

新保管第2402号の4
平成30年8月23日

一般社団法人新潟市薬剤師会長 様

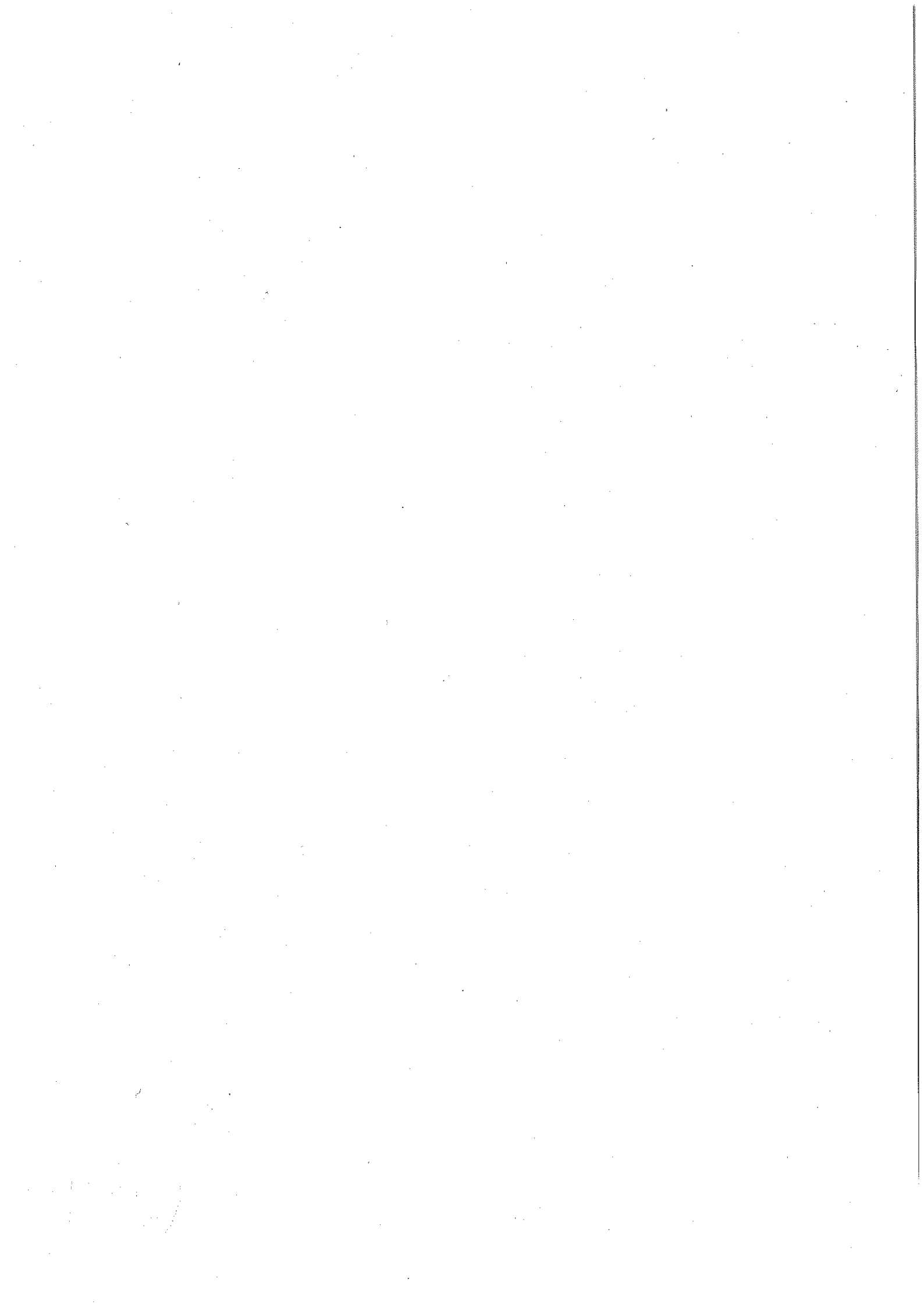
新潟市保健所保健管理課長

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（悪性胸膜中皮腫）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌，悪性黒色腫，頭頸部癌，腎細胞癌，古典的ホジキンリンパ腫及び胃癌）の一部改正について

このことについて，別添のとおり厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長より依頼がありましたので，ご了知の上，貴会会員への周知をお願いいたします。

担当：保健管理課 薬事指導係
山田
TEL：025-212-8189
FAX：025-246-5672





薬生薬審発 0821 第 5 号
平成 30 年 8 月 21 日

各
都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区
衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（悪性胸膜中皮腫）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非
小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキ
ンリンパ腫及び胃癌）の一部改正について

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

今般、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オブジーボ点滴静注
20mg 及び同点滴静注 100mg）について、悪性胸膜中皮腫に対して使用する際
の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめま
したので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、
貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

また、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤を非小細胞肺癌及び悪性黒色腫に
対して使用する際の留意事項については、「ニボルマブ（遺伝子組換え）製
剤及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（非小細胞肺癌及び悪性黒色腫）について」（平成 29 年 2 月 14 日付け薬生
薬審発 0214 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）、
頭頸部癌に対して使用する際の留意事項については、「ニボルマブ（遺伝子
組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（頭頸部癌）について」（平成 29
年 3 月 24 日付け薬生薬審発 0324 第 11 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬
品審査管理課長）、腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫に対して使用する
際の留意事項については、「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推
進ガイドライン（腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫）について」（平成

29年4月18日付け薬生薬審発0418第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)、胃癌に対して使用する際の留意事項については、「ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤の最適使用推進ガイドライン(胃癌)の作成及び最適使用推進ガイドライン(非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫)の一部改正について」(平成29年9月22日付け薬生薬審発0922第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)により、それぞれ示してきたところです。

今般、ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤について、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び胃癌における効能又は効果並びに用法及び用量の一部変更が承認されたことに伴い、当該留意事項を、それぞれ別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。	2ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。
3ページ	2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注20 mg <u>及び同点滴静注100 mg</u> （一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現プリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒトPD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体である。 （略） 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; 28: 127-37）。 （略）	3ページ	2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注20 mg/100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現プリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒトPD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体である。 （略） 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 2012-28:127+37）。 （略）

4ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209017試験）（N Engl J Med 2015; 373: 123-35） （略） （図 略） 図1 OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（無作為化された集団）	4ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209017試験）（N Engl J Med 2015; 373: 123-35） （略） （図 略） OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（無作為化された集団）
5ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209057試験）（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39） （略） （図 略） 図2 OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（無作為化された集団）	5ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209057試験）（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39） （略） （図 略） OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（無作為化された集団）
6ページ	（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」）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。 （略） （図 略）	6ページ	（参考情報） 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。 （略） （図 略）

	<p>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)</p>		<p>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)</p>
7ページ	<p>【安全性】 (扁平上皮癌) ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) 表1 発現率が5%以上の副作用 (表 略) 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、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。</p>	7ページ	<p>【安全性】 (扁平上皮癌) ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) 発現率が5%以上の副作用 (表 略) 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%)、肝機能障害は2例(5.7%)、甲状腺機能障害は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)は1例(2.9%)及びinfusion reaction は2例(5.7%)で認められた。また、重度の皮膚障害(皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、1型糖尿病、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。</p>
8ページ	<p>②海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) (N Engl J Med</p>	8ページ	<p>②海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) (N Engl J Med</p>

	<p>2015; 373: 123-35) 表2 発現率が5%以上の副作用 (表 略) 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、肺炎、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当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。</p> <p>(非扁平上皮癌) ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) 表3 発現率が5%以上の副作用 (表 略) 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%)、</p>		<p>2015; 373: 123-35) 発現率が5%以上の副作用 (表 略) 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%)、肝機能障害は4例(3.1%)、甲状腺機能障害は5例(3.8%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)は4例(3.1%)、重症筋無力症1例(0.8%)、及びinfusion reaction は1例(0.8%)で認められた。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、肺炎、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。</p> <p>(非扁平上皮癌) ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) 発現率が5%以上の副作用 (表 略) 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%)、肝機能障害は5例(6.6%)、</p>
9ページ		9ページ	

10 ページ	<p>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、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p> <p>②海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) (N Engl J Med 2015; 373: 1627-39)</p> <p>表 4 発現率が 5%以上の副作用 (表 略)</p> <p>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、肺炎、重症筋無力症、</p>	<p>甲状腺機能障害は 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) は 4 例 (5.3%) 及び infusion reaction は 3 例 (3.9%) で認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、1 型糖尿病、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。</p> <p>②海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) (N Engl J Med 2015; 373: 1627-39)</p> <p>発現率が 5%以上の副作用 (表 略)</p> <p>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%)、肝機能障害は 15 例 (5.2%)、甲状腺機能障害は 27 例 (9.4%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) は 7 例 (2.4%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.3%) 及び infusion reaction は 8 例 (2.8%) で認められた。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、肺炎、重症筋無</p>
--------	---	--

	<p>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当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p>	<p>力症、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。</p>														
11 ページ	<p>【用法・用量】</p> <p>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。</p> <p>表 5 本剤の薬物動態パラメータ</p> <table border="1" data-bbox="323 1935 767 2016"> <thead> <tr> <th>用法・用量</th> <th>C_{max} (µg/mL)</th> <th>C_{12h} (µg/mL)</th> <th>C_{24h} (µg/mL)</th> <th>C_{max,ss} (µg/mL)</th> <th>C_{12h,ss} (µg/mL)</th> <th>C_{24h,ss} (µg/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3mg/kg</td> <td>51.6</td> <td>16.6</td> <td>24.3</td> <td>113</td> <td>62.1</td> <td>77.6</td> </tr> </tbody> </table>	用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{12h} (µg/mL)	C _{24h} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{12h,ss} (µg/mL)	C _{24h,ss} (µg/mL)	3mg/kg	51.6	16.6	24.3	113	62.1	77.6	<p>(【用法・用量】の項目追加)</p>
用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{12h} (µg/mL)	C _{24h} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{12h,ss} (µg/mL)	C _{24h,ss} (µg/mL)										
3mg/kg	51.6	16.6	24.3	113	62.1	77.6										

	<table border="1"> <tr> <td>Q2W</td> <td>(35.2, 70.8)</td> <td>(10.7, 24.5)</td> <td>(17.1, 33.9)</td> <td>(75.0, 171)</td> <td>(27.1, 107)</td> <td>(42.1, 127)</td> </tr> <tr> <td>240 mg Q2W</td> <td>72.7 (51.1, 103)</td> <td>23.5 (15.2, 34.6)</td> <td>34.1 (25.1, 47.8)</td> <td>159 (102, 254)</td> <td>87.8 (41.5, 158)</td> <td>109 (62.1, 187)</td> </tr> <tr> <td>10mg/kg Q2W</td> <td>191 (147, 249)</td> <td>61.3 (51.2, 79.2)</td> <td>90.8 (79.0, 114)</td> <td>398 (331, 532)</td> <td>217 (184, 313)</td> <td>278 (237, 386)</td> </tr> </table> <p>中央値 (5%点, 95%点)、Q2W: 2週間間隔、C_{nav}: 初回投与後の最高血清中濃度、C_{min,d14}: 初回投与後 14 日目における最低血清中濃度、C_{avg,d14}: 初回投与後 14 日目までの平均血清中濃度 C_{nav,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</p>	Q2W	(35.2, 70.8)	(10.7, 24.5)	(17.1, 33.9)	(75.0, 171)	(27.1, 107)	(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)	10mg/kg Q2W	191 (147, 249)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)		
Q2W	(35.2, 70.8)	(10.7, 24.5)	(17.1, 33.9)	(75.0, 171)	(27.1, 107)	(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)																		
10mg/kg Q2W	191 (147, 249)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)																		
12 ページ	<p>①施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等 (都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (平成 30 年 4 月 1 日時点: 437 施設)</p> <p>(2) 特定機能病院 (平成 29 年 6 月 1 日時点: 85 施設)</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院 (がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、</p>	10 ページ	<p>①施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等 (都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (平成 28 年 10 月 1 日時点: 427 施設)</p> <p>(2) 特定機能病院 (平成 28 年 9 月 1 日時点: 84 施設)</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院 (がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、</p>																					

