

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 120 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 4 年 5 月改訂）

厚生労働省

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	P23
5. 投与対象となる患者	P25
6. 投与に際して留意すべき事項	P28

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作成した。

対象となる医薬品：オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 120 mg、オブジーボ点滴静注 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：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。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、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 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 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、同点滴静注 120 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- 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; 4: 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ⅢB 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ⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）272 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（本剤群 135 例、ドセタキセル群 137 例）。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 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]）。

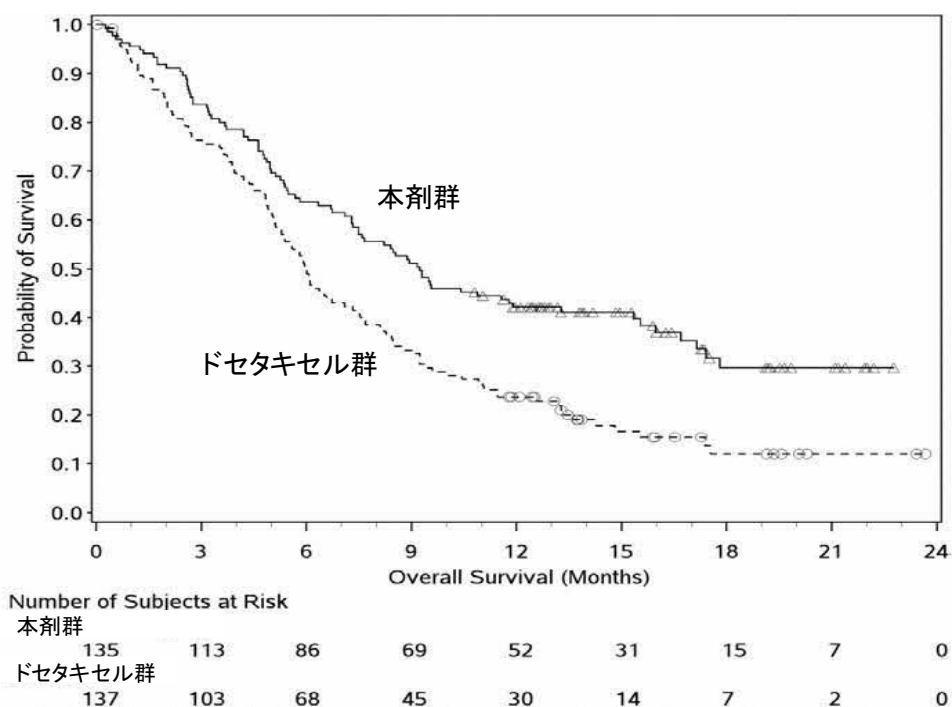


図1 OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（CA209017試験）（無作為化された集団）

〈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ⅢB 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ⅢB 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（本剤群 292 例、ドセタキセル群 290 例）。主要評価項目である OS（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]）。

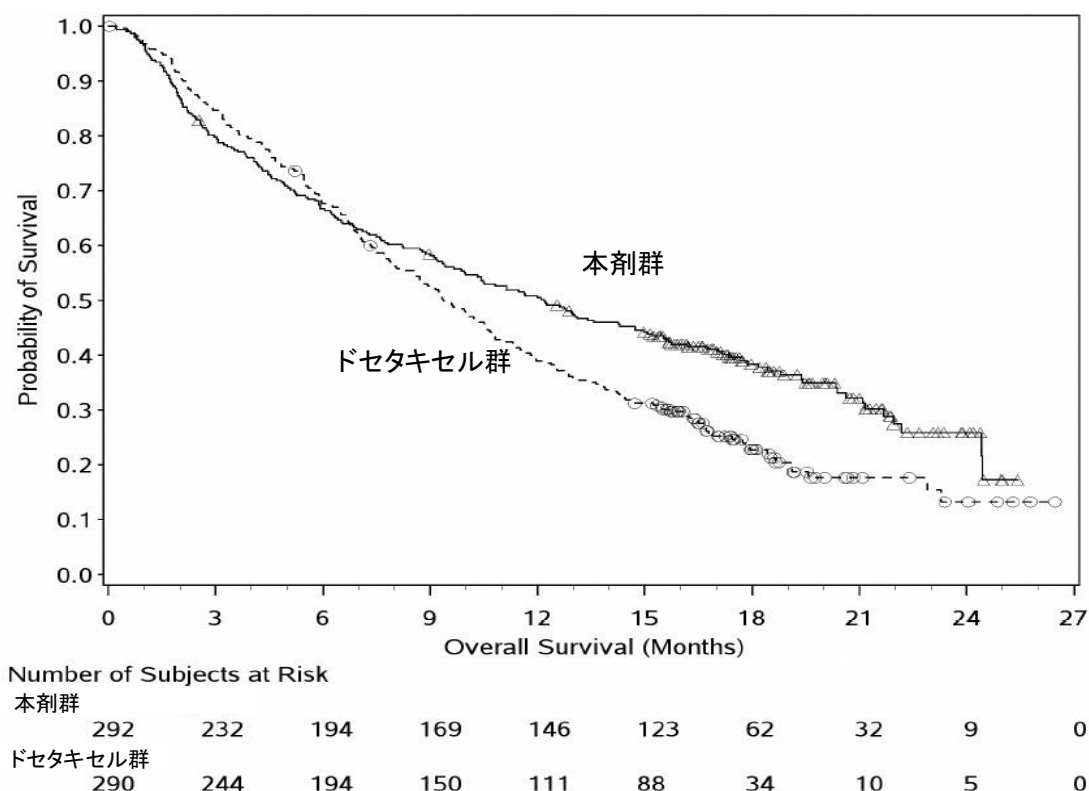


図2 OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（CA209057試験）（無作為化された集団）

(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。

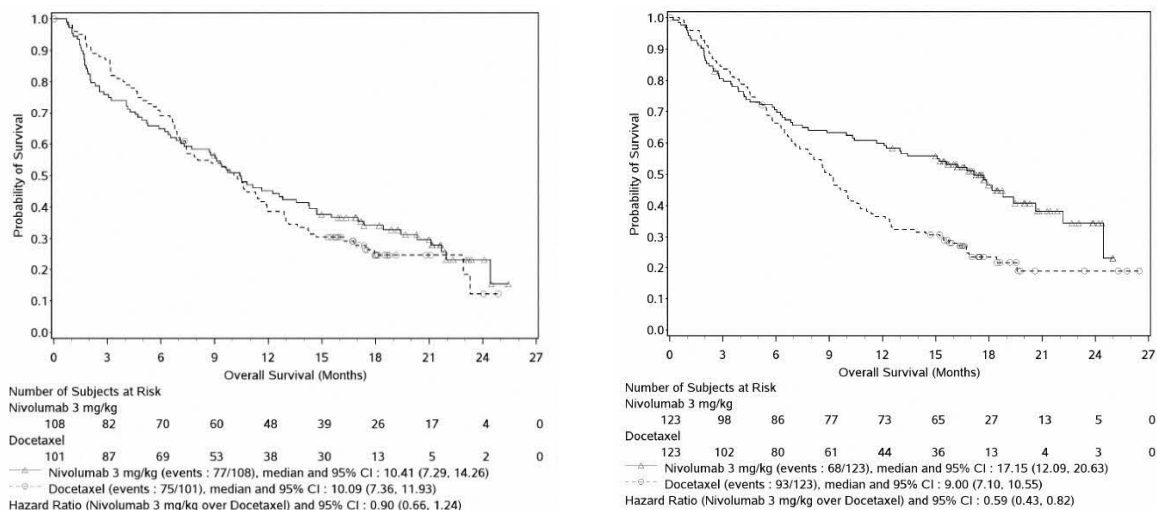


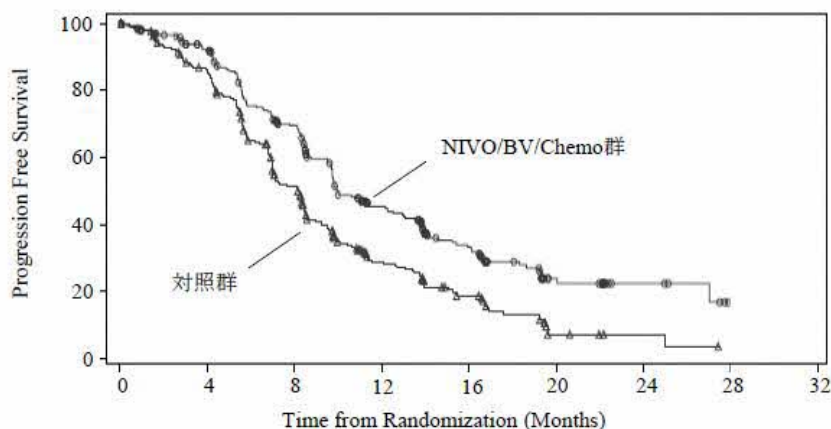
図3 CA209057試験のPD-L1発現率別でのOSの中間解析のKaplan-Meier曲線
(左図: PD-L1 < 1%の患者集団、右図: PD-L1 ≥ 1%の患者集団)

③ 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-52 試験)

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性、ALK融合遺伝子陰性及びROS1融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者550例 (日本人患者371例を含む。) を対象に、プラセボとベバシズマブ (遺伝子組換え) (以下、「ベバシズマブ」という。) 及びプラチナ製剤を含む化学療法の併用投与を対照として、本剤とベバシズマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与 (以下、「NIVO/BV/Chemo」という。) の有効性及び安全性を検討した (NIVO/BV/Chemo*¹群275例、対照群275例)。主要評価項目である無増悪生存期間 (以下、「PFS」という。) (中央値 [95%信頼区間]) は、NIVO/BV/Chemo群で12.12 [9.76~14.00] カ月、対照群で8.11 [6.97~8.54] カ月であり、NIVO/BV/Chemoはプラセボとベバシズマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法の併

用投与に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.56 [96.37%信頼区間：0.43～0.71]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]）。

*1：本剤 360 mg 及び化学療法を 3 週間間隔で点滴静注した。化学療法は、カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブを、3 週間を 1 サイクルとして最大 6 サイクル実施し、6 サイクルの化学療法実施後は本剤及びベバシズマブの併用投与による維持療法も実施可能とした。



Number at risk		0	4	8	12	16	20	24	28
NIVO/BV/Chemo群	275	231	163	88	48	16	6	0	0
対照群	275	225	127	53	27	5	2	0	0

図 4 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-52 試験)
(無作為化された集団、NIVO/BV/Chemo 群と対照群との比較)

(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-4538-52 試験) に組み入れられた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、表 1 のとおりであった。

なお、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。

表 1 PD-L1 発現率別の OS 追加解析時の有効性 (ONO-4538-52 試験)

PD-L1 発現	投与群	例数	OS	
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
1%未満	NIVO/BV/Chemo	115	31.01 [23.13, -]	0.76 [0.52, 1.10]
	BV/Chemo	115	22.60 [18.63, 29.44]	
1%以上	NIVO/BV/Chemo	155	30.78 [25.99, -]	0.69 [0.50, 0.95]
	BV/Chemo	155	24.67 [19.09, 29.34]	

—：推定不能、*：投与群を共変量とした Cox 比例ハザード回帰モデル

〈扁平上皮癌及び非扁平上皮癌〉

① 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者719例（日本人患者50例を含む。）を対象に、プラチナ製剤を含む化学療法の併用投与を対照として、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「イピリムマブ」という。）及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与（以下、「NIVO/IPI/Chemo」という。）の有効性及び安全性を検討した（NIVO/IPI/Chemo^{*1}群361例、対照^{*2}群358例）。主要評価項目であるOS（中央値[95%信頼区間]）は、NIVO/IPI/Chemo群で14.13[13.24～16.16]カ月、対照群で10.74[9.46～12.45]カ月であり、NIVO/IPI/Chemoはプラチナ製剤を含む化学療法の併用投与に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.69 [96.71%信頼区間：0.55～0.87]、 $p=0.0006$ [層別log-rank検定]）。

なお、探索的な解析結果であるが、組織型別のNIVO/IPI/Chemo群と対照群のOSのハザード比 [95%信頼区間] は、扁平上皮癌で0.65 [0.46～0.93]、非扁平上皮癌で0.72 [0.55～0.93] であった。

*1：本剤 360 mg を 3 週間間隔、イピリムマブ 1 mg/kg を 6 週間間隔及び化学療法を 3 週間間隔で点滴静注した。化学療法は、組織型（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）に基づいた化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン及びパクリタキセル、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）を、3 週間を 1 サイクルとして 2 サイクル実施した。2 サイクル完了後、本剤及びイピリムマブを点滴静注した。

*2：組織型（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）に基づき、NIVO/IPI/Chemo 群と同じ化学療法を、3 週間を 1 サイクルとして 4 サイクル実施し、非扁平上皮癌については、4 サイクルの化学療法実施後にペメトレキセドによる維持療法も実施可能とした。

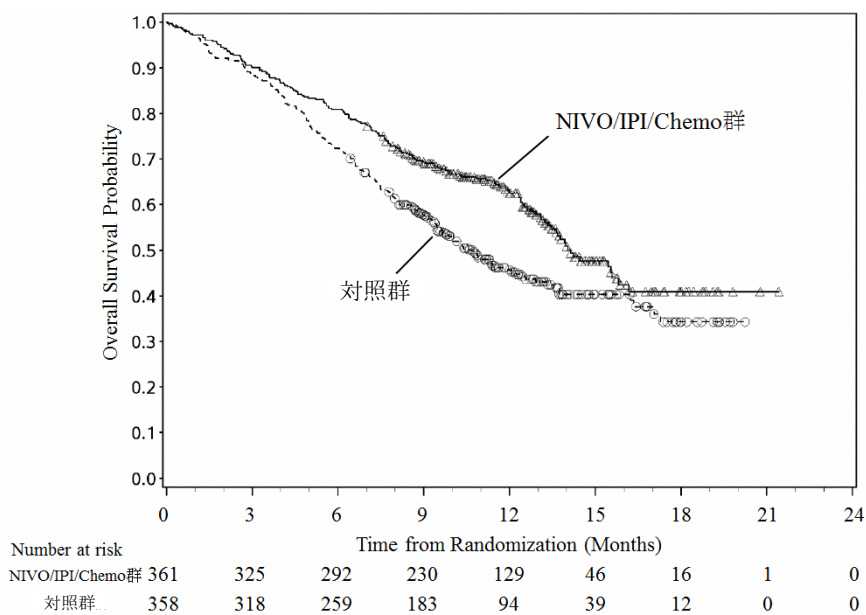


図5 OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（ONO-4538-77/CA2099LA試験）
（無作為化された集団）

② 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227 試験）（N Engl J Med 2019; 381:2020-31）
（Part 1a）

化学療法未治療でPD-L1発現率が1%以上かつEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者793例（日本人患者89例を含む。）を対象に、プラチナ製剤を含む化学療法の併用投与を対照として、本剤とイピリムマブとの併用投与（以下、「NIVO/IPI」という。）の有効性及び安全性を検討した（NIVO/IPI^{*1}群396例、対照^{*2}群397例）。本試験の主要評価項目であるOS（中央値[95%信頼区間]）は、NIVO/IPI群で17.08 [14.95～20.07]カ月、対照群で14.88 [12.71～16.72]カ月であり、NIVO/IPIはプラチナ製剤を含む化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79 [97.72%信頼区間：0.65～0.96]、 $p=0.0066$ [層別log-rank検定]）。

*1：本剤3 mg/kgを2週間間隔、イピリムマブ1 mg/kgを6週間間隔で点滴静注した。

*2：組織型（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）に基づいた化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びゲムシタビン、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）を、3週間を1サイクルとして4サイクル実施し、非扁平上皮癌については、4サイクルの化学療法実施後にペメトレキセドによる維持療法も実施可能とした。

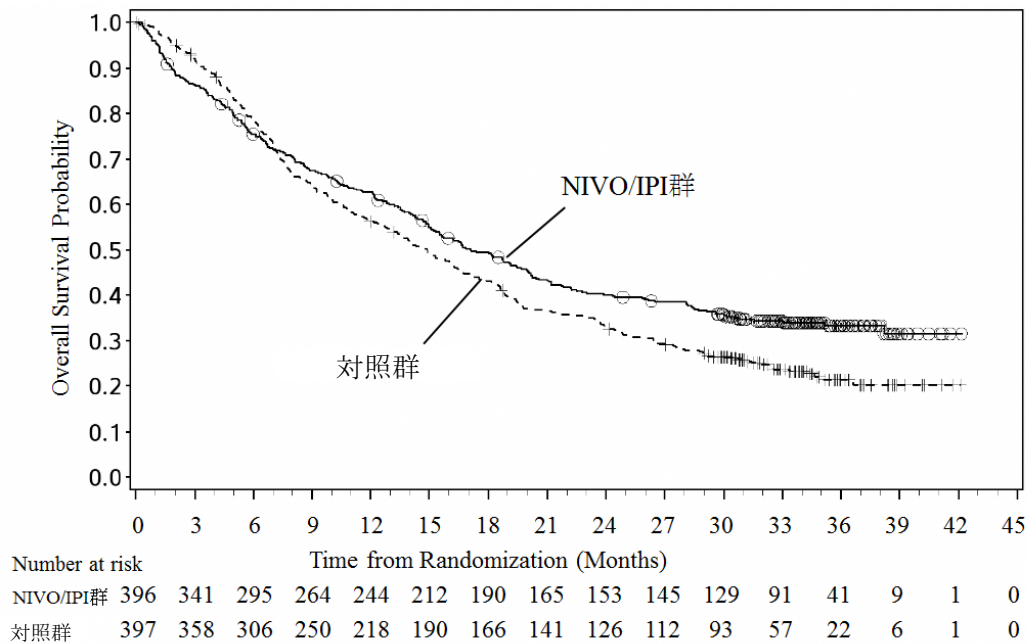


図6 OSのKaplan-Meier曲線(ONO-4538-27/CA209227試験Part 1a)
(無作為化された集団)

(Part 1b)

化学療法未治療でPD-L1発現率が1%未満かつEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者550例(日本人患者79例を含む。)を対象に、プラチナ製剤を含む化学療法の併用投与を対照として、本剤とプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与(以下、「NIVO/Chemo」という。)及びNIVO/IPIの有効性及び安全性を検討した(NIVO/Chemo^{*1}群177例、NIVO/IPI群187例、対照群186例)。本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象であるNIVO/Chemo群と対照群のPFS(中央値[95%信頼区間])は、NIVO/Chemo群で5.55[4.63~6.90]カ月、対照群で4.70[4.21~5.59]カ月であり、NIVO/Chemoはプラチナ製剤を含む化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.73[97.72%信頼区間:0.56~0.95]、 $p=0.0070$ [層別log-rank検定])。

なお、探索的な解析結果であるが、組織型別のNIVO/Chemo群と対照群のPFSのハザード比[95%信頼区間]は、扁平上皮癌で0.94[0.56~1.56]、非扁平上皮癌で0.66[0.49~0.90]であった。

*1: 本剤360mgを3週間間隔及び化学療法を3週間間隔で点滴静注した。化学療法は、組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)に基づいた化学療法(扁平上皮癌:カルボプラチン又はシスプラチン及びゲムシタビン、非扁平上皮癌:カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド)を、3週間で1サイクルとして4サイクル実施し、非扁平上皮癌については、4サイクルの化学療法実施後に本剤及びペメトレキセドによる維持療法も実施可能とした。

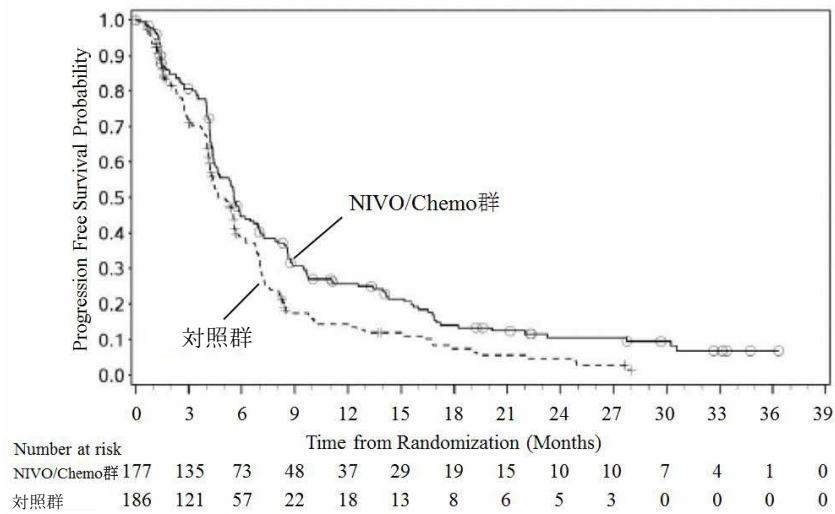


図7 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ONO-4538-27/CA209227試験 Part 1b)
(無作為化された集団、NIVO/Chemo群と対照群との比較)

また、統計学的な検定対象とはされなかったものの、PD-L1発現率が1%未満の患者においてNIVO/IPI群と対照群のOS(中央値[95%信頼区間])は、NIVO/IPI群で17.15[12.85~22.05]カ月、対照群で12.19[9.17~14.32]カ月であり、NIVO/IPIはプラチナ製剤を含む化学療法に対し延長傾向を示した(ハザード比0.62[95%信頼区間:0.48~0.78]、探索的な解析結果)。

【安全性】

〈扁平上皮癌〉

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05試験）

有害事象は 33/35 例（94.3%）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 24/35 例（68.6%）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2 発現率が5%以上の副作用（ONO-4538-05試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	35 例			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	
全副作用	24 (68.6)	2 (5.7)	0	
血液およびリンパ系障害				
貧血	2 (5.7)	0	0	
内分泌障害				
自己免疫性甲状腺炎	2 (5.7)	0	0	
胃腸障害				
下痢	2 (5.7)	0	0	
悪心	3 (8.6)	0	0	
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	5 (14.3)	0	0	
末梢性浮腫	2 (5.7)	0	0	
発熱	5 (14.3)	0	0	
免疫系障害				
過敏症	2 (5.7)	0	0	
臨床検査				
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	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (5.7)	0	0	
リンパ球数減少	3 (8.6)	2 (5.7)	0	
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	2 (5.7)	0	0	
食欲減退	5 (14.3)	0	0	
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	2 (5.7)	0	0	
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	2 (5.7)	0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
肺出血	2 (5.7)	0	0	
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡様皮膚炎	2 (5.7)	0	0	
紅斑	2 (5.7)	0	0	
発疹	5 (14.3)	0	0	
斑状丘疹状皮膚	2 (5.7)	0	0	

なお、間質性肺疾患 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、膵炎、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）

有害事象は本剤群 127/131 例（96.9%）、ドセタキセル群 125/129 例（96.9%）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 76/131 例（58.0%）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 3 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 (%)			
	本剤群 131 例			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	
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、間質性肺疾患 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%）、甲状腺機能障害 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、1 型糖尿病、膵炎、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。

〈非扁平上皮癌〉

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）

有害事象は 75/76 例（98.7%）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 64/76 例（84.2%）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（ONO-4538-06試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)				
	76例				
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5		
全副作用	64	(84.2)	16	(21.1)	0
内分泌障害					
甲状腺機能低下症	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
臨床検査					
リンパ球数減少	6	(7.9)	2	(2.6)	0
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					
浮動性めまい	4	(5.3)	1	(1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
間質性肺疾患	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、間質性肺疾患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%）、甲状腺機能障害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、膵炎、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（CA209057試験）（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39）

有害事象は本剤群 280/287 例（97.6%）、ドセタキセル群 265/268 例（98.9%）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 199/287 例（69.3%）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 (CA209057 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)				
	本剤群 287 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
全副作用	199	(69.3)	30	(10.5)	0
内分泌障害					
甲状腺機能低下症	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、間質性肺疾患 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 (尿細管間質性腎炎等) 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、1 型糖尿病、膵炎、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 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

③国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-52 試験)

有害事象は本剤併用 (NIVO/BV/Chemo) 群 271/273 例 (99.3%)、対照群 275/275 例 (100%) に認められた。本剤併用 (NIVO/BV/Chemo) との因果関係が否定できない有害事象は 269/273 例 (98.5%) 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 6 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-52 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)				
	本剤併用 (NIVO/BV/Chemo) 群 273 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
全副作用	269	(98.5)	201	(73.6)	3 (1.1)
皮膚および皮下組織障害					
脱毛症	143	(52.4)	0		0
発疹	81	(29.7)	13	(4.8)	0
そう痒症	48	(17.6)	0		0
斑状丘疹状皮疹	30	(11.0)	12	(4.4)	0
ざ瘡様皮膚炎	19	(7.0)	1	(0.4)	0
神経系障害					
末梢性感覚ニューロパチー	120	(44.0)	3	(1.1)	0

末梢性ニューロパチー	59	(21.6)	1	(0.4)	0
味覚不全	32	(11.7)	0		0
錯感覚	15	(5.5)	0		0
臨床検査					
好中球数減少	116	(42.5)	87	(31.9)	0
白血球数減少	93	(34.1)	40	(14.7)	0
血小板数減少	59	(21.6)	16	(5.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24	(8.8)	2	(0.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20	(7.3)	3	(1.1)	0
血中クレアチニン増加	16	(5.9)	1	(0.4)	0
体重減少	15	(5.5)	0		0
胃腸障害					
便秘	85	(31.1)	3	(1.1)	0
悪心	68	(24.9)	3	(1.1)	0
下痢	50	(18.3)	5	(1.8)	0
口内炎	50	(18.3)	2	(0.7)	0
嘔吐	21	(7.7)	0		0
血液およびリンパ系障害					
貧血	78	(28.6)	15	(5.5)	0
好中球減少症	53	(19.4)	43	(15.8)	0
発熱性好中球減少症	43	(15.8)	41	(15.0)	1 (0.4)
白血球減少症	26	(9.5)	13	(4.8)	0
血小板減少症	18	(6.6)	4	(1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	69	(25.3)	0		0
筋肉痛	66	(24.2)	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態					
倦怠感	68	(24.9)	1	(0.4)	0
発熱	40	(14.7)	2	(0.7)	0
疲労	19	(7.0)	2	(0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
鼻出血	43	(15.8)	0		0
しゃっくり	34	(12.5)	0		0
代謝および栄養障害					
食欲減退	81	(29.7)	8	(2.9)	0
血管障害					
高血圧	65	(23.8)	37	(13.6)	0
腎および尿路障害					
蛋白尿	65	(23.8)	13	(4.8)	0
内分泌障害					
甲状腺機能低下症	26	(9.5)	1	(0.4)	0
甲状腺機能亢進症	15	(5.5)	0		0
副腎機能不全	14	(5.1)	4	(1.5)	0

