のある<sup>(注3)</sup> 治癒切除不能な進行・再発の dMMR<sup>(注4)</sup> 又は MSI-High (PCR 法)<sup>(注5)</sup> を有する結腸・直腸癌患者 119 例を対象に、本剤 3 mg/kg 及びイピリムマブ (遺伝子組換え) 1 mg/kg を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤 3 mg/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</p> <p>(RECIST ガイドライン 1.1 版) に基づく治験責任医師</p>	5 ページ	<p>表1 最良総合効果及び奏効率 (CA209142 試験) (RECIST ver. 1.1、有効性解析対象集団、治験責任医師判定、2016年8月10日データカットオフ) (表 略)</p>

6 ページ	<p>判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) の結果は、<u>54.6% (95%信頼区間：45.2～63.8%)</u>であった。</p> <p>表 2 <u>最良総合効果及び奏効率 (CA209142 試験) (RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団、治験医師判定、2017年7月6日データカットオフ)</u> (表 略)</p>		
6 ページ	<p><b>【安全性】</b>  <u>海外第 II 相試験 (CA209142 試験)</u>  <u>(本剤単独投与)</u>  有害事象は 71/74 例 (95.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 51/74 例 (68.9%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。</p> <p>表 3 <u>発現率が 5%以上の副作用 (CA209142 試験) (安全性解析対象集団)</u>  (表 略)  (略)</p> <p><u>(本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与)</u>  有害事象は 118/119 例 (99.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 87/119 例 (73.1%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用</p>	5 ページ	<p><b>【安全性】</b>  <u>国際共同第 II 相試験 (CA209142 試験)</u>  有害事象は 71/74 例 (95.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 51/74 例 (68.9%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は表 2のとおりであった。</p> <p>表 2 <u>発現率が 5%以上の副作用 (CA209142 試験) (安全性解析対象集団)</u>  (表 略)  (略)</p>

7 ページ	<p>用は下表のとおりであった。</p> <p>表 4 発現率が 5%以上の副作用 (CA209142 試験) (安全性解析対象集団) (表 略)</p> <p>なお、甲状腺機能障害 24 例 (20.2%)、肝機能障害 23 例 (19.3%)、神経系障害 16 例 (13.4%)、横紋筋融解症/ミオパチー 13 例 (10.9%)、間質性肺疾患 7 例 (5.9%)、腎機能障害 6 例 (5.0%)、副腎機能障害 6 例 (5.0%)、重度の皮膚障害 5 例 (4.2%)、infusion reaction 4 例 (3.4%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 4 例 (3.4%)、下垂体機能障害 3 例 (2.5%)、肝炎 3 例 (2.5%)、心臓障害 1 例 (0.8%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.8%) 及び肺炎 1 例 (0.8%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1 型糖尿病、肝不全、硬化性胆管炎、静脈血栓塞栓症、重篤な血液障害、血球食食症候群、結核、ぶどう膜炎、腫瘍出血、瘰孔は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p>	7 ページ	
8 ページ	<p>【用法・用量】 本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の血中濃度が</p>	7 ページ	<p>【用法・用量】 本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の血中濃度が検</p>

検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。また、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者のデータを含めた母集団薬物動態モデル、腎細胞癌患者のデータに基づき構築された曝露反応モデルを用いた検討を踏まえ、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg とイピリムマブ 1 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で投与した際の安全性に明確な差異は生じないと推測された。

表 5 本剤の薬物動態パラメータ

また、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者のデータを含めた母集団薬物動態モデル、腎細胞癌患者のデータに基づき構築された曝露反応モデルを用いた

検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 5 本剤の薬物動態パラメータ  
(表 略)

検討を踏まえ、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg とイピリムマブ 1 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で投与した際の安全性に明確な差異は生じないと推測された。

(表 略)

さらに、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血中濃度 (以下、「 $C_{av,ss}$ 」という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の  $C_{av,ss}$  と類似すると予測された (下表)。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血中濃度 (以下、「 $C_{max,ss}$ 」という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の  $C_{max,ss}$  と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の  $C_{max,ss}$  と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有

9ページ	<p>効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。</p> <p>表6 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p>		
10ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)</p> <p>(2) 特定機能病院</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設</p>	9ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)(令和元年7月1日時点:436施設)</p> <p>(2) 特定機能病院(平成31年4月1日時点:86施設)</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設(平成30年7月1日時点:2516施設)</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る</p>



	11 ページ		届出を行っている施設(平成30年7月1日 時点:1297施設)
11 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用(間質性肺炎患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心性期外収縮等)、腫瘍出血、徐脈・心室性期外収縮等)に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制を整っていること。</p>	10 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用(間質性肺炎患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害(腎不全・尿管管間質性腎炎を含む)、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心性期外収縮等)、腫瘍出血、徐脈・心室性期外収縮等)に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制を整っていること。</p>
12 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ① 下記の患者において本剤単独投与及び本剤とイピリウムマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性が示されている。 ・ がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な</p>	11 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ① 下記の患者において本剤単独投与の有効性が示されている。 ・ がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な 進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安</p>

	<p>進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌患者</p> <p>なお、MSI-High を有することについては、ニボルマブ (遺伝子組換え) のコンパニオン診断薬 (販売名: MSI 検査キット (FALCO)) を用いて確認すること。</p> <p>② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者</li> <li>術後補助療法</li> <li>イピリムマブ (遺伝子組換え) 以外の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者</li> </ul>		<p>定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌患者</p> <p>なお、MSI-High を有することについては、ニボルマブ (遺伝子組換え) のコンパニオン診断薬 (販売名: MSI 検査キット (FALCO)) を用いて確認すること。</p> <p>② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者</li> <li>術後補助療法</li> <li>他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者</li> </ul>
13 ページ	④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 24 週間は 6 週間ごと、それ以降は、12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。	12 ページ	④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 24 週間は 6 週間ごと、それ以降は、12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2ページ	<p>対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する</p> <p><b>【用法・用量】</b>            本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を4週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を4週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度（以下、「<math>C_{avg,ss}</math>」という。）は、本剤 240 mg を2週間間隔で投与した際の<math>C_{avg,ss}</math>と類似すると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を4週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度（以下、「<math>C_{max,ss}</math>」という。）は、本剤 240 mg を2週間間隔で投与した際の<math>C_{max,ss}</math>と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を2週間間隔で投与）で本剤を投与した際の<math>C_{max,ss}</math>と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数<sup>1</sup>の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）または 240 mg を2週間間隔、若しくは本剤 480</p>	2ページ	<p>対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注する</p> <p>(用法・用量 追加)</p>
7ページ			

	<p>mg を4週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。</p> <p>表2 本剤の薬物動態パラメータ (表略)</p>		
<p>8ページ</p>	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)</p> <p>(2) 特定機能病院</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設</p>	<p>7ページ</p>	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)―(令和元年7月1日時点:436施設)―</p> <p>(2) 特定機能病院(平成31年4月1日時点:86施設)―</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設(平成30年7月1日時点:2516施設)―</p>

9ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺炎患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球食症候群、結核、脾炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、瘰癧等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。			(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成30年7月1日時点：1297施設）
8ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺炎患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球食症候群、結核、脾炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、瘰癧等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。			③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺炎患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球食症候群、結核、脾炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、瘰癧等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
11ページ	④ 本剤の臨床試験において、投与開始から1年間 は6週間ごと、それ以降は、12週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。	10ページ		④ 本剤の臨床試験において、投与開始から1年間 は6週間ごと、それ以降は、12週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。



**参考1**

**目次**

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P13
5. 投与対象となる患者	P15
6. 投与に際して留意すべき事項	P17

**最適使用推進ガイドライン**

**ニボルマブ（遺伝子組換え）**

（販売名：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～非小細胞肺癌～

平成29年2月（令和2年9月改訂）

厚生労働省

## 1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経銷財政運営と改訂の基本方針 2016 (平成 28 年 6 月 2 日閣議決定) においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用する必要がある。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考へ方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、特定非営利活動法人日本肺癌学会及び一般社団法人日本呼吸器学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：オプジーブ点滴静注 240 mg、オプジーブ点滴静注 100 mg、オプジーブ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))

対象となる施設又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

## 2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーブ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」という。) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現プロリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー T 細胞) 及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群) に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている (Cancer 2010; 116: 1757-56)。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロングamma (IFN- $\gamma$ ) によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127-37)。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている。等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。



3. 臨床成績

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌及び非扁平上皮癌）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

（扁平上皮癌）

①国内第II相試験（ONO-4538-05 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なIII B 期/IV期又は再発の扁平上皮癌患者（ECOG Performance Status 0 及び1）35例を対象に、本剤3 mg/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。

②海外第III相試験（CA209017 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 123-35）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なIII B 期/IV期又は再発の扁平上皮癌患者（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3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。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] カ月、ドセタキセル群で6.01 [5.13~7.33] カ月であり、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]）。

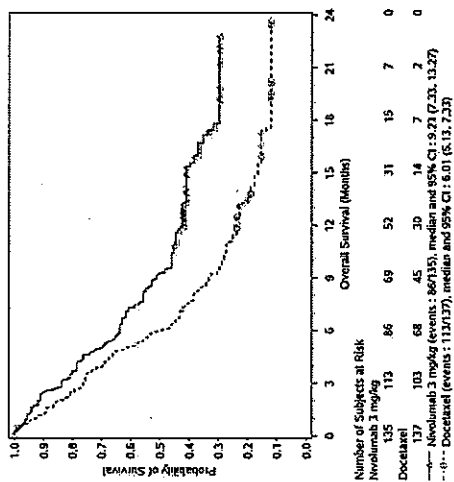


図1 OSの中間解析のKaplan-Meier 曲線（CA209017試験）（無作為化された集団）

（非扁平上皮癌）

①国内第II相試験（ONO-4538-06 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なIII B 期/IV期又は再発の非扁平上皮癌患者（ECOG Performance Status 0 及び1）76例を対象に、本剤3 mg/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。

②海外第III相試験（CA209057 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なIII B 期/IV期又は再発の非扁平上皮癌患者（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3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。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] カ月、ドセタキセル群で9.36 [8.05~10.68] カ月であり、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]）。

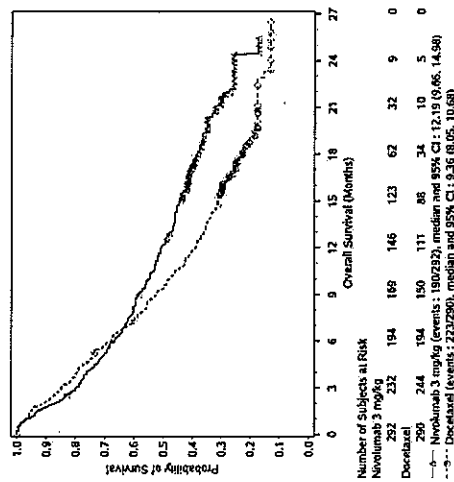


図2 OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（CA209057試験）（無作為化された集団）

【PD-L1発現状況別の有効性及び安全性】

海外第III相試験 (CA209017試験及びCA209057試験) に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (以下、「PD-L1発現率」という。) に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性に関しては、扁平上皮癌では、PD-L1の発現率によらず、ドセタキセル群と比較して本剤群でOSが延長する傾向が認められた。  
 非扁平上皮癌では、PD-L1発現率が1%未満の場合にドセタキセル群とほぼ同様の結果であった (下図)。

なお、扁平上皮癌、非扁平上皮癌ともに、PD-L1の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

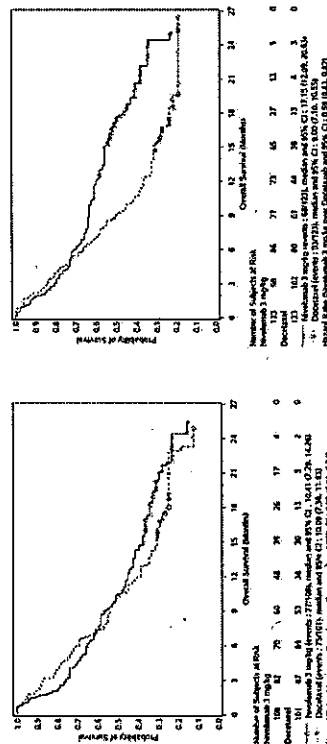


図3 CA209057試験のPD-L1発現率別のOSの中間解析のKaplan-Meier曲線  
 (左図：PD-L1<1%の患者集団、右図：PD-L1≥1%の患者集団)

【安全性】

(扁平上皮癌)

①国内第II相試験 (ONO-4538-05試験)

表1 発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-05試験)

器管別大分類	例数 (%)	
	全Grade	Grade 3-4
基本群 (MedDRA ver.17.1)	24 (68.6)	2 (5.7)
全副作用	24 (68.6)	2 (5.7)
血液およびリンパ系障害	2 (5.7)	0
貧血	2 (5.7)	0
内分泌障害	2 (5.7)	0
自己免疫性甲状腺炎	2 (5.7)	0
腎臓障害	3 (8.6)	0
下痢	2 (5.7)	0
悪心	3 (8.6)	0
一般：全身状態および検査所見の状態	5 (14.3)	0
倦怠感	2 (5.7)	0
末梢性浮腫	5 (14.3)	0
発熱	2 (5.7)	0
免疫系障害	2 (5.7)	0
過敏症	2 (5.7)	0
腫瘍関連	2 (5.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	0
血中クレアチンが正常範囲から増加	2 (5.7)	0
リンパ球数減少	3 (8.6)	2 (5.7)
(注) 以下の発現率		
低アルブミン血症	2 (5.7)	0
食欲不振	5 (14.3)	0
新骨形成および結合組織障害	2 (5.7)	0
関節痛	2 (5.7)	0
神経系障害	2 (5.7)	0
末梢性感覚ニューロパシー	2 (5.7)	0
動悸、胸郭および呼吸器障害	2 (5.7)	0
肺出血	2 (5.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (5.7)	0
皮膚掻痒症	2 (5.7)	0
紅斑	2 (5.7)	0
発疹	5 (14.3)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (5.7)	0

なお、間質性肺炎2例 (5.7%)、大腸炎・重度の下痢2例 (5.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 3例 (8.6%)、肝機能障害2例 (5.7%)、甲状腺機能障害3例 (8.6%)、副腎機能障害1例 (2.9%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 1例 (2.9%) 及び infusion reaction 2例 (5.7%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜炎、皮膚剥離、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、1型糖尿病、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

②海外第III相試験 (CA209017試験) (N Engl J Med 2015; 373: 123-35)

表 2 発現率が5%以上の副作用 (CA209017試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	本剤群 131例
全副作用	76 (58.0)	9 (6.9)	0	
胃腸障害				
下痢	10 (7.6)	0	0	
悪心	12 (9.2)	0	0	
一般、全身障害および投与部位の状態				
無力症	13 (9.9)	0	0	
疲労	21 (16.0)	1 (0.8)	0	
代謝および栄養障害				
食欲減退	14 (10.7)	1 (0.8)	0	
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	7 (5.3)	0	0	

なお、間質性肺炎患者6例(4.6%)、大腸炎・重度の下痢11例(8.4%)、神経障害(ギラン・バレー症候群等)13例(9.9%)、肝機能障害4例(3.1%)、甲狀腺機能障害5例(3.8%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)4例(3.1%)、重症筋無力症1例(0.8%)及びinfusion reaction 1例(0.8%)が認められた。また、重度の皮膚障害(皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、副腎機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、肺炎、脳膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

(非扁平上皮癌)

①国内第II相試験 (ONO-4538-06試験)

表 3 発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-06試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	本剤群 76例
全副作用	64 (84.2)	16 (21.1)	0	
内分泌障害				
甲狀腺機能低下症	7 (9.2)	0	0	
胃腸障害				
便秘	5 (6.6)	0	0	
下痢	4 (5.3)	0	0	
悪心	8 (10.5)	0	0	
口内炎	4 (5.3)	0	0	
嘔吐	4 (5.3)	0	0	
一般、全身障害および投与部位の状態				
疲労	9 (11.8)	1 (1.3)	0	
倦怠感	11 (14.5)	0	0	
発熱	11 (14.5)	0	0	
リンパ球数減少	6 (7.9)	2 (2.6)	0	

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	本剤群 76例
代謝および栄養障害				
低ナトリウム血症	4 (5.3)	2 (2.6)	0	
食欲減退	11 (14.5)	1 (1.3)	0	
神経系障害				
中枢性めまい	4 (5.3)	1 (1.3)	0	
平衡感覚障害				
同質性筋疾患	4 (5.3)	2 (2.6)	0	
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	6 (7.9)	1 (1.3)	0	
発疹	11 (14.5)	0	0	
斑状丘疹状皮疹	4 (5.3)	0	0	