	<p>がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 28 年 7 月 1 日時点: 2540 施設)</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 28 年 7 月 1 日時点: 1290 施設)</p>		<p>がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 27 年 7 月 1 日時点: 2538 施設)</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 27 年 7 月 1 日時点: 1284 施設)</p>
14 ページ	<p>【有効性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p>	12 ページ	<p>【有効性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p>
15 ページ	<p>② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 化学療法未治療の患者 術後補助療法 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者 <p>(略)</p>		<p>② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 化学療法未治療の患者 術後補助化学療法 他の抗悪性腫瘍剤との併用 <p>(略)</p>

悪性黒色腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所 (新旧対照表)

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	対象となる効能又は効果: 悪性黒色腫	2 ページ	対象となる効能又は効果: 根治切除不能な悪性黒

	<p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。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ビリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。</p>	<p>色腫 対象となる用法及び用量： ＜化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合＞ 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。 イビリムマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはニボルマブ（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。その後、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。 ＜化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合＞ 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1回 2 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。</p>
2 ページ	<p>（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：イビリムマブ（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</p>	<p>（参考の追加）</p>

	<p>用法及び用量：通常、成人にはイビリムマブ（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。</p>		
3 ページ	<p>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; 28: 127-37）。</p>	3 ページ	<p>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; 28: 127-37）。</p>
4 ページ	<p>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。</p>	4 ページ	<p>3. 臨床成績 根治切除不能な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。</p>
4 ページ	<p>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」） 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」）（中</p>	4 ページ	<p>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」） 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」）（中</p>

<p>5 ページ</p>	<p>中央値 [95%信頼区間] の中間解析結果は、本剤群はNE²[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 略)</p> <p>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」) 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</p>	<p>5 ページ</p>	<p>中央値 [95%信頼区間] 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])。 (図1 略)</p> <p>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」) 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) は、本剤が投与された最初の 120 例が解析対象集団とされ、本剤群で 31.7% (95%信頼区間: 23.5~40.8%) であった。なお、事前に奏効率の閾</p>
--------------	---	--------------	---

<p>6 ページ</p>	<p>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」) *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</p>	<p>6 ページ</p>	<p>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、本剤群は 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])。 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」) *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。</p>
--------------	---	--------------	--

<p>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。</p> <p>⑥海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験)</p> <p>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)。</p>	<p>6 ページ</p>	<p>⑥海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験)</p> <p>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 [NE~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])。</p>
---	--------------	---

<p>7 ページ</p> <p>(図 2 略)</p> <p>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。</p>		<p>(図 2 略)</p>
<p>7 ページ</p> <p>(PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性) (略)</p> <p>図 3 CA209067 試験の PD-L1 発現率別での OS の Kaplan-Meier 曲線</p>	<p>14 ページ</p>	<p>(参考情報)</p> <p>PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性 (略)</p> <p>図 4 CA209067 試験の PD-L1 発現率別での OS の Kaplan-Meier 曲線</p>
<p>8 ページ</p> <p>⑦国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238 試験)</p> <p>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 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無再発生存期間</p>		<p>(⑦の追加)</p>

	<p>(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)。</p> <p>* : AJCC (American Joint Committee on Cancer) 病期分類 (第7版) に基づく評価。 (図4 略)</p> <p>図4 無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線</p>		
9ページ	<p>【安全性】</p> <p>①国内第II相試験 (ONO-4538-02 試験) (略)</p> <p>(表1 略)</p> <p>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、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋</p>	6ページ	<p>【安全性】</p> <p>①国内第II相試験 (ONO-4538-02 試験) (略)</p> <p>(表1 略)</p> <p>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、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋</p>
10ページ		7ページ	
		8ページ	

11ページ	<p>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、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p> <p>②国内第II相試験 (ONO-4538-08 試験)</p> <p>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 略)</p> <p>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 (尿管間質性腎炎等)、副腎障害、infusion reaction、1型糖尿病、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を</p>	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、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。 <p>②国内第II相試験 (ONO-4538-08 試験)</p> <p>有害事象は22/24例 (91.7%) 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 略)</p> <p>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 (尿管間質性腎炎等)、副腎障害、infusion reaction、1型糖尿病、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を</p>
-------	--	--

<p>12 ページ</p>	<p>示す。</p> <p>③海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験)¹⁾ (略) (表 3 略)</p> <p>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、膝炎、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、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p>	<p>9 ページ</p>	<p>示す。</p> <p>③海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験)¹⁾ (略) (表 3 略)</p> <p>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、膝炎、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、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p>
<p>12 ページ</p>	<p>④海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験)²⁾ (略) (表 4 略)</p> <p>なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例 (3.0%)、</p>	<p>10 ページ</p>	<p>④海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験)²⁾ (略) (表 4 略)</p> <p>なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例 (3.0%)、</p>

<p>13 ページ</p>	<p>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%)、膝炎 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、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p>	<p>11 ページ</p>	<p>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%)、膝炎 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、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p>
<p>14 ページ</p>	<p>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 略)</p> <p>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</p>	<p>11 ページ</p>	<p>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、治験薬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 略)</p> <p>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</p>

<p>15 ページ</p>	<p>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、肺炎、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、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p> <p>⑥海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験) (略) (表 6 略)</p> <p>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%)、肺炎 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</p>	<p>12 ページ</p>	<p>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、肺炎、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、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p> <p>⑥海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験) (略) (表 6 略)</p> <p>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%)、肺炎 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</p>
<p>13 ページ</p>	<p>13 ページ</p>	<p>13 ページ</p>	<p>13 ページ</p>

<p>16 ページ</p>	<p>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%)、肺炎 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、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p> <p><u>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。</u></p>	<p>16 ページ</p>	<p>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%)、肺炎 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、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p>
<p>⑦国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238 試</p>	<p>⑦国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238 試</p>	<p>⑦の追加)</p>	<p>⑦の追加)</p>