なお、神経障害 211 例 (77.3%)、横紋筋融解症/ミオパチー 92 例 (33.7%)、重篤な血液障害 43 例 (15.8%)、甲状腺機能障害 39 例 (14.3%)、重度の皮膚障害 36 例 (13.2%)、肝機能障害 35 例 (12.8%)、腎機能障害 20 例 (7.3%)、間質性肺疾患 19 例 (7.0%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 19 例 (7.0%)、副腎機能障害 14 例 (5.1%)、infusion reaction 13 例 (4.8%)、下垂体機能障害 5 例 (1.8%)、筋炎 4 例 (1.5%)、心臓障害 4 例 (1.5%)、1 型糖尿病 3 例 (1.1%)、静脈血栓塞栓症 3 例 (1.1%)、硬化性胆管炎 2 例 (0.7%)、膵炎 2 例 (0.7%)、肝炎 1 例 (0.4%) 及び腫瘍出血 1 例 (0.4%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、劇症肝炎、肝不全、脳炎・髄膜炎、血球貪食症候群、結核、ぶ

どう膜炎、赤芽球癆及び瘻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。

〈扁平上皮癌及び非扁平上皮癌〉

①国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-77/CA2099LA 試験）

有害事象は本剤併用（NIVO/IPI/Chemo）群 355/358 例（99.2%）、対照群 341/349 例（97.7%）に認められた。本剤併用（NIVO/IPI/Chemo）との因果関係が否定できない有害事象は 322/358 例（89.9%）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 7 発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-77/CA2099LA 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)				
	本剤併用 (NIVO/IPI/Chemo) 群 358 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
全副作用	322	(89.9)	159	(44.4)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害					
貧血	80	(22.3)	20	(5.6)	0
好中球減少症	35	(9.8)	22	(6.1)	0
内分泌障害					
甲状腺機能亢進症	27	(7.5)	0		0
甲状腺機能低下症	52	(14.5)	1	(0.3)	0
胃腸障害					
便秘	32	(8.9)	0		0
下痢	73	(20.4)	14	(3.9)	1 (0.3)
悪心	94	(26.3)	5	(1.4)	0
嘔吐	47	(13.1)	6	(1.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	73	(20.4)	3	(0.8)	0
疲労	59	(16.5)	8	(2.2)	0
発熱	20	(5.6)	0		0
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23	(6.4)	3	(0.8)	0
アミラーゼ増加	18	(5.0)	8	(2.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19	(5.3)	4	(1.1)	0
リパーゼ増加	18	(5.0)	13	(3.6)	0
代謝および栄養障害					
食欲減退	56	(15.6)	4	(1.1)	0
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	26	(7.3)	1	(0.3)	0
筋肉痛	18	(5.0)	0		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
肺臓炎	19	(5.3)	5	(1.4)	0
皮膚および皮下組織障害					
脱毛症	32	(8.9)	3	(0.8)	0
そう痒症	66	(18.4)	3	(0.8)	0
発疹	64	(17.9)	5	(1.4)	0
斑状丘疹状皮疹	18	(5.0)	5	(1.4)	0

なお、甲状腺機能障害 74 例 (20.7%)、神経障害 51 例 (14.2%)、横紋筋融解症/ミオパチー 50 例 (14.0%)、肝機能障害 48 例 (13.4%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 26 例 (7.3%)、腎機能障害 25 例 (7.0%)、重度の皮膚障害 21 例 (5.9%)、間質性肺疾患 19 例 (5.3%)、infusion reaction 17 例 (4.7%)、副腎機能障害 12 例 (3.4%)、下垂体機能障害 7 例 (2.0%)、心臓障害 7 例 (2.0%)、肝炎 6 例 (1.7%)、膵炎 4 例 (1.1%) 及び静脈血栓塞栓症 1 例 (0.3%) 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、脳炎・髄膜炎、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、ぶどう膜炎、腫瘍出血及び瘻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。

②国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-27/CA209227 試験)

(本剤とイピリムマブとの併用投与)

有害事象は本剤併用 (NIVO/IPI) 群 568/576 例 (98.6%)、対照群 554/570 例 (97.2%) に認められた。本剤併用 (NIVO/IPI) との因果関係が否定できない有害事象は 442/576 例 (76.7%) 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 8 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-27/CA209227 試験 Part 1a 及び 1b)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)					
	本剤併用 (NIVO/IPI) 群 576 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	442	(76.7)	189	(32.8)	1	(0.2)
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	48	(8.3)	0		0	
甲状腺機能低下症	72	(12.5)	2	(0.3)	0	
胃腸障害						
下痢	98	(17.0)	10	(1.7)	0	
悪心	57	(9.9)	3	(0.5)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	59	(10.2)	8	(1.4)	0	
疲労	83	(14.4)	10	(1.7)	0	
発熱	43	(7.5)	2	(0.3)	0	
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52	(9.0)	19	(3.3)	0	
アミラーゼ増加	36	(6.3)	17	(3.0)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56	(9.7)	18	(3.1)	0	
リパーゼ増加	43	(7.5)	23	(4.0)	0	
代謝および栄養障害						
食欲減退	76	(13.2)	4	(0.7)	0	
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	29	(5.0)	4	(0.7)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
肺臓炎	41	(7.1)	16	(2.8)	0	
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	31	(5.4)	1	(0.2)	0	
そう痒症	82	(14.2)	3	(0.5)	0	
発疹	98	(17.0)	9	(1.6)	0	
斑状丘疹状皮膚疹	39	(6.8)	9	(1.6)	0	

なお、甲状腺機能障害 115 例 (20.0%)、肝機能障害 91 例 (15.8%)、神経障害 51 例 (8.9%)、間質性肺疾患 50 例 (8.7%)、横紋筋融解症/ミオパチー 38 例 (6.6%)、重度の皮膚障害 27 例 (4.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 25 例 (4.3%)、腎機能障害 25 例 (4.3%)、infusion reaction 23 例 (4.0%)、下垂体機能障害 19 例 (3.3%)、副腎機能障害 19 例 (3.3%)、肝炎 13 例 (2.3%)、心臓障害 9 例 (1.6%)、膵炎 6 例 (1.0%)、1 型糖尿病 4 例 (0.7%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.3%)、心筋炎 1 例 (0.2%)、筋炎 1 例 (0.2%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.2%) 及び静脈血栓塞栓症 1 例 (0.2%) が認められた。また、重症筋無力症、肝不全、硬化性胆管炎、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、腫瘍出血及び瘻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。

(本剤とプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与 (PD-L1 発現率 1%未満の患者集団))
有害事象は本剤併用 (NIVO/Chemo) 群 172/172 例 (100%)、対照群 174/183 例 (95.1%) に認められた。本剤併用 (NIVO/Chemo) との因果関係が否定できない有害事象は 159/172 例 (92.4%) 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 9 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-27/CA209227 試験 Part 1b)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)				
	本剤併用 (NIVO/Chemo) 群 172 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
全副作用	159	(92.4)	96	(55.8)	0
血液およびリンパ系障害					
貧血	70	(40.7)	30	(17.4)	0
好中球減少症	41	(23.8)	23	(13.4)	0
血小板減少症	17	(9.9)	7	(4.1)	0
胃腸障害					
便秘	38	(22.1)	0		0
下痢	17	(9.9)	2	(1.2)	0
悪心	67	(39.0)	4	(2.3)	0
口内炎	14	(8.1)	1	(0.6)	0
嘔吐	26	(15.1)	4	(2.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	18	(10.5)	1	(0.6)	0
疲労	43	(25.0)	8	(4.7)	0
倦怠感	9	(5.2)	0		0
粘膜の炎症	10	(5.8)	0		0
末梢性浮腫	9	(5.2)	0		0
発熱	12	(7.0)	1	(0.6)	0
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16	(9.3)	5	(2.9)	0
アミラーゼ増加	11	(6.4)	4	(2.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	(5.8)	1	(0.6)	0
血中クレアチニン増加	12	(7.0)	1	(0.6)	0
好中球数減少	27	(15.7)	17	(9.9)	0
血小板数減少	21	(12.2)	11	(6.4)	0

白血球数減少	15	(8.7)	9	(5.2)	0
代謝および栄養障害					
食欲減退	39	(22.7)	4	(2.3)	0
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	15	(8.7)	0		0
発疹	26	(15.1)	1	(0.6)	0

なお、神経障害 26 例 (15.1%)、横紋筋融解症/ミオパチー 22 例 (12.8%)、肝機能障害 21 例 (12.2%)、甲状腺機能障害 16 例 (9.3%)、腎機能障害 14 例 (8.1%)、間質性肺疾患 8 例 (4.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 5 例 (2.9%)、心臓障害 5 例 (2.9%)、infusion reaction 4 例 (2.3%)、重度の皮膚障害 2 例 (1.2%)、心筋炎 1 例 (0.6%)、筋炎 1 例 (0.6%)、1 型糖尿病 1 例 (0.6%)、肝炎 1 例 (0.6%)、副腎機能障害 1 例 (0.6%) 及び静脈血栓塞栓症 1 例 (0.6%) が認められた。また、重症筋無力症、肝不全、硬化性胆管炎、下垂体機能障害、脳炎・髄膜炎、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、ぶどう膜炎、腫瘍出血及び瘻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本剤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。また、非小細胞肺癌患者におけるデータに基づき構築した曝露反応モデルを利用して、本剤 3 mg/kg（2 週間間隔で投与）、240 mg（2 週間間隔で投与）又は 360 mg（3 週間間隔で投与）とイピリムマブ 1 mg/kg（6 週間間隔で投与）を併用した際の安全性を検討した結果、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 10 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{mind14} (µg/mL)	C _{avgd14} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (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_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss}：定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss}：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

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、「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。

表 11 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{min,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	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 (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)	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_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28}：初回投与後28日目における最低血清中濃度、C_{avgd28}：初回投与後28日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss}：定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss}：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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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">• 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。
<ul style="list-style-type: none">• 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。

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、劇症肝炎、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、膵炎、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）、赤芽球癆、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 本剤の単独投与は下記の患者において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ⅢB 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ⅢB 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 本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。
- イピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン及びパクリタキセル、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）との併用投与：化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性及び*ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
 - イピリムマブとの併用投与：化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性及び*ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
 - プラチナ製剤を含む化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びゲムシタビン、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）との併用投与：化学療法歴のない、*PD-L1* 発現率*が1%未満かつ*EGFR* 遺伝子変異陰性及び*ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
 - ベバシズマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法（カルボプラチン及びパクリタキセル）との併用投与：化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び*ROS1* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者

*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。

- ③ 下記に該当する非小細胞肺癌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。
- 術後補助療法に対する本剤の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - 化学療法歴のない患者に対する本剤の単独投与
 - ②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- ④ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、イピリムマブとの併用投与に対する忍容性に問題がないと考えられる患者においては、本剤とイピリムマブとの併用投与を考慮すべきである。イピリムマブ及びプラチナ製剤を

含む化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン及びパクリタキセル、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）との併用投与に対する忍容性に問題がないと考えられる患者においては、本剤とイピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与、PD-L1 発現率が 1%未満かつイピリムマブに対する忍容性に問題があると考えられる患者においては、本剤とプラチナ製剤を含む化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びゲムシタビン、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）との併用投与を考慮することができる。なお、本剤の投与にあたっては、肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）等を参照すること^(注1)

- ⑤ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者において、ベバシズマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法（カルボプラチン及びパクリタキセル）との併用投与に対する忍容性に問題がないと考えられる患者においては、本剤とベバシズマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与を考慮することができる。
- ⑥ 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2)で 75 歳以上の扁平上皮癌、又は ECOG Performance Status 2^(注2) 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ため使用されないケースがある。この場合、化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、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、本剤の単剤投与を考慮できる。
- ⑦ プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する本剤の単剤投与は海外第Ⅲ相試験（CA209017試験及びCA209057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

^(注1) 例えば、肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）において、ドライバー遺伝子変異/転座陰性かつ①ECOG Performance Status 0～1^(注2)で 75 歳以上、又は②ECOG Performance Status 2^(注2) 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、このような患者では、標準化学療法に対する忍容性に問題があると考えられる。

^(注2) 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。完全にベッドか椅子で過ごす。

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。^(注3)
- ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（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て、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)

- Marianne J. Ratcliffe et al. Clin Cancer Res. 2017; 23: 3585-91
- Ming S. Tsao et al. : J Thorac. Oncol. 2018; 13: 1302-11

【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^(注1) の患者

^(注3) 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、臨床上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 プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する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単独投与の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。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

- ⑤ 本剤の臨床試験において、以下のタイミングで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。
- ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験：6 週間ごと
 - CA209017 試験及び CA209057 試験：投与開始から 9 週目、その後、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
 - ONO-4538-52 試験、ONO-4538-77/CA2099LA 試験及び ONO-4538-27/CA209227 試験：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

禁忌、慎重投与、臨床上問題となる副作用の参考事例

<ド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

<ドセタキセルが慎重投与となる患者>

骨髄抑制のある患者
間質性肺炎又は肺線維症のある患者
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

<ド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、肺線維症
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
急性膵炎
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、静脈血栓塞栓症
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

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 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～悪性黒色腫～

平成 29 年 2 月（令和 4 年 5 月改訂）

厚生労働省

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

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及び公益社団法人日本皮膚科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 120 mg、オブジーボ点滴静注 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：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 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。

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））の効能又は効果、用法及び用量

効 能 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、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 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- 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; 4: 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。

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）¹⁾

v-raf 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）

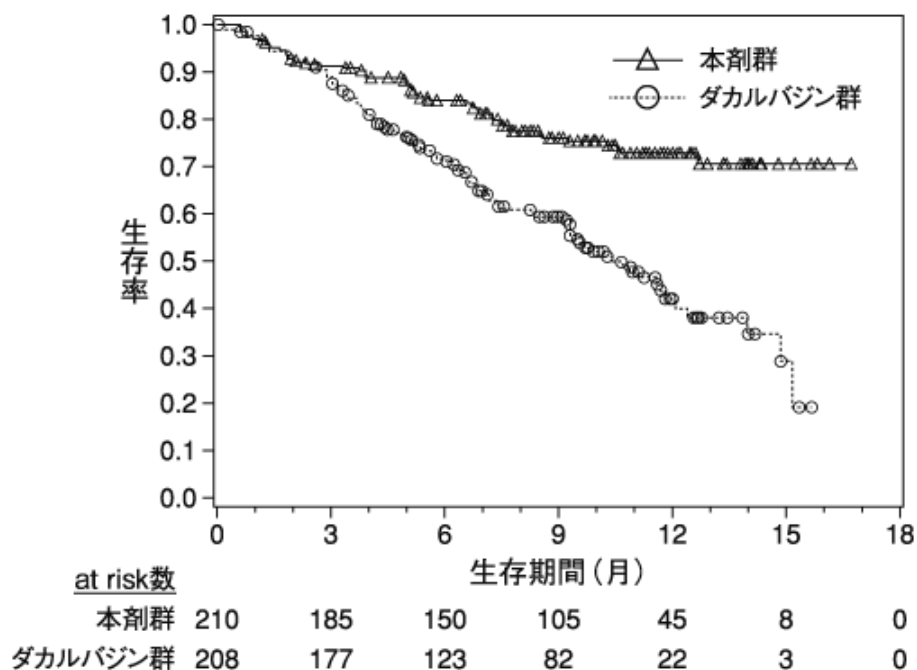


図1 OSのKaplan-Meier曲線 (CA209066試験)

④海外第Ⅲ相試験 (CA209037試験)²⁾

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期又は再発の悪性黒色腫患者（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 1 mg/kg（体重）とイピリムマブ 3 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。

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 1 mg/kg（体重）とイピリムマブ 3 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。

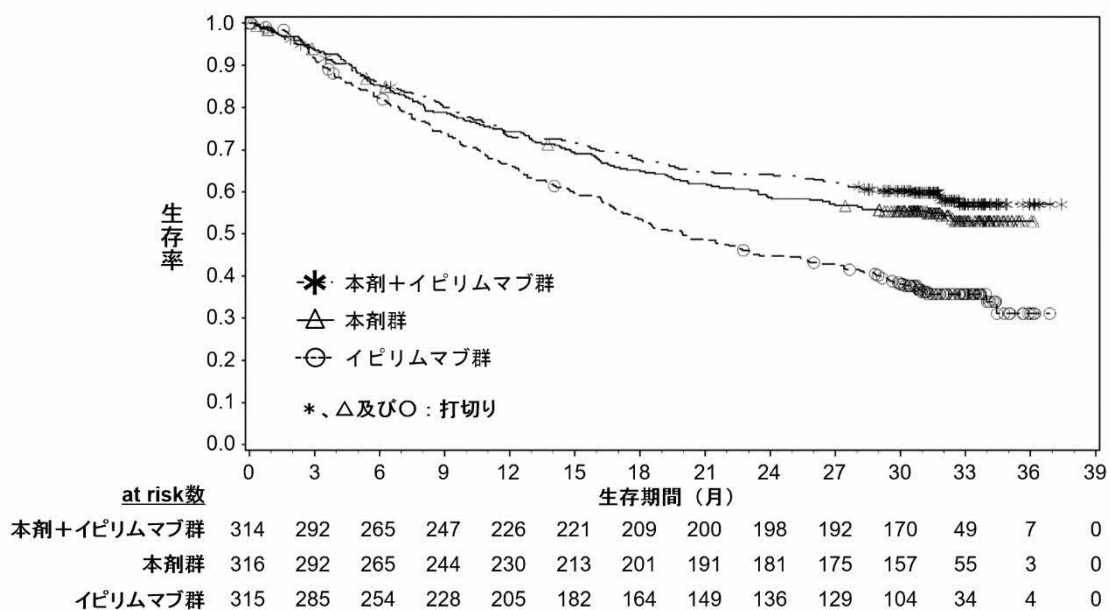


図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209067 試験）

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。

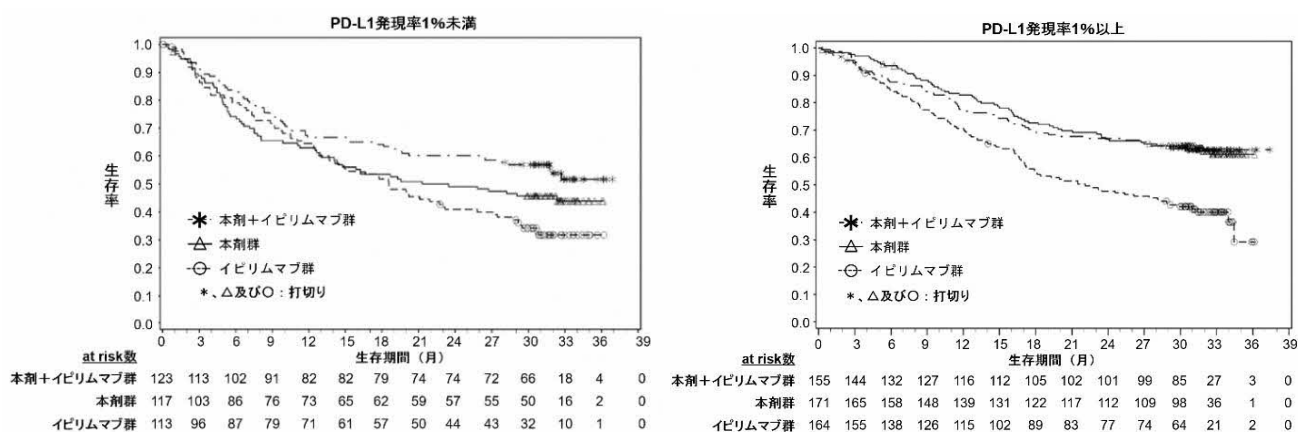


図3 CA209067 試験の PD-L1 発現率別での OS の Kaplan-Meier 曲線
 (左図：PD-L1<1%の患者集団、右図：PD-L1≥1%の患者集団)

⑦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（遺伝子組換え）群453例）を対象に、イピリムマブを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間（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）。

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

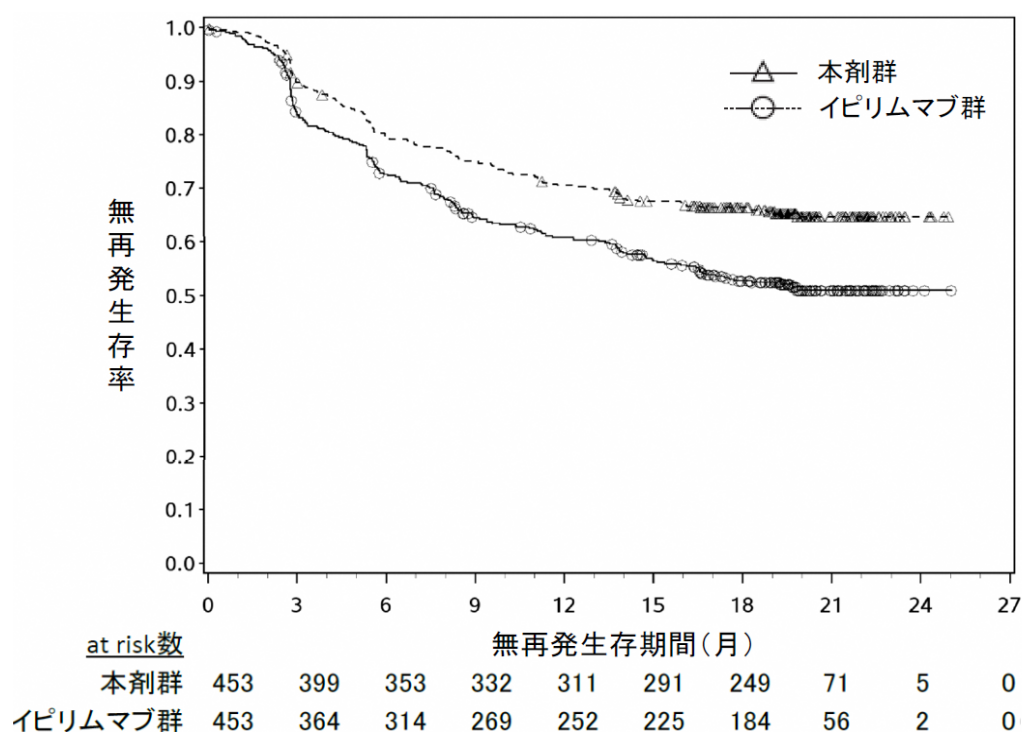


図4 無再発生存期間のKaplan-Meier曲線（ONO-4538-21/CA209238試験）

【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）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	30 (85.7)	9 (25.7)	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	5 (14.3)	0	0
胃腸障害			
下痢	4 (11.4)	1 (2.9)	0
悪心	2 (5.7)	1 (2.9)	0
口内炎	2 (5.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	5 (14.3)	0	0
倦怠感	2 (5.7)	0	0
発熱	3 (8.6)	0	0
肝胆道系障害			
肝障害	2 (5.7)	2 (5.7)	0
臨床検査			
ALT 増加	4 (11.4)	1 (2.9)	0
AST 増加	5 (14.3)	2 (5.7)	0
血中アルブミン減少	2 (5.7)	0	0
血中 CK 増加	5 (14.3)	3 (8.6)	0
血中クレアチニン増加	2 (5.7)	0	0
血中ブドウ糖増加	2 (5.7)	0	0
血中 LDH 増加	5 (14.3)	1 (2.9)	0
血中 TSH 減少	3 (8.6)	0	0
血中 TSH 増加	7 (20.0)	0	0
CRP 増加	5 (14.3)	1 (2.9)	0
好酸球数増加	4 (11.4)	0	0
γ-GTP 増加	4 (11.4)	4 (11.4)	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (5.7)	0	0
ヘモグロビン減少	3 (8.6)	1 (2.9)	0
リンパ球数減少	5 (14.3)	1 (2.9)	0
好中球数減少	2 (5.7)	1 (2.9)	0
酸素飽和度低下	2 (5.7)	0	0
血小板数減少	2 (5.7)	1 (2.9)	0
赤血球数減少	2 (5.7)	1 (2.9)	0
白血球数減少	6 (17.1)	0	0
遊離 T3 増加	2 (5.7)	0	0
遊離 T3 減少	8 (22.9)	0	0
遊離 T4 減少	6 (17.1)	0	0
遊離 T4 増加	2 (5.7)	0	0
リウマチ因子増加	3 (8.6)	0	0
血中 ALP 増加	5 (14.3)	1 (2.9)	0
抗甲状腺抗体陽性	3 (8.6)	0	0
細胞マーカー増加	2 (5.7)	0	0
抗核抗体増加	2 (5.7)	0	0
サーファクタントプロテイン増加	4 (11.4)	0	0
血中 CK 減少	2 (5.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
筋痙縮	2 (5.7)	0	0
神経系障害			
味覚障害	2 (5.7)	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (5.7)	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)		
	35 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
皮膚および皮下組織障害			
白斑	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
脂漏性皮膚炎	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、膵炎、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。