なお、間質性肺炎患者4例(5.3%)、大腸炎・重度の下痢5例(6.6%)、神経障害(ギラン・バレー症候群等)10例(13.2%)、肝機能障害5例(6.6%)、甲狀腺機能障害10例(13.2%)、副腎機能障害1例(1.3%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)4例(5.3%)及びinfusion reaction 3例(3.9%)が認められた。また、重度の皮膚障害(皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、1型糖尿病、肺炎、重症筋無力症、脳膜炎、脳膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

②海外第III相試験 (CA209057試験) (N Engl J Med 2015; 373: 1627-39)

表 4 発現率が5%以上の副作用 (CA209057試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	本剤群 287例
全副作用	199 (69.3)	30 (10.5)	0	
内分泌障害				
甲狀腺機能低下症	19 (6.6)	0	0	
胃腸障害				
下痢	22 (7.7)	2 (0.7)	0	
悪心	34 (11.8)	2 (0.7)	0	
嘔吐	15 (5.2)	0	0	
一般、全身障害および投与部位の状態				
無力症	29 (10.1)	1 (0.3)	0	
疲労	46 (16.0)	3 (1.0)	0	
代謝および栄養障害				
食欲減退	30 (10.5)	0	0	
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	16 (5.6)	0	0	
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	24 (8.4)	0	0	
発疹	27 (9.4)	1 (0.3)	0	

なお、間質性肺炎患 10 例 (3.5%)、大腸炎・重度の下痢 22 例 (7.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 26 例 (9.1%)、肝機能障害 15 例 (5.2%)、甲状腺機能障害 27 例 (9.4%)、腎機能障害 (尿管管間質性腎炎等) 7 例 (2.4%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.3%) 及び infusion reaction 8 例 (2.8%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、肺炎、重症筋無力症、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査個異帯を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において安全性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 5 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> 94 (µg/mL)	C <sub>avg</sub> 94 (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>avg</sub> (µg/mL)	C <sub>avg</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 108)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)

中央値 (5%点, 95%点)、Q2W: 2週間間隔、C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度、C<sub>max</sub>94: 初回投与後 14 日目における最低血清中濃度、C<sub>avg</sub>94: 初回投与後 14 日までの平均血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における最高血清中濃度、C<sub>avg</sub>: 定常状態における最低血清中濃度、C<sub>avg</sub>: 定常状態における平均血清中濃度

また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度 (以下、「C<sub>avg</sub>」という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度 (以下、「C<sub>max</sub>」という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>max</sub> と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において安全性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の C<sub>max</sub> と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表6 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	33.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (86.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値 (5%点, 95%点)、Q2W：2週間隔、Q4W：4週間隔、C<sub>max</sub>：初回投与後の最高血清中濃度、C<sub>min</sub>：初回投与後28日目における最低血清中濃度、C<sub>avg</sub>：初回投与後28日目までの平均血清中濃度、C<sub>min</sub>：定常状態における最低血清中濃度、C<sub>avg</sub>：定常状態における平均血清中濃度、C<sub>min</sub>：定常状態における最低血清中濃度、C<sub>avg</sub>：定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要のため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用すべきである。

- ① 施設について
  - ①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに移当する施設であること。
    - (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
    - (2) 特定機能病院
    - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
    - (4) 外来化学療法室を設け、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
    - (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 肺癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれか）に該当する医師が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。</li> </ul>

② 院内の医薬品情報管理体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

- ③ 副作用への対応について
- ③-1 施設体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じた入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

- ③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

- ③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮性胆管炎、甲狀腺脈血拴塞症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、穿孔等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して）指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

- 5. 投与対象となる患者
- 【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。

- ・ プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なIII B 期/IV期又は再発の扁平上皮癌患者
  - ・ プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なIII B 期/IV期又は再発の非扁平上皮癌患者
- なお、非扁平上皮癌でEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子陽性患者においては、原則としてEGFRチロキシンキナーゼ阻害剤又はALKチロキシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者。

② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されており、本剤の投与対象とならない。

- ・ 化学療法未治療の患者
- ・ 術後補助療法
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

③ 肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）において、ECOG Performance Status 0～1（注）で75歳以上、又はECOG Performance Status 2（注）の患者では、第3世代抗癌剤（ドセタキセル等）の単剤投与が推奨されており、プラチナ製剤の使用推奨度は低いと使用されないケースがある。この場合、プラチナ製剤の前治療がなくとも第3世代抗癌剤単剤での治療歴を有する患者においては、本剤の投与を考慮できる。

④ 本剤は海外第III相試験において、扁平上皮癌及び非扁平上皮癌のいずれの患者においてもドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、非扁平上皮癌の患者では、PD-L1発現率により有効性の傾向が異なることが示唆される結果が得られていることから、非扁平上皮癌の患者においてはPD-L1発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断を行うことが望ましい。

(注) ECOGのPerformance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。業務前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や軽度の作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことはしかできない。日中の50%以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

- PD-L1 発現率が 1%未満であることが確認された非扁平上皮癌患者においては、原則、ドセタキセル等の本剤以外の抗悪性腫瘍剤の投与を優先する。<sup>(注2)</sup>
  - ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) のノンパニオン診断薬 (販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」) により PD-L1 発現率を確認した非扁平上皮癌の患者であった、本剤の診断薬 (販売名: PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」) による再検査が困難な場合には、以下の文献等を参考に本剤の投与の可否を検討できる。
- 文献等)
- Andreas H Scheel et al. : Mod Pathol. 2016; 29: 1165-72
  - Fred R. Hirsch et al. : J Thorac. Oncol. 2016; 10: 1016j.jtho.2016.11.2228
  - Marianne J. Ratcliffe et al. : Poster presented at the American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2016; New Orleans, LA, USA; April 16-20, 2016

#### 【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
  - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
  - 間質性肺炎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及び活動性の放射線肺炎や感染性肺炎等の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
  - 臓器移植歴 (造血幹細胞移植を含む) のある患者
  - 結核の感染又は既往を有する患者
  - ECOG Performance Status 3-4 <sup>(注1)</sup> の患者

<sup>(注2)</sup> ただし、他の抗悪性腫瘍剤の投与について、禁忌、慎重投与に該当することの他、臨床問題となる副作用の発現のおそれがある等、医学薬学上不適当と判断された患者 (別紙参照) についてはその限りではない。

#### 6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 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。
- ③ 非扁平上皮癌においては、PD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否を判断することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。
- ④ 主な副作用のマネジメントについて
  - 間質性肺炎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。
  - 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等、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。
  - 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎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内分泌機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定) を実施すること。
  - 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を有する医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
  - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
  - 1 型糖尿病 (劇症 1 型糖尿病を含む) 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、口渇、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 本剤の臨床試験において、投与開始から 9 週目、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的な画像検査で効果の確認を行うこと。

(注2) 別紙

禁忌、慎重投与、臨床的問題となる副作用の参考事例

<トセタキセルが禁忌となる患者>

- 重篤な骨髄抑制のある患者
- 感染症を合併している患者
- 発熱を有し感染症の疑われる患者
- 使用薬剤に過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある患者

<トセタキセルが慎重投与となる患者>

- 骨髄抑制のある患者
- 間質性肺炎又は筋線維症のある患者
- 肝障害のある患者
- 腎障害のある患者
- 浮腫のある患者
- 妊娠する可能性のある患者

<トセタキセルの重大な副作用>

- 骨髄抑制
- ショック症状、アナフィラキシー
- 黄疸、肝不全、肝機能障害
- 急性腎不全
- 間質性肺炎、筋線維症
- 心不全
- 播種性血管内凝固症候群 (DIC)
- 腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎
- イレウス
- 急性呼吸促迫症候群
- 急性肺炎
- 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、多形紅斑
- 心タンポナーデ、肺水腫、浮腫・体液貯留
- 心筋梗塞、静脈血栓症
- 感染症
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)
- 重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall 現象



参考 2

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P20
5. 投与対象となる患者	P22
6. 投与に際して留意すべき事項	P24

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーブ点滴静注 20 mg、オプジーブ点滴静注 100 mg、オプジーブ点滴静注 240 mg）

～悪性黒色腫～

平成 29 年 2 月（令和 2 年 9 月改訂）

厚生労働省

## 1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月22日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の思慮を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考案方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医学会及び公益社団法人日本皮膚科学会の協力ののもと作成した。

対象となる医薬品：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))

対象となる効果又は効果：悪性黒色腫

対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 か月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

(参考)

悪性黒色腫に関するヤーボイ点滴静注液 50 mg (一般名：イピリムマブ (遺伝子組換え)) の効果又は効果、用法及び用量

効果又は効果：根治切除不能な悪性黒色腫

用法及び用量：通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として 1回 3 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用すること。

## 2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、点滴静注 100 mg 及び点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」という。) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー T 細胞) 及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群) に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている (Cancer 2010; 116: 1757-66)。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロングamma (IFN-γ) によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127-37)。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている。等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで特異的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

### 3. 臨床成績

悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

#### 【有効性】

##### ①国内第II相試験 (ONO-4538-02 試験)

ダカルバジン (以下、「DTIC」という。) 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 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 35 例を対象に、本剤 2 mg/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。

##### ②国内第II相試験 (ONO-4538-08 試験)

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 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 24 例を対象に、本剤 3 mg/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。

##### ③海外第III相試験 (CA209066 試験)<sup>1)</sup>

v-mf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1 (以下、「BRAF」という。) 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 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 418 例 (本剤群 210 例、DTIC 群 208 例) を対象に、DTIC を対照として本剤 3 mg/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 (以下、「OS」という。)(中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群は NE\* [NE~NE] カ月、DTIC 群で 10.84 [9.33~12.09] カ月であり、本剤は DTIC 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]、2014 年 6 月 24 日 データカットオフ)。

\*: 推定不能 (以下、同様)

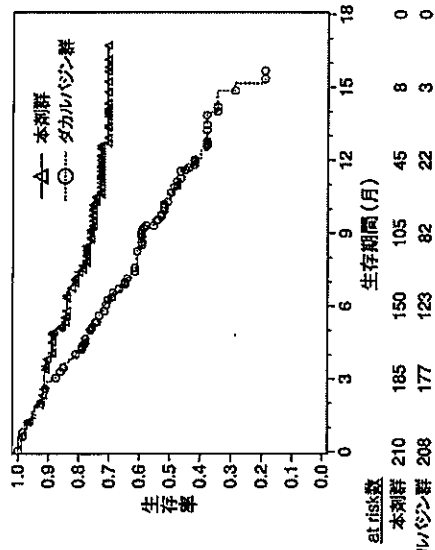


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209066 試験)

##### ④海外第III相試験 (CA209037 試験)<sup>2)</sup>

イピリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「イピリムマブ」という。) 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 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 405 例 (本剤群 272 例、化学療法 (DTIC 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 3 mg/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) について本剤が投与された最初の 120 例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で 31.7% (95%信頼区間: 23.5~40.8%)、2014 年 3 月 10 日 データカットオフ) 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 OS (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、本剤群で 15.47 [12.39~NE] カ月、化学療法群で 13.67 [11.50~NE] カ月であり、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]、2014 年 11 月 12 日 データカットオフ)。

⑤国内第II相試験 (ONO-4538-17 試験)

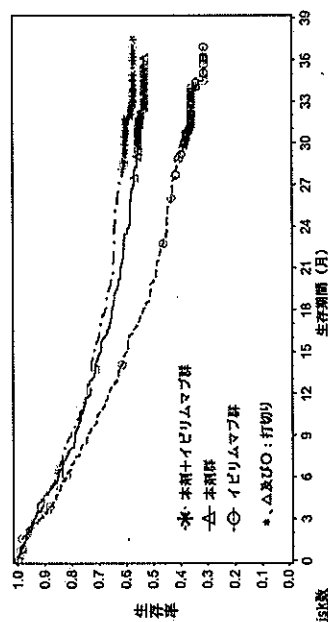
化学療法未治療の根治切除不能なIII期/IV期の悪性黒色腫患者 (ECOG Performance Status 0 及び1) 30 例を対象に、本剤とイピリムマブを併用 (以下、「本剤+イピリムマブ」という。) 投与した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版) に基づく中央判定による CR 又は PR) は 33.3% (95%信頼区間: 17.3~52.8%) であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8% であった。

\*: 本剤 1mg/kg (体重) とイピリムマブ 3mg/kg (体重) を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 3mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブは本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

⑥海外第III相試験 (CA209067 試験)

化学療法未治療の根治切除不能なIII期/IV期の悪性黒色腫患者 (ECOG Performance Status 0 及び1) 945 例 (本剤+イピリムマブ群 314 例、本剤群 316 例、イピリムマブ群 315 例) を対象に、イピリムマブ投与を対照として本剤+イピリムマブ投与及び本剤投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である OS (中央値 [95%信頼区間]) の最終解析結果は、本剤+イピリムマブ群で NE [NE~NE] カ月、本剤群で NE [29.08~NE] カ月、イピリムマブ群で 19.98 [17.08~24.61] カ月であり、本剤+イピリムマブ投与及び本剤投与はイピリムマブ投与に対し統計学的に有意な延長を示した (本剤+イピリムマブ投与: ハザード比 0.55 [98%信頼区間: 0.42~0.72],  $p<0.0001$  [層別 log-rank 検定]、本剤投与: ハザード比 0.63 [98%信頼区間: 0.48~0.81],  $p<0.0001$  [層別 log-rank 検定]、2016 年 8 月 1 日データカットオフ)。

\*: 本剤 1mg/kg (体重) とイピリムマブ 3mg/kg (体重) を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 3mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブは本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。



ALIS 数	生存期間 (月)
本剤+イピリムマブ群	314 292 265 247 226 221 209 200 198 192 170 49 7 0
本剤群	316 292 295 244 230 213 201 191 181 175 157 55 3 0
イピリムマブ群	315 285 254 228 205 182 164 149 136 129 104 34 4 0

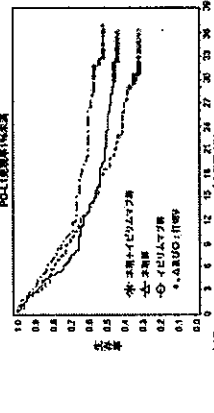
図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209067 試験)

なお、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に本剤+イピリムマブ投与について検討した海外第 I 相試験 (CA209004 試験) のコホート 8 における奏効率 (modified WHO 基準) に基づく CR 又は PR) は、化学療法未治療患者で 46.4% (13/28 例、95%信頼区間: 27.5~66.1%)、化学療法既治療患者で 38.5% (5/13 例、95%信頼区間: 13.9~68.4%) であった。

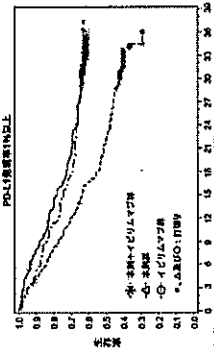
(PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性)

海外第III相試験 (CA209067 試験) に組み入れられた患者のデータに基づき、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (以下、「PD-L1 発現率」という。) 別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性に関して、PD-L1 発現率が 1%未満 (PD-L1 < 1%) の患者集団と比較して 1%以上 (PD-L1 ≥ 1%) の患者集団でイピリムマブの上乗せ効果が低い傾向が示唆された (下図)。なお、本剤+イピリムマブ群の安全性プロファイルは PD-L1 < 1% の患者集団と PD-L1 ≥ 1% の患者集団で同様であった。



ALIS 数	生存期間 (月)
本剤+イピリムマブ群	123 115 102 81 62 43 20 18 4 0
本剤群	117 103 89 76 73 66 52 50 50 19 2 0
イピリムマブ群	113 100 87 79 71 61 57 50 44 33 10 1 0



ALIS 数	生存期間 (月)
本剤+イピリムマブ群	150 144 132 127 118 102 100 96 85 27 3 0
本剤群	171 163 150 140 129 121 122 117 113 100 36 1 0
イピリムマブ群	164 154 148 138 128 115 102 90 83 77 74 64 21 2 0

図 3 CA209067 試験の PD-L1 発現率別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (左図: PD-L1 < 1% の患者集団、右図: PD-L1 ≥ 1% の患者集団)

④国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238試験)