17 ページ	<p>験)</p> <p>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。</p> <p>(表 7 略)</p> <p>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 reaction 11 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%)、肺炎 3 例 (0.7%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.4%)、肝炎 3 例 (0.7%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、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当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。</p>		
18 ページ	【用法・用量】		【用法・用量】の項目追加)

	<p>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。</p> <p>表 8 本剤の薬物動態パラメータ</p>		
--	--	--	--

用法・用量	C _{max} (ng/mL)	C _{12h,14} (ng/mL)	C _{24h,14} (ng/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	C _{12h,ss} (ng/mL)	C _{24h,ss} (ng/mL)
3mg/kg Q2W	61.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.6)	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)	23.6 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	169 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10mg/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_{12h,14}: 初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{24h,14}: 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_{12h,ss}: 定常状態における最低血清中濃度、C_{24h,ss}: 定常状態における平均血清中濃度

19 ページ	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	15 ページ	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。
--------	---	--------	---

	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。		
21 ページ	<p>【有効性に関する事項】</p> <p>① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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2)の悪性黒色腫患者における術後補助療法 <p>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。</p> <p>^(注2) AJCC (American Joint Committee on Cancer) 病期分類 (第7版) に基づく評価</p>	17 ページ	<p>【有効性に関する事項】</p> <p>①化学療法歴のない患者及び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。</p> <p>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。</p> <p>②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <p>→術後補助化学療法。</p>
22 ページ	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	18 ページ	③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

	<p>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。</p> <p>*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。</p>		<p>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（14p参照）。そのため、化学療法未治療の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。</p>
24 ページ	<p>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。</p> <p>⑥完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、</p>	20 ページ	<p>⑤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。</p>

	<p>12週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。</p> <p>なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月までとすること。</p>	
--	--	--

頭頸部癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新 (下線部追記)		旧 (取消線部削除)	
該当ページ		該当ページ	
2 ページ	<p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。</p>	2 ページ	<p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。</p>
3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリistol・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。</p> <p>（略）</p> <p>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</p>	3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注 20 mg 及び 100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリistol・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。</p> <p>（略）</p> <p>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</p>

	PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127-37)。 (略)		PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127+37)。 (略)
5 ページ	(PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性) (略) (図 略) ONO-4538-11/CA209141 試験の PD-L1 発現率別の OS の中間解析後 2 年フォローアップデータの Kaplan-Meier 曲線 (左図: PD-L1 \geq 1% の患者集団、右図: PD-L1<1% の患者集団)	6 ページ	-(参考情報)- PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性 (略) (図 略) ONO-4538-11/CA209141 試験の PD-L1 発現率別の OS の中間解析後 1 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)
6 ページ	【安全性】 国際共同第 III 相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験) (略) 表 1 発現率が 5% 以上の副作用 (安全性解析対象集団) (表 略) 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%)、	5 ページ	【安全性】 国際共同第 III 相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験) (略) 表 発現率が 5% 以上の副作用 (安全性解析対象集団) (表 略) なお、間質性肺疾患 7 例 (3.0%)、横紋筋融解症 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

	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当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。		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%)、infusion reaction 3 例 (1.3%) で認められた。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。
7 ページ	【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		(【用法・用量】の項目追加)

	<p>は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。</p> <p>表2 本剤の薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>用法・用量</th> <th>C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)</th> <th>C_{min14} ($\mu\text{g/ml}$)</th> <th>C_{avg14} ($\mu\text{g/ml}$)</th> <th>C_{max,ss} ($\mu\text{g/ml}$)</th> <th>C_{min,ss} ($\mu\text{g/ml}$)</th> <th>C_{avg,ss} ($\mu\text{g/ml}$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">3mg/kg Q2W</td> <td>51.6 (35.2)</td> <td>16.6 (10.7)</td> <td>24.3 (17.1)</td> <td>113 (75.0)</td> <td>62.1 (27.1)</td> <td>77.6 (42.1)</td> </tr> <tr> <td>70.8</td> <td>24.5</td> <td>33.9</td> <td>171</td> <td>107</td> <td>127</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">240mg Q2W</td> <td>72.7 (51.1)</td> <td>23.5 (15.2)</td> <td>34.1 (25.1)</td> <td>159 (102)</td> <td>87.8 (41.5)</td> <td>109 (62.1)</td> </tr> <tr> <td>103</td> <td>34.6</td> <td>47.8</td> <td>254</td> <td>158</td> <td>187</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">10mg/kg Q2W</td> <td>191 (147)</td> <td>61.3 (51.2)</td> <td>90.8 (79.0)</td> <td>398 (331)</td> <td>217 (184)</td> <td>278 (237)</td> </tr> <tr> <td>219</td> <td>79.2</td> <td>114</td> <td>532</td> <td>313</td> <td>386</td> </tr> </tbody> </table> <p>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_{min14}: 初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avg14}: 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</p>	用法・用量	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{min14} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{avg14} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{min,ss} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{avg,ss} ($\mu\text{g/ml}$)	3mg/kg Q2W	51.6 (35.2)	16.6 (10.7)	24.3 (17.1)	113 (75.0)	62.1 (27.1)	77.6 (42.1)	70.8	24.5	33.9	171	107	127	240mg Q2W	72.7 (51.1)	23.5 (15.2)	34.1 (25.1)	159 (102)	87.8 (41.5)	109 (62.1)	103	34.6	47.8	254	158	187	10mg/kg Q2W	191 (147)	61.3 (51.2)	90.8 (79.0)	398 (331)	217 (184)	278 (237)	219	79.2	114	532	313	386		
用法・用量	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{min14} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{avg14} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{min,ss} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{avg,ss} ($\mu\text{g/ml}$)																																											
3mg/kg Q2W	51.6 (35.2)	16.6 (10.7)	24.3 (17.1)	113 (75.0)	62.1 (27.1)	77.6 (42.1)																																											
	70.8	24.5	33.9	171	107	127																																											
240mg Q2W	72.7 (51.1)	23.5 (15.2)	34.1 (25.1)	159 (102)	87.8 (41.5)	109 (62.1)																																											
	103	34.6	47.8	254	158	187																																											
10mg/kg Q2W	191 (147)	61.3 (51.2)	90.8 (79.0)	398 (331)	217 (184)	278 (237)																																											
	219	79.2	114	532	313	386																																											
8ページ	<p>①施設について</p> <p>①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。</p>	7ページ	<p>①施設について</p> <p>①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。</p>																																														