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)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)		
	24 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	18 (75.0)	2 (8.3)	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	6 (25.0)	0	0
胃腸障害			
悪心	2 (8.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
倦怠感	4 (16.7)	0	0
臨床検査			
体重減少	2 (8.3)	0	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	2 (8.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
発声障害	2 (8.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
白斑	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、間質性肺疾患、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、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）、腭炎、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 192/206 例（93.2%）、DTIC 群 194/205 例（94.6%）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 153/206 例（74.3%）、DTIC 群 155/205 例（75.6%）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）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)					
	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						
好中球減少症	0	0	0	23 (11.2)	9 (4.4)	0
血小板減少症	0	0	0	21 (10.2)	10 (4.9)	0
胃腸障害						
便秘	22 (10.7)	0	0	25 (12.2)	0	0
下痢	33 (16.0)	2 (1.0)	0	32 (15.6)	1 (0.5)	0
悪心	34 (16.5)	0	0	85 (41.5)	0	0
嘔吐	13 (6.3)	1 (0.5)	0	43 (21.0)	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	21 (10.2)	0	0	25 (12.2)	1 (0.5)	0
疲労	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						
食欲減退	11 (5.3)	0	0	19 (9.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	12 (5.8)	0	0	3 (1.5)	0	0
神経系障害						
頭痛	9 (4.4)	0	0	14 (6.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
紅斑	13 (6.3)	0	0	4 (2.0)	0	0
光線過敏性反応	3 (1.5)	0	0	11 (5.4)	0	0
そう痒症	35 (17.0)	1 (0.5)	0	11 (5.4)	0	0
発疹	31 (15.0)	1 (0.5)	0	6 (2.9)	0	0
尋常性白斑	22 (10.7)	0	0	1 (0.5)	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 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、腭炎、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 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（CA209037 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)					
	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						
甲状腺機能低下症	18 (6.7)	0	0	0	0	0
胃腸障害						
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・全身障害および投与部位の状態						
無力症	14 (5.2)	0	0	7 (6.9)	0	0
疲労	82 (30.6)	3 (1.1)	0	41 (40.2)	4 (3.9)	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	4 (1.5)	1 (0.4)	0	9 (8.8)	0	0
臨床検査						
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
好中球数減少	0	0	0	7 (6.9)	3 (2.9)	0
血小板数減少	1 (0.4)	0	0	8 (7.8)	3 (2.9)	0
白血球数減少	3 (1.1)	0	0	8 (7.8)	2 (2.0)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	18 (6.7)	0	0	17 (16.7)	0	0
筋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						
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	0	0	10 (9.8)	1 (1.0)	0
錯感覚	3 (1.1)	0	0	10 (9.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	13 (4.9)	0	0	8 (7.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	2 (0.7)	0	0	28 (27.5)	0	0
そう痒症	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疾患 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（尿細管間質性腎炎等）5 例（1.9%）、甲状腺機能障害 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%）、膵炎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、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。

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）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	30 (100)	23 (76.7)	0
血液およびリンパ系障害			
貧血	2 (6.7)	0	0
内分泌障害			
甲状腺機能亢進症	2 (6.7)	0	0
甲状腺機能低下症	7 (23.3)	0	0
下垂体炎	2 (6.7)	2 (6.7)	0
胃腸障害			
便秘	5 (16.7)	1 (3.3)	0
下痢	16 (53.3)	1 (3.3)	0
消化器痛	2 (6.7)	0	0
悪心	4 (13.3)	0	0
口内炎	3 (10.0)	0	0
嘔吐	6 (20.0)	1 (3.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	5 (16.7)	0	0
倦怠感	7 (23.3)	1 (3.3)	0
末梢性浮腫	2 (6.7)	0	0
発熱	12 (40.0)	1 (3.3)	0
肝胆道系障害			
肝機能異常	7 (23.3)	4 (13.3)	0
肝障害	2 (6.7)	0	0
臨床検査			
ALT 増加	11 (36.7)	3 (10.0)	0
アミラーゼ増加	5 (16.7)	1 (3.3)	0
AST 増加	11 (36.7)	2 (6.7)	0
γ-GTP 増加	5 (16.7)	3 (10.0)	0
リパーゼ増加	12 (40.0)	7 (23.3)	0
体重減少	2 (6.7)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (13.3)	0	0
代謝および栄養障害			
高カリウム血症	2 (6.7)	0	0
低アルブミン血症	2 (6.7)	1 (3.3)	0
低ナトリウム血症	5 (16.7)	4 (13.3)	0
食欲減退	8 (26.7)	1 (3.3)	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	5 (16.7)	0	0
神経系障害			
味覚異常	2 (6.7)	0	0
頭痛	5 (16.7)	1 (3.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
間質性肺疾患	2 (6.7)	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)		
	30 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
口腔咽頭痛	2 (6.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	10 (33.3)	0	0
発疹	18 (60.0)	2 (6.7)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (13.3)	1 (3.3)	0

なお、神経障害9例 (30.0%)、肝機能障害14例 (46.7%)、甲状腺機能障害7例 (23.3%)、間質性肺疾患3例 (10.0%)、大腸炎・重度の下痢3例 (10.0%)、重度の皮膚障害3例 (10.0%)、下垂体機能障害2例 (6.7%)、ぶどう膜炎1例 (3.3%)、横紋筋融解症/ミオパチー2例 (6.7%) 及び静脈血栓塞栓症1例 (3.3%) が認められた。また、腎機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、膝炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病及び肝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。

⑥海外第Ⅲ相試験 (CA209067試験)

有害事象は本剤+イピリムマブ群312/313例 (99.7%)、本剤群312/313例 (99.7%)、イピリムマブ群308/311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+イピリムマブ群300/313例 (95.8%)、本剤群270/313例 (86.3%)、イピリムマブ群268/311例 (86.2%) 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 6 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (CA209067 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)								
	本剤+イピリムマブ群 313 例			本剤群 313 例			イピリムマブ群 311 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	300 (95.8)	183 (58.5)	0	270 (86.3)	65 (20.8)	0	268 (86.2)	86 (27.7)	1 (0.3)
内分泌障害									
甲状腺機能亢進症	34 (10.9)	3 (1.0)	0	15 (4.8)	0	0	3 (1.0)	0	0
甲状腺機能低下症	51 (16.3)	1 (0.3)	0	32 (10.2)	0	0	14 (4.5)	0	0
下垂体炎	23 (7.3)	5 (1.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	12 (3.9)	5 (1.6)	0
胃腸障害									
腹痛	28 (8.9)	1 (0.3)	0	18 (5.8)	0	0	28 (9.0)	2 (0.6)	0
大腸炎	40 (12.8)	26 (8.3)	0	7 (2.2)	3 (1.0)	0	35 (11.3)	24 (7.7)	0
便秘	12 (3.8)	0	0	19 (6.1)	0	0	17 (5.5)	0	0
下痢	142 (45.4)	30 (9.6)	0	67 (21.4)	9 (2.9)	0	105 (33.8)	18 (5.8)	0
口内乾燥	19 (6.1)	0	0	13 (4.2)	0	0	7 (2.3)	0	0
悪心	88 (28.1)	7 (2.2)	0	41 (13.1)	0	0	51 (16.4)	2 (0.6)	0
嘔吐	50 (16.0)	8 (2.6)	0	22 (7.0)	1 (0.3)	0	24 (7.7)	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
無力症	31 (9.9)	1 (0.3)	0	25 (8.0)	1 (0.3)	0	17 (5.5)	2 (0.6)	0
悪寒	22 (7.0)	0	0	12 (3.8)	0	0	10 (3.2)	0	0
疲労	118 (37.7)	13 (4.2)	0	111 (35.5)	3 (1.0)	0	89 (28.6)	3 (1.0)	0
発熱	60 (19.2)	2 (0.6)	0	21 (6.7)	0	0	21 (6.8)	1 (0.3)	0
臨床検査									
ALT 増加	59 (18.8)	27 (8.6)	0	12 (3.8)	3 (1.0)	0	12 (3.9)	5 (1.6)	0
アミラーゼ増加	23 (7.3)	9 (2.9)	0	17 (5.4)	5 (1.6)	0	15 (4.8)	4 (1.3)	0
AST 増加	51 (16.3)	19 (6.1)	0	13 (4.2)	3 (1.0)	0	12 (3.9)	2 (0.6)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)								
	本剤＋イピリムマブ群 313 例			本剤群 313 例			イピリムマブ群 311 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
リパーゼ増加	43 (13.7)	34 (10.9)	0	24 (7.7)	12 (3.8)	0	18 (5.8)	12 (3.9)	0
体重減少	19 (6.1)	0	0	10 (3.2)	0	0	4 (1.3)	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	60 (19.2)	4 (1.3)	0	36 (11.5)	0	0	41 (13.2)	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	42 (13.4)	1 (0.3)	0	29 (9.3)	1 (0.3)	0	21 (6.8)	0	0
筋肉痛	17 (5.4)	1 (0.3)	0	15 (4.8)	1 (0.3)	0	9 (2.9)	0	0
神経系障害									
浮動性めまい	17 (5.4)	0	0	15 (4.8)	0	0	11 (3.5)	0	0
味覚異常	14 (4.5)	0	0	18 (5.8)	0	0	9 (2.9)	0	0
頭痛	34 (10.9)	2 (0.6)	0	24 (7.7)	0	0	25 (8.0)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸部および縦隔障害									
咳嗽	24 (7.7)	0	0	20 (6.4)	2 (0.6)	0	15 (4.8)	0	0
呼吸困難	36 (11.5)	3 (1.0)	0	20 (6.4)	1 (0.3)	0	12 (3.9)	0	0
肺臓炎	21 (6.7)	3 (1.0)	0	4 (1.3)	1 (0.3)	0	5 (1.6)	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害									
皮膚乾燥	15 (4.8)	0	0	17 (5.4)	0	0	11 (3.5)	0	0
そう痒症	112 (35.8)	6 (1.9)	0	67 (21.4)	1 (0.3)	0	113 (36.3)	1 (0.3)	0
発疹	91 (29.1)	10 (3.2)	0	72 (23.0)	1 (0.3)	0	68 (21.9)	5 (1.6)	0
斑状丘疹状皮疹	38 (12.1)	6 (1.9)	0	14 (4.5)	2 (0.6)	0	38 (12.2)	1 (0.3)	0
尋常性白斑	27 (8.6)	0	0	28 (8.9)	1 (0.3)	0	16 (5.1)	0	0

なお、本剤＋イピリムマブ群において神経障害86例（27.5%）、肝機能障害102例（32.6%）、甲状腺機能障害87例（27.8%）、腎機能障害21例（6.7%）、間質性肺疾患25例（8.0%）、大腸炎・重度の下痢60例（19.2%）、重度の皮膚障害21例（6.7%）、下垂体機能障害27例（8.6%）、副腎機能障害14例（4.5%）、膵炎3例（1.0%）、脳炎・髄膜炎2例（0.6%）、infusion reaction 13例（4.2%）、ぶどう膜炎3例（1.0%）、筋炎3例（1.0%）、横紋筋融解症/ミオパチー50例（16.0%）、肝炎14例（4.5%）及び静脈血栓塞栓症2例（0.6%）が認められた。また、1型糖尿病、重症筋無力症、心筋炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本剤群において神経障害66例（21.1%）、肝機能障害24例（7.7%）、甲状腺機能障害47例（15.0%）、腎機能障害3例（1.0%）、間質性肺疾患5例（1.6%）、大腸炎・重度の下痢16例（5.1%）、重度の皮膚障害8例（2.6%）、下垂体機能障害3例（1.0%）、副腎機能障害3例（1.0%）、膵炎3例（1.0%）、infusion reaction 14例（4.5%）、ぶどう膜炎2例（0.6%）、横紋筋融解症/ミオパチー28例（8.9%）、肝炎2例（0.6%）及び静脈血栓塞栓症1例（0.3%）が認められた。また、1型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎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。

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に本剤＋イピリムマブ投与を検討した海外第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28例と化学療法既治療患者13例との間で、安全性に明確な差異は認められなかった。

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、治験薬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）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)					
	本剤群 452 例			イピリムマブ群 453 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	385 (85.2)	65 (14.4)	0	434 (95.8)	208 (45.9)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	57 (12.6)	1 (0.2)	0	49 (10.8)	2 (0.4)	0
筋肉痛	35 (7.7)	1 (0.2)	0	19 (4.2)	1 (0.2)	0
胃腸障害						
下痢	110 (24.3)	7 (1.5)	0	208 (45.9)	43 (9.5)	0
悪心	68 (15.0)	1 (0.2)	0	91 (20.1)	0	0
腹痛	29 (6.4)	0	0	46 (10.2)	1 (0.2)	0
嘔吐	12 (2.7)	1 (0.2)	0	44 (9.7)	2 (0.4)	0
口内乾燥	24 (5.3)	0	0	14 (3.1)	0	0
大腸炎	9 (2.0)	3 (0.7)	0	45 (9.9)	34 (7.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	57 (12.6)	1 (0.2)	0	53 (11.7)	4 (0.9)	0
疲労	156 (34.5)	2 (0.4)	0	149 (32.9)	4 (0.9)	0
発熱	7 (1.5)	0	0	54 (11.9)	2 (0.4)	0
臨床検査						
リパーゼ増加	30 (6.6)	19 (4.2)	0	26 (5.7)	16 (3.5)	0
ALT 増加	28 (6.2)	5 (1.1)	0	66 (14.6)	26 (5.7)	0
AST 増加	25 (5.5)	2 (0.4)	0	60 (13.2)	19 (4.2)	0
アミラーゼ増加	25 (5.5)	9 (2.0)	0	14 (3.1)	5 (1.1)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	18 (4.0)	0	0	39 (8.6)	1 (0.2)	0
神経系障害						
頭痛	44 (9.7)	1 (0.2)	0	79 (17.4)	7 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害						
斑状丘疹状皮疹	24 (5.3)	0	0	50 (11.0)	9 (2.0)	0
そう痒症	105 (23.2)	0	0	152 (33.6)	5 (1.1)	0
発疹	90 (19.9)	5 (1.1)	0	133 (29.4)	14 (3.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	15 (3.3)	2 (0.4)	0	24 (5.3)	0	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	49 (10.8)	1 (0.2)	0	31 (6.8)	2 (0.4)	0
甲状腺機能亢進症	36 (8.0)	1 (0.2)	0	18 (4.0)	1 (0.2)	0
下垂体炎	7 (1.5)	2 (0.4)	0	48 (10.6)	11 (2.4)	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 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%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、膵炎 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、脳炎・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本剤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、複数の癌腫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。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本剤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 8 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{mind14} (µg/mL)	C _{avgd14} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (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_{max}:初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}:初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}:初回投与後14日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss}:定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss}: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

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、「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。

表9 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{min,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	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 (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)	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_{max} : 初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28} : 初回投与後28日目における最低血清中濃度、C_{avgd28} : 初回投与後28日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss} : 定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss} : 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

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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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。

表

<ul style="list-style-type: none">• 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。
<ul style="list-style-type: none">• 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。

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、劇症肝炎、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、膵炎、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）、赤芽球癆、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^(注1)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。
- ② 本剤＋イピ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、対照とされたイピ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＋イピ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発現状況によりイピ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、本剤とイピ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＋イピ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。

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

【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^(注2) の患者

(注2) 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 根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とイピ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、本剤とイピ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。

- 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。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 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。

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 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～頭頸部癌～

平成 29 年 3 月（令和 4 年 5 月改訂）

厚生労働省

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

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、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：オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 120 mg、オブジーボ点滴静注 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：再発又は遠隔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、同点滴静注 120 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- 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; 4: 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、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

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*1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、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*2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、治験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3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（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、本剤は治験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。

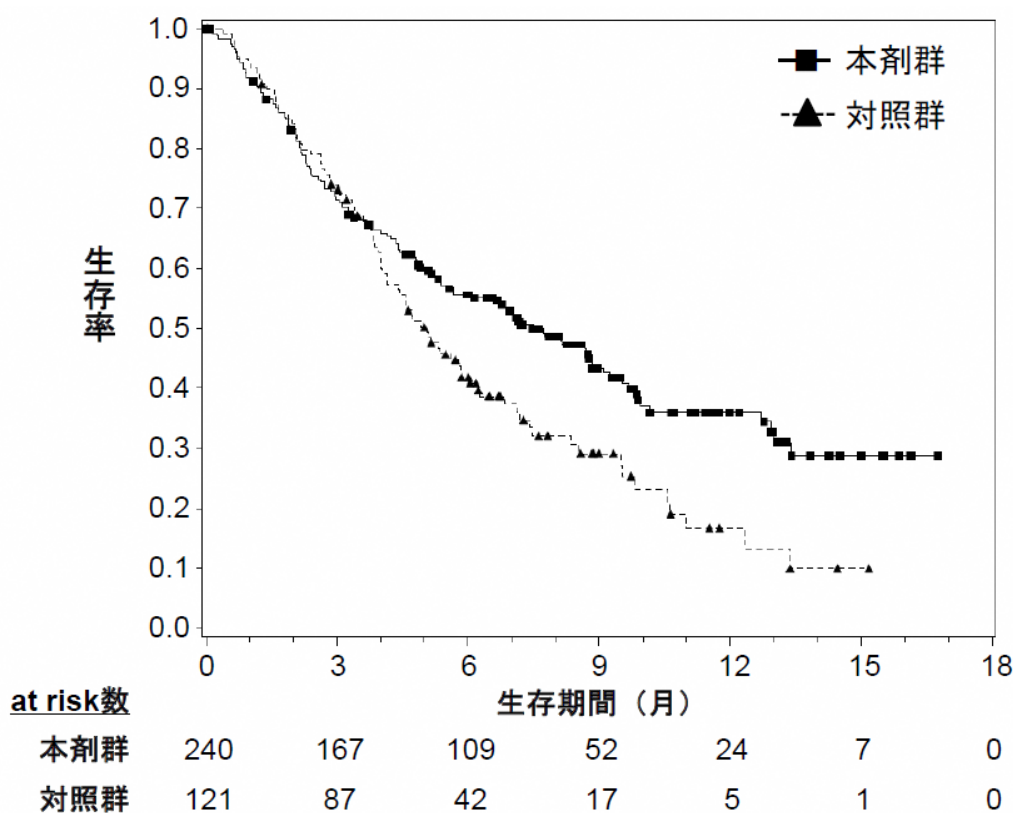


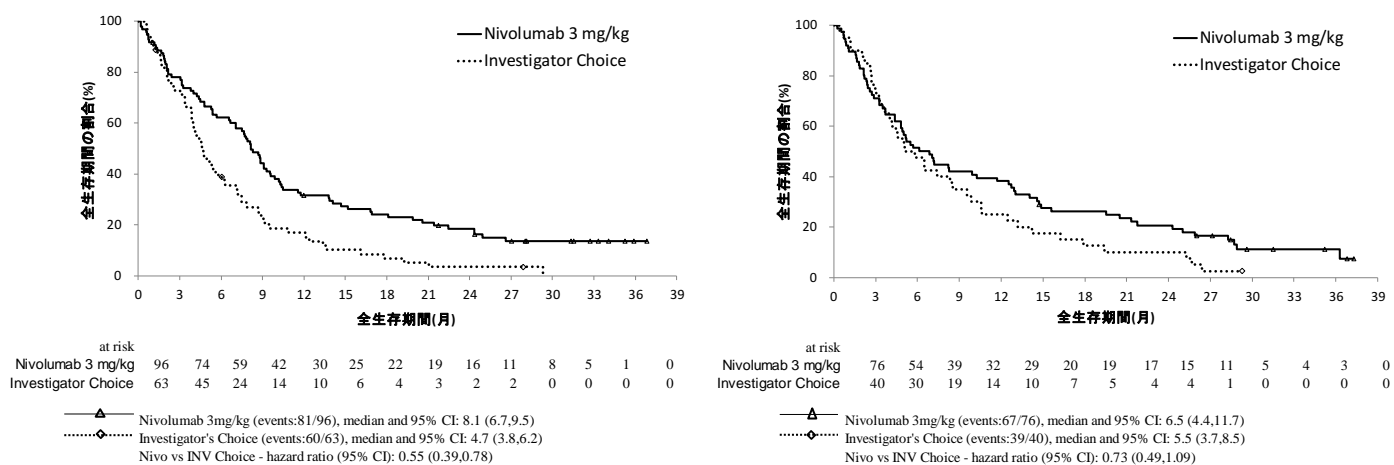
図1 OSのKaplan-Meier曲線（ONO-4538-11/CA209141試験）

(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（左図）。

なお、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。



ONO-4538-11/CA209141試験のPD-L1発現率別での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）

有害事象は本剤群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害事象は本剤群139/236例（58.9%）、対照群86/111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）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/Jver.18.1)	例数 (%)					
	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
胃腸障害						
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	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
粘膜の炎症	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
そう痒症	17 (7.2)	0	0	0	0	0
発疹	18 (7.6)	0	0	5 (4.5)	1 (0.9)	0

なお、間質性肺疾患 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%）、静脈血栓塞栓症 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本剤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} (µg/mL)	C _{mind14} (µg/mL)	C _{avgd14} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (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_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss}：定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss}：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

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、「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。

表3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{min,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	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 (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)	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_{max} : 初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28} : 初回投与後28日目における最低血清中濃度、C_{avgd28} : 初回投与後28日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss} : 定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss} : 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

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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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">• 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。
<ul style="list-style-type: none">• 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おり、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。
<ul style="list-style-type: none">• 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おり、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。 <p>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。</p>

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、劇症肝炎、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、膵炎、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）、赤芽球癆、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歴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らず、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肢も考慮する。

*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^(注1)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。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。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

- 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。

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 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～腎細胞癌～

平成 29 年 4 月（令和 4 年 5 月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P4
3. 臨床成績	P5
4. 施設について	P17
5. 投与対象となる患者	P19
6. 投与に際して留意すべき事項	P21

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：オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 120 mg、オブジーボ点滴静注 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。カボザンチニブと併用する場合は、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 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）

腎細胞癌に関するカボメティクス錠 20 mg（一般名：カボザンチニブリンゴ酸塩）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）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回40 mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

腎細胞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：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、同点滴静注 120 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- 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; 4: 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、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）を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821 例（日本人患者 63 例を含む。本剤群 410 例、エベロリムス群 411 例）を対象に、エベロリムスを対照として本剤 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]）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、本剤群はエベロリムス群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）。

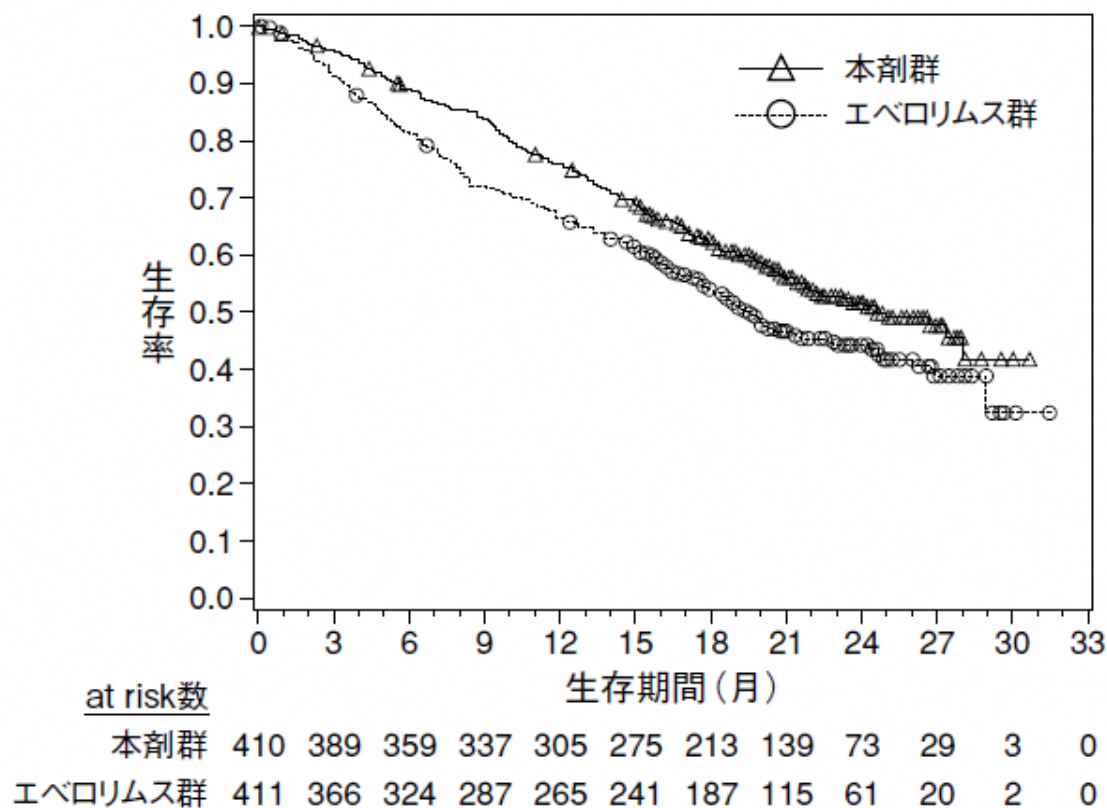


図1 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-03/CA209025 試験）

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）

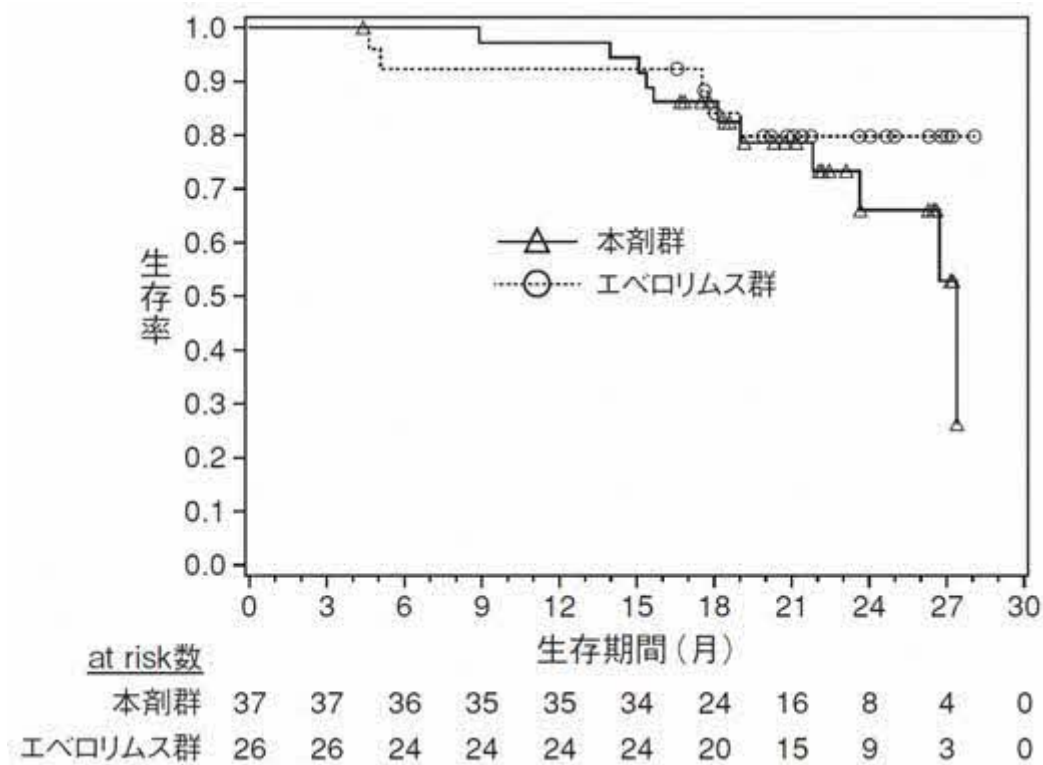


図2 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ONO-4538-03/CA209025 試験)