完全切除後のⅢb/c期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 906例 (日本人患者 28例)を含む。本剤群 453例、イピリムマブ (減圧子超換え) 群 453例を対象に、イピリムマブを対照として本剤 3 mg/kg を 2週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無再発生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で NE [NE~NE] カ月、イピリムマブ群で NE [16.56~NE] カ月であり、本剤はイピリムマブに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.65 [97.56%信頼区間: 0.51~0.83]、 $p < 0.0001$  [層別 log-rank 検定]、2017年6月12日データカットオフ)。

\*: AUCC (American Joint Committee on Cancer) 病期分類 (第7版) に基づく評価。

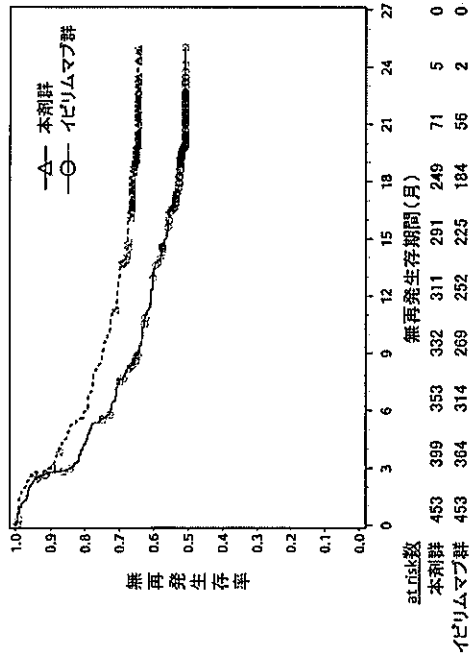


図4 無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-21/CA209238試験)

【安全性】

①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 30/35例 (85.7%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表1 発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-02 試験)

器別大分類	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3-4
基本病	33例	0
(MedDRA/J ver:16.0)		
全副作用	30 (85.7)	9 (25.7)
内分泌異常	5 (14.3)	0
中央神経系低下症		
下痢	4 (11.4)	1 (2.9)
悪心	2 (5.7)	1 (2.9)
口内炎	2 (5.7)	0
一肢、全身腫脹及び発身部位の状態		
発疹	5 (14.3)	0
発熱	2 (5.7)	0
3 (8.6)	0	0
肝臓系異常		
肝臓検査	2 (5.7)	2 (5.7)
血液検査		
ALT 増加	4 (11.4)	1 (2.9)
AST 増加	5 (14.3)	2 (5.7)
血中アルブミン減少	2 (5.7)	0
血中CK増加	5 (14.3)	3 (8.6)
血中クレアチニン増加	2 (5.7)	0
血中プロトロン増加	2 (5.7)	0
血中LDH増加	5 (14.3)	1 (2.9)
血中TSH減少	3 (8.6)	0
血中TSH増加	7 (20.0)	0
CRP増加	5 (14.3)	1 (2.9)
好酸球増加	4 (11.4)	0
γ-GTP増加	4 (11.4)	4 (11.4)
尿中プロテイン尿性	2 (5.7)	0
ヘモグロビン減少	3 (8.6)	1 (2.9)
リンパ球減少	5 (14.3)	1 (2.9)
好中球減少	2 (5.7)	1 (2.9)
腫瘍抑制低下	2 (5.7)	0
血小板減少	2 (5.7)	0
赤血球減少	2 (5.7)	1 (2.9)
白血球減少	6 (17.1)	1 (2.9)
遊離T3増加	2 (5.7)	0
遊離T3減少	2 (5.7)	0
遊離T4減少	8 (22.9)	0
遊離T4増加	6 (17.1)	0
遊離T4減少	2 (5.7)	0
遊離T4増加	3 (8.6)	0
血中ALP増加	5 (14.3)	1 (2.9)
抗甲狀腺抗体陽性	3 (8.6)	0
抗甲状腺抗体陽性	2 (5.7)	0
抗核抗体増加	2 (5.7)	0
サージアクトプロテイン増加	4 (11.4)	0
血中CK減少	2 (5.7)	0
筋骨系異常及び総合腫脹異常	2 (5.7)	0
筋力低下	2 (5.7)	0
時差障害	2 (5.7)	0
末梢性ニューロパシー	2 (5.7)	0

器別大分類 基本群 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
皮膚および皮下組織障害	35例		
白班	6 (17.1)	0	0
そう痒症	11 (31.4)	0	0
発疹	2 (5.7)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (5.7)	0	0
脂腫性皮膚炎	2 (5.7)	0	0
皮膚色素減少	4 (11.4)	0	0

なお、間質性肺炎疾患1例(2.9%)、大腸炎・重度の下痢1例(2.9%)、神経障害4例(11.4%)、肝機能障害5例(14.3%)、腎機能障害2例(5.7%)、甲状腺機能障害8例(22.9%)、副腎障害1例(2.9%)、重度の皮膚障害1例(2.9%)及びぶどう膜炎1例(2.9%)が認められた。また、下垂体機能障害、infusion reaction、1型糖尿病、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

②国内第II相試験 (ONO-4538-08 試験)

有害事象は22/24例(91.7%)に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は18/24例(75.0%)に認められた。発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表2 発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-08 試験)

器別大分類 基本群 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	18 (75.0)	2 (8.3)	0
内分泌障害	6 (25.0)	0	0
甲状腺機能低下症	2 (8.3)	0	0
発熱	4 (16.7)	0	0
体重減少	2 (8.3)	0	0
全身倦怠	2 (8.3)	0	0
頭痛	2 (8.3)	0	0
頭痛	5 (20.8)	0	0
そう痒症	5 (20.8)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (8.3)	0	0

なお、大腸炎・重度の下痢2例(8.3%)、肝機能障害1例(4.2%)、下垂体機能障害1例(4.2%)及び甲状腺機能障害7例(29.2%)が認められた。また、間質性肺炎疾患、神経障害(ギラン・バレー症候群等)、腎機能障害(尿管間質性腎炎等)、副腎障害、

infusion reaction、1型糖尿病、重度の皮膚障害(皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

③海外第III相試験 (CA209066 試験) 1)

有害事象は本剤群 19/206例(9.2%)、DTIC群 19/205例(9.3%)に認められ、治療薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 15/206例(7.3%)、DTIC群 15/205例(7.3%)に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表3 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (CA209066 試験)

器別大分類 基本群 (MedDRA/J ver.17.0)	本剤群 206例			DTIC群 205例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	153 (74.3)	24 (11.7)	0	155 (75.6)	36 (17.6)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	23 (11.2)	9 (4.4)	0
好中球減少症	0	0	0	21 (10.2)	10 (4.9)	0
血小板減少症	22 (10.7)	0	0	25 (12.2)	0	0
貧血	33 (16.0)	2 (1.0)	0	32 (15.6)	1 (0.5)	0
下痢	34 (16.5)	0	0	85 (41.5)	0	0
悪心	13 (6.3)	1 (0.5)	0	43 (21.0)	1 (0.5)	0
嘔吐	21 (10.2)	0	0	25 (12.2)	1 (0.5)	0
無力症	41 (19.9)	0	0	30 (14.6)	2 (1.0)	0
発熱	15 (7.3)	0	0	10 (4.9)	1 (0.5)	0
【代謝および栄養障害】	11 (5.3)	0	0	19 (9.3)	0	0
低血糖	12 (5.8)	0	0	3 (1.5)	0	0
低血糖症(中等度以上)	9 (4.4)	0	0	14 (6.8)	0	0
【皮膚および皮下組織障害】	13 (6.3)	0	0	4 (2.0)	0	0
紅斑	3 (1.5)	0	0	11 (5.4)	0	0
光線過敏性反応	35 (17.0)	1 (0.5)	0	11 (5.4)	0	0
そう痒症	31 (15.0)	0	0	6 (2.9)	0	0
発疹	22 (10.7)	0	0	1 (0.5)	0	0

なお、本剤群において間質性肺炎疾患3例(1.5%)、大腸炎・重度の下痢6例(2.9%)、神経障害(ギラン・バレー症候群等)28例(13.6%)、肝機能障害7例(3.4%)、腎機能障害4例(1.9%)、下垂体機能障害4例(1.9%)、甲状腺機能障害13例(6.3%)、infusion reaction 15例(7.3%)、1型糖尿病1例(0.5%)、重度の皮膚障害3例(1.5%)及びぶどう膜炎1例(0.5%)が認められた。また、副腎障害、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

④海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験) 2)

有害事象は本剤群 265/268 例 (98.9%)、化学療法群 98/102 例 (96.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 199/268 例 (74.3%)、化学療法群 85/102 例 (83.3%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 4 イブサレカムの群で発現率が 5%以上の副作用 (CA209037 試験)

副作用大分類 基本症	本剤群 268 例				化学療法群 102 例			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5		
全副作用	199 (74.3)	33 (12.3)	0	85 (83.3)	35 (34.3)	0		
血液およびリンパ系障害								
貧血	18 (6.7)	3 (1.1)	0	24 (23.5)	5 (4.9)	0		
白血球減少症	1 (0.4)	0	0	8 (7.8)	2 (2.0)	0		
好中球減少症	0	0	0	20 (19.6)	16 (15.7)	0		
血小板減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	12 (11.8)	6 (5.9)	0		
内分泌障害								
甲狀腺機能低下症	18 (6.7)	0	0	0	0	0		
腎臓障害								
便秘	11 (4.1)	0	0	15 (14.7)	1 (1.0)	0		
下痢	42 (15.7)	1 (0.4)	0	16 (15.7)	2 (2.0)	0		
悪心	33 (12.3)	0	0	39 (38.2)	2 (2.0)	0		
嘔吐	12 (4.5)	1 (0.4)	0	21 (20.6)	3 (2.9)	0		
一般・全身障害および検査所見の異常								
無力症	14 (5.2)	0	0	7 (6.9)	0	0		
疲労	32 (10.6)	3 (1.1)	0	41 (40.2)	4 (3.9)	0		
熱感、甲狀腺および仮置合併症								
発熱	4 (1.5)	1 (0.4)	0	9 (8.8)	0	0		
腫瘍検査								
ALT 増加	14 (5.2)	3 (1.1)	0	1 (1.0)	0	0		
AST 増加	15 (5.6)	2 (0.7)	0	2 (2.0)	0	0		
好中球減少	0	0	0	7 (6.9)	3 (2.9)	0		
血小板減少	1 (0.4)	0	0	8 (7.8)	3 (2.9)	0		
白血球減少	3 (1.1)	0	0	8 (7.8)	2 (2.0)	0		
代謝および栄養障害								
食欲不振	18 (6.7)	0	0	17 (16.7)	0	0		
新骨格系および結合組織障害								
関節痛	15 (5.6)	0	0	13 (12.7)	1 (1.0)	0		
筋肉痛	11 (4.1)	0	0	8 (7.8)	0	0		
神経系障害								
末梢性ニューロパシー	1 (0.4)	0	0	10 (9.8)	1 (1.0)	0		
顔面神経麻痺	3 (1.1)	0	0	10 (9.8)	0	0		
呼吸器								
呼吸困難	13 (4.9)	0	0	8 (7.8)	0	0		
皮膚障害								
脱毛症	2 (0.7)	0	0	28 (27.5)	0	0		
その他	51 (19.0)	0	0	2 (2.0)	0	0		
発疹	34 (12.7)	1 (0.4)	0	5 (4.9)	0	0		
斑状丘疹状皮疹	16 (6.0)	0	0	2 (2.0)	0	0		
尋常性白斑	24 (9.0)	0	0	0	0	0		

なお、本剤群において間質性肺炎 8 例 (3.0%)、大腸炎・重度の下痢 4 例 (1.5%)、神経障害 33 例 (12.3%)、肝機能障害 22 例 (8.2%)、腎機能障害 (尿管管間質性腎炎等) 5 例 (1.9%)、甲狀腺機能障害 23 例 (8.6%)、副腎障害 1 例 (0.4%)、infusion reaction

10 例 (3.7%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.4%)、肺炎 2 例 (0.7%) 及びぶどう膜炎 3 例 (1.1%) が認められた。また、下垂体機能障害、1 型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、肺炎、肝炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

⑤国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も全例 (100%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 5 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-17 試験)

副作用大分類 基本症	例数 (%)	
	全 Grade 30 (100)	Grade 3-4 23 (76.7)
全副作用	30 (100)	23 (76.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	2 (6.7)	0
内分泌障害		
甲狀腺機能低下症	2 (6.7)	0
甲狀腺機能低下症	7 (23.3)	0
下垂体炎	2 (6.7)	0
腎臓障害		
便秘	5 (16.7)	1 (3.3)
下痢	16 (53.3)	1 (3.3)
消化器痛	2 (6.7)	0
悪心	4 (13.3)	0
口内炎	3 (10.0)	0
嘔吐	6 (20.0)	1 (3.3)
一般・全身障害および検査所見の異常		
疲労	5 (16.7)	0
倦怠感	7 (23.3)	1 (3.3)
末梢性麻痺	2 (6.7)	0
発熱	12 (40.0)	1 (3.3)
肝臓系障害		
肝機能異常	7 (23.3)	4 (13.3)
胆石	2 (6.7)	0
胆嚢炎	11 (36.7)	3 (10.0)
アミラーゼ増加	5 (16.7)	1 (3.3)
AST 増加	11 (36.7)	2 (6.7)
γ-GTP 増加	5 (16.7)	3 (10.0)
リパーゼ増加	12 (40.0)	7 (23.3)
体重減少	2 (6.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (13.3)	0
代謝および栄養障害		
高カリウム血症	2 (6.7)	0
低アルブミン血症	2 (6.7)	1 (3.3)
低ナトリウム血症	5 (16.7)	4 (13.3)
食欲不振	8 (26.7)	1 (3.3)
筋骨系系および結合組織障害		
関節痛	5 (16.7)	0
神経系障害		
末梢性麻痺	2 (6.7)	0
頭痛	5 (16.7)	1 (3.3)
野戦盲、黄斑上及び網膜障害		
野戦盲	2 (6.7)	0
網膜血管障害	2 (6.7)	0





⑦国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238試験)  
 有害事象は本剤群438/452例 (96.9%)、イピリムマブ群446/453例 (98.5%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は本剤群385/452例 (85.2%)、イピリムマブ群434/453例 (95.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表7 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-21/CA209238試験)

副作用大分類 基本群 (MedDRA/J ver.20.0)	本剤群 452例		イピリムマブ群 453例	
	全例 385 (85.2)	Grade 3-4 65 (14.4)	全例 434 (95.8)	Grade 3-4 208 (45.9)
全副作用	385 (85.2)	65 (14.4)	434 (95.8)	208 (45.9)
副作用発現および結合組織障害	57 (12.6)	1 (0.2)	49 (10.8)	2 (0.4)
関節痛	35 (7.7)	1 (0.2)	19 (4.2)	1 (0.2)
胃腸障害	110 (24.3)	7 (1.5)	208 (45.9)	43 (9.5)
下痢	68 (15.0)	1 (0.2)	91 (20.1)	0
悪心	29 (6.4)	0	46 (10.2)	1 (0.2)
腹痛	12 (2.7)	1 (0.2)	44 (9.7)	2 (0.4)
嘔吐	24 (5.3)	0	14 (3.1)	0
口内乾燥	9 (2.0)	3 (0.7)	45 (9.9)	34 (7.5)
大腸炎	57 (12.6)	1 (0.2)	53 (11.7)	4 (0.9)
無力症	156 (34.5)	2 (0.4)	149 (32.9)	4 (0.9)
疲労	7 (1.5)	0	54 (11.9)	2 (0.4)
臨床検査	30 (6.6)	19 (4.2)	26 (5.7)	16 (3.5)
リバーゼ増加	28 (6.2)	5 (1.1)	66 (14.6)	26 (5.7)
ALT増加	25 (5.5)	2 (0.4)	60 (13.2)	19 (4.2)
AST増加	25 (5.5)	9 (2.0)	14 (3.1)	5 (1.1)
γ-GT増加	18 (4.0)	0	39 (8.6)	1 (0.2)
乳酸の上昇	44 (9.7)	1 (0.2)	79 (17.4)	7 (1.5)
腎臓	24 (5.3)	0	30 (6.6)	9 (2.0)
肌酐上昇	105 (23.2)	0	152 (33.6)	5 (1.1)
血清	90 (19.9)	5 (1.1)	133 (29.4)	14 (3.1)
中性白血球減少	15 (3.3)	2 (0.4)	24 (5.3)	0
血小板減少	49 (10.8)	1 (0.2)	31 (6.8)	2 (0.4)
甲狀腺機能低下症	36 (8.0)	1 (0.2)	18 (4.0)	1 (0.2)
甲狀腺腫大症	7 (1.5)	2 (0.4)	48 (10.6)	11 (2.4)
下垂体炎				