	<p>(1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (平成30年4月1日時点: 437施設)</p> <p>(2)特定機能病院(平成29年6月1日時点: 85施設)</p> <p>(3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4)外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設(平成28年7月1日時点: 2540施設)</p> <p>(5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設(平成28年7月1日時点: 1290施設)</p>		<p>(1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (平成28年10月1日時点: 427施設)</p> <p>(2)特定機能病院(平成28年9月1日時点: 84施設)</p> <p>(3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</p> <p>(4)外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設(平成27年7月1日時点: 2538施設)</p> <p>(5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設(平成27年7月1日時点: 1284施設)</p>
10ページ	<p>【有効性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <p>・プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者</p>	9ページ	<p>【有効性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <p>・プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者。</p>

<ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>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。</p> <p><u>*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。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ・術後補助化学療法。 ・他の抗悪性腫瘍剤との併用。 <p>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。</p>
---	--

腎細胞癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新 (下線部追記)		旧 (取消線部削除)	
該当ページ		該当ページ	
2ページ	<p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mgを2週間間隔で点滴静注する。 <u>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</u></p>	2ページ	<p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mgを2週間間隔で点滴静注する。</p>

	<p><u>子組換え）として、1回 240 mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mgを2週間間隔で点滴静注する。</u></p>		
2ページ	<p><u>(参考)</u> 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。</p>		(参考の追加)
3ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリistol・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。 (略)</p>	3ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注 20 mg/100 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istol・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。 (略) また、悪性黒色腫患者では組織浸潤T細胞が産生</p>

	<p>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; 28: 127-37)。</p> <p>(略)</p>		<p>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; 28: 127-37)。</p> <p>(略)</p>
4 ページ	<p>【有効性】</p> <p>①国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験)</p> <p>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) (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で 25.00 [21.75~NE*] カ月、エベロリムス群で 19.55 [17.64~23.06] カ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.73 [98.52%信頼区間: 0.57~0.93]、</p>	4 ページ	<p>【有効性】</p> <p>腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験)</p> <p>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 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で 25.00 [21.75~NE*] カ月、エベロリムス群で 19.55 [17.64~23.06] カ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.73 [98.52%信頼区間: 0.57~0.93]、</p>

5 ページ	<p>p=0.0018 [層別 log-rank 検定]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ)。</p> <p>(図 略)</p> <p>図 1 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線</p> <p>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])。</p> <p>*: 推定不能 (以下、同様)</p> <p>(図 略)</p> <p>図 2 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線</p>	5 ページ	<p>p=0.0018 [層別 log-rank 検定])。</p> <p>(図 略)</p> <p>OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線</p> <p>また、日本人部分集団 63 例 (本剤群 37 例、エベロリムス群 26 例) の全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で 27.37 [23.62~NE*] 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])。</p> <p>*: 推定不能</p> <p>(図 略)</p> <p>日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線</p>
6 ページ	<p>②国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験)</p> <p>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」)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</p>		<p>(②の追加)</p>

<p>Metastatic RCC Database Consortium (以下、<u>「IMDC」</u>) リスク分類³⁾の Intermediate 及び Poor リスクの患者 (本剤+イビリムマブ群 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+イビリムマブ群で 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+イビ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)。</p> <p>*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」) 又は VEGF 受容体を標的とした薬剤を除く] が施行され、かつ術前又は術後補助療法の最終投与から6か月以上経過後に再発した場合</p> <p>*2:本剤 3 mg/kg (体重) とイビリムマブ 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</p>		
--	--	--

<p>7ページ</p>	<p>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、イビ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。</p> <p>*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。</p> <p>(図略)</p> <p>図3 OSの中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 解析対象集団: Intermediate 及び Poor リスク患者</p> <p>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</p>		
-------------	--	--	--

	<p>み入れられた Favorable リスクの患者のデータに基づき、探索的に解析を行った結果、本剤+イピリムマブ群と比較してスニチニブ群で良好な結果が得られている（下図）。</p> <p>（図 略）</p> <p>図4 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 解析対象集団：Favorable リスク患者</p>		
8ページ	<p>【安全性】</p> <p>①国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）</p> <p>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。</p> <p>表1 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用（表 略）</p>	6ページ	<p>【安全性】</p> <p>腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）</p> <p>有害事象は本薬群 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薬群 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。</p> <p>いずれかの群で発現率が5%以上の副作用（表 略）</p>
9ページ	<p>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</p>	7ページ	<p>なお、間質性肺疾患 19 例（4.7%）、筋炎 1 例（0.2%）、横紋筋融解症 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%）、</p>

	<p>例（0.2%）、甲状腺機能障害 34 例（8.4%）、神経障害 55 例（13.5%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）28 例（6.9%）、副腎機能障害 6 例（1.5%）、infusion reaction 21 例（5.2%）、重度の皮膚障害 4 例（1.0%）、下垂体機能障害 2 例（0.5%）、肺炎 1 例（0.2%）及びぶどう膜炎 1 例（0.2%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎及び静脈血栓塞栓症は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。</p>		<p>甲状腺機能障害 34 例（8.4%）、神経障害 55 例（13.5%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）28 例（6.9%）、副腎機能障害 6 例（1.5%）、infusion reaction 21 例（5.2%）、重度の皮膚障害 4 例（1.0%）、下垂体機能障害 2 例（0.5%）、肺炎 1 例（0.2%）及びぶどう膜炎 1 例（0.2%）で認められた。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。</p>
9ページ	<p>②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）</p> <p>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。</p> <p>表2 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用（表 略）</p>		<p>（②の追加）</p>