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）

化学療法未治療^{*1}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。）^{*2}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^{*3}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]、 $p < 0.0001$ [層別 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めない。

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 カ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①～⑥の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好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

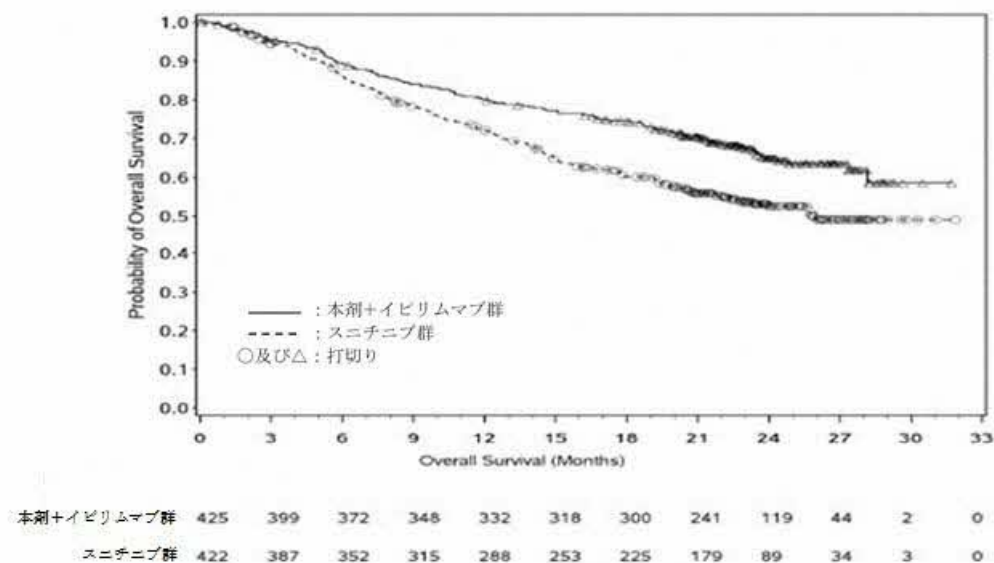
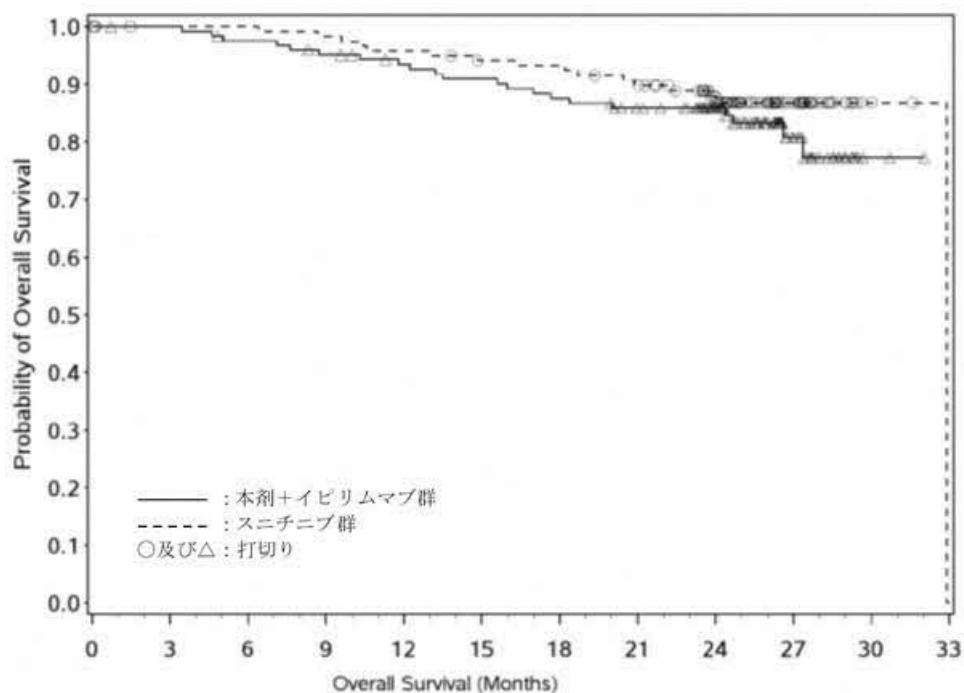


図3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-16/CA209214 試験）
解析対象集団：Intermediate 及び Poor リスク患者

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+イピリウ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）。



本剤+イピリウムマブ群	125	124	120	116	111	108	104	98	78	27	2	0
スニチニブ群	124	119	119	117	114	110	109	104	84	32	3	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

③国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 試験）

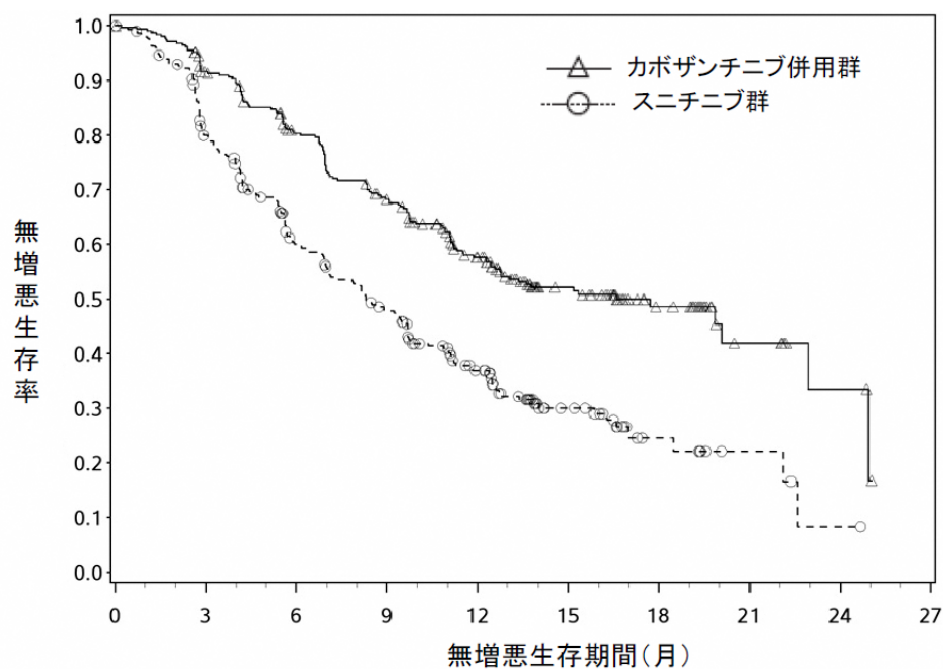
化学療法未治療^{*1}の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 651 例（日本人患者 46 例を含む。カボザンチニブ併用（以下、「本剤+カボザンチニブ」という。）^{*2}群 323 例、スニチニブ群 328 例）を対象に、スニチニブを対照として本剤+カボザンチニブの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤+カボザンチニブ群で 16.59 [12.45~24.94] カ月、スニチニブ群で 8.31 [6.97~9.69] カ月であり、本剤+カボザンチニブ群はスニチニブ群に対し統計学的に

有意な延長を示した（ハザード比 0.51 [95%信頼区間：0.41～0.64]、 $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2020 年 2 月 12 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めない。

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、VEGF 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 カ月以上経過後に再発した場合

*2：本剤 1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注し、カボザンチニブ 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。



	at risk数									
カボザンチニブ併用群	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0
スニチニブ群	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0

図 5 無増悪生存期間（BICR 判定）の Kaplan-Meier 曲線
（ONO-4538-81/CA2099ER 試験）

【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、治験薬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 基本語 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	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
全副作用	319 (78.6)	76 (18.7)	0	349 (87.9)	145 (36.5)	2 (0.5)
血液およびリンパ系障害						
貧血	32 (7.9)	7 (1.7)	0	94 (23.7)	31 (7.8)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	24 (5.9)	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0
胃腸障害						
便秘	24 (5.9)	1 (0.2)	0	21 (5.3)	0	0
下痢	50 (12.3)	5 (1.2)	0	84 (21.2)	5 (1.3)	0
悪心	57 (14.0)	1 (0.2)	0	66 (16.6)	3 (0.8)	0
口内炎	8 (2.0)	0	0	117 (29.5)	17 (4.3)	0
嘔吐	24 (5.9)	0	0	36 (9.1)	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	18 (4.4)	1 (0.2)	0	33 (8.3)	7 (1.8)	0
疲労	134 (33.0)	10 (2.5)	0	134 (33.8)	11 (2.8)	0
粘膜の炎症	11 (2.7)	0	0	75 (18.9)	12 (3.0)	0
末梢性浮腫	17 (4.2)	0	0	56 (14.1)	2 (0.5)	0
発熱	34 (8.4)	0	0	37 (9.3)	2 (0.5)	0
臨床検査						
血中コレステロール増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	24 (6.0)	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	27 (6.7)	1 (0.2)	0	33 (8.3)	0	0
体重減少	19 (4.7)	1 (0.2)	0	29 (7.3)	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	2 (0.5)	0	0	29 (7.3)	0	0
高血糖	9 (2.2)	5 (1.2)	0	46 (11.6)	15 (3.8)	0
高トリグリセリド血症	5 (1.2)	0	0	64 (16.1)	20 (5.0)	0
食欲減退	48 (11.8)	2 (0.5)	0	82 (20.7)	4 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	27 (6.7)	1 (0.2)	0	14 (3.5)	0	0
筋肉痛	23 (5.7)	0	0	5 (1.3)	0	0
神経系障害						
味覚異常	11 (2.7)	0	0	51 (12.8)	0	0
頭痛	24 (5.9)	0	0	19 (4.8)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	36 (8.9)	0	0	77 (19.4)	0	0
呼吸困難	30 (7.4)	3 (0.7)	0	51 (12.8)	2 (0.5)	0
鼻出血	3 (0.7)	0	0	41 (10.3)	0	0
肺臓炎	16 (3.9)	6 (1.5)	0	58 (14.6)	11 (2.8)	0
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡様皮膚炎	12 (3.0)	0	0	20 (5.0)	0	0
皮膚乾燥	26 (6.4)	0	0	33 (8.3)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.0)	0	0	22 (5.5)	0	0
そう痒症	57 (14.0)	0	0	39 (9.8)	0	0
発疹	41 (10.1)	2 (0.5)	0	79 (19.9)	3 (0.8)	0

なお、間質性肺疾患 19 例（4.7%）、筋炎 1 例（0.2%）、横紋筋融解症/ミオパチー 56

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%)、膵炎 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塞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+イピリムマブ群 544/547 例 (99.5%)、スニチニブ群 532/535 例 (99.4%) 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+イピリムマブ群 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 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)					
	本剤+イピリムマブ群 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)	335 (62.6)	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害						
貧血	34 (6.2)	2 (0.4)	0	83 (15.5)	24 (4.5)	0
白血球減少症	1 (0.2)	0	0	30 (5.6)	3 (0.6)	0
好中球減少症	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						
副腎機能不全	28 (5.1)	11 (2.0)	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	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
胃腸障害						
腹痛	38 (6.9)	2 (0.4)	0	38 (7.1)	1 (0.2)	0
上腹部痛	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
鼓腸	3 (0.5)	0	0	27 (5.0)	0	0
胃食道逆流性疾患	6 (1.1)	1 (0.2)	0	55 (10.3)	0	0
悪心	109 (19.9)	8 (1.5)	0	202 (37.8)	6 (1.1)	0
口内炎	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
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	72 (13.2)	8 (1.5)	0	91 (17.0)	12 (2.2)	0
疲労	202 (36.9)	23 (4.2)	0	264 (49.3)	49 (9.2)	0
粘膜の炎症	13 (2.4)	0	0	152 (28.4)	14 (2.6)	0
末梢性浮腫	25 (4.6)	1 (0.2)	0	29 (5.4)	0	0
発熱	79 (14.4)	2 (0.4)	0	33 (6.2)	1 (0.2)	0
臨床検査						
ALT 増加	60 (11.0)	27 (4.9)	0	50 (9.3)	8 (1.5)	0
アミラーゼ増加	71 (13.0)	31 (5.7)	0	41 (7.7)	17 (3.2)	0
AST 増加	58 (10.6)	19 (3.5)	0	49 (9.2)	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

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)					
	本剤+イピリムマブ群 547 例			スニチニブ群 535 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
リパーゼ増加	90 (16.5)	56 (10.2)	0	58 (10.8)	35 (6.5)	0
好中球数減少	3 (0.5)	1 (0.2)	0	40 (7.5)	23 (4.3)	0
血小板数減少	4 (0.7)	1 (0.2)	0	73 (13.6)	36 (6.7)	0
体重減少	18 (3.3)	0	0	28 (5.2)	0	0
白血球数減少	6 (1.1)	0	0	40 (7.5)	11 (2.1)	0
代謝および栄養障害						
高血糖	28 (5.1)	8 (1.5)	0	10 (1.9)	0	0
食欲減退	75 (13.7)	7 (1.3)	0	133 (24.9)	5 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	76 (13.9)	5 (0.9)	0	39 (7.3)	0	0
筋肉痛	49 (9.0)	3 (0.5)	0	26 (4.9)	0	0
四肢痛	17 (3.1)	1 (0.2)	0	36 (6.7)	1 (0.2)	0
神経系障害						
味覚異常	31 (5.7)	0	0	179 (33.5)	1 (0.2)	0
頭痛	53 (9.7)	4 (0.7)	0	65 (12.1)	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	45 (8.2)	0	0	31 (5.8)	0	0
呼吸困難	31 (5.7)	1 (0.2)	0	33 (6.2)	2 (0.4)	0
鼻出血	0	0	0	55 (10.3)	3 (0.6)	0
肺臓炎	32 (5.9)	6 (1.1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	40 (7.3)	0	0	46 (8.6)	0	0
毛髪変色	0	0	0	29 (5.4)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (0.9)	0	0	231 (43.2)	49 (9.2)	0
そう痒症	154 (28.2)	3 (0.5)	0	49 (9.2)	0	0
発疹	118 (21.6)	8 (1.5)	0	67 (12.5)	0	0
斑状丘疹状皮疹	50 (9.1)	8 (1.5)	0	22 (4.1)	1 (0.2)	0
皮膚変色	2 (0.4)	0	0	27 (5.0)	0	0
黄色皮膚	0	0	0	43 (8.0)	0	0
血管障害						
高血圧	12 (2.2)	4 (0.7)	0	216 (40.4)	85 (15.9)	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%)、甲状腺機能障害 147 例 (26.9%)、腎機能障害 46 例 (8.4%)、間質性肺疾患 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%)、膵炎 7 例 (1.3%)、重症筋無力症 1 例 (0.2%)、脳炎・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。

③国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-81/CA2099ER 試験)

有害事象は本剤+カボザンチニブ群 319/320 例 (99.7%)、スニチニブ群 317/320 例 (99.1%) 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+カボザンチニブ群 309/320 例 (96.6%)、スニチニブ群 298/320 例 (93.1%) 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 (ONO-4538-81/CA2099ER 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)					
	本剤+カボザンチニブ群 320例			スニチニブ群 320例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	309 (96.6)	194 (60.6)	0	298 (93.1)	162 (50.6)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	32 (10.0)	3 (0.9)	0	61 (19.1)	8 (2.5)	0
白血球減少症	4 (1.3)	0	0	23 (7.2)	1 (0.3)	0
好中球減少症	14 (4.4)	2 (0.6)	0	47 (14.7)	11 (3.4)	0
血小板減少症	19 (5.9)	1 (0.3)	0	61 (19.1)	14 (4.4)	0
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	29 (9.1)	2 (0.6)	0	6 (1.9)	0	0
甲状腺機能低下症	107 (33.4)	1 (0.3)	0	90 (28.1)	1 (0.3)	0
胃腸障害						
腹痛	27 (8.4)	3 (0.9)	0	14 (4.4)	0	0
下痢	182 (56.9)	18 (5.6)	0	136 (42.5)	14 (4.4)	0
消化不良	18 (5.6)	0	0	32 (10.0)	1 (0.3)	0
胃食道逆流性疾患	15 (4.7)	0	0	29 (9.1)	0	0
悪心	68 (21.3)	2 (0.6)	0	81 (25.3)	0	0
口内炎	50 (15.6)	7 (2.2)	0	74 (23.1)	7 (2.2)	0
嘔吐	36 (11.3)	4 (1.3)	0	52 (16.3)	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	57 (17.8)	10 (3.1)	0	48 (15.0)	7 (2.2)	0
疲労	86 (26.9)	8 (2.5)	0	97 (30.3)	12 (3.8)	0
倦怠感	10 (3.1)	1 (0.3)	0	16 (5.0)	0	0
粘膜の炎症	61 (19.1)	3 (0.9)	0	80 (25.0)	8 (2.5)	0
肝胆道系障害						
肝毒性	18 (5.6)	8 (2.5)	0	10 (3.1)	1 (0.3)	0
臨床検査						
ALT 増加	80 (25.0)	15 (4.7)	0	20 (6.3)	2 (0.6)	0
アミラーゼ増加	39 (12.2)	8 (2.5)	0	25 (7.8)	7 (2.2)	0
AST 増加	75 (23.4)	10 (3.1)	0	28 (8.8)	2 (0.6)	0
血中ビリルビン増加	16 (5.0)	1 (0.3)	0	11 (3.4)	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	20 (6.3)	2 (0.6)	0	20 (6.3)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	23 (7.2)	0	0	19 (5.9)	0	0
リパーゼ増加	48 (15.0)	17 (5.3)	0	35 (10.9)	15 (4.7)	0
好中球数減少	12 (3.8)	1 (0.3)	0	27 (8.4)	16 (5.0)	0
血小板数減少	17 (5.3)	0	0	59 (18.4)	14 (4.4)	0
体重減少	23 (7.2)	2 (0.6)	0	8 (2.5)	0	0
白血球数減少	5 (1.6)	0	0	17 (5.3)	2 (0.6)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	29 (9.1)	2 (0.6)	0	21 (6.6)	2 (0.6)	0
代謝および栄養障害						
低マグネシウム血症	32 (10.0)	1 (0.3)	0	9 (2.8)	0	0
低ナトリウム血症	38 (11.9)	22 (6.9)	0	19 (5.9)	14 (4.4)	0
低リン酸血症	38 (11.9)	17 (5.3)	0	15 (4.7)	3 (0.9)	0
食欲減退	65 (20.3)	4 (1.3)	0	53 (16.6)	2 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	29 (9.1)	0	0	12 (3.8)	0	0
筋痙縮	25 (7.8)	0	0	2 (0.6)	0	0
神経系障害						
味覚不全	69 (21.6)	0	0	65 (20.3)	0	0
頭痛	20 (6.3)	0	0	13 (4.1)	0	0
腎および尿路障害						
蛋白尿	26 (8.1)	9 (2.8)	0	21 (6.6)	7 (2.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
発声障害	37 (11.6)	1 (0.3)	0	8 (2.5)	0	0
鼻出血	13 (4.1)	0	0	25 (7.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	16 (5.0)	0	0	11 (3.4)	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)					
	本剤+カボザンチニブ群 320例			スニチニブ群 320例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
手掌・足底発赤知覚不全症候群	122 (38.1)	24 (7.5)	0	129 (40.3)	24 (7.5)	0
そう痒症	52 (16.3)	1 (0.3)	0	13 (4.1)	0	0
発疹	62 (19.4)	5 (1.6)	0	22 (6.9)	0	0
斑状丘疹状皮疹	24 (7.5)	1 (0.3)	0	4 (1.3)	0	0
黄色皮膚	0	0	0	21 (6.6)	0	0
血管障害						
高血圧	97 (30.3)	35 (10.9)	0	107 (33.4)	39 (12.2)	0

なお、本剤+カボザンチニブ群において、甲状腺機能障害 135 例 (42.2%)、肝機能障害 128 例 (40.0%)、神経障害 115 例 (35.9%)、横紋筋融解症 57 例 (17.8%)、重度の皮膚障害 37 例 (11.6%)、腎機能障害 31 例 (9.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 22 例 (6.9%)、間質性肺疾患 17 例 (5.3%)、静脈血栓塞栓症 15 例 (4.7%)、副腎機能障害 12 例 (3.8%)、Infusion reaction 8 例 (2.5%)、肝炎 8 例 (2.5%)、心臓障害 7 例 (2.2%)、下垂体機能障害 2 例 (0.6%)、ぶどう膜炎 1 例 (0.3%)、重症筋無力症 1 例 (0.3%)、心筋炎 1 例 (0.3%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.3%)、瘻孔 1 例 (0.3%)、及び膵炎 1 例 (0.3%) が認められた。また、筋炎、1 型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、硬化性胆管炎、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、赤芽球癆及び腫瘍出血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本剤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。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本剤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 4 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{mind14} (µg/mL)	C _{avgd14} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (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_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss}：定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss}：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

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、「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、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。また、腎細胞癌患者におけるデータに基づき、カボザンチニブ併用時に本剤 240 mg を 2 週間間隔又は 480 mg を 4 週

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 5 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{mind28} (µg/mL)	C _{avgd28} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (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)	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週間間隔、Q4W : 4週間間隔、C_{max} : 初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28} : 初回投与後28日目における最低血清中濃度、C_{avgd28} : 初回投与後28日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss} : 定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss} : 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

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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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">• 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。
<ul style="list-style-type: none">• 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。

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、劇症肝炎、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、膵炎、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）、赤芽球癆、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。
 - 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^(注1)の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（イピリムマブとの併用投与）
 - 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（カボザンチニブとの併用投与）

- 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①～⑥の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。（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 Karnofsky 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る
- ⑥ 血小板数が基準値上限を超える

【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
 - Karnofsky Performance Status 70%未満^(注2)の患者

(注2) Karnofsky Performance Status (PS)

	Score	定義
正常の活動が可能。特別な看護が必要ない。	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
労働することは不可能。自宅で生活できて、看護はほとんど個人的な欲求によるものである。様々な程度の介助を必要とする。	70	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能
	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
身の回りのことを自分でできない。施設あるいは病院の看護と同等の看護を必要とする。疾患が急速に進行している可能性がある。	40	動けず、適切な医療および看護が必要
	30	全く動けず、入院が必要だが死はさしせていない
	20	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要
	10	死期が迫っている
	0	死

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。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 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ピ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）、化学療法未治療患者におけるカボザンチニブ併用投与では投与開始から 60 週目までは 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。

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 120 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 4 年 5 月改訂）

厚生労働省

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	P11
5. 投与対象となる患者	P13
6. 投与に際して留意すべき事項	P14

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、一般社団法人日本血液学会及び一般社団法人日本小児血液・がん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 120 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 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。
通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。なお、体重 40 kg 以上の小児には、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こともできる。

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、同点滴静注 120 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- 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; 4: 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、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ツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（以下、「ブレンツキシマブ」という。）に抵抗性又は不耐容の20歳以上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施行後にブレンツキシマブによる治療を受けた18歳以上の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。

③ 国内第Ⅰ相試験（NCCH1606 試験）

2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない（自家造血幹細胞移植の治療歴は許容）、1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者を対象に、本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された26例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は1例組み入れられ、その最良総合効果（改訂 IWG criteria（2007）に基づく治験責任医師判定）はCR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)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	17 (100.0)	2 (11.8)	0
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
耳および迷路障害			
難聴	1 (5.9)	0	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	3 (17.6)	0	0
胃腸障害			
腹痛	1 (5.9)	0	0
便秘	1 (5.9)	0	0
下痢	1 (5.9)	0	0
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状態			
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
硬結	1 (5.9)	0	0
感染症および寄生虫症			
中耳炎	1 (5.9)	0	0
肺炎	1 (5.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症			
注入に伴う反応	1 (5.9)	0	0
臨床検査			
肝機能検査異常	1 (5.9)	0	0
血小板数減少	1 (5.9)	0	0
体重増加	1 (5.9)	0	0
白血球数減少	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
食欲減退	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
筋痙縮	1 (5.9)	0	0
筋肉痛	2 (11.8)	0	0
神経系障害			
浮動性めまい	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、胸郭および縦隔障害			
間質性肺疾患	1 (5.9)	1 (5.9)	0
上気道の炎症	1 (5.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
脱毛症	1 (5.9)	0	0
皮膚嚢腫	1 (5.9)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	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%)、肝機能障害 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、1 型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、腎機能障害、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、腭炎及び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。

表 2 発現率が 5%以上の副作用 (CA209205 試験) (All Treated Subjects)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)		
	243 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	185 (76.1)	48 (19.8)	0
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症	13 (5.3)	6 (2.5)	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	14 (5.8)	0	0
胃腸障害			
腹痛	14 (5.8)	2 (0.8)	0
下痢	34 (14.0)	2 (0.8)	0
悪心	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状態			
疲労	50 (20.6)	2 (0.8)	0
発熱	21 (8.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症			
注入に伴う反応	33 (13.6)	1 (0.4)	0
臨床検査			
ALT 増加	13 (5.3)	7 (2.9)	0
AST 増加	14 (5.8)	5 (2.1)	0
リパーゼ増加	14 (5.8)	9 (3.7)	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	19 (7.8)	0	0
神経系障害			
頭痛	14 (5.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	21 (8.6)	0	0
発疹	28 (11.5)	2 (0.8)	0