なお、本剤群において間質性肺炎11例 (2.4%)、横紋筋融解症/ミオパチー48例 (10.6%)、肝機能障害40例 (8.8%)、甲状腺機能障害91例 (20.1%)、神経障害83例 (18.4%)、腎機能障害6例 (1.3%)、副腎機能障害6例 (1.3%)、下垂体機能障害8例 (1.8%)、infusion reaction11例 (2.4%)、大腸炎・重度の下痢21例 (4.6%)、重度の皮膚障害5例 (1.1%)、I型糖尿病1例 (0.2%)、肺炎3例 (0.7%)、ぶどう膜炎2例 (0.4%)、肝炎3例 (0.7%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、

免疫性血小板減少性紫斑病、肺炎・髄膜炎、静脈血栓塞栓症及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

- 1) Robert C. et al. : N.Engl.J.Med., 372 : 320, 2015 (CA209066試験)
- 2) Weber J.S. et al. : Lancet Oncol., 16 : 375, 2015 (CA209037試験)

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。また、悪性黒色腫患者におけるデータに基づき、本剤 1 mg/kg 又は 80 mg とイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で投与した際の曝露量と安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 8 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	396 (331, 532)	217 (184, 313)

中央値 (5%点, 95%点)、Q2W: 2週間間隔、C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度、C<sub>max</sub>: 初回投与後14日目における最低血清中濃度、C<sub>max</sub>: 初回投与後14日目までの平均血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における最高血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における最低血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における平均血清中濃度

また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度 (以下、「C<sub>avg,ss</sub>」という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>avg,ss</sub> と類似すると予測された (下表)。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度 (以下、「C<sub>max,ss</sub>」という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>max,ss</sub> と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の C<sub>max,ss</sub> と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 9 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)
10 mg/kg Q2W	195 (146, 222)	95.6 (86.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)

中央値 (5%点, 95%点)、Q2W: 2週間間隔、Q4W: 4週間間隔、C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度、C<sub>max</sub>: 初回投与後28日目における最低血清中濃度、C<sub>max</sub>: 初回投与後28日目までの平均血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における最高血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における最低血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する場合には、承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要のため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

- ① 施設について
- ①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。
  - (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
  - (2) 特定機能病院
  - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
  - (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
  - (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設
- ①-2 悪性黒色腫の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。</li> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。</li> </ul>
---

② 院内の医薬品情報管理体制について  
 医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用の対応について

- ③-1 副作用発現時の対応体制に関する要件  
 間質性肺炎患者等の重篤な副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。
- ③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件  
 がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。
- ③-3 副作用の診断や対応に関して  
 副作用（間質性肺炎患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球食血症候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胚胎毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、穿孔等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。
- 化学療法未治療及び既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
    - 完全切除後のⅢb/c期/Ⅳ期<sup>(註1)</sup>の悪性黒色腫患者における術後補助療法  
なお、BRAF遺伝子変異を有する患者においては、BRAF阻害剤による治療も考慮すること。
  - 本剤ナナイビリムマブ投与は化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209067試験) において、対照とされたナイビリムマブ投与に対して有効性が検証されている。ただし、本剤ナナイビリムマブ投与と本剤単独投与を比較した探索的な検討においては、PD-L1発現状況によりナイビリムマブの上乗せ効果が異なる傾向が示唆される結果が得られている (7p参照)。そのため、根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とナイビリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1発現率\*を確認することが望ましい。PD-L1発現率が1%以上であることが確認された患者においては、原則、本剤単独投与を優先する。なお、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (CA209004試験) のコホート8において、化学療法未治療患者と化学療法既治療患者との間で本剤ナナイビリムマブ投与の有効性に明確な差異は認められていない。

\*本剤の診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」が承認されている。

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
- 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性を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の所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
  - 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者
  - 結核の感染又は既往を有する患者
  - ECOG Performance Status 3-4<sup>(註2)</sup>の患者

(註2) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。疾病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座った作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りの回りのことはすべて可能なが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りの回りのことはできない。日中の50%以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

(註1) AJCC (American Joint Committee on Cancer) 病期分類 (第7版) に基づく評価

6. 投与に際して留意すべき事項
- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
  - ② 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。
  - ③ 根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とイビリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1 発現率も確認することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤とイビリムマブとの併用の適否を適切に判断した上で投与すること。
  - ④ 主な副作用のマネージメントについて
    - ・ 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。
    - ・ 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等、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。
    - ・ 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎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内分泌機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定) を実施すること。
    - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
    - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
    - ・ 1 型糖尿病 (劇症 1 型糖尿病を含む) があらわれ、糖尿性ケトアシドーシスに至ることがあるため、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 根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から 3 カ月以内、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。
- ⑥ 完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用の際には、本剤の臨床試験において、12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤の臨床中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は 12 カ月までとすること。



参考3

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P9
5. 投与対象となる患者	P11
6. 投与に際して留意すべき事項	P12

## 最適使用推進ガイドライン

### ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーブ点静注 20 mg、オプジーブ点静注 100 mg、オプジーブ点静注 240 mg）

～頭頸部癌～

平成29年3月（令和2年9月改訂）

厚生労働省

## 1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用する必要がある。これが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考査方法及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、一般社団法人日本耳鼻咽喉科学会及び公益社団法人日本口腔外科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジー

ボ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：再発又は転移を有する頭頸部癌

対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

## 2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」という。) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現プリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー (NK) 細胞) 及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群) に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている (Cancer 2010; 116: 1757-66)。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ (IFN- $\gamma$ ) によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127-37)。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている。等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで特異的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、頭頸部癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、発現した事案に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。



3. 臨床成績

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第III相試験 (ONO-4538-11/CA209141試験)

プラチナ製剤を含む化学療法\*終了後から6カ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の同所療法\*の適応とならないIII期/IV期の頭頸部扁平上皮癌\*患者361例(日本人患者27例を含む)。本剤群240例、対照群121例)を対象に、治療担当医師が選択した治療(メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ)を対照として本剤3 mg/kgを2週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(以下、「OS」という。)(中央値 [95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で7.49 [5.49~9.10] カ月、対照群で5.06 [4.04~6.05] カ月であり、本剤は治療担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.70 [97.73%信頼区間: 0.51~0.96]、 $p=0.0101$  [層別log-rank検定])。

\*1: 根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

\*2: 対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

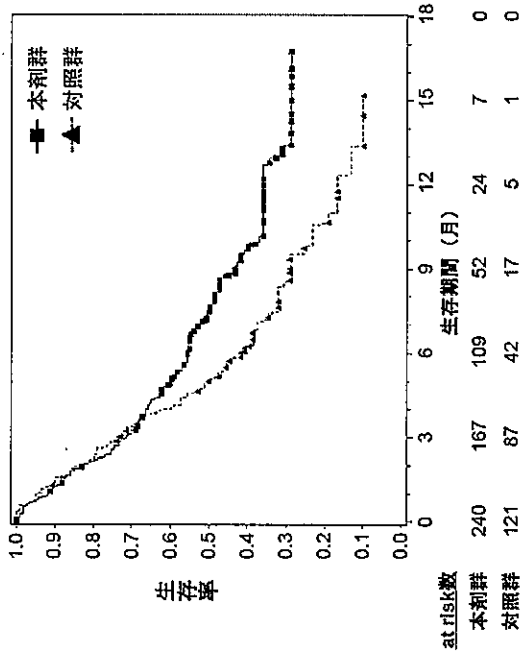
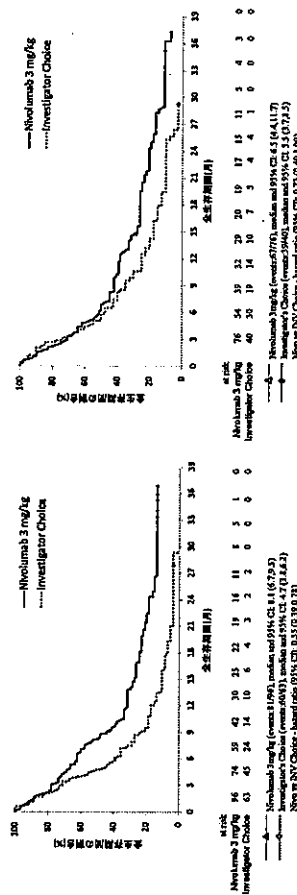


図1 OSのKaplan-Meier曲線 (ONO-4538-11/CA209141試験)

(PD-L1発現状況別の有効性及び安全性)

国際共同第III相試験 (ONO-4538-11/CA209141試験) に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(以下、「PD-L1発現率」という。)に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性に関して、PD-L1発現率が1%未満の場合に対照群とほぼ同様の結果であった(下图)。



ONO-4538-11/CA209141試験のPD-L1発現率別のOSの中間解析後2年フォローアップデータのKaplan-Meier曲線

(左図: PD-L1 $\geq$ 1%の患者集団、右図: PD-L1<1%の患者集団)

【安全性】

国際共同第III相試験 (ONO-4538-11/CA209141試験)

有奇事象は本剤群229/236例 (97.0%) 及び対照群109/111例 (98.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有奇事象は本剤群139/236例 (58.9%)、対照群66/111例 (77.5%) に認められた。発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表1 発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-11/CA209141試験) (安全性解析対象集団)

器官別水分類 基本語 (MedDRA)Ver.18.1)	本剤群 236例					対照群 111例						
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用	139 (58.9)	31 (13.1)	1 (0.4)	86 (77.5)	39 (35.1)	1 (0.9)						
血液およびリンパ系障害												
貧血	12 (5.1)	3 (1.3)	0	18 (16.2)	5 (4.5)	0						
好中球減少症	0	0	0	9 (8.1)	8 (7.2)	0						
腎臓障害												
下痢	16 (6.8)	0	0	15 (13.5)	2 (1.8)	0						
悪心	20 (8.5)	0	0	23 (20.7)	1 (0.9)	0						
口内炎	5 (2.1)	1 (0.4)	0	10 (9.0)	3 (2.7)	0						
嘔吐	8 (3.4)	0	0	8 (7.2)	0	0						
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	10 (4.2)	1 (0.4)	0	16 (14.4)	2 (1.8)	0						
疲労	33 (14.0)	5 (2.1)	0	19 (17.1)	3 (2.7)	0						
粘膜炎	3 (1.3)	0	0	14 (12.6)	2 (1.8)	0						
臨床検査												
体重減少	4 (1.7)	0	0	6 (5.4)	0	0						
代謝および栄養障害												
食欲減退	17 (7.2)	0	0	8 (7.2)	0	0						
神経系障害												
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	0	0	7 (6.3)	0	0						
皮膚および皮下組織障害												
脱毛症	0	0	0	14 (12.6)	3 (2.7)	0						
皮膚乾燥	7 (3.0)	0	0	10 (9.0)	0	0						
七つ瘡症	17 (7.2)	0	0	0	0	0						
斑疹	18 (7.6)	0	0	5 (4.5)	1 (0.9)	0						

なお、間質性肺炎患者 7 例 (3.0%)、横紋筋融解症/ミオパチー 5 例 (2.1%)、肝機能障害 5 例 (2.1%)、甲状腺機能障害 17 例 (7.2%)、神経障害 7 例 (3.0%)、腎機能障害 1 例 (0.4%)、副腎障害 1 例 (0.4%)、下垂体機能障害 2 例 (0.8%)、静脈血栓症 1 例 (0.4%) 及び infusion reaction 3 例 (1.3%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、大腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、ぶどう膜炎及び重度の皮膚障害は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用してシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたもの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の経路におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表2 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	113 (75.0, 171)	24.3 (17.1, 33.9)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 105)	23.5 (15.2, 34.6)	159 (102, 254)	34.1 (25.1, 47.8)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	398 (290, 514)	90.8 (79.0, 114)	217 (184, 313)	278 (237, 386)

中央値 (5%点, 95%点)、Q2W: 2週間間隔、C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度、C<sub>max</sub>: 初回投与後14日目における最低血清中濃度、C<sub>avg</sub>: 初回投与後14日までの平均血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における最高血清中濃度、C<sub>min</sub>: 定常状態における最低血清中濃度、C<sub>avg</sub>: 定常状態における平均血清中濃度

また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用してシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度 (以下、[C<sub>avg</sub>] という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の定常状態と類似すると予測された (下表)。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度 (以下、「C<sub>max</sub>」 という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>max</sub> と比較して高値を示すと予測されたもの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の C<sub>max</sub> と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の経路におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> 23 (µg/mL)	C <sub>max</sub> 24 (µg/mL)	C <sub>max</sub> 25 (µg/mL)	C <sub>max</sub> 26 (µg/mL)	C <sub>max</sub> 27 (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (79.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	93.6 (66.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値 (5%点, 95%点), Q2W: 2週間間隔, Q4W: 4週間間隔, C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度、  
C<sub>max</sub>23: 初回投与後28日目における最低血清中濃度、C<sub>max</sub>24: 初回投与後28日目までの平均血清中濃度、  
C<sub>max</sub>25: 定常状態における最高血清中濃度、C<sub>max</sub>26: 定常状態における最低血清中濃度、C<sub>max</sub>27: 定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要のため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用すべきである。

- ① 施設について
  - ①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。
    - (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
    - (2) 特定機能病院
    - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
    - (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
    - (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 頭頸部癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師又は歯科医師（下表のいずれかに該当する医師又は歯科医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の耳鼻咽喉科領域の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を含む頭頸部悪性腫瘍診療の臨床研修を行っていること。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 医師免許又は歯科医師免許取得後の初期研修を修了した後に、5年以上の口腔外科の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を含む口腔外科のがん治療の臨床研修を行っていること。 なお、本剤による治療においては副作用等の全身的管理を要するため、患者の治療に当たる歯科医師は上の表のいずれかに示す条件を満たす医師（頭頸部癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師）との緊密な連携のもとに診療すること。</li> </ul>

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師又は歯科医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺炎患者等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用 (間質性肺炎) に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、膵炎、重度の皮膚障害、静脈血栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球食食症候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害 (心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、腫瘍出血、瘻孔等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① プラチナ製剤を含む化学療法のある患者において本剤の有効性が示されている。
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されており、本剤の投与対象とならない。

- ・ プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者
- ・ 術後補助療法
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者
- ③ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験において、全体集団において対照群に対して有効性が検証されているが、PD-L1 発現率により有効性の傾向が異なることが示唆される結果が得られていることから、PD-L1 発現率\*も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1 発現率が 1%未満であることが確認された患者においては、本剤以外の治療選択度も考慮する。

\* 本剤の診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (ダコ) が承認されている。

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
  - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
  - ・ 間質性肺炎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及び活動性の放射線肺炎や感染性肺炎等の病変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
  - ・ 臓器移植歴 (造血幹細胞移植を含む) のある患者
  - ・ 結核の感染又は既往を有する患者
  - ・ ECOG Performance Status 3-4 (註1) の患者

(註1) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。寝病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りの回りのことはすべて可能なが作業はできない。日中の 50% 以上はベッドか椅子で過ごす。
3	限られた自分の身の回りの回りのことはできない。日中の 50% 以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項
- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
  - ② 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。
  - ③ PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。
  - ④ 主な副作用のマネジメントについて
    - ・ 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。
    - ・ 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等、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。
    - ・ 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎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内分泌機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定) を実施すること。
    - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
    - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
    - ・ 1 型糖尿病 (劇症 1 型糖尿病を含む) 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ため、口渇、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 本剤の臨床試験において、投与開始から 9 週目、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。



## 参考4

### 目次

- |                  |     |
|------------------|-----|
| 1. はじめに          | P2  |
| 2. 本剤の特徴、作用機序    | P3  |
| 3. 臨床成績          | P4  |
| 4. 施設について        | P13 |
| 5. 投与対象となる患者     | P15 |
| 6. 投与に際して留意すべき事項 | P17 |

## 最適使用推進ガイドライン

### ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーブ点滴静注 20 mg、オプジーブ点滴静注 100 mg、オプジーブ点滴静注 240 mg）

～腎細胞癌～

平成29年4月（令和2年9月改訂）

厚生労働省

## 1. はじめに

医薬品の有効性、安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016(平成 28 年 6 月 2 日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の思慮を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考案方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医学会及び一般社団法人日本泌尿器科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

(参考)

腎細胞癌に関するヤールポイント点滴静注液 50 mg (一般名：イピリムマブ (遺伝子組換え)) の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

用法及び用量：ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として 1 回 1 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。

## 2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))、以下、「本剤」という。) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現プリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー-T 細胞) 及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群) に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を抑制している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている (Cancer 2010; 116: 1757-66)。