10 ページ	<p>なお、本剤+イビ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当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p>	
11 ページ	<p>【用法・用量】 本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg 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</p>	<p>(【用法・用量】の項目追加)</p>

の曝露量と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の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 とイビリムマブ 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 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/ml)	C _{min,21d} (µg/ml)	C _{max,21d} (µg/ml)	C _{min,28} (µg/ml)	C _{min,28} (µg/ml)	C _{min,28} (µg/ml)
3mg/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)
10mg/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_{min14} : 初回投与後14日目における最低血清中濃度、 C_{avd14} : 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、 $C_{av,ss}$: 定常状態における平均血清中濃度		
12 ページ	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。	8 ページ	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。
12 ページ	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	10 ページ	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) (平成 30 年 4 月 1 日時点: 437 施設) (2)特定機能病院 (平成 29 年 6 月 1 日時点: 85 施設) (3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院 (がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) (4)外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 28 年 7 月 1 日時点: 2540 施設) (5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 28 年 7 月 1 日時点: 1290 施設)		ん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (平成 28 年 10 月 1 日時点: 427 施設) (2)特定機能病院 (平成 28 年 9 月 1 日時点: 84 施設) (3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院 (がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など) (4)外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 27 年 7 月 1 日時点: 2538 施設) (5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 27 年 7 月 1 日時点: 1284 施設)
15 ページ	【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	10 ページ	【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

	<p><u>Intermediate 又は Poor リスク^(注2)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)</u></p> <p>②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>(注2) 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)</p> <p>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</p> <p>② Karnofsky 一般状態 80%未満</p> <p>③ ヘモグロビン値が基準値下限未満</p> <p>④ 補正後のカルシウム値が 10 mg/dl を超え</p>		<p>②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 化学療法未治療の患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者。 術後補助化学療法。 他の抗悪性腫瘍剤 (サイトカイン製剤を含む) との併用。
--	--	--	--

	<p>る</p> <p>⑤ 好中球数が基準値上限を超える</p> <p>⑥ 血小板数が基準値上限を超える</p>		
16 ページ	<p>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) に有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。</p>	11 ページ	<p>④本剤の臨床試験において、投与開始から1年間は8週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。</p>

古典的ホジキンリンパ腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所 (新旧対照表)

新 (下線部追記)		旧 (取消線部削除)	
2 ページ	<p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注する。</p>	2 ページ	<p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 3mg/kg (体重) を2週間間隔で点滴静注する。</p>
3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現プリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS))</p>	3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注 20 mg/100 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現プリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が</p>

	<p>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。</p> <p>(略)</p> <p>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; 28: 127-37)。</p> <p>(略)</p>		<p>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。</p> <p>(略)</p> <p>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; 28: 127-37)。</p> <p>(略)</p>
4 ページ	<p>【安全性】</p> <p>①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験)</p> <p>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。</p> <p>表 1 発現率が 5%以上の副作用 (安全性解析対象集団)</p> <p>(表 略)</p> <p>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</p>	4 ページ	<p>【安全性】</p> <p>①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験)</p> <p>有害事象は全例に認められ、本薬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。発現率が 5%以上の副作用 (安全性解析対象集団)</p> <p>(表 略)</p> <p>なお、間質性肺疾患 1 例 (5.9%)、横紋筋融解症 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</p>

6 ページ	<p>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、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当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p> <p>②海外第Ⅱ相試験 (CA209205 試験)</p> <p>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。</p> <p>表 2 発現率が 5%以上の副作用 (All Treated Subjects)</p> <p>(表 略)</p> <p>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</p>	6 ページ	<p>reaction 1 例 (5.9%) で認められた。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、膵炎及びぶどう膜炎は認められなかった。</p> <p>②海外第Ⅱ相試験 (CA209205 試験)</p> <p>有害事象は 238/243 例 (97.9%) に認められ、本薬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。発現率が 5%以上の副作用 (All Treated Subjects)</p> <p>(表 略)</p> <p>なお、間質性肺疾患 15 例 (6.2%)、横紋筋融解症 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%)、膵炎</p>
-------	---	-------	--

	例 (15.6%)、肺炎 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当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。		2 例 (0.8%) 及びぶどう膜炎 2 例 (0.8%) で認められた。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。
7 ページ	<p>【用法・用量】</p> <p>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、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。</p>		(【用法・用量】の項目追加)

表 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{min,14} (µg/mL)	C _{avg,14} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (µg/mL)
3mg/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)
	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)
240 mg 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_{min,14} : 初回投与後 14 日目における最低血清中濃度、C_{avg,14} : 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

8 ページ	<p>①施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等 (都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (平成 30 年 4 月 1 日時点 : 437 施設)</p>	7 ページ	<p>①施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等 (都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (平成 28 年 10 月 1 日時点 : 427 施設)</p>
-------	--	-------	---

	<p>(2) 特定機能病院（平成 29 年 6 月 1 日時点：85 施設）</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 28 年 7 月 1 日時点：2540 施設）</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 28 年 7 月 1 日時点：1290 施設）</p>		<p>(2) 特定機能病院（平成 28 年 9 月 1 日時点：84 施設）</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点：2538 施設）</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点：1284 施設）</p>
10 ページ	<p>【有効性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>(略)</p>	9 ページ	<p>【有効性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 化学療法未治療の患者 他の抗悪性腫瘍剤との併用 <p>(略)</p>

胃癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新 (下線部追記)		旧 (取消線部削除)	
2 ページ	<p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 <u>240 mg</u> を 2 週間間隔で点滴静注する。</p>	2 ページ	<p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。</p>
3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序 <u>オブジーボ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 mg</u>（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、小野薬品工業株式会社とメグレックス社（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。 (略) 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; 28: 127-37）。 (略)</p>	3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注 20 mg/100 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グレックス社（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。 (略) 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; 28: 127-37）。 (略)</p>