なお、間質性肺疾患 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%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.4%)、重度の皮膚障害 3 例 (1.2%)、静脈血栓塞栓症 1 例 (0.4%)、infusion reaction 38 例 (15.6%)、膝炎 2 例 (0.8%) 及びぶどう膜炎 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。

③ 国内第 I 相試験 (NCCH1606 試験)

有害事象は 25/26 例 (96.2%) 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 23/26 例 (88.5%) 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。なお、26 例のうち、古典的ホジキンリンパ腫患者が 1 例、小児悪性固形腫瘍患者が 25 例であった。

表 3 発現率が 5%以上の副作用 (NCCH1606 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3-4*
全副作用	23 (88.5)	10 (38.5)
臨床検査		
リンパ球数減少	14 (53.8)	6 (23.1)
AST 増加	6 (23.1)	1 (3.8)
白血球数減少	8 (30.8)	1 (3.8)
血小板数減少	8 (30.8)	0
好中球数減少	6 (23.1)	2 (7.7)
血中ビリルビン増加	2 (7.7)	1 (3.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (7.7)	1 (3.8)
ALT 増加	3 (11.5)	0
血中クレアチニン増加	2 (7.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	5 (19.2)	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害		
斑状丘疹状皮疹	6 (23.1)	2 (7.7)
そう痒症	3 (11.5)	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	12 (46.2)	4 (15.4)
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	5 (19.2)	1 (3.8)
食欲減退	2 (7.7)	0
胃腸障害		
腹痛	2 (7.7)	0
腎および尿路障害		
蛋白尿	3 (11.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	2 (7.7)	0
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	2 (7.7)	0
神経系障害		
頭痛	2 (7.7)	0
内分泌障害		

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)	
	26例	
	全 Grade	Grade 3-4*
甲状腺機能亢進症	2 (7.7)	0
甲状腺機能低下症	2 (7.7)	0

*: 本試験では Grade 5 の有害事象は Grade 4 として症例報告書 (CRF) に記録された。

なお、肝機能障害 7 例 (26.9%)、神経障害 4 例 (15.4%)、横紋筋融解症/ミオパチー 3 例 (11.5%)、甲状腺機能障害 3 例 (11.5%)、重度の皮膚障害 2 例 (7.7%) 及び腎機能障害 2 例 (7.7%) が認められた。また、1 型糖尿病、infusion reaction、ぶどう膜炎、下垂体機能障害、肝炎、劇症肝炎、肝不全、間質性肺疾患、筋炎、結核、血球貪食症候群、硬化性胆管炎、腫瘍出血、重症筋無力症、重篤な血液障害、心筋炎、心臓障害、静脈血栓塞栓症、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、脳炎・髄膜炎、副腎機能障害、赤芽球癆、瘻孔及び瘻管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本剤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 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{mind14} (µg/mL)	C _{avgd14} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (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_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss}：定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss}：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

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、「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。

表4 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{min,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	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 (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)	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_{max} : 初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28} : 初回投与後28日目における最低血清中濃度、C_{avgd28} : 初回投与後28日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss} : 定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss} : 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

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、小児がん拠点病院、小児がん連携病院など）
- (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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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 古典的ホジキン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、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

• 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。
• 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。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の小児血液及び小児がんを含む小児科臨床経験を有すること。

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、劇症肝炎、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、膵炎、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）、赤芽球癆、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。
 - 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の成人患者
 - 2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない（自家造血幹細胞移植の治療歴は許容）、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の小児患者
- 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。
 - 化学療法未治療の患者
 - 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^(注1)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。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 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。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 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。

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 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～胃癌～

平成 29 年 9 月（令和 4 年 5 月改訂）

厚生労働省

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	P18
5. 投与対象となる患者	P20
6. 投与に際して留意すべき事項	P22

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、オプジーボ点滴静注 120 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：治癒切除不能な進行・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。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、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 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 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、同点滴静注 120 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- 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; 4: 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、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

治癒切除不能な進行・再発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】

①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5 cm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（以下、「OS」という。）（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]）。

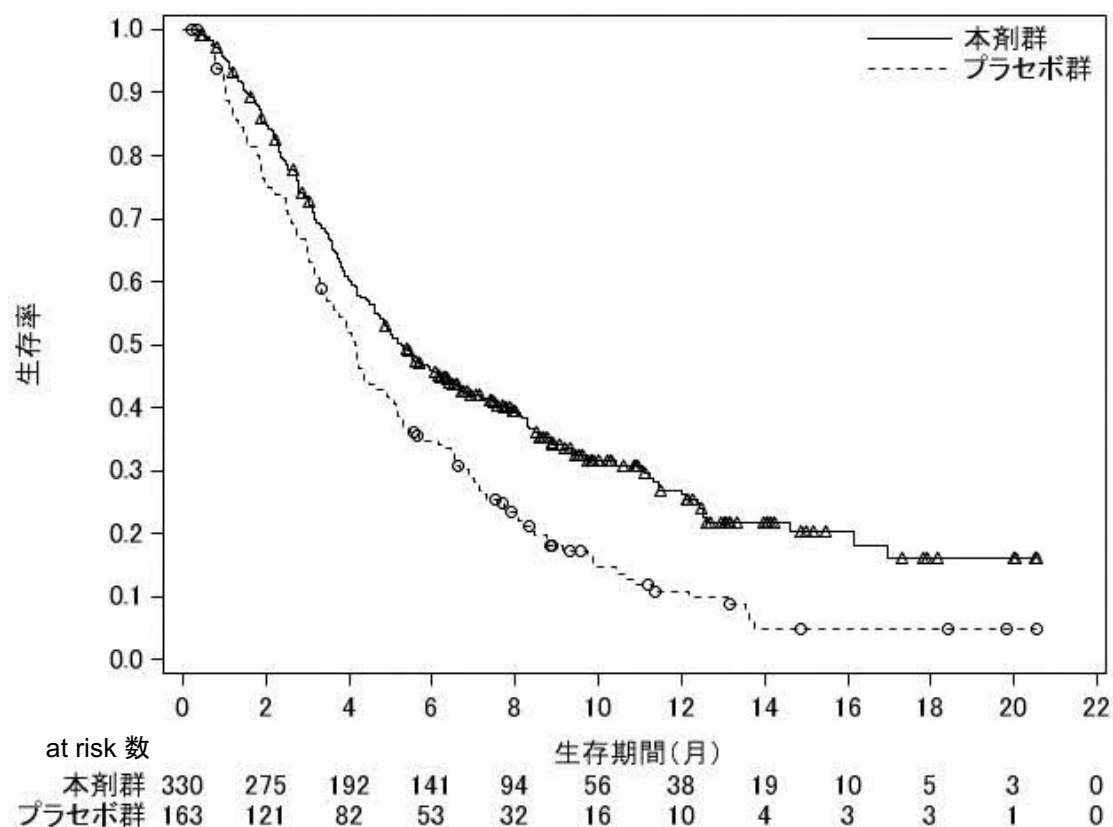


図1 OSのKaplan-Meier 曲線（ONO-4538-12 試験）

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）

化学療法歴のないヒト上皮増殖因子受容体2型（以下、「HER2」という。）陰性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5 cm以内に位置する腺癌）患者^{*1}1,581例（日本人患者109例を含む。本剤+化学療法^{*2}群

789例、化学療法*2群792例)を対象に、化学療法を対照として、本剤+化学療法の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるcombined positive score*3(以下、「CPS」という。)≥5集団における無増悪生存期間(以下、「PFS」という。)及びCPS≥5集団におけるOSについて、本剤+化学療法は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した(表1、図2)。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされたCPS≥1集団及びITT集団におけるOSについても、本剤+化学療法は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した(表1、図3)。

*1:HER2 判定不能又は未測定 of 患者、及び食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組入れ可能とした。

*2:以下の化学療法(治験担当医師が選択)を投与した[①オキサリプラチン1回130 mg/m²(体表面積)を3週間間隔で点滴静注し、カペシタビン1000 mg/m²(体表面積)を1日2回、2週間経口投与後に1週間休薬、又は②オキサリプラチン1回85 mg/m²(体表面積)、ホリナートカルシウム1回400 mg/m²(体表面積)及びフルオロウラシル1回400 mg/m²(体表面積)を2週間間隔で点滴静注し、フルオロウラシル2400 mg/m²(体表面積)を2日間かけて静脈内持続投与後に12日間休薬]。本剤+化学療法群では、本剤(①1回360 mgを3週間間隔又は②1回240 mgを2週間間隔で点滴静注)をそれぞれ上記①又は②の化学療法と併用した。

*3:腫瘍組織におけるPD-L1を発現した細胞数(腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球)を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値。

表1 有効性成績 (ONO-4538-44/CA209649 試験)

患者集団	治療群	例数	中央値		
			[95%信頼区間]	ハザード比*3	
			(カ月)		
PFS*1	CPS≥5	本剤+ 化学療法群	473	7.69 [7.03~9.17]	0.68 [98%信頼区間: 0.56~0.81]
		化学療法群	482	6.05 [5.55~6.90]	
	CPS≥5	本剤+ 化学療法群	473	14.39 [13.11~16.23]	0.71 [98.4%信頼区間: 0.59~0.86]
		化学療法群	482	11.10 [10.02~12.09]	
OS*2	CPS≥1	本剤+ 化学療法群	641	13.96 [12.55~14.98]	0.77 [99.3%信頼区間: 0.64~0.92]
		化学療法群	655	11.33 [10.64~12.25]	
	ITT	本剤+ 化学療法群	789	13.83 [12.55~14.55]	0.80 [99.3%信頼区間: 0.68~0.94]
		化学療法群	792	11.56 [10.87~12.48]	

*1:主要解析時のデータ、*2:中間解析時のデータ、*3:層別Cox 比例ハザードモデル

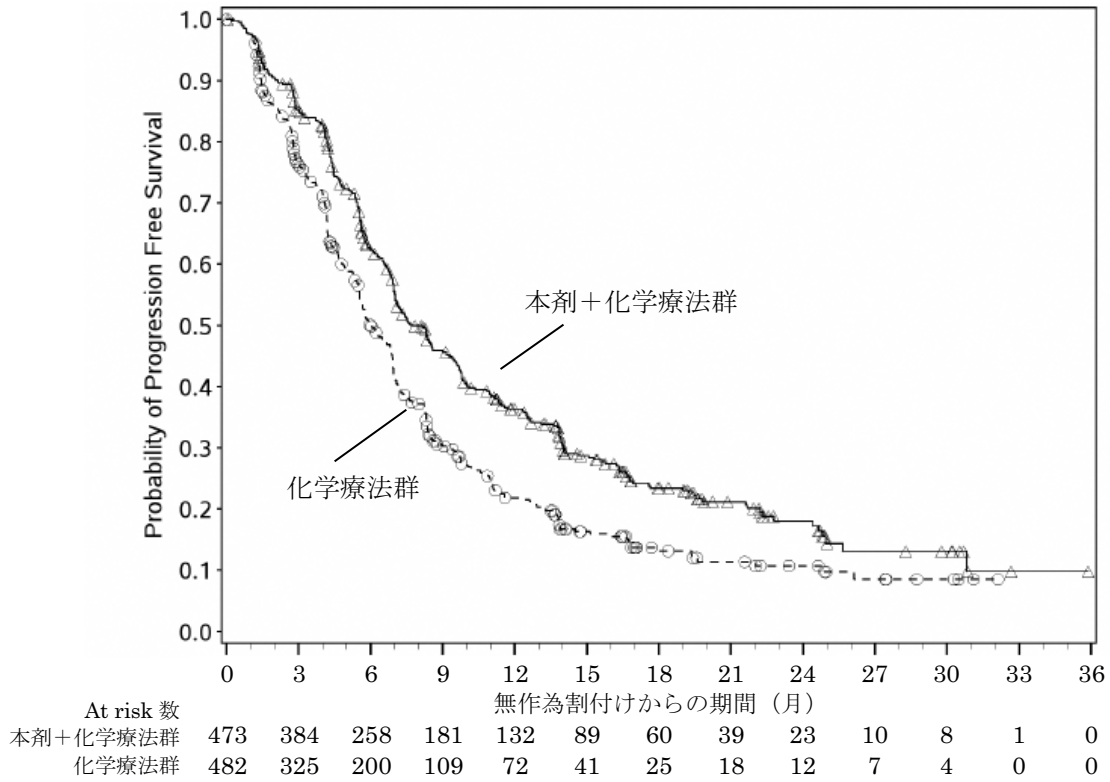


図 2 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験) (CPS \geq 5 集団)

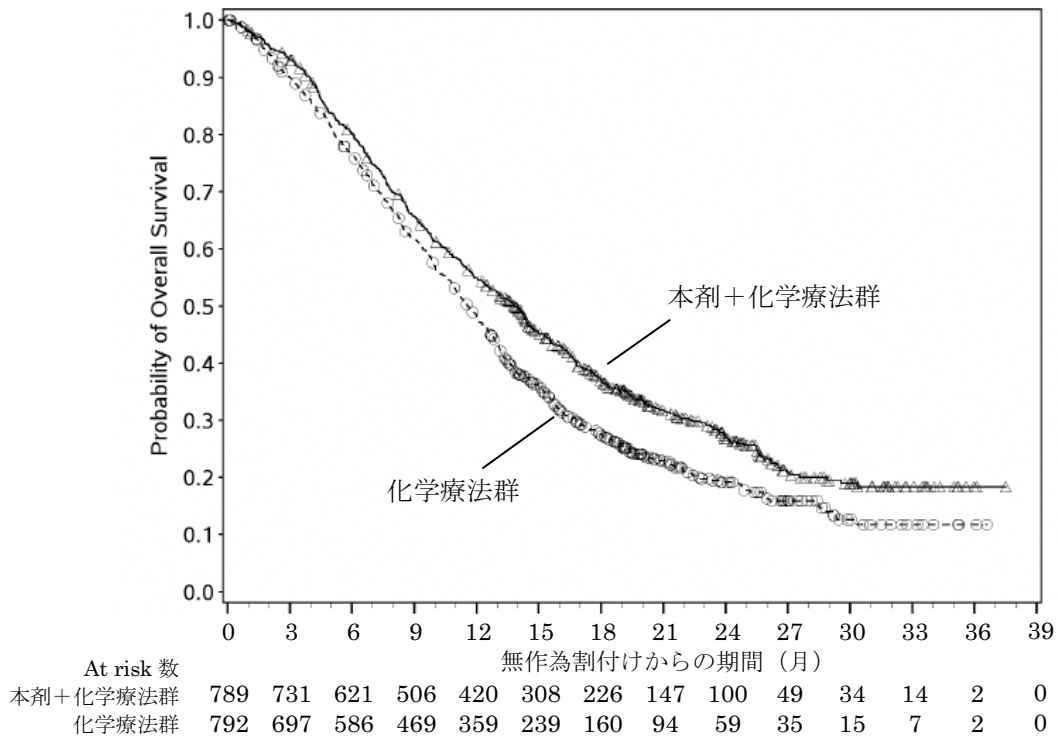


図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験) (ITT 集団)

(PD-L1 発現状況別の有効性)

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-44/CA209649 試験) に組み入れられた患者のデータに基づき、PD-L1 の発現状況別に解析を行った有効性 (探索的な解析を含む) 及び安全性の結果は以下のとおりであった。

本剤+化学療法の有効性は、CPS が 5 未満 (CPS<1 及び 1≤CPS<5) の患者集団では、化学療法とほぼ同様であった (表 2、図 4)。

なお、PD-L1 の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

表 2 PD-L1 の発現状況別の有効性 (ONO-4538-44/CA209649 試験)

PD-L1 発現	治療群	例数	中央値 [95%信頼区間] (カ月)	ハザード比*3 [95%信頼区間]	交互作用 の p 値	
PFS*1	CPS<1	本剤+ 化学療法群	140	8.67 [6.93, 9.69]	0.93 [0.69~1.26]	0.0257
		化学療法群	125	8.11 [6.87, 9.82]		
	1≤CPS<5	本剤+ 化学療法群	168	7.16 [6.83, 8.38]	0.93 [0.73~1.20]	
		化学療法群	173	8.15 [7.03, 9.07]		
	CPS≥5	本剤+ 化学療法群	473	7.69 [7.03, 9.17]	0.69 [0.59~0.80]	
		化学療法群	482	6.05 [5.55, 6.90]		
OS*2	CPS<1	本剤+ 化学療法群	140	13.08 [9.82, 16.66]	0.92 [0.70~1.23]	0.0345
		化学療法群	125	12.48 [10.12, 13.83]		
	1≤CPS<5	本剤+ 化学療法群	168	12.29 [9.63, 14.26]	0.97 [0.76~1.24]	
		化学療法群	173	11.99 [10.87, 13.90]		
	CPS≥5	本剤+ 化学療法群	473	14.39 [13.11, 16.23]	0.70 [0.60~0.81]	
		化学療法群	482	11.10 [10.02, 12.09]		

*1：主要解析時のデータ、*2：中間解析時のデータ、*3：非層別 Cox 比例ハザードモデル

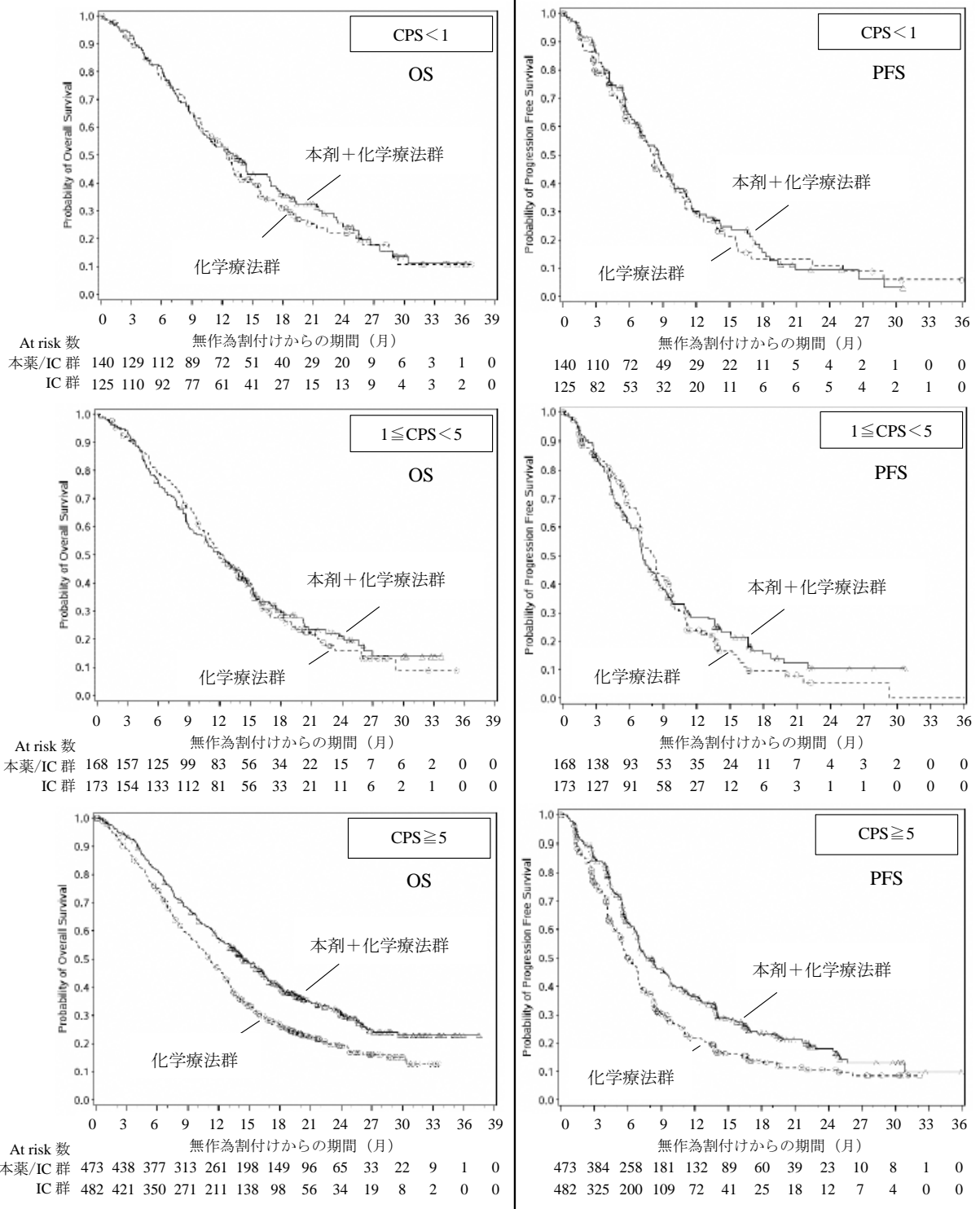


図 4 PD-L1 の発現状況別の OS 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験)

(OS (左列) : 上図 CPS < 1、中央図 1 ≤ CPS < 5、下図 CPS ≥ 5)

(PFS (右列) : 上図 CPS < 1、中央図 1 ≤ CPS < 5、下図 CPS ≥ 5)

③国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37 試験）

化学療法歴のない HER2 陰性^{*1}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 5 cm 以内に位置する腺癌）患者 724 例（日本人患者 395 例を含む。本剤＋化学療法^{*2}群 362 例、プラセボ＋化学療法^{*2}群 362 例）を対象に、プラセボ＋化学療法を対照として、本剤＋化学療法の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目の一つである PFS（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤＋化学療法群で 10.45 [8.44～14.75] カ月、プラセボ＋化学療法群で 8.34 [6.97～9.40] カ月であり、本剤＋化学療法はプラセボ＋化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.68 [98.51%信頼区間：0.51～0.90]、 $p=0.0007$ [層別 log-rank 検定]）。

また、もう一つの主要評価項目である OS（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤＋化学療法群で 17.45 [15.67～20.83] カ月、プラセボ＋化学療法群で 17.15 [15.18～19.65] カ月であり、本剤＋化学療法はプラセボ＋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 0.90 [95%信頼区間：0.75～1.08]、 $p=0.257$ [層別 log-rank 検定]）。

*1：HER2 判定不能又は未測定 of 患者は対象外とした。

*2：本剤（1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注）又はプラセボと、以下の化学療法（治験担当医師が選択）を併用した [オキサリプラチン 1 回 130 mg/m²（体表面積）を 3 週間間隔で点滴静注し、テガフルール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 40 mg/m²（体表面積）又はカペシタビン 1000 mg/m²（体表面積）を 1 日 2 回、2 週間経口投与後に 1 週間休薬]。

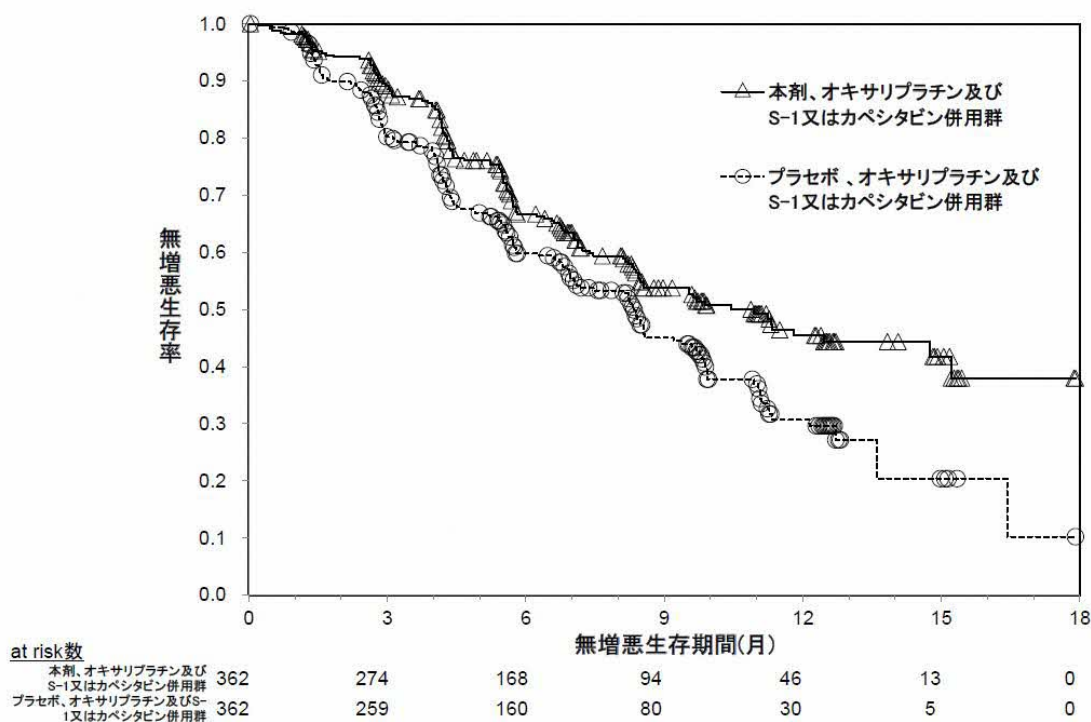
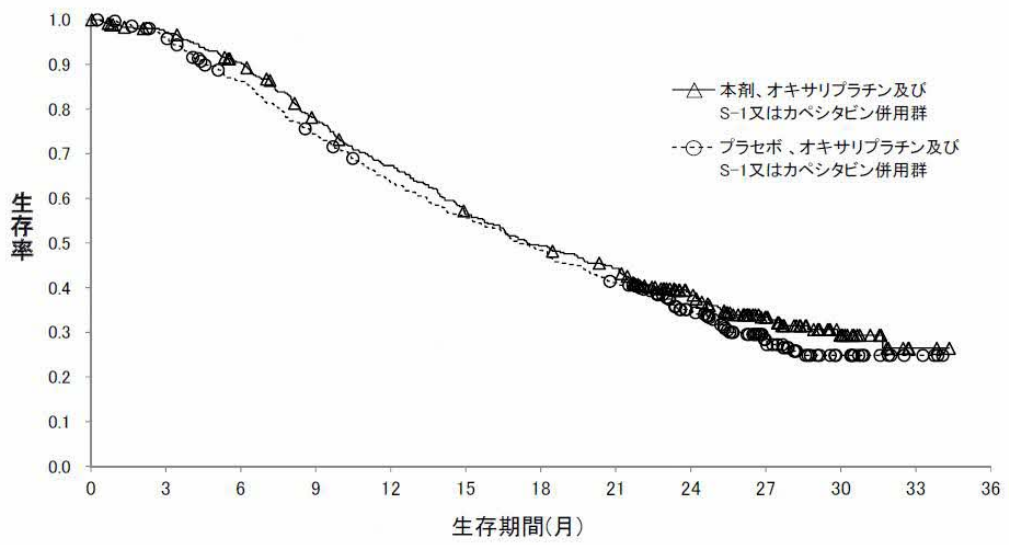