また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンガン (IFN- $\gamma$ ) によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127-37)。

さらに、PD-L1 を抑制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている。等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、腎細胞癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。



3. 臨床成績

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①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 3 mg/kg を 2 週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 (以下、「OS」という。)(中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で 25.00 [21.75~NE] カ月、エベロリムス群で 19.55 [17.64~23.06] カ月であり、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]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ)。

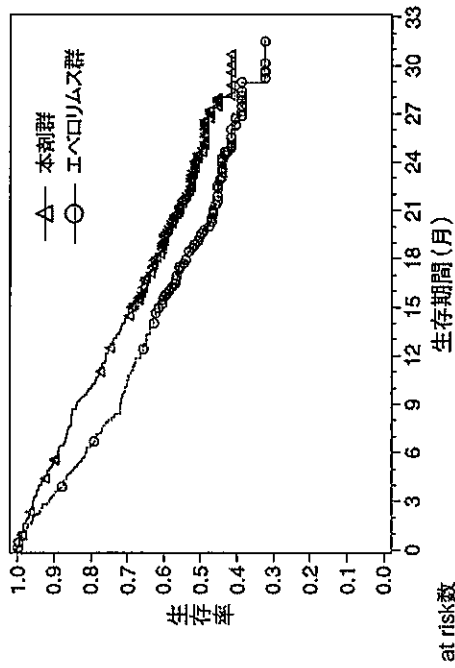


図 1 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-03/CA209025 試験)

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 OS (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で 27.37 [23.62~NE] カ月、エベロリムス群で NE [NE~NE] カ月であった (ハザード比 1.50 [95%信頼区間: 0.49~4.54])。

\*: 推定不能 (以下、同様)

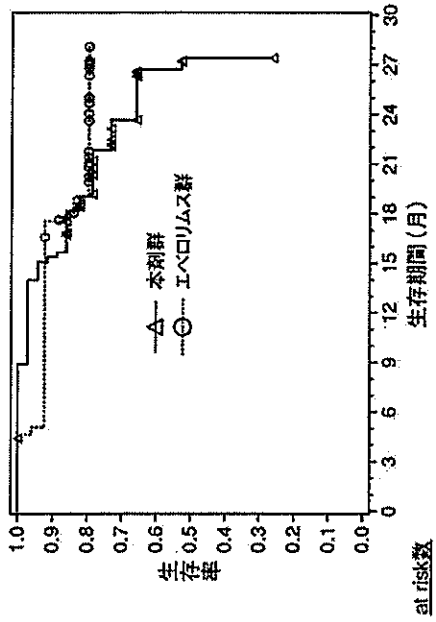
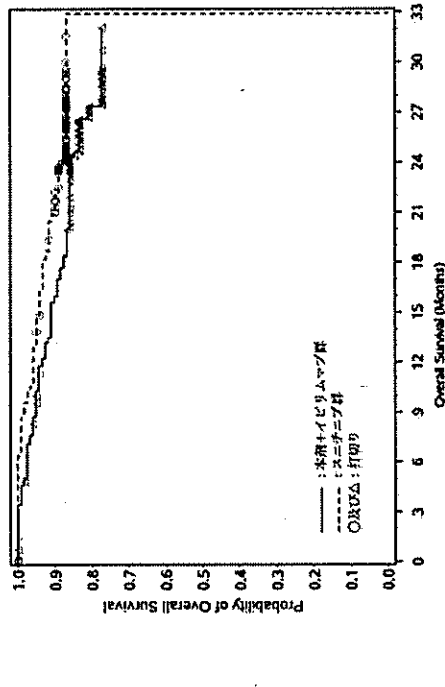


図 2 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-03/CA209025 試験)

なお、国際共同第III相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験) において、IMDC リスク分類が Favorable リスクの患者は主要評価項目の解析対象集団とされなかった。当該試験に組み入れられた Favorable リスクの患者のデータに基づき、探索的に解析を行った結果、本剤+イピリムマブ群と比較してスニチニブ群で良好な結果が得られている (下図)。



スニチニブ群	124	119	117	114	110	109	104	84	32	3	0	
本剤+イピリムマブ群	125	124	120	116	111	106	104	98	78	27	2	0

図4 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ONO-4538-16/CA209214 試験)  
解析対象集団: Favorable リスク患者

②国際共同第III相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験)  
化学療法未治療<sup>1)</sup>の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者1,096例 (日本人患者72例を含む。イピリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (以下、「本剤+イピリムマブ」という。))<sup>2)</sup>群550例、スニチニブ群546例を対象に、スニチニブを対照として本剤+イピリムマブの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である International Metastatic RCC Database Consortium (以下、「IMDC」という。)) リスク分類<sup>3)</sup>の Intermediate 及び Poor リスクの患者 (本剤+イピリムマブ群425例、スニチニブ群422例) におけるOS (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤+イピリムマブ群でNE [28.16~NE] カ月、スニチニブ群で25.95 [22.08~NE] カ月であり、本剤+イピリムマブ群はスニチニブ群に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.63 [99.8%信頼区間: 0.44~0.89]、 $p < 0.0001$  [個別 log-rank 検定]、2017年8月7日データカットオフ)。

- \*1: 腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない患者。ただし、以下の場合は当該治療歴に含まない、完全切除可能な腎細胞癌に対して1種類の術前又は術後補助療法 [ただし、血管内皮増殖因子 (以下、「VEGF」という。)) 又は VEGF 受容体を標的とした薬剤を除く] が施行され、かつ術前又は術後補助療法の最終投与から6か月以上経過後に再発した場合
- \*2: 本剤 3 mg/kg (体重) とイピリムマブ 1 mg/kg (体重) を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤 3 mg/kg (体重) を2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブは本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。
- \*3: 以下の①~③のうちいずれにも該当しない場合には Favorable リスク、1又は2項目を満たす場合には Intermediate リスク、3項目以上を満たす場合には Poor リスクとされた。
- ①腎細胞癌と診断されてから本試験の無作為割付けまで1年未満、②Karnofsky一般状態80%未満、③ヘモグロビン値が基準値下限未満、④補正後のカルシウム値が 10 mg/dl を超える、⑤肝中球数が基準値上限を超える、⑥血小板数が基準値上限を超える

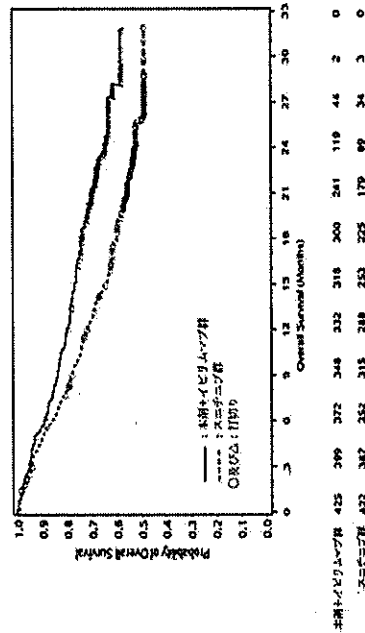


図3 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ONO-4538-16/CA209214 試験)  
解析対象集団: Intermediate 及び Poor リスク患者

【安全性】

①国際共同第III相試験 (ONO-4538-03/CA209025試験)  
有害事象は本剤群 397/406例 (97.8%)、エベロリムス群 386/397例 (97.2%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 319/406例 (78.6%)、エベロリムス群 349/397例 (87.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表1 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-03/CA209025試験)

器官別大分類 基本症 (MedDRAJ ver.18.0)	本剤群 406例				エベロリムス群 397例				
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	319 (78.6)	76 (18.7)	0	349 (87.9)	145 (36.5)	2 (0.5)	319 (79.8)	76 (19.1)	2 (0.5)
血液系およびリンパ系障害	31 (7.9)	7 (1.7)	0	34 (8.4)	31 (7.8)	0	31 (7.8)	7 (1.8)	0
内分泌障害	24 (6.0)	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	0
中枢神経系障害	24 (6.0)	1 (0.2)	0	21 (5.2)	0	0	21 (5.2)	0	0
免疫系	50 (12.3)	5 (1.2)	0	84 (21.2)	5 (1.3)	0	84 (21.2)	5 (1.3)	0
心臓	57 (14.0)	1 (0.2)	0	66 (16.6)	3 (0.8)	0	66 (16.6)	3 (0.8)	0
口内炎	8 (2.0)	0	0	117 (29.5)	17 (4.3)	0	117 (29.5)	17 (4.3)	0
嘔吐	24 (6.0)	0	0	36 (9.1)	1 (0.3)	0	36 (9.1)	1 (0.3)	0
二重・全身障害および投与部位の状態	18 (4.4)	1 (0.2)	0	33 (8.3)	7 (1.8)	0	33 (8.3)	7 (1.8)	0
無力症	134 (33.0)	10 (2.5)	0	134 (33.8)	11 (2.8)	0	134 (33.8)	11 (2.8)	0
衰弱	11 (2.7)	0	0	75 (18.9)	12 (3.0)	0	75 (18.9)	12 (3.0)	0
結核の発症	17 (4.2)	0	0	56 (14.1)	2 (0.5)	0	56 (14.1)	2 (0.5)	0
末梢性浮腫	34 (8.4)	0	0	37 (9.3)	2 (0.5)	0	37 (9.3)	2 (0.5)	0
悪寒	1 (0.2)	1 (0.2)	0	24 (6.0)	1 (0.3)	0	24 (6.0)	1 (0.3)	0
血中コレステロール増加	27 (6.7)	1 (0.2)	0	33 (8.3)	0	0	33 (8.3)	0	0
血中アラブミン増加	19 (4.7)	1 (0.2)	0	29 (7.3)	1 (0.3)	0	29 (7.3)	1 (0.3)	0
体温減少	2 (0.5)	0	0	29 (7.3)	0	0	29 (7.3)	0	0
高コレステロール血症	9 (2.2)	5 (1.2)	0	46 (11.6)	15 (3.8)	0	46 (11.6)	15 (3.8)	0
高血糖	5 (1.2)	0	0	64 (16.1)	20 (5.0)	0	64 (16.1)	20 (5.0)	0
高トリグリセリド血症	48 (11.8)	2 (0.5)	0	82 (20.7)	4 (1.0)	0	82 (20.7)	4 (1.0)	0
全容体減	27 (6.7)	1 (0.2)	0	14 (3.5)	0	0	14 (3.5)	0	0
四肢痛	23 (5.7)	0	0	5 (1.3)	0	0	5 (1.3)	0	0
神経系障害	11 (2.7)	0	0	31 (7.8)	0	0	31 (7.8)	0	0
異常異常	24 (5.9)	0	0	19 (4.8)	1 (0.3)	0	19 (4.8)	1 (0.3)	0
頭痛	36 (8.9)	0	0	77 (19.4)	0	0	77 (19.4)	0	0
呼吸器・胸郭および縦隔障害	30 (7.4)	3 (0.7)	0	51 (12.8)	2 (0.5)	0	51 (12.8)	2 (0.5)	0
呼吸困難	3 (0.7)	0	0	41 (10.3)	0	0	41 (10.3)	0	0
鼻出血	16 (4.0)	6 (1.5)	0	35 (8.8)	11 (2.8)	0	35 (8.8)	11 (2.8)	0
咳嗽	12 (3.0)	0	0	20 (5.0)	0	0	20 (5.0)	0	0
皮膚病	26 (6.4)	0	0	33 (8.3)	0	0	33 (8.3)	0	0
皮膚乾燥	4 (1.0)	0	0	22 (5.5)	0	0	22 (5.5)	0	0
手寒・足底発赤知覚不全症候群	57 (14.0)	0	0	39 (9.8)	0	0	39 (9.8)	0	0
そう痒症	41 (10.1)	2 (0.5)	0	79 (19.9)	3 (0.8)	0	79 (19.9)	3 (0.8)	0
発疹	12 (3.0)	0	0	20 (5.0)	0	0	20 (5.0)	0	0
皮膚紅腫	26 (6.4)	0	0	33 (8.3)	0	0	33 (8.3)	0	0
皮膚乾燥	4 (1.0)	0	0	22 (5.5)	0	0	22 (5.5)	0	0
手足・足底発赤知覚不全症候群	57 (14.0)	0	0	39 (9.8)	0	0	39 (9.8)	0	0
そう痒症	41 (10.1)	2 (0.5)	0	79 (19.9)	3 (0.8)	0	79 (19.9)	3 (0.8)	0
発疹	12 (3.0)	0	0	20 (5.0)	0	0	20 (5.0)	0	0

なお、間質性肺炎19例 (4.7%)、筋炎1例 (0.2%)、横紋筋融解症/ミオパチー5-

例 (13.8%)、大腸炎・重度の下痢10例 (2.5%)、1型糖尿病1例 (0.2%)、肝機能障害は46例 (11.3%)、肝炎1例 (0.2%)、甲状腺機能障害34例 (8.4%)、神経障害55例 (13.5%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 28例 (6.9%)、副腎機能障害6例 (1.5%)、infusion reaction 21例 (5.2%)、重度の皮膚障害4例 (1.0%)、下垂体機能障害2例 (0.5%)、肺炎1例 (0.2%)、及びぶどう膜炎1例 (0.2%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎及び静脈血栓症は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

②国際共同第III相試験 (ONO-4538-16/CA209214試験)

有害事象は本剤群 544/547例 (99.5%)、スニチニブ群 532/535例 (99.4%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 509/547例 (93.1%)、スニチニブ群 521/535例 (97.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表2 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-16/CA209214試験)

器官別大分類 基本症 (MedDRAJ ver.20.0)	本剤群 547例			スニチニブ群 535例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	509 (93.1)	250 (45.7)	0	521 (97.4)	333 (62.0)	2 (0.4)
血液系およびリンパ系障害	34 (6.2)	2 (0.4)	0	83 (15.5)	24 (4.5)	0
貧血	1 (0.2)	0	0	30 (5.6)	3 (0.6)	0
白血球減少症	3 (0.5)	1 (0.2)	0	69 (12.9)	32 (6.0)	0
血小板減少症	2 (0.4)	0	0	95 (17.8)	25 (4.7)	0
内分泌障害	28 (5.1)	11 (2.0)	0	0	0	0
副腎機能不全	59 (10.8)	2 (0.4)	0	12 (2.2)	0	0
甲状腺機能低下症	85 (15.5)	2 (0.4)	0	134 (25.0)	1 (0.2)	0
腎臓障害	38 (6.9)	2 (0.4)	0	38 (7.1)	1 (0.2)	0
腰痛	9 (1.6)	0	0	30 (5.6)	0	0
便秘	35 (6.4)	0	0	39 (7.3)	0	0
下痢	145 (26.5)	21 (3.8)	0	278 (52.0)	28 (5.2)	0
口内乾燥	31 (5.7)	0	0	32 (6.0)	0	0
消化不良	15 (2.7)	0	0	96 (17.9)	0	0
嘔吐	3 (0.5)	0	0	27 (5.0)	0	0
腹痛	6 (1.1)	1 (0.2)	0	55 (10.3)	0	0
胃食道逆流性疾患	109 (19.9)	8 (1.5)	0	202 (37.8)	6 (1.1)	0
嘔心	23 (4.2)	0	0	149 (27.9)	14 (2.6)	0
嘔吐	59 (10.8)	4 (0.7)	0	110 (20.6)	10 (1.9)	0
二重・全身障害および投与部位の状態	72 (13.2)	8 (1.5)	0	91 (17.0)	12 (2.2)	0
無力症	202 (36.9)	23 (4.2)	0	264 (49.5)	49 (9.2)	0
衰弱	13 (2.4)	0	0	132 (24.6)	14 (2.6)	0
結核の発症	25 (4.6)	1 (0.2)	0	29 (5.4)	0	0
末梢性浮腫	79 (14.4)	2 (0.4)	0	33 (6.2)	1 (0.2)	0
熱寒	64 (11.0)	27 (4.9)	0	50 (9.3)	8 (1.5)	0
ALT増加	71 (13.0)	31 (5.7)	0	41 (7.7)	17 (3.2)	0
AST増加	58 (10.6)	19 (3.5)	0	40 (7.5)	7 (1.3)	0
血中クレアチニン増加	35 (6.4)	1 (0.2)	0	35 (6.5)	2 (0.4)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	11 (2.0)	0	0	30 (5.6)	0	0

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。また、腎細胞癌患者におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg 又は 240 mg とイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で投与した際の曝露量と安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で安全性に明確な差異はないと予測された。

表 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (23.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)