4ページ	<p>【有効性】 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12 試験)</p> <p>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療切除不能な進行・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 (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])。</p> <p>(図 略)</p>	4ページ	<p>【有効性】 一胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12 試験)</p> <p>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療切除不能な進行・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 (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])。</p> <p>(図 略)</p>
5ページ	<p>【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</p>	5ページ	<p>【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</p>

	<p>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。</p> <p>表 1 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (表 略)</p> <p>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当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p>		<p>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。</p> <p>いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (表 略)</p> <p>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 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。</p>
6ページ	<p>【用法・用量】 本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240</p>		<p>(【用法・用量】の項目追加)</p>

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240mgを投与した際の曝露量は、本剤3mg/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(10mg/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3mg/kg(体重)又は240mgを2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。

表2 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{min,d14} (µg/mL)	C _{avg,d14} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (µg/mL)
3mg/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)
	72.7 (51.1, 103)	23.6 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
240mg 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_{min,d14}:初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avg,d14}: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

7ページ

- 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。
- 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)
(平成30年4月1日時点:437施設)
 - 特定機能病院(平成29年6月1日時点:85施設)
 - 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)
 - 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設(平成28年7月1日時点:2540施設)

6ページ

- 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。
- 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)
(平成28年10月1日時点:427施設)
 - 特定機能病院(平成28年9月1日時点:84施設)
 - 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)
 - 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設(平成27年7月1日時点:2538施設)

	(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 28 年 7 月 1 日時点 : 1290 施設)		(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 27 年 7 月 1 日時点 : 1284 施設)
8 ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害 (腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、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)、溶血性貧血等) 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。	7 ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害 (腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) 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)、溶血性貧血等) 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。
9 ページ	【有効性に関する事項】 (① 略) ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 ・ 一次治療及び二次治療を受けていない患	8 ページ	【有効性に関する事項】 (① 略) ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 ・ 一次治療及び二次治療を受けていない患

者 ・ 術後補助療法 ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者 (略)	者。 ・ 術後補助化学療法。 ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用。 (略)
--	---

別添

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	P6
5. 投与対象となる患者	P8
6. 投与に際して留意すべき事項	P9

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～悪性胸膜中皮腫～

平成30年8月

厚生労働省

1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、特定非営利活動法人日本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：オプゾーボ点滴静注 20 mg、オプゾーボ点滴静注 100 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

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

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

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

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

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、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有する医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

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

【有効性】

国内第II相試験 (ONO-4538-41試験)

プラチナ製剤とベメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の切除不能な進行・再発の悪性胸腺中皮腫患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 34 例を対象に、本剤 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (Modified RECIST criteria (2004)) に基づく中央判定による CR 又は PR) は 29.4% (95%信頼区間: 16.8~46.2) であった。なお、事前に設定した閾値は 5.0% であった。

【安全性】

国内第II相試験 (ONO-4538-41試験)

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

表 発現率が5%以上の副作用 (安全性解析対象集団)

項目	本剤群			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	
副作用項目 (MedDRA による SOC-PT 分類)	発現 患者数	発現 患者数 (%)	発現 患者数 (%)	発現 患者数 (%)
別表改訂	34	34	34	34
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	2	5.9	0	0
腎臓障害				
下痢	4	11.8	2	5.9
口内炎	3	8.8	1	2.9
悪心	2	5.9	0	0
嘔吐	2	5.9	0	0
一般・全身障害および末梢部位の状態				
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				
リバーゼ増加	4	11.8	2	5.9
アミラーゼ増加	3	8.8	1	2.9
リンパ球減少	2	5.9	0	0
代謝および栄養障害				
低カルシウム血症	2	5.9	1	2.9
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
斑状丘疹状皮膚炎	2	5.9	0	0

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.01 を用いて読み替えた。

Grade は CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4 を基にする。

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%)、間質性肺炎 2 例 (5.9%)、大腸炎・重症の下痢 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、重症の皮膚障害、下垂体機能障害、副腎機能障害、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ふどう腺炎、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当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

4. 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) (平成 30 年 4 月 1 日時点: 437 施設)
- (2) 特定機能病院 (平成 29 年 6 月 1 日時点: 85 施設)
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)
- (4) 外来化学療法室を設け、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 28 年 7 月 1 日時点: 2540 施設)
- (5) 抗悪性腫瘍利処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 28 年 7 月 1 日時点: 1290 施設)

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

<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 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 年の初期研修を終了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、悪性胸腺中皮腫のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用 (間質性肺炎等) に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害 (腎不全・尿管間質性腎炎を含む)、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、過度の免疫反応、胚胎毒性、心臓障害 (心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、溶血性貧血等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

6. 投与に際して留意すべき事項
- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
 - ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
 - ③ 主な副作用のマネージメントについて
 - ・ 間質性肺炎患者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。
 - ・ 本剤の投与は重症の 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。
 - ・ 甲狀腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲狀腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
 - ・ 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を有する医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
 - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - ④ 本剤の臨床試験において、3回投与ごと（6週ごと）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。