図 5 PFS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-37 試験）



at risk数

本剤、オキサリプラチン及び S-1又はカベシタピン併用群	362	346	318	269	232	193	169	150	102	58	23	2	0
プラセボ、オキサリプラチン及び S-1又はカベシタピン併用群	362	342	301	259	219	192	167	141	97	48	16	5	0

図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-37 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、治験薬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 3 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/J ver.19.0)	例数 (%)					
	本剤群 330 例			プラセボ群 161 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	141 (42.7)	34 (10.3)	4 (1.2)	43 (26.7)	7 (4.3)	2 (1.2)
胃腸障害						
下痢	23 (7.0)	2 (0.6)	0	3 (1.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	18 (5.5)	2 (0.6)	0	9 (5.6)	2 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	30 (9.1)	0	0	9 (5.6)	0	0
発疹	19 (5.8)	0	0	5 (3.1)	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 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、膵炎及び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国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）

有害事象は本剤＋化学療法群 776/782 例（99.2%）、化学療法群 752/767 例（98.0%）に認められ、本剤又は化学療法との因果関係が否定できない有害事象は本剤＋化学療法群 738/782 例（94.4%）、化学療法群 679/767 例（88.5%）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 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用（ONO-4538-44/CA209649 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 23.0)	例数 (%)					
	本剤+化学療法群 782例			化学療法群 767例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	738 (94.4)	462 (59.1)	4 (0.5)	679 (88.5)	341 (44.5)	0
胃腸障害						
悪心	323 (41.3)	20 (2.6)	0	292 (38.1)	19 (2.5)	0
下痢	253 (32.4)	35 (4.5)	0	206 (26.9)	24 (3.1)	0
嘔吐	195 (24.9)	17 (2.2)	0	166 (21.6)	24 (3.1)	0
便秘	73 (9.3)	2 (0.3)	0	61 (8.0)	0	0
口内炎	57 (7.3)	7 (0.9)	0	47 (6.1)	1 (0.1)	0
神経系障害						
末梢性ニューロパチー	221 (28.3)	31 (4.0)	0	190 (24.8)	22 (2.9)	0
末梢性感覚ニューロパチー	137 (17.5)	16 (2.0)	0	119 (15.5)	14 (1.8)	0
錯感覚	59 (7.5)	2 (0.3)	0	61 (8.0)	1 (0.1)	0
味覚不全	42 (5.4)	0	0	38 (5.0)	0	0
頭痛	40 (5.1)	2 (0.3)	0	17 (2.2)	1 (0.1)	0
臨床検査						
好中球数減少	158 (20.2)	83 (10.6)	0	118 (15.4)	67 (8.7)	0
血小板数減少	156 (19.9)	20 (2.6)	0	115 (15.0)	19 (2.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	122 (15.6)	12 (1.5)	0	69 (9.0)	5 (0.7)	0
白血球数減少	112 (14.3)	23 (2.9)	0	77 (10.0)	13 (1.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	89 (11.4)	6 (0.8)	0	50 (6.5)	5 (0.7)	0
リパーゼ増加	89 (11.4)	45 (5.8)	0	34 (4.4)	16 (2.1)	0
アミラーゼ増加	71 (9.1)	21 (2.7)	0	22 (2.9)	2 (0.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	52 (6.6)	5 (0.6)	0	34 (4.4)	2 (0.3)	0
血中ビリルビン増加	48 (6.1)	4 (0.5)	0	32 (4.2)	2 (0.3)	0
体重減少	45 (5.8)	2 (0.3)	0	33 (4.3)	1 (0.1)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	203 (26.0)	47 (6.0)	0	171 (22.3)	21 (2.7)	0
好中球減少症	191 (24.4)	118 (15.1)	0	181 (23.6)	93 (12.1)	0
血小板減少症	157 (20.1)	19 (2.4)	0	145 (18.9)	13 (1.7)	0
白血球減少症	63 (8.1)	5 (0.6)	0	55 (7.2)	11 (1.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	202 (25.8)	30 (3.8)	0	173 (22.6)	17 (2.2)	0
無力症	73 (9.3)	7 (0.9)	0	81 (10.6)	10 (1.3)	0
発熱	64 (8.2)	4 (0.5)	0	22 (2.9)	1 (0.1)	0
粘膜の炎症	62 (7.9)	6 (0.8)	0	45 (5.9)	5 (0.7)	0
倦怠感	42 (5.4)	2 (0.3)	0	36 (4.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
手掌・足底発赤知覚不全症候群	94 (12.0)	11 (1.4)	0	81 (10.6)	6 (0.8)	0
発疹	74 (9.5)	7 (0.9)	0	12 (1.6)	0	0
そう痒症	54 (6.9)	1 (0.1)	0	8 (1.0)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	157 (20.1)	14 (1.8)	0	139 (18.1)	13 (1.7)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 23.0)	例数 (%)					
	本剤+化学療法群 782例			化学療法群 767例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	70 (9.0)	0	0	2 (0.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	66 (8.4)	11 (1.4)	0	30 (3.9)	5 (0.7)	0
免疫系障害						
過敏症	48 (6.1)	4 (0.5)	0	10 (1.3)	2 (0.3)	0

なお、本剤+化学療法群において神経障害 466 例(59.6%)、肝機能障害 203 例(26.0%)、infusion reaction 111 例 (14.2%)、甲状腺機能障害 96 例 (12.3%)、横紋筋融解症 68 例 (8.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 52 例 (6.6%)、間質性肺疾患 42 例 (5.4%)、重度の皮膚障害 28 例 (3.6%)、腎機能障害 26 例 (3.3%)、心臓障害 15 例 (1.9%)、静脈血栓塞栓症 13 例 (1.7%)、肝炎 7 例 (0.9%)、下垂体機能障害 6 例 (0.8%)、副腎機能障害 4 例 (0.5%)、膵炎 3 例 (0.4%)、心筋炎 2 例 (0.3%)、1 型糖尿病 1 例 (0.1%)、ぶどう膜炎 1 例 (0.1%)、結核 1 例 (0.1%) 及び瘻孔 1 例 (0.1%) が認められた。また、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、筋炎、硬化性胆管炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝不全、赤芽球癆、血球貪食症候群及び腫瘍出血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国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37 試験）

有害事象は本剤+化学療法群 358/359 例 (99.7%)、プラセボ+化学療法群 357/358 例 (99.7%) に認められ、本剤、プラセボ又は化学療法との因果関係が否定できない有害事象は本剤+化学療法群 351/359 例(97.8%)、プラセボ+化学療法群 349/358 例(97.5%) 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5 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用（ONO-4538-37 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)					
	本剤+化学療法群 359 例			プラセボ+化学療法群 358 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	351 (97.8)	205 (57.1)	3 (0.8)	349 (97.5)	174 (48.6)	2 (0.6)
神経系障害						
末梢性感覚ニューロパチ	201 (56.0)	14 (3.9)	0	189 (52.8)	8 (2.2)	0
味覚不全	57 (15.9)	0	0	52 (14.5)	0	0
末梢性ニューロパチー	51 (14.2)	3 (0.8)	0	47 (13.1)	10 (2.8)	0
錯感覚	24 (6.7)	6 (1.7)	0	12 (3.4)	2 (0.6)	0
胃腸障害						
悪心	181 (50.4)	10 (2.8)	0	180 (50.3)	12 (3.4)	0
下痢	125 (34.8)	16 (4.5)	0	110 (30.7)	14 (3.9)	0
嘔吐	72 (20.1)	5 (1.4)	0	66 (18.4)	3 (0.8)	0
口内炎	64 (17.8)	6 (1.7)	0	46 (12.8)	4 (1.1)	0
便秘	44 (12.3)	1 (0.3)	0	26 (7.3)	0	0
腹痛	19 (5.3)	0	0	17 (4.7)	1 (0.3)	0
臨床検査						
好中球数減少	157 (43.7)	71 (19.8)	0	134 (37.4)	57 (15.9)	0
血小板数減少	144 (40.1)	34 (9.5)	0	157 (43.9)	33 (9.2)	0
白血球数減少	77 (21.4)	10 (2.8)	0	60 (16.8)	9 (2.5)	0
アスパラギン酸アミノト	54 (15.0)	4 (1.1)	0	44 (12.3)	2 (0.6)	0
ランスフェラーゼ増加						
アラニンアミノトランス	41 (11.4)	2 (0.6)	0	36 (10.1)	6 (1.7)	0
フェラーゼ増加						
血中ビリルビン増加	34 (9.5)	6 (1.7)	0	22 (6.1)	2 (0.6)	0
体重減少	22 (6.1)	0	0	19 (5.3)	0	0
γ-グルタミルトランス	21 (5.8)	6 (1.7)	0	9 (2.5)	5 (1.4)	0
フェラーゼ増加						
代謝および栄養障害						
食欲減退	187 (52.1)	29 (8.1)	0	196 (54.7)	23 (6.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	72 (20.1)	5 (1.4)	0	72 (20.1)	2 (0.6)	0
倦怠感	59 (16.4)	0	0	62 (17.3)	1 (0.3)	0
発熱	32 (8.9)	2 (0.6)	0	14 (3.9)	1 (0.3)	0
無力症	27 (7.5)	4 (1.1)	0	26 (7.3)	5 (1.4)	0
皮膚および皮下組織障害						
手掌・足底発赤知覚不全	53 (14.8)	5 (1.4)	0	48 (13.4)	4 (1.1)	0
症候群						
発疹	45 (12.5)	2 (0.6)	0	14 (3.9)	0	0
そう痒症	42 (11.7)	0	0	14 (3.9)	0	0
皮膚色素過剰	20 (5.6)	0	0	21 (5.9)	0	0
蕁麻疹	14 (3.9)	3 (0.8)	0	5 (1.4)	0	0
色素沈着障害	13 (3.6)	0	0	7 (2.0)	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	68 (18.9)	27 (7.5)	0	66 (18.4)	19 (5.3)	0
血小板減少症	23 (6.4)	8 (2.2)	0	16 (4.5)	4 (1.1)	0
好中球減少症	19 (5.3)	8 (2.2)	0	20 (5.6)	9 (2.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
しゃっくり	20 (5.6)	1 (0.3)	0	10 (2.8)	0	0
血管障害						
血管痛	23 (6.4)	0	0	16 (4.5)	0	0
内分泌障害						

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)					
	本剤＋化学療法群 359 例			プラセボ＋化学療法群 358 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
甲状腺機能低下症	24 (6.7)	1 (0.3)	0	7 (2.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	32 (8.9)	5 (1.4)	0	16 (4.5)	2 (0.6)	0
眼障害						
流涙増加	13 (3.6)	0	0	15 (4.2)	0	0
肝胆道系障害						
肝機能異常	10 (2.8)	1 (0.3)	0	14 (3.9)	1 (0.3)	0
免疫系障害						
過敏症	14 (3.9)	3 (0.8)	0	9 (2.5)	1 (0.3)	0

なお、本剤＋化学療法群において神経障害 282 例(78.6%)、肝機能障害 83 例(23.1%)、infusion reaction 48 例(13.4%)、甲状腺機能障害 30 例(8.4%)、横紋筋融解症 24 例(6.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 24 例(6.7%)、間質性肺疾患 15 例(4.2%)、重度の皮膚障害 14 例(3.9%)、腎機能障害 9 例(2.5%)、副腎機能障害 6 例(1.7%)、静脈血栓塞栓症 3 例(0.8%)、1 型糖尿病 3 例(0.8%)、肝炎 2 例(0.6%)、重篤な血液障害 2 例(0.6%)、肝不全 2 例(0.6%)、心臓障害 2 例(0.6%) 及び下垂体機能障害 1 例(0.3%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、脳炎・髄膜炎、劇症肝炎、硬化性胆管炎、血球貪食症候群、結核、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔、腭炎及び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。

【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本剤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 6 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{mind14} (µg/mL)	C _{avgd14} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (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_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss}：定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss}：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

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、「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。

表7 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{min,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	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 (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)	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_{max} : 初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28} : 初回投与後 28 日目における最低血清中濃度、C_{avgd28} : 初回投与後 28 日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss} : 定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss} : 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

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①～③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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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

• 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。
• 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。
• 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。

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、劇症肝炎、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、膵炎、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）、赤芽球癆、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癒切除不能な進行・再発胃癌患者（本剤単独投与）
 - 化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌患者（化学療法*との併用投与）
- *: (i) オキサリプラチン及びカペシタビン、(ii) オキサリプラチン、ホリナートカルシウム及びフルオロウラシル、又は (iii) オキサリプラチン及びテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
- ② 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37試験）において、対照薬（化学療法又はプラセボ＋化学療法）と比較して、本剤＋化学療法の有効性が示されている。ただし、本剤の上乗せにより有害事象の発現率が高くなる傾向が認められ（p11～15参照）、また、PD-L1発現状況（CPS）により本剤の上乗せ効果が異なる傾向が示唆されている（p7～8参照）。原則として、これらを踏まえ、PD-L1発現率*が5%未満（CPS5未満）であることが確認された患者においては、化学療法単独による治療についても考慮する。
- *: 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。
- ③ 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に対する本剤の単独投与
 - HER2 陽性の患者に対する化学療法との併用投与
 - ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - 術後補助療法としての投与

【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^(注1)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。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 本剤と化学療法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、本剤と化学療法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。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

- ⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から約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。

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 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～悪性胸膜中皮腫～

平成 30 年 8 月（令和 4 年 5 月改訂）

厚生労働省

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

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 120 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：切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

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。
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 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 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）

悪性胸膜中皮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））の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

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 6 週間間隔で点滴静注する。

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、同点滴静注 120 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- 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; 4: 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、悪性胸膜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

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】

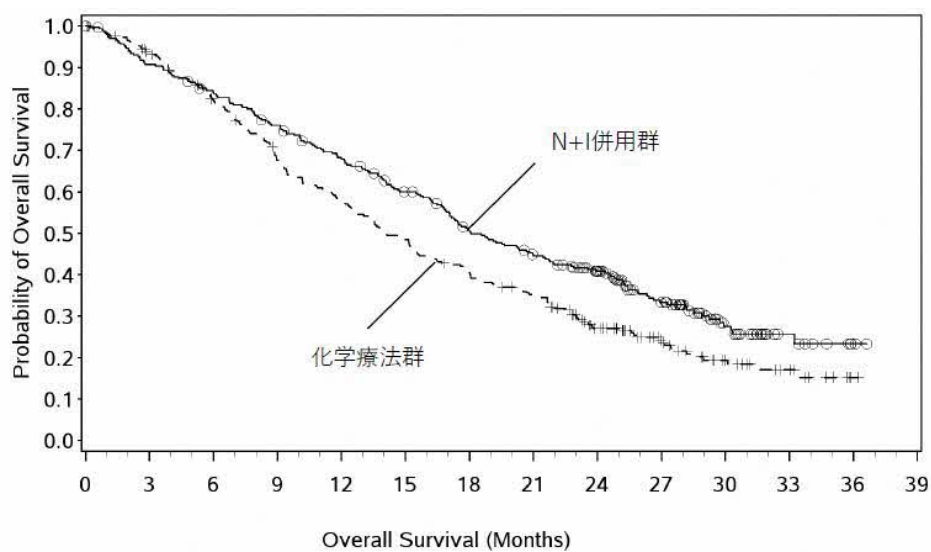
① 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）（Clin Cancer Res 2019; 25: 5485-92）

プラチナ製剤とペ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。

② 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）（Lancet 2021; 397: 375–86）

化学療法未治療の切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者605例（日本人患者60例を含む。本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用（以下、「N+I併用」という。）^{*1}群303例、化学療法（プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）とペメトレキセドナトリウム水和物との併用）群302例）を対象に、化学療法群を対照として、N+I併用群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、N+I併用群で18.07 [16.82～21.45] カ月、化学療法群で14.09 [12.45～16.23] カ月であり、N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.74 [96.6%信頼区間：0.60～0.91]、 $p=0.0020$ [層別log-rank検定]、2020年3月25日データカットオフ）。

*1：本剤 1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1 回 1 mg/kg（体重）を 6 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（遺伝子組換え）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。



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Number of Subjects at Risk														
N+I併用群	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
化学療法群	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

図1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-48/CA209743 試験)
(無作為化された集団)

【安全性】

①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）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)				
	34 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
全副作用	23	(67.6)	7	(20.6)	0
内分泌障害					
甲状腺機能低下症	2	(5.9)	0		0
胃腸障害					
下痢	4	(11.8)	2	(5.9)	0
口内炎	3	(8.8)	1	(2.9)	0
悪心	2	(5.9)	0		0
嘔吐	2	(5.9)	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態					
倦怠感	3	(8.8)	0		0
疲労	2	(5.9)	0		0
発熱	2	(5.9)	0		0
臨床検査					
リパーゼ増加	4	(11.8)	2	(5.9)	0
アミラーゼ増加	3	(8.8)	1	(2.9)	0
リンパ球数減少	2	(5.9)	0		0
代謝および栄養障害					
食欲減退	2	(5.9)	1	(2.9)	0
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	3	(8.8)	0		0
皮膚および皮下組織障害					
発疹	4	(11.8)	0		0
斑状丘疹状皮疹	2	(5.9)	0		0

なお、神経障害 2 例（5.9%）、肝機能障害 1 例（2.9%）、甲状腺機能障害 4 例（11.8%）、間質性肺疾患 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、膵炎、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。

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743 試験）

有害事象は N+I 併用群 299/300 例（99.7%）、化学療法群 277/284 例（97.5%）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 N+I 併用群 240/300 例（80.0%）、化学療法群 233/284 例（82.0%）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-4538-48/CA209743試験）
（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 22.1)	例数 (%)					
	N+I併用群 300例			化学療法群 284例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	240 (80.0)	91 (30.3)	1 (0.3)	233 (82.0)	91 (32.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	49 (16.3)	3 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0
発疹	43 (14.3)	3 (1.0)	0	15 (5.3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	16 (5.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0	0
胃腸障害						
下痢	62 (20.7)	10 (3.3)	0	21 (7.4)	2 (0.7)	0
悪心	30 (10.0)	1 (0.3)	0	104 (36.6)	7 (2.5)	0
便秘	12 (4.0)	0	0	42 (14.8)	1 (0.4)	0
嘔吐	8 (2.7)	0	0	41 (14.4)	6 (2.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	41 (13.7)	3 (1.0)	0	55 (19.4)	5 (1.8)	0
無力症	25 (8.3)	0	0	44 (15.5)	12 (4.2)	0
発熱	16 (5.3)	0	0	5 (1.8)	1 (0.4)	0
臨床検査						
リパーゼ増加	20 (6.7)	13 (4.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
アミラーゼ増加	17 (5.7)	7 (2.3)	0	1 (0.4)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (5.3)	5 (1.7)	0	2 (0.7)	0	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	32 (10.7)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	22 (7.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
筋肉痛	15 (5.0)	0	0	3 (1.1)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	29 (9.7)	2 (0.7)	0	50 (17.6)	2 (0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	24 (8.0)	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0
神経系障害						
味覚不全	3 (1.0)	0	0	19 (6.7)	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	6 (2.0)	1 (0.3)	0	102 (35.9)	32 (11.3)	0
好中球減少症	2 (0.7)	2 (0.7)	0	71 (25.0)	43 (15.1)	0
血小板減少症	2 (0.7)	2 (0.7)	0	26 (9.2)	10 (3.5)	0
白血球減少症	0	0	0	22 (7.7)	8 (2.8)	0

なお、N+I 併用群において、甲状腺機能障害 43 例 (14.3%)、肝機能障害 36 例 (12.0%)、infusion reaction 36 例 (12.0%)、横紋筋融解症 34 例 (11.3%)、神経障害 22 例 (7.3%)、間質性肺疾患 20 例 (6.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 19 例 (6.3%)、腎機能障害 15 例 (5.0%)、下垂体機能障害 12 例 (4.0%)、重度の皮膚障害 10 例 (3.3%)、肝炎 7 例 (2.3%)、副腎機能障害 6 例 (2.0%)、心臓障害 4 例 (1.3%)、膝炎 3 例 (1.0%)、重症筋無力症 2 例 (0.7%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.7%)、筋炎 2 例 (0.7%)、静脈血栓塞栓症 2 例 (0.7%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.3%) 及び心筋炎 1 例 (0.3%) が認められた。

また、1型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、硬化性胆管炎、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻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 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、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及び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、悪性胸膜中皮腫患者におけるデータに基づき構築した曝露反応モデルを利用して、本剤 3 mg/kg（2 週間隔で投与）、240 mg（2 週間間隔で投与）又は 360 mg（3 週間間隔で投与）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1 mg/kg（6 週間間隔で投与）を併用した際の有効性及び安全性を検討した結果、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_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
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 (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)	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_{max} ：初回投与後の最高血清中濃度、 C_{mind28} ：初回投与後 28 日目における最低血清中濃度、 C_{avgd28} ：初回投与後 28 日目までの平均血清中濃度、 $C_{max,ss}$ ：定常状態における最高血清中濃度、 $C_{min,ss}$ ：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

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①～③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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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 悪性胸膜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。

表

<ul style="list-style-type: none">• 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。
<ul style="list-style-type: none">• 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、悪性胸膜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。

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、劇症肝炎、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、膵炎、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）、赤芽球癆、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。
 - 化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者（本剤単独投与）
 - 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者（イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用）
- ② 下記に該当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に対する本剤単独投与
 - 手術の補助療法

【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^(注1)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。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 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。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- ④ 本剤の臨床試験において、以下のタイミングで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。
 - ONO-4538-41 試験：6 週間ごと

- ONO-4538-48/CA209743 試験：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

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 120 mg、オプジーボ点滴静注 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 4 年 5 月改訂）

厚生労働省

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

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及び一般社団法人日本癌治療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 120 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

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

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、同点滴静注 120 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- 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; 4: 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綻し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%^(注1) 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）^(注2)

（本剤単独投与）

化学療法歴のある^(注3) 治癒切除不能な進行・再発の dMMR^(注4) 又は MSI-High (PCR 法)^(注5) を有する結腸・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。

^(注1) Lindor Naralane M et al.: J Clin Oncol. 2002; 20: 1043-8、Bertagnoli Monica M. et al.: J Clin Oncol. 2009; 27: 1814-21、Ferguson Sarah E. et al.: Cancer. 2014; 120: 3932-9、Wang Yang et al.: J Mol Diagn. 2017; 19: 57-64、Smyth Elizabeth C. et al.: JAMA Oncol. 2017; 3: 1197-203

^(注2) CA209142 試験の複数のコホートのうち、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。

^(注3) ①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び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が対象とされた。

^(注4) 腫瘍組織中において、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。

^(注5) 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。

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)

最良総合効果	例数 (%)	
	74 例 ^{*1}	53 例 ^{*2}
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 ^{*3}] (%))	(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^(注3) 治癒切除不能な進行・再発の dMMR^(注4) 又は MSI-High (PCR法)^(注5) 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 (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、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、治験責任医師判定、2017年7月6日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	119 例 ^{*1}	62 例 ^{*2}
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 ^{*3}] (%))	(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

【安全性】

海外第Ⅱ相試験（CA209142試験）^{（注2）}

（本剤単独投与）

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。

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 基本語 (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)				
	74 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
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
悪心	7	(9.5)	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	17	(23.0)	1	(1.4)	0
無力症	5	(6.8)	0		0
臨床検査					
リパーゼ増加	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%）、甲状腺機能障害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%）及び膵炎1例（1.4%）が認められた。また、間質性肺疾患、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、血球貪食症候群、結核、ぶどう膜炎、心臓障害、腫瘍出血及び瘻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 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)				
	119例				
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5		
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					
甲状腺機能低下症	16 (13.4)	1 (0.8)	0		
甲状腺機能亢進症	13 (10.9)	0	0		
胃腸障害					
下痢	26 (21.8)	2 (1.7)	0		
悪心	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部位の状態					
疲労	21 (17.6)	2 (1.7)	0		
発熱	18 (15.1)	0	0		
無力症	6 (5.0)	1 (0.8)	0		
インフルエンザ様疾患	6 (5.0)	0	0		
臨床検査					
AST増加	17 (14.3)	9 (7.6)	0		
ALT増加	14 (11.8)	8 (6.7)	0		
リパーゼ増加	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		
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	6 (5.0)	1 (0.8)	0		
神経系障害					
頭痛	7 (5.9)	0	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
肺臓炎	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%) 及び腓炎 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、血球貪食症候群、結核、ぶどう膜炎、腫瘍出血、瘻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本剤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。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

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{mind14} (µg/mL)	C _{avgd14} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (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_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss}：定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss}：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

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、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 6 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{min,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	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 (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)	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_{max} : 初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28} : 初回投与後28日目における最低血清中濃度、C_{avgd28} : 初回投与後28日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss} : 定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss} : 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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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。

表

• 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。
• 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。
• 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。

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、劇症肝炎、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、膵炎、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）、赤芽球癆、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単独投与及び本剤とイピリムマブ（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（FALCO））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らず、本剤の投与対象とならない。
- 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
 - 術後補助療法
 - 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

【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^(注6)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。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 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。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 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。

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 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～食道癌～

令和 2 年 2 月（令和 4 年 5 月改訂）

厚生労働省

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	P14
5. 投与対象となる患者	P16
6. 投与に際して留意すべき事項	P18

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 120 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：根治切除不能な進行・再発の食道癌
食道癌における術後補助療法

対象となる用法及び用量：＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

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。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、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 2 週間間隔、1 回 360 mg を 3 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

＜食道癌における術後補助療法＞

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、投与期間は 12 カ月間までとする。

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、同点滴静注 120 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- 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; 4: 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、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

①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、②食道癌における術後補助療法、及び③化学療法未治療の根治切除不能な進行・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】