中央値 (5%点, 95%点)、Q2W: 2週間間隔、C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度、C<sub>max</sub>: 初回投与後14日目における最低血清中濃度、C<sub>max</sub>: 初回投与後14日までの平均血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における最高血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における平均血清中濃度

また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度 (以下、「C<sub>avg</sub>」) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>avg</sub> と類似すると予測された (下表)。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度 (以下、「C<sub>max</sub>」) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>max</sub> と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の C<sub>max</sub> と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

器官別大分類 基本群 (N=10,200)	本剤+イピリムマブ群					スニチニブ群				
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	Grade 5
リバー・胆道	90 (16.5)	36 (10.2)	0	38 (10.8)	35 (6.5)	0	53 (9.9)	31 (6.5)	0	0
肝中葉減少	3 (0.5)	1 (0.2)	0	40 (7.5)	23 (4.3)	0	40 (7.5)	23 (4.3)	0	0
右小葉減少	4 (0.7)	1 (0.2)	0	73 (13.6)	36 (6.7)	0	73 (13.6)	36 (6.7)	0	0
左小葉減少	18 (3.3)	0	0	28 (5.2)	0	0	28 (5.2)	0	0	0
胆道減少	6 (1.1)	0	0	40 (7.5)	11 (2.1)	0	40 (7.5)	11 (2.1)	0	0
代償性肝臓病	28 (5.1)	8 (1.5)	0	10 (1.9)	0	0	10 (1.9)	0	0	0
高血圧	75 (13.7)	7 (1.3)	0	133 (24.9)	5 (0.9)	0	133 (24.9)	5 (0.9)	0	0
貧血	76 (13.9)	5 (0.9)	0	39 (7.3)	0	0	39 (7.3)	0	0	0
延髄腫	49 (9.0)	3 (0.5)	0	26 (4.9)	0	0	26 (4.9)	0	0	0
四肢麻痺	17 (3.1)	1 (0.2)	0	36 (6.7)	1 (0.2)	0	36 (6.7)	1 (0.2)	0	0
特異的麻痺	31 (5.7)	0	0	179 (33.5)	1 (0.2)	0	179 (33.5)	1 (0.2)	0	0
呼吸困難	53 (9.7)	4 (0.7)	0	65 (12.1)	1 (0.2)	0	65 (12.1)	1 (0.2)	0	0
咳嗽	45 (8.2)	0	0	31 (5.8)	0	0	31 (5.8)	0	0	0
鼻出血	31 (5.7)	1 (0.2)	0	33 (6.2)	2 (0.4)	0	33 (6.2)	2 (0.4)	0	0
鼻出血	0	0	0	55 (10.3)	3 (0.6)	0	55 (10.3)	3 (0.6)	0	0
腸閉塞	32 (5.9)	6 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚赤腫	40 (7.5)	0	0	46 (8.6)	0	0	46 (8.6)	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	29 (5.4)	0	0	29 (5.4)	0	0	0
手足・足趾発赤知覚不全症候群	5 (0.9)	0	0	23 (4.3)	49 (9.2)	0	23 (4.3)	49 (9.2)	0	0
そう痒症	154 (28.2)	3 (0.5)	0	49 (9.2)	0	0	49 (9.2)	0	0	0
斑疹	118 (21.6)	8 (1.5)	0	67 (12.5)	0	0	67 (12.5)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	50 (9.1)	8 (1.5)	0	22 (4.1)	1 (0.2)	0	22 (4.1)	1 (0.2)	0	0
皮膚発赤	2 (0.4)	0	0	27 (5.0)	0	0	27 (5.0)	0	0	0
黄変皮膚	0	0	0	43 (8.0)	0	0	43 (8.0)	0	0	0
高血圧	12 (2.2)	4 (0.7)	0	216 (40.4)	83 (15.9)	0	216 (40.4)	83 (15.9)	0	0

なお、本剤+イピリムマブ群において、神経障害 136 例 (24.9%)、肝機能障害 98 例 (17.9%)、甲狀腺機能障害 147 例 (26.9%)、腎機能障害 46 例 (8.4%)、間質性肺炎 35 例 (6.4%)、大腸炎・重度の下痢 36 例 (6.6%)、重度の皮膚障害 20 例 (3.7%)、下垂体機能障害 24 例 (4.4%)、副腎機能障害 32 例 (5.9%)、1 型糖尿病 5 例 (0.9%)、肺炎 7 例 (1.3%)、重症筋無力症 1 例 (0.2%)、肺炎・髄膜炎 2 例 (0.4%)、infusion reaction 22 例 (4.0%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.4%)、心筋炎 1 例 (0.2%)、筋炎 2 例 (0.4%)、横紋筋融解症/ミオパチー 102 例 (18.6%)、肝炎 7 例 (1.3%) 及び静脈血栓塞栓症 2 例 (0.4%) が認められた。また、免疫性血小板減少性紫斑病及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

表4 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 45.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	51.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (66.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値 (5%点, 95%点)。Q2W: 2週間間隔、Q4W: 4週間間隔、C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度、C<sub>max</sub>: 初回投与後28日目における最低血清中濃度、C<sub>max</sub>: 初回投与後28日目までの平均血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における最高血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における最低血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

化学療法既治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に使用する場合には、承認条件として使用成績調査(全例調査)が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画(RMP)に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なたため、以下の①~③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

- ①-1 下記の(1)~(5)のいずれかに該当する施設であること。
  - (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)
  - (2) 特定機能病院
  - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)
  - (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
  - (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 腎細胞癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分に知識と経験を持つ医師(下表のいずれかに該当する医師)が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っており、うち、2年以上は、腎細胞癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。</li> </ul>

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺炎患者等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺炎患者に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球食食症候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、肺出血、瘰癧等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。

- ・ 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根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（本剤単独投与）

- ・ 化学療法未治療のIMDCリスク分類がIntermediate又はPoorリスク<sup>(注1)</sup>の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（イビリムマブとの併用投与）

② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- ・ 化学療法未治療患者及び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単独投与。
- ・ 術後補助療法。

(注1) 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）において、以下の①-③のいずれにも該当しない場合には Favourable リスク、1 又は 2 項目を満たす場合には Intermediate リスク、3 項目以上を満たす場合には Poor リスクとされた。（6 ページ参照）

- ① 腎細胞癌と診断されてから本試験の無作為割付けまで 1 年未満
- ② Kamohisity 一般状態 80%未満
- ③ ヘモグロビン値が基準値下限未満
- ④ 補正後のカルシウム値が 10 mg/dl を超える
- ⑤ 好中球数が基準値上限を超え
- ⑥ 血小板数が基準値上限を超え

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
  - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
  - ・ 間質性肺炎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及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の胸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
  - ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
  - ・ 結核の感染又は既往を有する患者
  - ・ Karnofsky Performance Status 70%未満 (16) の患者

- 6. 投与に際して留意すべき事項
  - ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
  - ② 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。
  - ③ 主な副作用のマネジメントについて
    - ・ 間質性肺炎疾患があらわれないこと、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。
    - ・ 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等、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。
    - ・ 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎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に定期的に内分泌機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定) を実施すること。
    - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
    - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
    - ・ 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）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、口渇、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。
    - ④ 本剤の臨床試験において、化学療法既治療患者における単剤投与では投与開始から 1 年間は 8 週間ごと、化学療法未治療患者におけるイビリムマブ併用投与では投与開始から 1 年間は 6 週間ごと（初回は 12 週間後）に有効性の評価を行っていることを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の腫縮を行うこと。

(16) Karnofsky Performance Status (KPS)

Score	定義
100	正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。
90	軽い臨床症状はあるが、正常活動可能
80	かなり臨床症状があるが、努力して正常の活動可能とは不可能
70	自分自身の世帯はできないが、正常の活動・労働すること
60	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要
50	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
40	動けず、適切な看護および看護が必要
30	全く動けず、入院が必要だが死はさしつかえていない
20	非常な重症。入院が必要で精神的な治療が必要
10	死期が迫っている
0	死





参考5

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P7
5. 投与対象となる患者	P9
6. 投与に際して留意すべき事項	P12

## 最適使用推進ガイドライン

### ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～古典的ホジキンリンパ腫～

平成29年4月（令和2年9月改訂）

厚生労働省

## 1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルに関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の思惑を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用する必要がある。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方や留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医学会及び一般社団法人日本血液学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：オプジーボ点滴静注20mg、オプジーボ点滴静注100mg、オプジー

ボ点滴静注240mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

## 2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注20mg、点滴静注100mg及び点滴静注240mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）以下、「本剤」という。）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒトPD-1（Programmed cell death-1）に対するト型IgG4モノクローナル抗体である。

PD-1は、活性化したリンパ球（T細胞、B細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞）及び骨髄系細胞に発現するCD28ファミリー（T細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1は抗原提示細胞に発現するPD-1リガンド（PD-L1及びPD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫瘍者から切除した腫瘍組織におけるPD-L1の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-56）。

また、悪性黒色腫瘍者では組織浸潤T細胞が産生するインターフェロングamma（IFN-γ）によってPD-L1の発現が誘導され、転移した腫瘍組織におけるPD-L1の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 28: 127-37）。さらに、PD-L1を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的CD8陽性T細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗PD-L1抗体でPD-1とPD-L1との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている。等ことからPD-1/PD-L1リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的なT細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果からPD-1の細胞外領域（PD-1リガンド結合領域）に結合し、PD-1とPD-1リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的なT細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を有する医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

① 国内第II相試験 (ONO-4538-15 試験)

自家造血幹細胞移植及びブレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) (以下、「ブレントキシマブ」という。) 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 3 mg/kg を 2 週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 complete remission (以下、「CR」という。)) 又は partial remission (以下、「PR」という。)) の割合は 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。

② 海外第II相試験 (CA209205 試験) (Lancet Oncol 2016; 17: 1283-94)

自家造血幹細胞移植後にブレントキシマブ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 3 mg/kg を 2 週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 の割合) 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。

【安全性】

① 国内第II相試験 (ONO-4538-15 試験)

有害事象は全例に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 1 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-15 試験) (安全性解析対象集団)

器別大分類	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
MedDRAJ ver.18.1	17 (100.0)	2 (11.8)	0
全副作用			
血液およびリンパ系障害			
貧血	1 (5.9)	1 (5.9)	0
リンパ球減少症	1 (5.9)	1 (5.9)	0
血小板減少症	1 (5.9)	0	0
腫瘍			
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	3 (17.6)	0	0
腎臓障害			
腰痛	1 (5.9)	0	0
便秘	1 (5.9)	0	0
下痢	1 (5.9)	0	0

器別大分類	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
MedDRAJ ver.18.1	17 例		
基本群			
腸炎	1 (5.9)	0	0
悪心	1 (5.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の損傷			
疲労	2 (11.8)	0	0
注射部位反応	1 (5.9)	0	0
倦怠感	2 (11.8)	0	0
発熱	7 (41.2)	0	0
腫痛	1 (5.9)	0	0
腫熱症および発疹			
中耳炎	1 (5.9)	0	0
肺炎	1 (5.9)	0	0
膿毒・中葉および処置合併症			
注込に伴う反応	1 (5.9)	0	0
腫瘍			
肝臓障害			
肝臓障害異常	1 (5.9)	0	0
血小板減少	1 (5.9)	0	0
体重増加	1 (5.9)	0	0
白血球減少	1 (5.9)	0	0
代謝および栄養障害			
低カリウム血症	1 (5.9)	0	0
低ナトリウム血症	1 (5.9)	1 (5.9)	0
貧血症	1 (5.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	1 (5.9)	0	0
筋痛	1 (5.9)	0	0
筋肉痛	2 (11.8)	0	0
神経系障害			
運動性めまい	1 (5.9)	0	0
頭痛	1 (5.9)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (5.9)	0	0
呼吸器・胸筋および喉頭障害			
呼吸器障害	1 (5.9)	1 (5.9)	0
上気道の炎症	1 (5.9)	1 (5.9)	0
皮膚および皮下組織障害			
脱毛症	1 (5.9)	0	0
皮膚障害	1 (5.9)	0	0
乾燥性皮膚炎	1 (5.9)	0	0
そう痒症	5 (29.4)	0	0
発疹	4 (23.5)	0	0

なお、間質性肺疾患 1 例 (5.9%)、横紋筋融解症/ミオパチー 2 例 (11.8%)、大腸炎・重度の下痢 1 例 (5.9%)、肝臓障害 1 例 (5.9%)、甲状腺機能障害 3 例 (17.6%)、神経障害 3 例 (17.6%) 及び infusion reaction 1 例 (5.9%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、I 型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、腎臓障害、副腎障害、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、下垂体機能障害、肺炎及びぶぶどう膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

② 海外第II相試験 (CA209205 試験)

有害事象は 238/243 例 (97.9%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 185/243 例 (76.1%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

器官別大分類	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
基本部 (MedDRA/J ver.18.1)	185 (76.1)	48 (19.8)	0
全副作用	13 (5.3)	6 (2.5)	0
血液およびリンパ系障害	14 (5.8)	2 (0.8)	0
好中球減少症	34 (14.0)	2 (0.8)	0
内分泌障害	24 (9.9)	0	0
嘔吐	19 (7.8)	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の障害	50 (20.6)	2 (0.8)	0
疲労	21 (8.6)	0	0
腫瘍	33 (13.6)	1 (0.4)	0
腫瘍・中毒および処置合併症	13 (5.3)	7 (2.9)	0
注入に伴う反応	14 (5.8)	5 (2.1)	0
臨床検査	14 (5.8)	9 (3.7)	0
ALT増加	19 (7.8)	0	0
AST増加	14 (5.8)	0	0
リパーゼ増加	14 (5.8)	0	0
筋酵素系および結合型酵素	19 (7.8)	0	0
神経系障害	14 (5.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	21 (8.6)	0	0
そう痒症	28 (11.5)	2 (0.8)	0
発疹			

なお、間質性肺炎 15 例 (6.2%)、横紋筋融解症/ミオパチー 19 例 (7.8%)、大腸炎・重度の下痢 6 例 (2.5%)、肝機能障害 22 例 (9.1%)、肝炎 5 例 (2.1%)、甲状腺機能障害 28 例 (11.5%)、神経障害 40 例 (16.5%)、腎機能障害 4 例 (1.6%)、肺炎・髄膜炎 1 例 (0.4%)、重度の皮膚障害 3 例 (1.2%)、静脈血栓症 1 例 (0.4%)、infusion reaction 38 例 (15.6%)、肺炎 2 例 (0.8%)、及びびどう腫 2 例 (0.8%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1 型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、副腎障害及び下垂体機能障害は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたもの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	113 (75.0, 171)	62.1 (42.1, 127)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)

中央値 (5% 点, 95% 点), Q2W: 2 週間間隔, C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度, C<sub>max</sub>: 初回投与後 14 日目における最低血清中濃度, C<sub>avg</sub>: 初回投与後 14 日目までの平均血清中濃度, C<sub>avg</sub>: 定常状態における最高血清中濃度, C<sub>avg</sub>: 定常状態における最低血清中濃度, C<sub>avg</sub>: 定常状態における平均血清中濃度

また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の血清中濃度における平均血清中濃度 (以下、「C<sub>avg</sub>」) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>avg</sub> と類似すると予測された (下表)。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度 (以下、「C<sub>max</sub>」) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>max</sub> と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌種において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の C<sub>max</sub> と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表4 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max23</sub> (µg/mL)	C <sub>max23</sub> (µg/mL)	C <sub>max23</sub> (µg/mL)	C <sub>max23</sub> (µg/mL)	C <sub>max23</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q2W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (66.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値(5%点, 95%点), Q2W: 2週間間隔, Q4W: 4週間間隔, C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度、  
C<sub>max23</sub>: 初回投与後28日目における最低血清中濃度、C<sub>max23</sub>: 初回投与後28日目までの平均血清中濃度、  
C<sub>max</sub>: 定常状態における最高血清中濃度、C<sub>max23</sub>: 定常状態における最低血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態  
における平均血清中濃度

4. 施設について

承認条件として使用成績調査(全例調査)が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①~③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

- ① 施設について
- ①-1 下記の(1)~(5)のいずれかに該当する施設であること。
  - (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)
  - (2) 特定機能病院
  - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携指定病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)
  - (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
  - (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 古典的ボジキリンパ腫の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師(下表のいずれかに該当する医師)が、当該診療科の本利に関する治療の責任者として配置されていること。

表

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の研修を行っていること。</li> </ul>

② 院内の医薬品情報管理体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者  
 【有効性に関する事項】  
 ① 自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ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において本剤の有効性が示されている。

- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- ・ 化学療法未治療の患者
  - ・ 他の抗癌性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
- ・ 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及び活動性の放射線肺肺炎や感染性肺炎等の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
  - ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
  - ・ 結核の感染又は既往を有する患者
  - ・ ECOG Performance Status 3-4 (E1) の患者

Score	ECOGのPerformance Status (PS)	定義
0	全く問題なく活動できる。寝病前と同じ日常生活が制限なく行える。	
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や選っての作業は行うことができる。	
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。	
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上はベッドが椅子で過ごす。	
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。	

- ③ 副作用への対応について  
 ③-1 施設体制に関する要件  
 間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

- ③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件  
 がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

- ③-3 副作用の診断や対応に関して  
 副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、肺炎、重度の皮膚障害、静脈血栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球食症候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、瘰癧等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 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。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
  - ・ 間質性肺炎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。
  - ・ 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等、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。
  - ・ 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
  - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
  - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
  - ・ 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）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。
- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 6 カ月以内は 8 週間ごとに、それ以降は、投与開始から 1 年間までは 12 週間ごとに有効性の評価を行ったことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。





参考 6

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P8
5. 投与対象となる患者	P10
6. 投与に際して留意すべき事項	P11

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーブ点滴静注 20 mg、オプジーブ点滴静注 100 mg、オプジーブ点滴静注 240 mg）

～胃癌～

平成 29 年 9 月（令和 2 年 9 月改訂）

厚生労働省

## 1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016(平成 28 年 6 月 2 日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するものが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考案方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医学会及び一般社団法人日本胃癌学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジー

ーボ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌

対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

## 2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、点滴静注 100 mg 及び点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」という。) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現アブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー T 細胞) 及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群) に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている (Cancer 2010; 116: 1757-66)。

また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロングamma (IFN- $\gamma$ ) によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127-37)。

さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている。等のことから PD-L1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで特異的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、胃癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の胃癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第III相試験 (ONO-4538-12試験)

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌 (腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌) 患者493例 (日本人患者226例) を含む。本剤群330例、プラセボ群163例) を対象に、プラセボを対照として本剤3 mg/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5.26 [4.60~6.37] カ月、プラセボ群で4.14 [3.42~4.86] カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.63 [95%信頼区間: 0.51~0.78]、 $p < 0.0001$  [層別log-rank検定])。

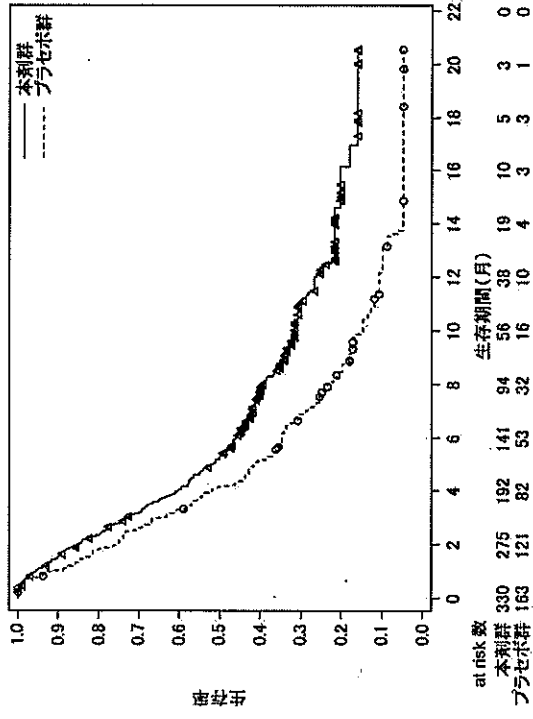


図1 全生存期間のKaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-12試験)

【安全性】

①国内第III相試験 (ONO-4538-12 試験)

有害事象は本剤群 300/330 例 (90.9%)、プラセボ群 135/161 例 (83.9%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 141/330 例 (42.7%)、プラセボ群 43/161 例 (26.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表1 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-12試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.19.0)	本剤群 330 例		プラセボ群 161 例	
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
全副作用	141 (42.7)	34 (10.3)	43 (26.7)	7 (4.3)
胃腸障害	23 (7.0)	2 (0.6)	0	0
下痢	18 (5.5)	2 (0.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の疼痛	30 (9.1)	0	9 (5.6)	2 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	19 (5.8)	0	0	0
発疹	0	0	5 (3.1)	0

なお、本剤群において間質性肺炎患7例(2.1%)、横紋筋融解症/ミオパチー9例(2.7%)、大腸炎・重度の下痢4例(1.2%)、1型糖尿病3例(0.9%)、肝機能障害18例(5.5%)、肝炎1例(0.3%)、甲状腺機能障害13例(3.9%)、神経障害10例(3.0%)、腎機能障害1例(0.3%)、下垂体機能障害1例(0.3%)、静脈血栓塞栓症1例(0.3%)及びinfusion reaction 1例(0.3%)が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、副腎障害、重度の皮膚障害、脳炎・髄膜炎、肺炎及びびどう膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の病種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 2 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>avg</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	99.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)

中央値 (95%点, 95%点), Q2W: 2 週間間隔, C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度, C<sub>min</sub>: 初回投与後 14 日目における最低血清中濃度, C<sub>avg</sub>: 初回投与後 14 日までの平均血清中濃度, C<sub>max</sub>: 定常状態における最高血清中濃度, C<sub>min</sub>: 定常状態における最低血清中濃度, C<sub>avg</sub>: 定常状態における平均血清中濃度

また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度 (以下、「C<sub>avg</sub>」という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>avg</sub> と類似すると予測された (下表)。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度 (以下、「C<sub>max</sub>」という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>max</sub> と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の C<sub>max</sub> と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の病種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>avg</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	143 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (86.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値 (95%点, 95%点), Q2W: 2 週間間隔, Q4W: 4 週間間隔, C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度, C<sub>min</sub>: 初回投与後 28 日目における最低血清中濃度, C<sub>avg</sub>: 初回投与後 28 日までの平均血清中濃度, C<sub>max</sub>: 定常状態における最高血清中濃度, C<sub>min</sub>: 定常状態における最低血清中濃度, C<sub>avg</sub>: 定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

医薬品リスク管理計画 (RMP) に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要のため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用すべきである。

① 施設について

①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (特定機能病院)
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)
- (4) 外来化学療法室を設け、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 胃癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師(下表のいずれかに該当する医師)が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。</li> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む5年以上の消化器外科学の研修を行っていること。</li> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること。</li> </ul>
---

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺炎等重篤な副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用(間質性肺炎等に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、膵炎、重度の皮膚障害、静脈血栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胎児毒性、心臓障害(心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、腫瘍出血、瘻孔等)に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。
  - ・ 2つ以上の化学療法歴のある治療切れ不能な進行・再発胃癌患者
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
  - ・ 一次治療及び二次治療を受けていない患者
  - ・ 術後補助療法
  - ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
  - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
  - ・ 間質性肺炎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及び活動性の放射線肺炎腫瘍炎や感染性肺炎等の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
  - ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
  - ・ 結核の感染又は既往を有する患者
  - ・ ECOG Performance Status 3-4<sup>(a)</sup>の患者

(注) ECOGのPerformance Status (PS)

Score	症状
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や軽度の作業は行いことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 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。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
  - ・ 間質性肺炎疾患があらわれ、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。
  - ・ 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 があらわれることとあるので、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等、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。
  - ・ 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎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内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
  - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
  - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
  - ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）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。
- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から1年間は6週間ごと、それ以降は、12週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考7

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P7
5. 投与対象となる患者	P9
6. 投与に際して留意すべき事項	P10

## 最適使用推進ガイドライン

### ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240mg）

～悪性胸膜中皮腫～

平成30年8月（令和2年9月改訂）

厚生労働省

## 1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016(平成 28 年 6 月 2 日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用する事が重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られていない医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、特定非営利活動法人日本肺癌学会及び一般社団法人日本呼吸器学会の協力のもとで作成した。

対象となる医薬品： オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))
対象となる効果又は効果： がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸腺中皮腫
対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
製造販売業者： 小野薬品工業株式会社

## 2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」という。) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー T 細胞) 及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群) に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を抑制する。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている (Cancer 2010; 116: 1757-66)。

また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロングamma (IFN-γ) によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127-37)。

さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている。等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、悪性胸腺中皮腫患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。



3. 臨床成績

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国内第II相試験 (ONO-4538-41試験)

プラチナ製剤とベメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 34 例を対象に、本剤 240 mg 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 (Modified RECIST criteria (2004)) に基づく中央判定による CR 又は PR) は 29.4% (95%信頼区間: 16.8~46.2) であった。なお、事前に設定した閾値は 5.0% であった。

【安全性】

国内第II相試験 (ONO-4538-41試験)

有害事象は 32/34 例 (94.1%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 23/34 例 (67.6%) に認められた。発現率が 5% 以上の副作用は下表のとおりであった。

表 1 発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-41試験) (安全性解析対象集団)

器管別大分類	例数 (%)			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	Grade 5
基本腫	23 (67.6)	7 (20.6)	0	0
(MedDRA ver.19.0)				
全副作用	23 (67.6)	7 (20.6)	0	0
内分投薬障害				
甲狀腺機能低下症	2 (5.9)	0	0	0
胃腸障害				
下痢	4 (11.8)	2 (5.9)	0	0
口内炎	3 (8.8)	1 (2.9)	0	0
悪心	2 (5.9)	0	0	0
嘔吐	2 (5.9)	0	0	0
一般：全身障害および致与部位の状態				
倦怠感	3 (8.8)	0	0	0
疲労	2 (5.9)	0	0	0
発熱	2 (5.9)	0	0	0
腫瘍後遺				
リバーセ増加	4 (11.8)	2 (5.9)	0	0
アミラーゼ増加	3 (8.8)	1 (2.9)	0	0
リンパ球数減少	2 (5.9)	0	0	0
代謝および栄養障害				
食欲不振	2 (5.9)	1 (2.9)	0	0
筋骨体系および結合組織障害				
関節痛	3 (8.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害				
皮疹	4 (11.8)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (5.9)	0	0	0

なお、神経障害 2 例 (5.9%)、肝機能障害 1 例 (2.9%)、甲狀腺機能障害 4 例 (11.8%)、間質性肺炎 2 例 (5.9%)、大腸炎・重度の下痢 2 例 (5.9%)、1 型糖尿病 1 例 (2.9%)

が認められた。また、腎機能障害、重度の皮膚障害、下垂体機能障害、副腎機能障害、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症/ミオパチー、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、静脈血栓塞栓症及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の血中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血中濃度（以下、「C<sub>avg,ss</sub>」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>avg,ss</sub> と類似すると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の最高血中濃度（以下、「C<sub>max,ss</sub>」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>max,ss</sub> と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の C<sub>max,ss</sub> と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 2 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min,ss</sub> (µg/mL)	C <sub>avg,ss</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min,ss</sub> (µg/mL)	C <sub>avg,ss</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	71.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	73.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (66.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値（5%点、95%点）、Q3W：2 週間間隔、Q4W：4 週間間隔、C<sub>max</sub>：初回投与後の最高血中濃度、C<sub>min,ss</sub>：初回投与後 28 日目における最低血中濃度、C<sub>avg,ss</sub>：初回投与後 28 日目までの平均血中濃度、C<sub>max,ss</sub>：定常状態における最高血中濃度、C<sub>min,ss</sub>：定常状態における最低血中濃度、C<sub>avg,ss</sub>：定常状態における平均血中濃度

4. 施設について

医薬品リスク管理計画 (RMP) に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～⑤のすべてを満たす施設において使用するべきである。

- ① 施設について
  - ①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。
  - (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
  - (2) 特定機能病院
  - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携指定病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
  - (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設
  - (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 悪性胸腺中皮腫の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。</li> <li>• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、悪性胸腺中皮腫のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。</li> </ul>
---

② 院内の医薬品情報管理体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚粘膜障害、静脈血栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胚胎毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、瘻孔等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。
  - ・ 化学療法歴のある切除不能進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
  - ・ 一次治療を受けていない患者
  - ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
  - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
  - ・ 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及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の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
  - ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
  - ・ 結核の感染又は既往を有する患者
  - ・ ECOG Performance Status 3-4<sup>(注1)</sup>の患者

(注1) ECOGの Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。夜間と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座った作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項
- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
  - ② 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。
  - ③ 主な副作用のマネジメントについて
    - ・ 間質性肺炎発症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。
    - ・ 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等、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。
    - ・ 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎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内分泌機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定) を実施すること。
    - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
    - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
    - ・ 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）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。
  - ④ 本剤の臨床試験において、6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考 8

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P10
5. 投与対象となる患者	P12
6. 投与に際して留意すべき事項	P13

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーブ点滴静注 20 mg、オプジーブ点滴静注 100 mg、オプジーブ点滴静注 240 mg）

～高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）

を有する結腸・直腸癌～

令和 2 年 2 月（令和 2 年 9 月改訂）

厚生労働省

## 1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016(平成 28 年 6 月 2 日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用する必要がある。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方や留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び一般社団法人日本癌治療学会の協力ののもと作成した。

対象となる医薬品：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：がん化学療法後に増悪した治療不能な進行・再発の高頻度マイクログサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌  
対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

(参考)

MSI-High を有する結腸・直腸癌に関するヤーボイ点滴静注液 50 mg (一般名：イピリムマブ (遺伝子組換え)) の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：がん化学療法後に増悪した治療不能な進行・再発の高頻度マイクログサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌

用法及び用量：ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として 1 回 1 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。

## 2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、点滴静注 100 mg 及び点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))、以下、「本剤」という。) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現プリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー T 細胞) 及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群) に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている (Cancer 2010; 116: 1757-66)。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロングamma (IFN-γ) によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127-37)。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている。等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (以下、「MSI-High」という。) を有する結腸・直腸癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

なお、「MSI-Highを有する患者」に関して、「PCR法によりMSI-Highと判定された患者」を意図する場合 (狭義) には「MSI-High (PCR法) を有する患者」と表記し、DNAミスマッチ修復機構が破壊されていることが確認された患者を意図する場合 (広義)、すなわち「PCR法によりMSI-Highと判定された患者又は免疫組織化学 (以下、「IHC」という。) 法によりミスマッチ修復機構欠損 (以下、「dMMR」という。) と判定された患者」を意図する場合には「MSI-Highを有する患者」と表記した。IHC法によるMMR検査とPCR法によるMSI検査の一致率は96.6~98.7% (11) であること等が報告されている。

【有効性】

海外第II相試験 (CA209142試験) (12)

(本剤単独投与)

化学療法歴のある (13) 治癒切除不能な進行・再発のdMMR (14) 又はMSI-High (PCR法) (15) を有する結腸・直腸癌患者74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) に基づく治癒責任医師判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) の結果は、31.1% (95%信頼区間: 20.8~42.9%) であった。

表1 最良総合効果及び奏効率 (CA209142試験) (RECIST ver.1.1, 有効性解析対象集団、治癒責任医師判定, 2016年8月10日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	74例 <sup>1)</sup>	53例 <sup>2)</sup>
完全奏効 (CR)	0	0
部分奏効 (PR)	23 (31.1)	19 (35.8)
安定 (SD)	29 (39.2)	21 (39.6)
進行 (PD)	18 (24.3)	10 (18.9)
評価不能	4 (5.4)	3 (5.7)
奏効 (CR+PR)	23	19
(奏効率 [95%信頼区間 <sup>3)</sup> ] (%))	(31.1 [20.8, 42.9])	(35.8 [23.1, 50.2])

\*1: 有効性解析対象集団、\*2: 有効性解析対象集団のうち、中央検査によりMSI-High (PCR) を有することが確認された患者、\*3: Clopper-Pearson法

(本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与)

化学療法歴のある (13) 治癒切除不能な進行・再発のdMMR (14) 又はMSI-High (PCR法) (15) を有する結腸・直腸癌患者119例を対象に、本剤3mg/kg及びイピリムマブ (遺伝子組換え) 1mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、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) に基づく治癒責任医師判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) の結果は、54.6% (95%信頼区間: 45.2~63.8%) であった。

表2 最良総合効果及び奏効率 (CA209142試験) (RECIST ver.1.1, 有効性解析対象集団、治癒責任医師判定, 2017年7月6日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	119例 <sup>1)</sup>	62例 <sup>2)</sup>
完全奏効 (CR)	4 (3.4)	2 (3.2)
部分奏効 (PR)	61 (51.3)	37 (59.7)
安定 (SD)	37 (31.1)	15 (24.2)
進行 (PD)	14 (11.8)	6 (9.7)
評価不能	3 (2.5)	2 (3.2)
奏効 (CR+PR)	65	39
(奏効率 [95%信頼区間 <sup>3)</sup> ] (%))	(54.6 [45.2, 63.8])	(62.9 [49.7, 74.8])