① 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473試験）

フッ化ピ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（以下、「OS」という。）（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/m²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/m²を7週間で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。

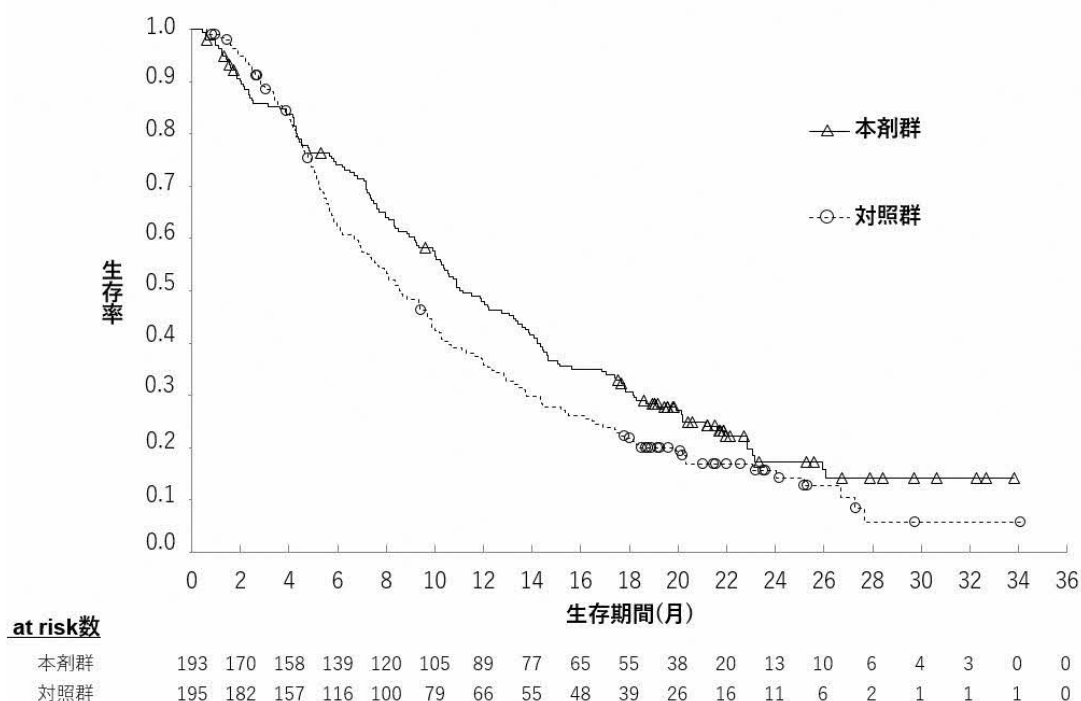


図1 OSのKaplan-Meier曲線（ONO-4538-24/BMS CA209473試験）

② 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577試験）

術前化学放射線療法*1により病理学的完全奏効（以下、「pCR」という。）が認められなかった*2食道癌*3の術後患者*4794例（日本人患者63例を含む。本剤群532例、プラセボ群262例）を対象に、プラセボを対照として本剤240mgを2週間間隔で8回（16週間）、その後9回目（8回目投与の2週間後）から480mgを4週間間隔で点滴静注（最長12カ月間）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病生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群で22.41[16.62~34.00]カ月、プラセボ群で11.04[8.34~14.32]カ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.69[96.4%信頼区間：0.56~0.86]、 $p=0.0003$ [層別log-rank検定]）。

- *1：化学療法のレジメン及び放射線療法は、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）又はEuropean Society for Medical Oncology（ESMO）のガイドラインに準じた本試験の実施国又は地域における標準治療を行うこととされた。ただし、化学療法は白金系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンとされた。
- *2：術後の病理組織学的検査で、American Joint Committee on Cancer（以下、「AJCC」という。）病期分類（第7版）に基づくypT1以上又はypN1以上であることと定義された。
- *3：初回診断時にAJCC病期分類（第7版）に基づく臨床病期Ⅱ期又はⅢ期の食道（頸部食道を除く）又は食道胃接合部を原発とする扁平上皮癌又は腺癌患者が組み入れられた。
- *4：手術により腫瘍が完全に切除された患者が組み入れられた。

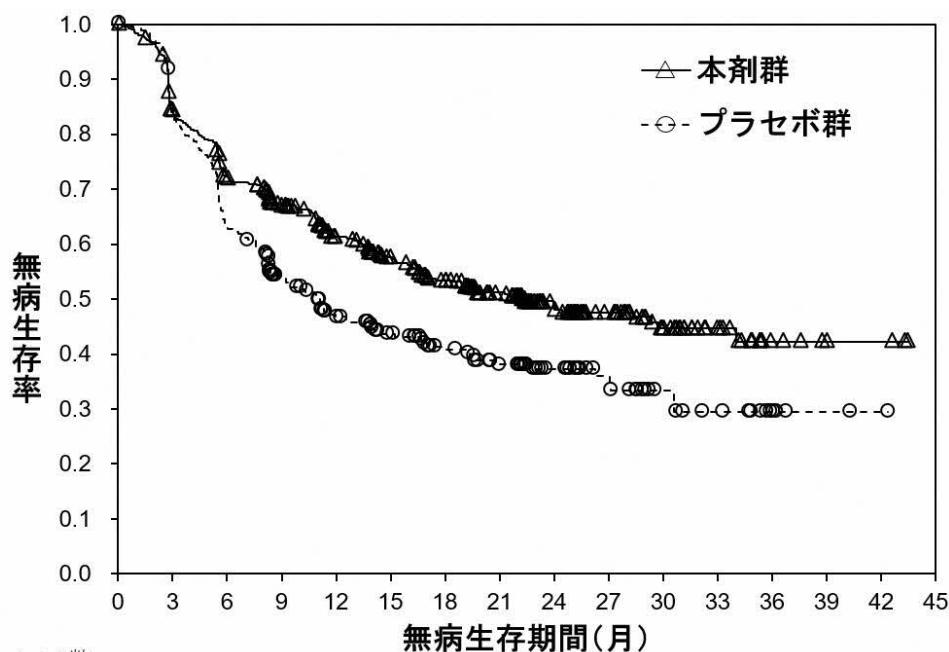


図2 無病生存期間のKaplan-Meier曲線（ONO-4538-43/CA209577試験）

③ 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*1970 例（日本人患者 394 例を含む。本剤＋イピリムマブ*2（以下、「NIVO/IPI」という。）群 325 例、本剤＋フルオロウラシル及びシスプラチンを含む化学療法*3（以下、「NIVO/Chemo」という。）群 321 例、フルオロウラシル及びシスプラチンを含む化学療法（以下、「Chemo」という。）群 324 例）を対象に、Chemo を対照として、NIVO/IPI 及び NIVO/Chemo の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目は、tumor proportion score*4（以下、「TPS」という。） $\geq 1\%$ 集団における無増悪生存期間（以下、「PFS」という。）及び OS であり、副次評価項目とされた ITT 集団における PFS 及び OS が検討された。その結果、TPS $\geq 1\%$ 集団及び ITT 集団における OS について、NIVO/IPI 群及び NIVO/Chemo 群は Chemo 群に対し、統計学的に有意な延長を示した。

- *1：病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌（主に扁平上皮癌が分化）と診断され、大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象とされた。
- *2：本剤 1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1 回 1 mg/kg（体重）を 6 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（遺伝子組換え）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。
- *3：4 週間を 1 サイクルとして、本剤 1 回 240 mg を 2 週間間隔、フルオロウラシル 800 mg/m²/日を各サイクルの 1 日目から 5 日目まで（5 日間）、シスプラチン 80 mg/m²を各サイクルの 1 日目に静脈内投与した。本剤と化学療法を同日に投与する場合は本剤を最初に投与し、フルオロウラシル及びシスプラチンは本剤の投与終了から 30 分以上間隔をおいて投与を開始した。
- *4：腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合とされた。

表 1 有効性の結果（2021 年 1 月 18 日データカットオフ）

	TPS $\geq 1\%$ 集団			ITT 集団			
	NIVO/IPI 群 (158 例)	NIVO/Chemo 群 (158 例)	Chemo 群 (157 例)	NIVO/IPI 群 (325 例)	NIVO/Chemo 群 (321 例)	Chemo 群 (324 例)	
PFS	中央値 (カ月) [95%CI]	4.04 [2.40, 4.93]	6.93 [5.68, 8.34]	4.44 [2.89, 5.82]	2.92 [2.66, 4.17]	5.82 [5.55, 7.00]	5.59 [4.27, 5.88]
	ハザード比 [95%CI] *1	1.02 [0.78, 1.34] *2	0.65 [0.49, 0.86] *3	—	1.26 [1.04, 1.52]	0.81 [0.67, 0.99] *4	—
	p 値*5 (有意水準 (両側))	0.8958 (0.015)	0.0023 (0.015)	—	—	0.0355 (0.015)	—
OS	中央値 (カ月) [95%CI]	13.70 [11.24, 17.02]	15.44 [11.93, 19.52]	9.07 [7.69, 9.95]	12.75 [11.27, 15.47]	13.21 [11.14, 15.70]	10.71 [9.40, 11.93]
	ハザード比 [95%CI] *1	0.64 [0.49, 0.84] *6	0.54 [0.41, 0.71] *7	—	0.78 [0.65, 0.95] *8	0.74 [0.61, 0.90] *9	—
	p 値*5 (有意水準 (両側))	0.0010 (0.014)	<0.0001 (0.005)	—	0.0110 (0.018)	0.0021 (0.009)	—

CI：信頼区間、*1：TPS $\geq 1\%$ 集団では ECOG PS（0、1）及び転移臓器個数（1 個以下、2 個以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、ITT 集団では ECOG PS（0、1）、転移臓器個数（1 個以下、2 個以上）及び PD-L1 発現状況（TPS $\geq 1\%$ 、TPS $< 1\%$ 又は判定不能）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した 98.5%CI は [0.73, 1.43] であった、*3：有意水準に対応した 98.5%CI は [0.46, 0.92] であった、*4：有意水準に対応した 98.5%CI は [0.64, 1.04] であった、*5：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、*6：中間解析における有意水準に対応した 98.6%CI は [0.46, 0.90] であった、*7：中間解析における有意水準に対応した 99.5%CI は [0.37, 0.80] であった、*8：中間解析における有意水準に対応した 98.2%CI は [0.62, 0.98] であった、*9：中間解析における有意水準に対応した 99.1%CI は [0.58, 0.96] であった

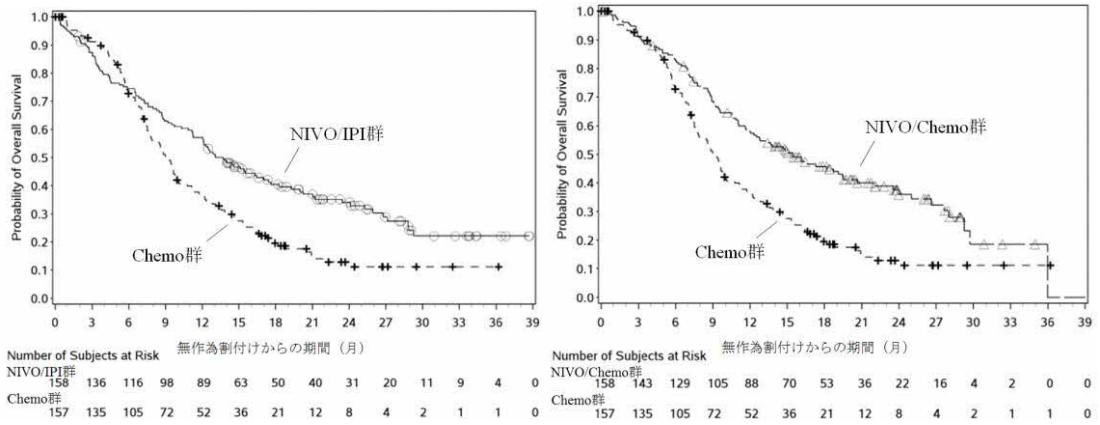


図3 OSのKaplan-Meier曲線 (ONO-4538-50/CA209648試験)
(TPS $\geq 1\%$ 集団)

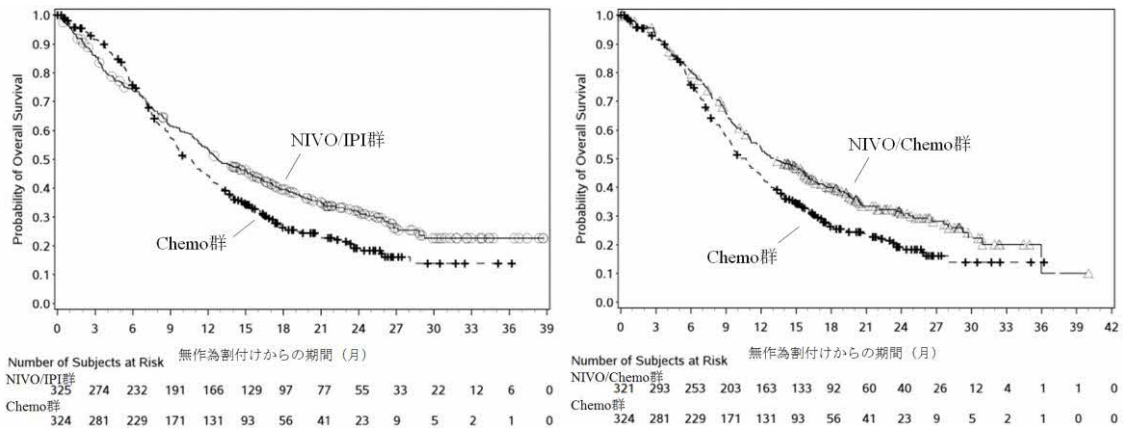


図4 OSのKaplan-Meier曲線 (ONO-4538-50/CA209648試験)
(ITT集団)

(PD-L1 発現状況別の有効性)

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648 試験）に組み入れられた患者のデータに基づき、PD-L1 の発現状況別に解析を行った有効性（探索的な解析を含む）及び安全性の結果は以下のとおりであった。

NIVO/IPI 及び NIVO/Chemo に関して、PFS 及び OS のいずれにおいても TPS<1%の患者集団では Chemo と比較した延長傾向は認められなかった（表 2、図 5）。

なお、PD-L1 の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

表 2 TPS<1%の有効性の結果（ONO-4538-50/CA209648 試験）

		TPS<1%集団*1		
		NIVO/IPI 群 (164 例)	NIVO/Chemo 群 (163 例)	Chemo 群 (166 例)
PFS	中央値 (カ月)	2.83	5.55	5.75
	[95%CI]	[1.68, 4.17]	[4.44, 6.93]	[5.39, 6.97]
	ハザード比 [95%CI] *2	1.45 [1.13, 1.88]	0.95 [0.73, 1.24]	—
OS	中央値 (カ月)	11.96	11.96	12.16
	[95%CI]	[10.09, 16.03]	[9.86, 15.54]	[10.71, 14.00]
	ハザード比 [95%CI] *2	0.96 [0.74, 1.25]	0.98 [0.76, 1.28]	—

CI：信頼区間、*1：PD-L1 判定不能であった患者は除外された、*2：非層別 Cox 比例ハザードモデル

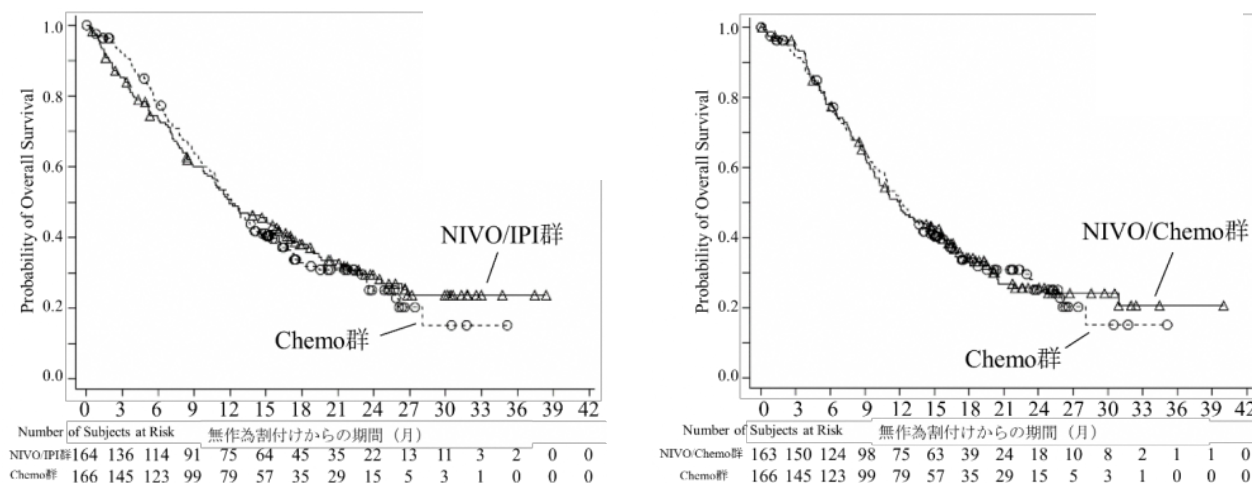


図 5 OS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-50/CA209648 試験）
(TPS<1%集団)

【安全性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473試験）

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、治療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 3 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（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/Jver.21.1)	例数 (%)					
	本剤群 192 例			対照群 194 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	129 (67.2)	33 (17.2)	0	185 (95.4)	127 (65.5)	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	23 (12.0)	1 (0.5)	0	27 (13.9)	2 (1.0)	0
そう痒症	17 (8.9)	0	0	9 (4.6)	0	0
脱毛症	3 (1.6)	0	0	97 (50.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	15 (7.8)	1 (0.5)	0	16 (8.2)	0	0
疲労	14 (7.3)	1 (0.5)	0	42 (21.6)	9 (4.6)	0
倦怠感	9 (4.7)	0	0	44 (22.7)	0	0
臨床検査						
リンパ球数減少	4 (2.1)	2 (1.0)	0	18 (9.3)	12 (6.2)	0
好中球数減少	3 (1.6)	1 (0.5)	0	75 (38.7)	58 (29.9)	0
白血球数減少	2 (1.0)	1 (0.5)	0	72 (37.1)	46 (23.7)	0
胃腸障害						
下痢	20 (10.4)	1 (0.5)	0	17 (8.8)	2 (1.0)	0
口内炎	5 (2.6)	1 (0.5)	0	24 (12.4)	1 (0.5)	0
便秘	4 (2.1)	0	0	16 (8.2)	0	0
悪心	4 (2.1)	0	0	31 (16.0)	1 (0.5)	0
嘔吐	1 (0.5)	0	0	13 (6.7)	1 (0.5)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	17 (8.9)	0	0	1 (0.5)	0	0
感染症および寄生虫症						
肺感染	3 (1.6)	1 (0.5)	0	11 (5.7)	6 (3.1)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	15 (7.8)	2 (1.0)	0	52 (26.8)	9 (4.6)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	4 (2.1)	4 (2.1)	0	47 (24.2)	19 (9.8)	0
好中球減少症	1 (0.5)	0	0	36 (18.6)	27 (13.9)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	20 (10.3)	20 (10.3)	0
白血球減少症	0	0	0	16 (8.2)	14 (7.2)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	2 (1.0)	0	0	21 (10.8)	1 (0.5)	0
筋肉痛	2 (1.0)	0	0	17 (8.8)	1 (0.5)	0
神経系障害						
味覚異常	3 (1.6)	0	0	14 (7.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	47 (24.2)	1 (0.5)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	21 (10.8)	1 (0.5)	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%）、間質性肺疾患 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%)、瘻孔 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、脳炎・髄膜炎、静脈血栓塞栓症、重篤な血液障害、血球貧食症候群、結核、膵炎、ぶどう膜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。

② 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-43/CA209577 試験)

有害事象は本剤群 510/532 例 (95.9%)、プラセボ群 243/260 例 (93.5%) 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 376/532 例 (70.7%)、プラセボ群 119/260 例 (45.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-43/CA209577 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/Jver.23.0)	例数 (%)					
	本剤群 532 例			プラセボ群 260 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	376 (70.7)	71 (13.3)	1 (0.2)	119 (45.8)	15 (5.8)	0
胃腸障害						
下痢	88 (16.5)	2 (0.4)	0	39 (15.0)	2 (0.8)	0
悪心	47 (8.8)	0	0	13 (5.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	53 (10.0)	2 (0.4)	0	9 (3.5)	0	0
発疹	52 (9.8)	4 (0.8)	0	10 (3.8)	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	90 (16.9)	6 (1.1)	0	29 (11.2)	1 (0.4)	0
無力症	28 (5.3)	0	0	4 (1.5)	0	0
臨床検査						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (5.5)	2 (0.4)	0	10 (3.8)	0	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	50 (9.4)	0	0	4 (1.5)	0	0
甲状腺機能亢進症	35 (6.6)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	30 (5.6)	1 (0.2)	0	4 (1.5)	0	0

なお、本剤群において甲状腺機能障害 89 例 (16.7%)、肝機能障害 49 例 (9.2%)、神経障害 35 例 (6.6%)、横紋筋融解症 33 例 (6.2%)、間質性肺疾患 26 例 (4.9%)、心臓障害 11 例 (2.1%)、infusion reaction 10 例 (1.9%)、重度の皮膚障害 8 例 (1.5%)、腎機能障害 7 例 (1.3%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 7 例 (1.3%)、肝炎 4 例 (0.8%)、心筋炎 3 例 (0.6%)、副腎機能障害 3 例 (0.6%)、1 型糖尿病 1 例 (0.2%)、静脈血栓塞栓症 1 例 (0.2%)、瘻孔 1 例 (0.2%) 及び膵炎 1 例 (0.2%) が認められた。また、ぶどう膜炎、下垂体機能障害、劇症肝炎、肝不全、筋炎、結核、血球貧食症候群、硬化性

胆管炎、赤芽球癆、腫瘍出血、重症筋無力症、重篤な血液障害及び脳炎・髄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。

③ 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648 試験）

有害事象は NIVO/IPI 群 316/322 例（98.1%）、NIVO/Chemo 群 308/310 例（99.4%）、Chemo 群 301/304 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 NIVO/IPI 群 256/322 例（79.5%）、NIVO/Chemo 群 297/310 例（95.8%）、Chemo 群 275/304 例（90.5%）に認められた。なお、重篤な有害事象は NIVO/IPI 群 214/322 例（66.5%）、NIVO/Chemo 群 180/310 例（58.1%）、Chemo 群 128/304 例（42.1%）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 5 のとおりであった。

表 5 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-50/CA209648 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/Jver. 23.1)	例数 (%)								
	NIVO/IPI群 322例			NIVO/Chemo群 310例			Chemo群 304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	256 (79.5)	102 (31.7)	2 (0.6)	297 (95.8)	147 (47.4)	1 (0.3)	275 (90.5)	108 (35.5)	3 (1.0)
血液およびリンパ系障害									
貧血	12 (3.7)	2 (0.6)	0	93 (30.0)	30 (9.7)	0	67 (22.0)	17 (5.6)	0
好中球減少症	0	0	0	29 (9.4)	8 (2.6)	0	20 (6.6)	7 (2.3)	0
内分泌障害									
甲状腺機能亢進症	20 (6.2)	2 (0.6)	0	7 (2.3)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	43 (13.4)	0	0	18 (5.8)	0	0	0	0	0
胃腸障害									
便秘	7 (2.2)	1 (0.3)	0	59 (19.0)	2 (0.6)	0	66 (21.7)	1 (0.3)	0
下痢	32 (9.9)	2 (0.6)	0	60 (19.4)	3 (1.0)	0	46 (15.1)	6 (2.0)	0
悪心	26 (8.1)	1 (0.3)	0	182 (58.7)	11 (3.5)	0	158 (52.0)	8 (2.6)	0
口内炎	14 (4.3)	0	0	98 (31.6)	20 (6.5)	0	71 (23.4)	5 (1.6)	0
嘔吐	18 (5.6)	4 (1.2)	0	56 (18.1)	7 (2.3)	0	49 (16.1)	9 (3.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
無力症	7 (2.2)	1 (0.3)	0	20 (6.5)	2 (0.6)	0	17 (5.6)	2 (0.7)	0
疲労	29 (9.0)	4 (1.2)	0	61 (19.7)	7 (2.3)	0	50 (16.4)	11 (3.6)	0
倦怠感	12 (3.7)	0	0	50 (16.1)	1 (0.3)	0	45 (14.8)	0	0
粘膜の炎症	4 (1.2)	0	0	33 (10.6)	8 (2.6)	0	26 (8.6)	4 (1.3)	0
末梢性浮腫	0	0	0	17 (5.5)	0	0	12 (3.9)	0	0
発熱	26 (8.1)	1 (0.3)	0	8 (2.6)	0	0	10 (3.3)	0	0
臨床検査									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (7.8)	7 (2.2)	0	18 (5.8)	2 (0.6)	0	8 (2.6)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (9.0)	4 (1.2)	0	16 (5.2)	2 (0.6)	0	6 (2.0)	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	5 (1.6)	0	0	39 (12.6)	1 (0.3)	0	32 (10.5)	1 (0.3)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	19 (6.1)	0	0	9 (3.0)	1 (0.3)	0
好中球数減少	2 (0.6)	0	0	65 (21.0)	25 (8.1)	0	52 (17.1)	24 (7.9)	0
血小板数減少	6 (1.9)	0	0	36 (11.6)	3 (1.0)	0	32 (10.5)	5 (1.6)	0
白血球数減少	3 (0.9)	0	0	43 (13.9)	11 (3.5)	0	28 (9.2)	6 (2.0)	0
代謝および栄養障害									
低ナトリウム血症	9 (2.8)	8 (2.5)	0	29 (9.4)	17 (5.5)	0	19 (6.3)	9 (3.0)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/Jver. 23.1)	例数 (%)								
	NIVO/IPI群 322例			NIVO/Chemo群 310例			Chemo群 304例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
食欲減退	19 (5.9)	5 (1.6)	0	132 (42.6)	13 (4.2)	0	130 (42.8)	9 (3.0)	0
神経系障害									
味覚不全	4 (1.2)	0	0	19 (6.1)	0	0	17 (5.6)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	20 (6.5)	2 (0.6)	0	15 (4.9)	1 (0.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	26 (8.4)	1 (0.3)	0	16 (5.3)	1 (0.3)	0
腎および尿路障害									
腎機能障害	1 (0.3)	0	0	9 (2.9)	0	0	17 (5.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
しゃっくり	2 (0.6)	0	0	42 (13.5)	0	0	53 (17.4)	0	0
肺臓炎	20 (6.2)	7 (2.2)	0	15 (4.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害									
脱毛症	2 (0.6)	0	0	31 (10.0)	0	0	32 (10.5)	0	0
そう痒症	43 (13.4)	3 (0.9)	0	23 (7.4)	0	0	2 (0.7)	0	0
発疹	55 (17.1)	7 (2.2)	0	24 (7.7)	1 (0.3)	0	5 (1.6)	0	0