\*1: 有効性解析対象集団、\*2: 有効性解析対象集団のうち、中央検査によりMSI-High (PCR) を有することが確認された患者、\*3: Clopper-Pearson法

(11) Liodor-Narahane M et al.: J Clin Oncol. 2002; 20: 1043-8, Burtagnoli Monica M et al.: J Clin Oncol. 2009; 27: 1814-21, Ferguson Sarah E. et al.: Cancer. 2014; 120: 3952-9, Wang Yang et al.: J Mol Diagn. 2017; 19: 57-64, Smyth Elizabeth C. et al.: JAMA Oncol. 2017; 3: 1197-203

(12) CA209142試験の複製のコホートのうち、化学療法歴のあるMSI-Highを有する結腸・直腸癌を対象としたコホートにおける本剤単独投与群及び本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与群の結果について記載。

(13) ①フッ化ピリミジン系抗腫瘍性薬剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む1つ以上の化学療法歴のある患者を対象とされた。

(14) 腫瘍組織において、IHC法によりミスマッチ修復タンパクであるMLH1, MSH2, MSH6又はPMS2のいずれかの発現が認められない場合にdMMRと判定された。

(15) 腫瘍組織より抽出されたDNAにおいて、5種類のマイクロサテライトマーカーを解析対象とする場合には、2種類以上のマーカーについて、6種類以上のマイクロサテライトマーカーを解析対象とする場合には30%以上のマーカーについて、PCR法によりサイズの異常が検出された場合にMSI-Highと判定された。

【安全性】

海外第Ⅱ相試験 (CA209142試験) (B2)

(本剤単独投与)

有害事象は 71/74 例 (95.9%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は 51/74 例 (68.9%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 3 発現率が 5%以上の副作用 (CA209142試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本群	74 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
(MedDRA) ver.19.0)			
全副作用	51 (68.9)	15 (20.3)	1 (1.4)
胃腸障害			
下痢	16 (21.6)	1 (1.4)	0
嘔心	7 (9.5)	0	0
一般・全身障害および投与前位の状態			
疲労	17 (23.0)	1 (1.4)	0
無力症	5 (6.8)	0	0
臨床検査			
リバーゼ増加	9 (12.2)	6 (8.1)	0
AST増加	5 (6.8)	0	0
ALT増加	4 (5.4)	1 (1.4)	0
アミラーゼ増加	4 (5.4)	2 (2.7)	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	10 (13.5)	0	0
発疹	8 (10.8)	0	0
斑状丘疹状皮疹	5 (6.8)	1 (1.4)	0
皮膚乾燥	4 (5.4)	0	0

なお、横紋筋融解症/ミオパチー6例 (8.1%)、肝機能障害6例 (8.1%)、神経障害5例 (6.8%)、甲狀腺機能障害5例 (6.8%)、infusion reaction 3例 (4.1%)、腎機能障害3例 (4.1%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢3例 (4.1%)、重度の皮膚障害1例 (1.4%)、副腎機能障害1例 (1.4%)及び肺炎1例 (1.4%)が認められた。また、間質性肺炎、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1型糖尿病、肝不全、肝炎、硬化性胆管炎、下垂体機能障害、脳炎・髄膜炎、静脈血栓塞栓症、重篤な血液障害、血球食食症候群、結核、ぶどう膜炎、心臓障害、腫瘍出血及び嚔孔は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

(本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与)

有害事象は 118/119 例 (99.2%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は 87/119 例 (73.1%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 4 発現率が 5%以上の副作用 (CA209142試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本群	119例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
(MedDRA) ver.20.0)			
全副作用	87 (73.1)	38 (31.9)	0
血液およびリンパ系障害			
貧血	8 (6.7)	3 (2.5)	0
内分泌障害			
甲狀腺機能低下症	16 (13.4)	1 (0.8)	0
甲狀腺機能亢進症	13 (10.9)	0	0
腫瘍障害			
下痢	26 (21.8)	2 (1.7)	0
嘔心	15 (12.6)	1 (0.8)	0
腹痛	8 (6.7)	2 (1.7)	0
嘔吐	8 (6.7)	1 (0.8)	0
口内乾燥	6 (5.0)	0	0
一般・全身障害および投与前位の状態			
疲労	21 (17.6)	2 (1.7)	0
発熱	18 (15.1)	0	0
インフルエンザ様疾患	6 (5.0)	1 (0.8)	0
臨床検査			
AST増加	17 (14.3)	9 (7.6)	0
ALT増加	14 (11.3)	8 (6.7)	0
リバーゼ増加	10 (8.4)	5 (4.2)	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	10 (8.4)	1 (0.8)	0
消化器および結合組織障害			
腹痛	6 (5.0)	1 (0.8)	0
神経系障害			
頭痛	7 (5.9)	0	0
呼吸器・胸郭および循環障害			
肺炎	6 (5.0)	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	20 (16.8)	2 (1.7)	0
発疹	13 (10.9)	2 (1.7)	0
皮膚乾燥	8 (6.7)	0	0

なお、甲狀腺機能障害 24 例 (20.2%)、肝機能障害 23 例 (19.3%)、神経系障害 16 例 (13.4%)、横紋筋融解症/ミオパチー13 例 (10.9%)、間質性肺炎 7 例 (5.9%)、腎機能障害 6 例 (5.0%)、副腎機能障害 6 例 (5.0%)、重度の皮膚障害 5 例 (4.2%)、infusion reaction 4 例 (3.4%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 4 例 (3.4%)、下垂体機能障害 3 例 (2.5%)、肝炎 3 例 (2.5%)、心臓障害 1 例 (0.8%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.8%)及び肺炎 1 例 (0.8%)が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1型糖尿病、肝不全、硬化性胆管炎、静脈血栓塞栓症、重篤な血液障害、血球食食症候群、結核、ぶどう膜炎、腫瘍出血、嚔孔は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。



【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。また、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者のデータを含めた母集団薬物動態モデル、腎細胞癌患者のデータに基づき構築された曝露反応モデルを用いた検討を踏まえ、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg とイピリウムマブ 1 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で投与した際の安全性に明確な差異は生じないと推測された。

表 5 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>avg</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>avg</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)

中央値 (5%点, 95%点)、Q2W: 2週間間隔、C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度、C<sub>avg</sub>: 初回投与後14日目における最低血清中濃度、C<sub>min</sub>: 初回投与後14日目までの平均血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における最高血清中濃度、C<sub>avg</sub>: 定常状態における最低血清中濃度、C<sub>min</sub>: 定常状態における平均血清中濃度

さらに、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度 (以下、「C<sub>avg</sub>」) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>avg</sub> と類似すると予測された (下表)。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度 (以下、「C<sub>max</sub>」) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C<sub>max</sub> と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の C<sub>max</sub> と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 6 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>avg</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>avg</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	33.0 (27.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (86.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値 (5%点, 95%点)、Q2W: 2週間間隔、Q4W: 4週間間隔、C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度、C<sub>avg</sub>: 初回投与後28日目における最低血清中濃度、C<sub>min</sub>: 初回投与後28日目までの平均血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における最高血清中濃度、C<sub>avg</sub>: 定常状態における最低血清中濃度、C<sub>min</sub>: 定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～⑤のすべてを満たす施設において使用すべきである。

① 施設について

①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 結腸・直腸癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。</li> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む5年以上の消化器外科学の研修を行っていること。</li> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること。</li> </ul>
---

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺炎患者等の重篤な副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺炎患者に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、胚胎毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、瘰癧等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤単独投与及び本剤とイビリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与の有効性が示されている。

- ・ がん化学療法後に増悪した治療不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌患者

なお、MSI-Highを有することについては、ニボルマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：MSI検査キット（PALCO））を用いて確認すること。

- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されており、本剤の投与対象とならない。

- ・ フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者
- ・ 術後補助療法
- ・ イビリムマブ（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- ・ 間質性肺炎患者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及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の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
- ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- ・ 結核の感染又は既往を有する患者
- ・ ECOG Performance Status 3-4<sup>(注6)</sup>の患者

(注6) ECOGのPerformance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。疾病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。
2	例：軽い家事、事務作業
3	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
4	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

- ② 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。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- ・ 間質性肺炎患者があらわれ、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。
  - ・ 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、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等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reactionを発生した場合には、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。
  - ・ 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎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内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
  - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を有する医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
  - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
  - ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿毒性ケトアシドーシスに至ることがあるため、口渇、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。
- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から24週間は6週間ごと、それ以降は、12週間に有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。



参考9

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P8
5. 投与対象となる患者	P10
6. 投与に際して留意すべき事項	P11

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーブ点滴静注 20 mg、オプジーブ点滴静注 100 mg、オプジーブ点滴静注 240 mg）

～食道癌～

令和2年2月（令和2年9月改訂）

厚生労働省

## 1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図るとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用する事が重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考案方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、特定非営利活動法人日本食道学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

## 2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」という。) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現プリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー (NK) 細胞) 及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群) に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている (Cancer 2010; 116: 1757-66)。

また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロングamma (IFN-γ) によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127-37)。

さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている。等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機構の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで特異的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、食道癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行又は再発の食道癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473)

フル化ピロミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用化学療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行又は再発の食道癌患者388例(日本人患者274例)を含む。本剤群193例、対照群195例)を対象に、タキサン系抗悪性腫瘍剤(ドセタキセル水和物又はパクリタキセル)\*を対照として本剤240 mg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11.17 [9.99~13.73] カ月、対照群で8.54 [7.20~9.89] カ月であり、本剤群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.79 [95%信頼区間:0.63~0.99]、 $p=0.0381$  [層別log-rank検定])。

\*: ドセタキセル水和物については75 mg/m<sup>2</sup>を3週間間隔で静脈内投与、パクリタキセルについては、100 mg/m<sup>2</sup>を7週間を1サイクルとして、第1、8、15、22、29及び36日目に静脈内投与することとされた。

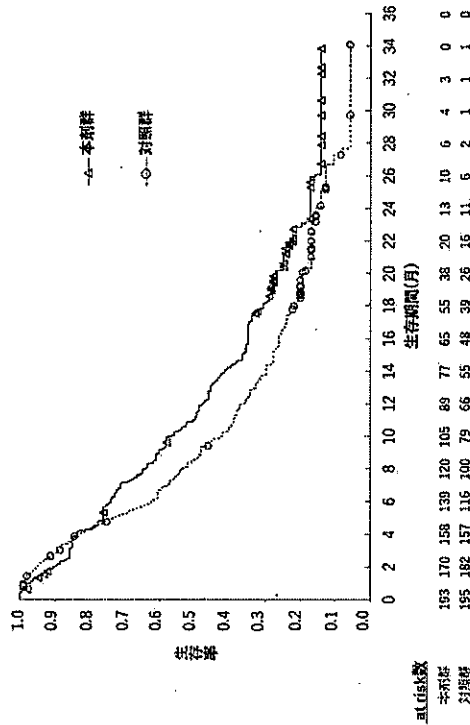


図1 OSのKaplan-Meier曲線 (ONO-4538-24/BMS CA209473)

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473)

有害事象は本剤群172/192例(89.6%)、対照群192/194例(99.0%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群129/192例(67.2%)、対照群185/194例(95.4%)に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は表1のとおりであった。

表1 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-24/BMS CA209473)

器官別大分類 基本語 (MedDRA Ver.21.1)	本剤群 192例		対照群 194例	
	全Grade (67.2)	Grade3-4 (17.2)	全Grade (95.4)	Grade3-4 (65.5)
全副作用	129 (67.2)	33 (17.2)	185 (95.4)	127 (65.5)
治療および皮下組織腫瘍	23 (12.0)	1 (0.5)	0	27 (13.9)
発疹	17 (8.9)	0	9 (4.6)	0
脱毛症	3 (1.6)	0	0	0
肌毛感	15 (7.8)	1 (0.5)	0	16 (8.2)
発熱	14 (7.3)	1 (0.5)	0	42 (21.6)
疲労	9 (4.7)	0	44 (22.7)	0
倦怠感	4 (2.1)	2 (1.0)	0	18 (9.3)
リンパ球減少	3 (1.6)	1 (0.5)	0	75 (38.7)
好中球減少	2 (1.0)	1 (0.5)	0	58 (29.9)
白血球減少	20 (10.4)	1 (0.5)	0	17 (8.8)
下痢	5 (2.6)	1 (0.5)	0	24 (12.4)
口内炎	4 (2.1)	0	0	16 (8.2)
便秘	4 (2.1)	0	0	31 (16.0)
悪心	1 (0.5)	0	0	13 (6.7)
嘔吐	17 (8.9)	0	0	1 (0.5)
内分泌障害	3 (1.6)	1 (0.5)	0	11 (5.7)
甲状腺低下症	15 (7.8)	2 (1.0)	0	52 (26.8)
糖尿病および糖尿病性低血糖	4 (2.1)	4 (2.1)	0	47 (24.2)
肝臓	1 (0.5)	0	0	36 (18.6)
代謝および栄養障害	0	0	0	20 (10.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	16 (8.2)
貧血	2 (1.0)	0	0	21 (10.8)
好中球減少症	2 (1.0)	0	0	17 (8.8)
発熱性好中球減少症	3 (1.6)	0	0	47 (24.2)
白血球減少症	15 (7.8)	2 (1.0)	0	14 (7.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0
骨節痛	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0
神経系障害	3 (1.6)	0	0	14 (7.2)
味覚異常	1 (0.5)	0	0	47 (24.2)
末梢神経ニューロパチー	0	0	0	21 (10.8)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0

なお、本剤群において甲状腺機能障害 22例 (11.5%)、横紋筋融解症/ミオパチー 15例 (7.8%)、肝機能障害 13例 (6.8%)、間質性肺炎 12例 (6.3%)、神経障害 8例

(4.2%)、重度の皮膚障害 4 例 (2.1%)、腫瘍出血 3 例 (1.6%)、糞孔 2 例 (1.0%)、腎機能障害 2 例 (1.0%)、肝炎 1 例 (0.5%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 1 例 (0.5%)、下垂体機能障害 1 例 (0.5%) 及び infusion reaction 1 例 (0.5%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1 型糖尿病、肝不全、硬化性胆管炎、副腎機能障害、肺炎、髄膜炎、静脈血栓塞栓症、重篤な血糖障害、血球数異常、結核、肺炎、おどろ肺炎及び心臓障害は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度 (以下、「 $C_{avg,ss}$ 」という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の  $C_{avg,ss}$  と類似すると予測された (下表)。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度 (以下、「 $C_{max,ss}$ 」という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の  $C_{max,ss}$  と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の  $C_{max,ss}$  と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 2 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{avg,ss}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{avg,ss}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (42.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (66.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値 (5%点, 95%点)、Q2W : 2 週間間隔、Q4W : 4 週間間隔、 $C_{max}$  : 初回投与後の最高血清中濃度、 $C_{max}$  : 初回投与後 28 日目における最低血清中濃度、 $C_{avg,ss}$  : 初回投与後 28 日までの平均血清中濃度、 $C_{max}$  : 定常状態における最高血清中濃度、 $C_{max}$  : 定常状態における最低血清中濃度、 $C_{avg,ss}$  : 定常状態における平均血清中濃度



4. 施設について

本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要のため、以下の①～⑤のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 食道癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師(下表のいずれかに該当する医師)が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む5年以上の消化器外科学の修練を行っていること。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること。</li> </ul>

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用(間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球食食症候群、結核、肺炎、過度の免疫反応、圧胎児毒性、心臓障害(心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、腫瘍出血、寒孔等)に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。
  - ・ フッ化ビロリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用化学療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行又は再発の食道癌患者
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
  - ・ 一次治療を受けていない患者
  - ・ 手術の補助療法
  - ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
  - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
  - ・ 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及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の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
  - ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
  - ・ 結核の感染又は既往を有する患者
  - ・ ECOG Performance Status 3-4<sup>(註1)</sup>の患者

(註) ECOGのPerformance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 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。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
  - ・ 間質性肺疾患があらわれないことであるので、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。
  - ・ 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 があらわれないことでもあるので、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等、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。
  - ・ 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれないことであるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
  - ・ 本剤の投与により、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ないことである。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
  - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
  - ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）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ため、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。
- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から1年間6週間ごと、それ以降は、12週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。