なお、NIVO/IPI 群において甲状腺機能障害 70 例 (21.7%)、肝機能障害 42 例 (13.0%)、間質性肺疾患 26 例 (8.1%)、横紋筋融解症/ミオパチー 23 例 (7.1%)、下垂体機能障害 21 例 (6.5%)、副腎機能障害 17 例 (5.3%)、神経障害 16 例 (5.0%)、重度の皮膚障害 14 例 (4.3%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 10 例 (3.1%)、infusion reaction 9 例 (2.8%)、腎機能障害 8 例 (2.5%)、肝炎 6 例 (1.9%)、心臓障害 6 例 (1.9%)、1 型糖尿病 4 例 (1.2%)、膵炎 4 例 (1.2%)、筋炎 2 例 (0.6%)、心筋炎 2 例 (0.6%)、瘻孔 2 例 (0.6%)、ぶどう膜炎 1 例 (0.3%)、硬化性胆管炎 1 例 (0.3%)、腫瘍出血 1 例 (0.3%)、重篤な血液障害 1 例 (0.3%)、静脈血栓塞栓症 1 例 (0.3%) 及び脳炎・髄膜炎 1 例 (0.3%) が認められた。また、重症筋無力症、劇症肝炎、肝不全、血球貪食症候群、結核及び赤芽球癆は認められなかった。NIVO/Chemo 群において横紋筋融解症/ミオパチー 93 例 (30.0%)、神経障害 83 例 (26.8%)、腎機能障害 74 例 (23.9%)、肝機能障害 32 例 (10.3%)、甲状腺機能障害 30 例 (9.7%)、間質性肺疾患 18 例 (5.8%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 8 例 (2.6%)、副腎機能障害 6 例 (1.9%)、infusion reaction 6 例 (1.9%)、重篤な血液障害 5 例 (1.6%)、心臓障害 4 例 (1.3%)、静脈血栓塞栓症 3 例 (1.0%)、下垂体機能障害 2 例 (0.6%)、1 型糖尿病 2 例 (0.6%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.6%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.3%) 及び瘻孔 1 例 (0.3%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、劇症肝炎、肝不全、肝炎、硬化性胆管炎、脳炎・髄膜炎、血球貪食症候群、結核、膵炎、赤芽球癆及び腫瘍出血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及び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、食道癌患者におけるデータに基づき構築した曝露反応モデルを利用して、本剤 3 mg/kg（2 週間間隔で投与）、240 mg（2 週間間隔で投与）又は 360 mg（3 週間間隔で投与）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1 mg/kg（6 週間間隔で投与）を併用した際の有効性及び安全性を検討した結果、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。さらに、本剤 240 mg（2 週間間隔で投与）又は 480 mg（4 週間間隔で投与）と化学療法を併用した際の有効性及び安全性を検討した結果、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_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
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 (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)	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_{max} ：初回投与後の最高血清中濃度、 C_{mind28} ：初回投与後 28 日目における最低血清中濃度、 C_{avgd28} ：初回投与後 28 日目までの平均血清中濃度、 $C_{max,ss}$ ：定常状態における最高血清中濃度、 $C_{min,ss}$ ：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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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

• 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。
• 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。
• 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。

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、劇症肝炎、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、膵炎、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）、赤芽球癆、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。
 - フッ化ピ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（本剤単独投与）
 - 術前化学放射線療法により pCR が認められなかった食道癌の術後患者（本剤単独投与）
 - 化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者（NIVO/IPI 投与又は NIVO/Chemo 投与）

- ② 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）において、対照とされた化学療法（Chemo）単独と比較して、NIVO/IPI投与又はNIVO/Chemo投与の有効性が示されている。ただし、NIVO/IPI投与又はNIVO/Chemo投与のいずれにおいても、化学療法単独と比較して重篤な有害事象の発現率が高くなる傾向が認められ（p11参照）、またPD-L1発現状況（TPS）により、有効性が異なる傾向が示唆されていること（p6～8参照）から、PD-L1発現率*も確認した上で本剤投与の可否の判断することが望ましい。PD-L1発現率が1%未満（TPS<1%）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肢も考慮する。

*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。

- ③ 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根治切除不能な進行又は再発の患者に対する本剤単独投与
 - 術前補助療法としての投与
 - 術前補助療法により pCR が認められた患者に対する術後補助療法としての投与
 - 術後補助療法としての他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【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^(注1)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。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 化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌においては、PD-L1 発現率も確認した上で本剤を含む併用療法の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、本剤を含む併用療法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。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

- ⑤ 根治切除不能な進行・再発の食道癌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。
- ⑥ 食道癌における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、投与開始から2年間は12週間ごと、それ以降は6～12カ月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。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カ月間までとすること。

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 120 mg、オプジーボ点滴静注 240mg）

～原発不明癌～

令和 3 年 12 月（令和 4 年 5 月改訂）

厚生労働省

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

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及び一般社団法人日本癌治療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 120 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：原発不明癌

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、同点滴静注 120 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- 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; 4: 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、原発不明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

原発不明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】

国内第Ⅱ相試験（NM-K2002 試験）

原発不明癌患者*1（腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のある患者*2は除外された）56例を対象に、本剤 240mg を2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である化学療法歴のある患者（45例）の奏効率（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 22.2%（95%信頼区間：11.2～37.1%）であった。なお、事前に設定した閾値は 5.0%であった。

また、化学療法歴のない患者（11例）の奏効率は、18.2%（95%信頼区間：2.3～51.8%）であった。

*1：腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸腹部骨盤 CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索及び必要に応じた専門的な診察（乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科）により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった上皮性悪性腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く）患者。なお、化学療法歴の有無にかかわらず対象とされた。

*2：下記のいずれかに該当する患者。

- ・腋窩リンパ節腫大のみを有する女性の腺癌患者
- ・腹膜播種（腹水）のみを有する女性の腺癌患者
- ・頸部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
- ・鼠径部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
- ・胚細胞腫瘍又は神経内分泌腫瘍の特徴を有する患者
- ・骨硬化性の骨転移のみを有し、血清又は腫瘍内の前立腺特異抗原（PSA）が高値を示す男性患者

【安全性】

国内第Ⅱ相試験（NM-K2002 試験）

有害事象は 53/56 例（94.6%）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 35/56 例（62.5%）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 2 発現率が 5%以上の副作用（NM-K2002 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	35 (62.5)	11 (19.6)	0
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症	3 (5.4)	2 (3.6)	0
内分泌障害			
甲状腺機能亢進症	3 (5.4)	0	0
甲状腺機能低下症	9 (16.1)	0	0
胃腸障害			
下痢	5 (8.9)	0	0
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (7.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
肺臓炎	3 (5.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	6 (10.7)	0	0
発疹	9 (16.1)	0	0
斑状丘疹状皮膚	3 (5.4)	0	0

なお、甲状腺機能障害 9 例（16.1%）、肝機能障害 5 例（8.9%）、間質性肺疾患 3 例（5.4%）、横紋筋融解症/ミオパチー 3 例（5.4%）、腎機能障害 3 例（5.4%）、重度の皮膚障害 2 例（3.6%）、神経障害 2 例（3.6%）、infusion reaction 1 例（1.8%）、肝不全 1 例（1.8%）及び大腸炎・小腸炎・重度の下痢 1 例（1.8%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1 型糖尿病、劇症肝炎、肝炎、硬化性胆管炎、下垂体機能障害、副腎機能障害、脳炎・髄膜炎、静脈血栓塞栓症、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、ぶどう膜炎、心臓障害、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻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 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、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 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
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 (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)	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_{max} ：初回投与後の最高血清中濃度、 C_{mind28} ：初回投与後 28 日目における最低血清中濃度、 C_{avgd28} ：初回投与後 28 日目までの平均血清中濃度、 $C_{max,ss}$ ：定常状態における最高血清中濃度、 $C_{min,ss}$ ：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

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①～③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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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 原発不明癌の診断及び診療（参考：日本臨床腫瘍学会編. 原発不明がん診療ガイドライン 改訂第 2 版. 2018.）を熟知し、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">• 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。
<ul style="list-style-type: none">• 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、原発不明癌に対する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。

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、劇症肝炎、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、膵炎、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）、赤芽球癆、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。
 - 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）に基づき、適切な全身検査及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者
- ② 下記に該当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。
 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【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^(注1)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。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 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。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

- 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。

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 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～尿路上皮癌～

令和 4 年 3 月（令和 4 年 5 月改訂）

厚生労働省

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	P13

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：オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 120 mg、オブジーボ点滴静注 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：尿路上皮癌における術後補助療法

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、投与期間は 12 カ月間までとする。

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、同点滴静注 120 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- 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; 4: 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。

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

尿路上皮癌における術後補助療法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-4538-33/CA209274 試験）

筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者*1709 例（日本人患者 49 例を含む、本剤群 353 例、プラセボ群 356 例）を対象に、プラセボを対照として本剤 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注（最長 12 カ月間）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病生存期間（以下、「DFS」という。）（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤群で 20.76 [16.49~27.63] カ月、プラセボ群で 10.84 [8.25~13.86] カ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.70 [98.22%信頼区間：0.55~0.90]、 $p=0.0008$ [層別 log-rank 検定]、2020 年 8 月 27 日データカットオフ）。

*1：膀胱、腎盂又は尿管を原発とし、以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。なお、スクリーニング時点で低リスク筋層非浸潤性膀胱癌が認められた患者は組入れ可能とされた。

- シスプラチン（以下、「CDDP」という。）を含む術前補助療法を受け、術後の病理組織学的診断結果が ypT2-ypT4a 又は ypN+ の患者。
- CDDP を含む術前補助療法を受けておらず、術後の病理組織学的診断結果が pT3-pT4a 又は pN+ であり、かつ CDDP を含む術後補助療法が不適応又は当該療法を拒否している患者。

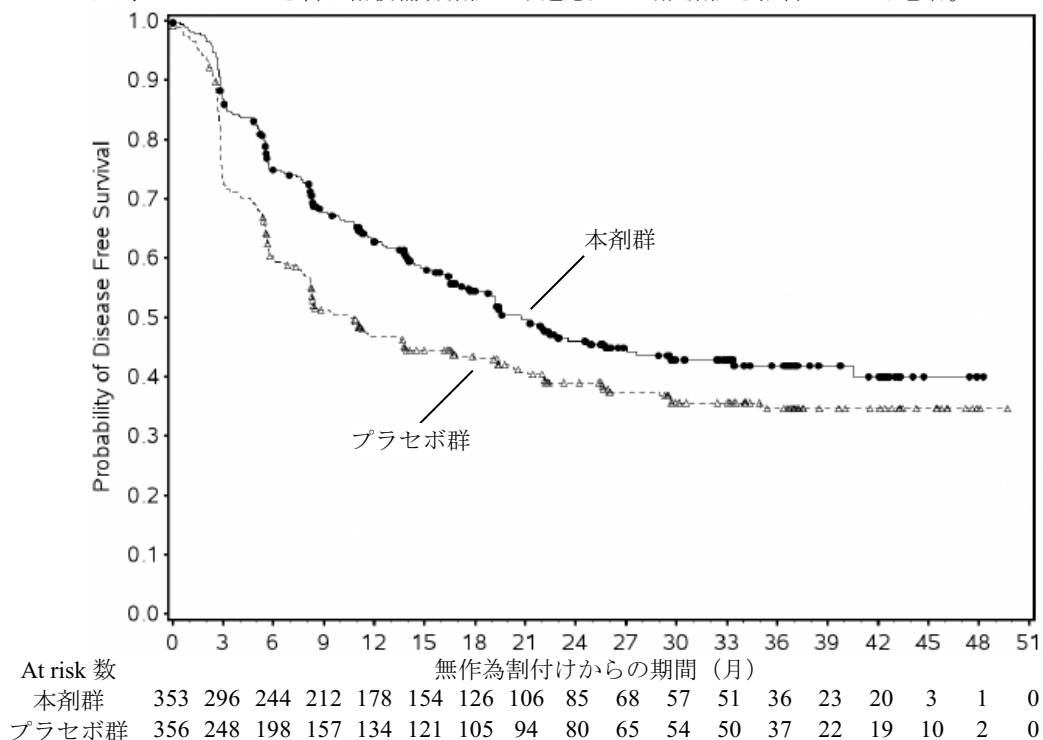


図1 DFS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-33/CA209274 試験）

(原発部位別の有効性)

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-33/CA209274 試験) に組み入れられた患者のデータに基づき、DFS について原発部位別に探索的に解析を行った結果は下表のとおりであった。

表 1 原発部位別の DFS の結果 (ONO-4538-33/CA209274 試験)

原発部位	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%信頼区間]	ハザード比
				(カ月)	[95%信頼区間]
膀胱	本剤群	279	129 (46.2)	21.88 [17.35, 40.54]	0.62 [0.49, 0.78] *1
	プラセボ群	281	166 (59.1)	8.41 [7.26, 13.57]	
腎盂	本剤群	44	24 (54.5)	19.45 [6.41, -]	1.23 [0.67, 2.23] *1
	プラセボ群	52	25 (48.1)	25.95 [8.25, -]	
尿管	本剤群	30	17 (56.7)	11.10 [5.59, 27.04]	1.56 [0.70, 3.48] *1
	プラセボ群	23	13 (56.5)	8.44 [5.42, -]	

—: 推定不能、*1: 病理学的リンパ節転移 (N+, N0 又は不明かつ摘出リンパ節数 10 個未満、N0 かつ摘出リンパ節数 10 個以上)、PD-L1 発現状況 (≥1%、<1% 又は測定不能)、CDDP を含む術前補助療法歴 (有、無) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

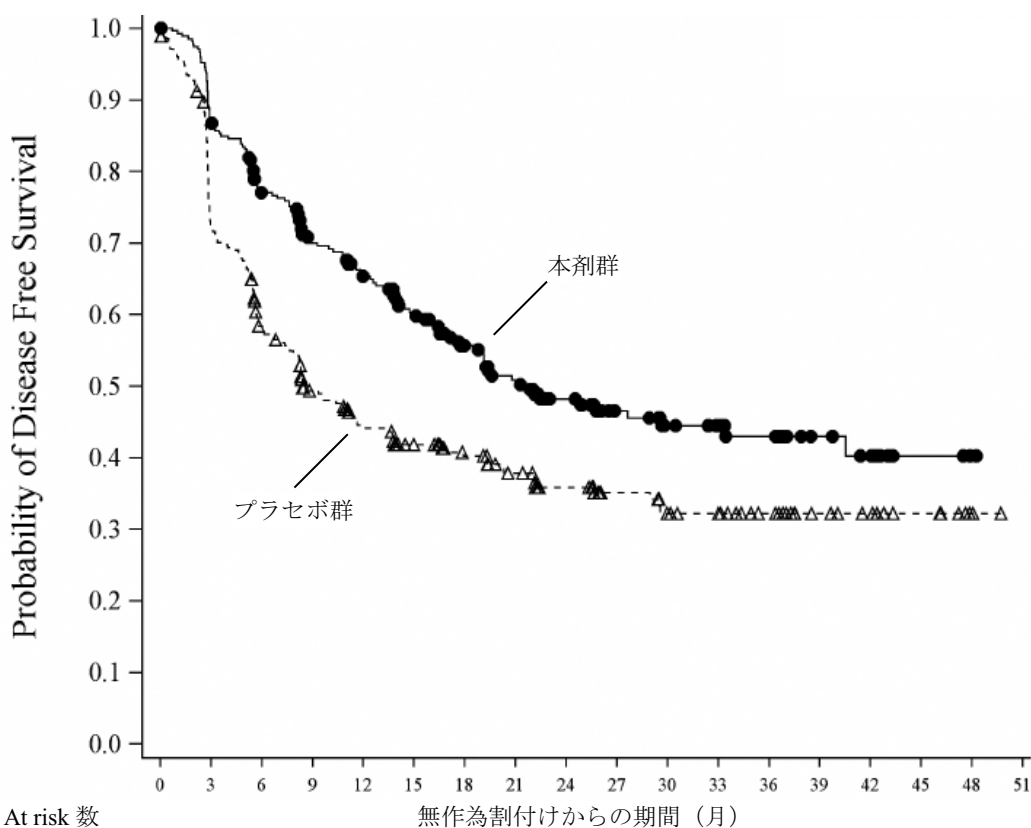
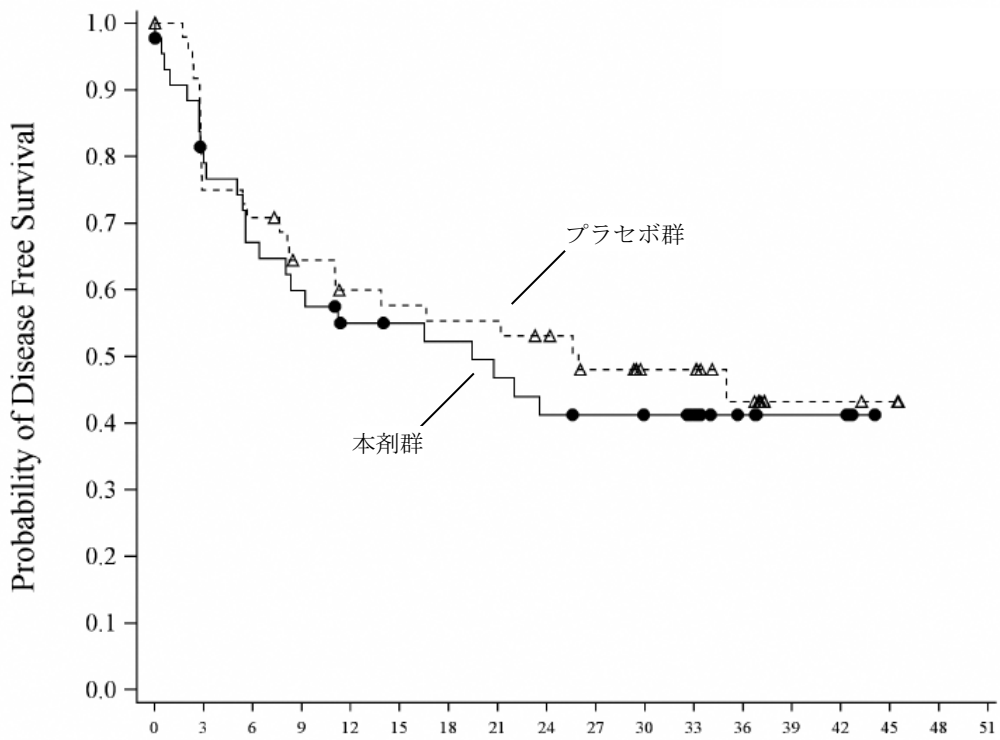
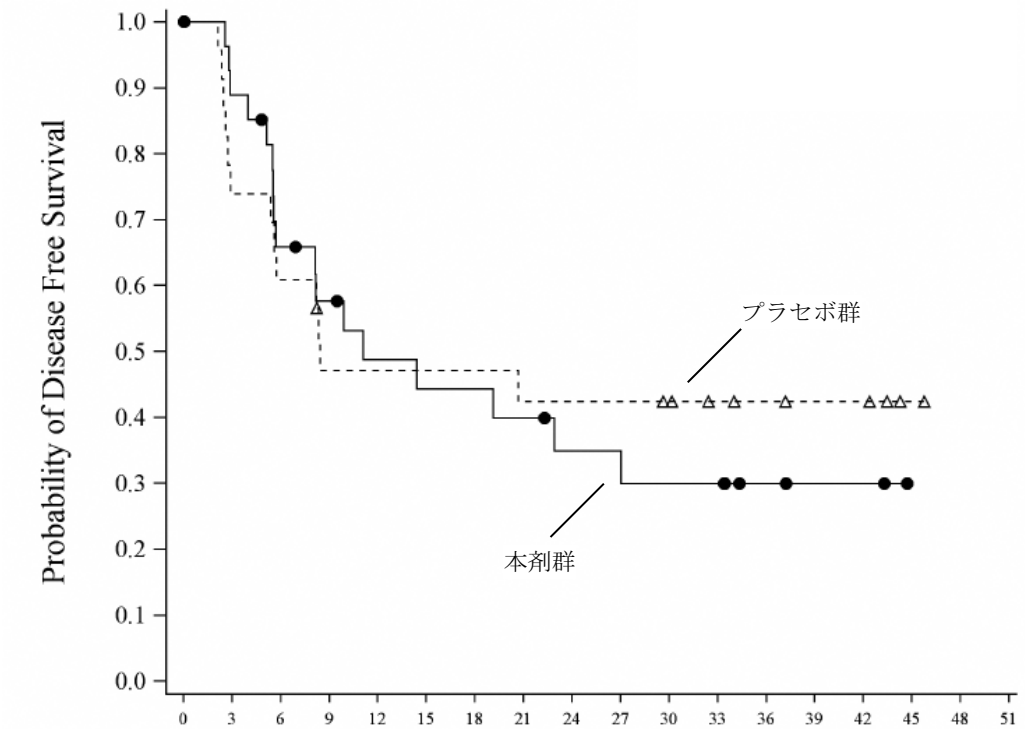


図 2 膀胱癌患者集団における DFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-33/CA209274 試験)



At risk 数	無作為割付けからの期間 (月)																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
本剤群	52	36	34	29	26	25	24	24	22	18	14	14	9	3	3	2	0	0
プラセボ群	44	34	28	25	21	20	19	17	15	14	13	11	6	4	4	0	0	0

図3 腎盂癌患者集団における DFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-33/CA209274 試験)



At risk 数	無作為割付けからの期間 (月)																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
本剤群	23	17	14	10	10	10	10	9	9	9	8	6	5	4	4	1	0	0
プラセボ群	30	24	17	14	11	10	10	9	7	7	6	6	3	2	2	0	0	0

図4 尿管癌患者集団における DFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-33/CA209274 試験)

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274 試験）

有害事象は本剤群 347/351 例（98.9%）、プラセボ群 332/348 例（95.4%）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 272/351 例（77.5%）、プラセボ群 193/348 例（55.5%）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-4538-33/CA209274 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 23.0)	例数 (%)					
	本剤群 351 例			プラセボ群 348 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	272 (77.5)	63 (17.9)	0	193 (55.5)	25 (7.2)	0
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	33 (9.4)	0	0	3 (0.9)	0	0
甲状腺機能低下症	34 (9.7)	0	0	5 (1.4)	0	0
胃腸障害						
下痢	59 (16.8)	3 (0.9)	0	38 (10.9)	1 (0.3)	0
悪心	24 (6.8)	0	0	13 (3.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	24 (6.8)	2 (0.6)	0	17 (4.9)	0	0
疲労	61 (17.4)	1 (0.3)	0	42 (12.1)	0	0
臨床検査						
アミラーゼ増加	33 (9.4)	13 (3.7)	0	20 (5.7)	5 (1.4)	0
血中クレアチニン増加	20 (5.7)	1 (0.3)	0	11 (3.2)	0	0
リパーゼ増加	34 (9.7)	18 (5.1)	0	20 (5.7)	9 (2.6)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	20 (5.7)	2 (0.6)	0	11 (3.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	81 (23.1)	0	0	40 (11.5)	0	0
発疹	53 (15.1)	2 (0.6)	0	19 (5.5)	0	0
斑状丘疹状皮疹	19 (5.4)	2 (0.6)	0	4 (1.1)	0	0

なお、本剤群において、甲状腺機能障害 65 例（18.5%）、横紋筋融解症 44 例（12.5%）、肝機能障害 29 例（8.3%）、神経障害 29 例（8.3%）、腎機能障害 25 例（7.1%）、間質性肺疾患 19 例（5.4%）、infusion reaction 16 例（4.6%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 11 例（3.1%）、心臓障害 7 例（2.0%）、重度の皮膚障害 6 例（1.7%）、心筋炎 3 例（0.9%）、重症筋無力症 2 例（0.6%）、副腎機能障害 2 例（0.6%）、筋炎 1 例（0.3%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、肝不全 1 例（0.3%）、膵炎 1 例（0.3%）及びぶどう膜炎 1 例（0.3%）が認められた。また、劇症肝炎、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、血球貪食症候群、結核、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻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 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、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）若しくは 240 mg を 2 週間間隔、又は本剤 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 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
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 (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)	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_{max} ：初回投与後の最高血清中濃度、 C_{mind28} ：初回投与後28日目における最低血清中濃度、 C_{avgd28} ：初回投与後28日目までの平均血清中濃度、 $C_{max,ss}$ ：定常状態における最高血清中濃度、 $C_{min,ss}$ ：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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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 尿路上皮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">• 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。
<ul style="list-style-type: none">• 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いること。うち、2 年以上は、尿路上皮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。

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、劇症肝炎、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、膵炎、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）、赤芽球癆、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 筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者において、本剤の有効性が検証されている（臨床試験において対象とされた患者の詳細は p4 参照）。ただし、原発部位により本剤の有効性が異なる傾向が示唆されている（p5～6 参照）ことから、腎盂・尿管癌患者においては、術前補助療法歴を踏まえ、本剤以外の治療選択肢も考慮する。また、CDDP を含む術前補助療法歴のない患者における既存治療と比較した本剤の有効性は不明であることから、CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先する。
- 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。
 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - 術前補助療法としての投与
 - 根治切除不能な患者に対する投与

【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^(注1) 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。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 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。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 96 週目までは 12 週間ごと、96 週目から 160 週目までは 16 週ごと、それ以降は、24 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。なお、本剤の投与期間は12カ月までとする。