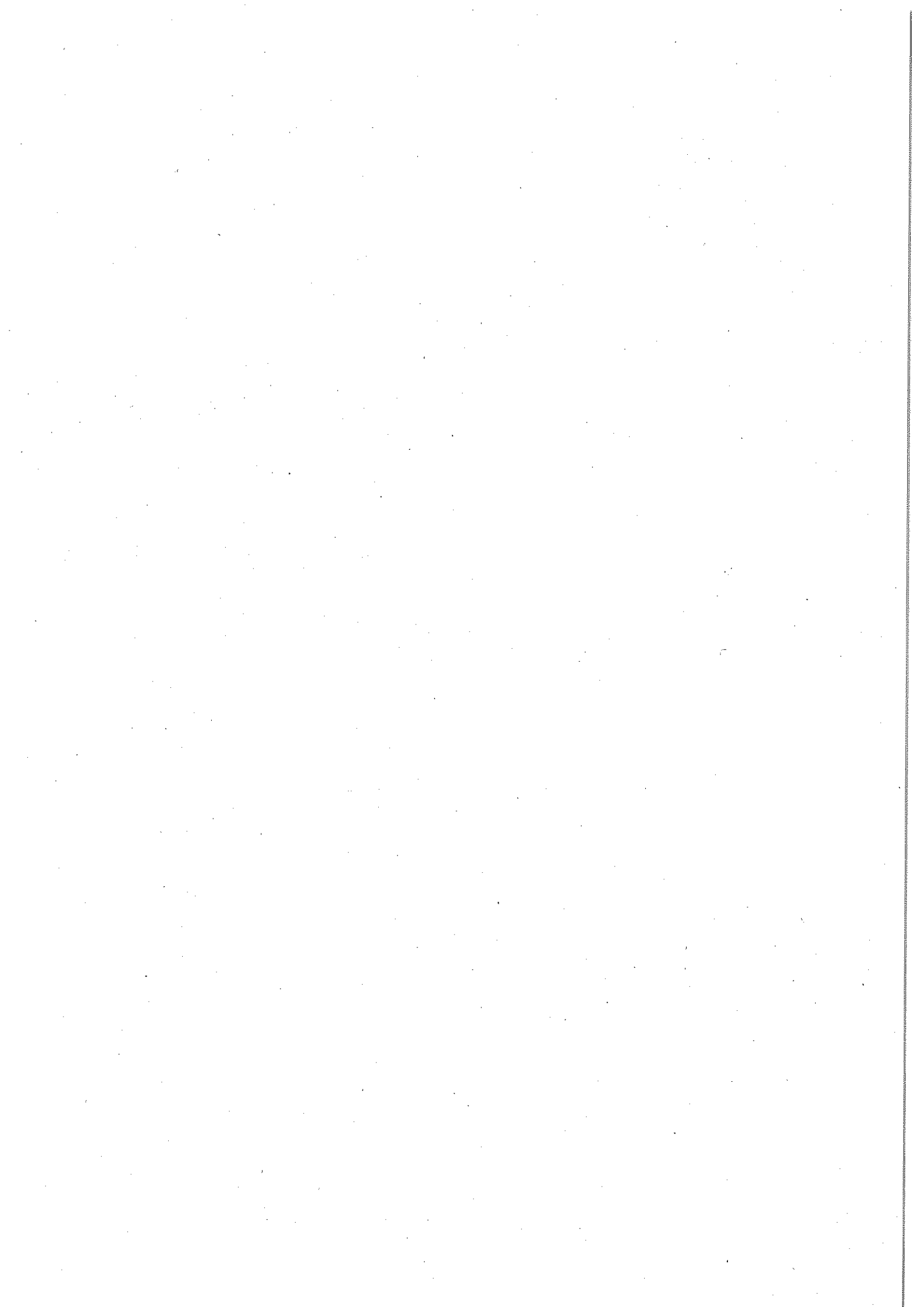
5. 投与対象となる患者
【安全性に関する事項】
- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
 - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
 - ・ 間質性肺炎患者の合併又は既往のある患者
 - ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
 - ・ ECOG Performance Status 3-4^(注1)の患者

【有効性に関する事項】

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

(注1) ECOGのPerformance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。寝病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に著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%以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。



参考 1

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P12
5. 投与対象となる患者	P14
6. 投与に際して留意すべき事項	P16

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～非小細胞肺癌～

平成29年2月（平成30年8月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

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

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

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考案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 (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 及び同点滴静注 100 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

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

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで特効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適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

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

【有効性】

（扁平上皮癌）

①国内第II相試験（ONO-4538-05 試験）

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

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

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

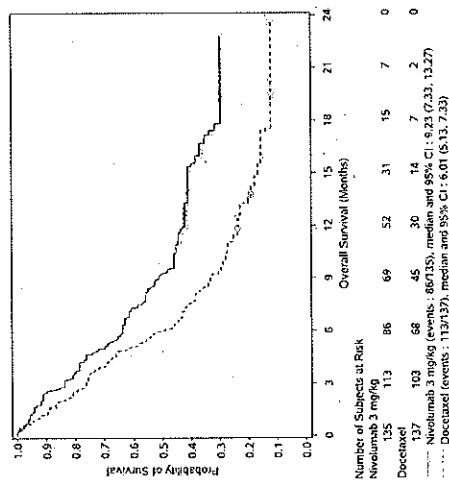


図1 OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（無作為化された集団）

（非扁平上皮癌）

①国内第II相試験（ONO-4538-06 試験）

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

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

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

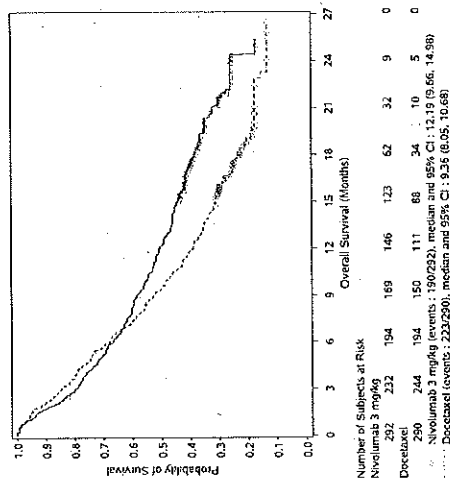


図2 OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（無作為化された集団）

(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、腫瘍縮小においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (以下、「PD-L1発現率」) に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

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

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

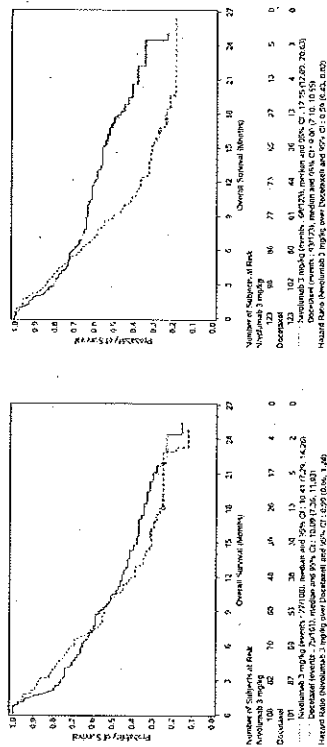


図3 CA209057試験のPD-L1発現率別のOSの中間解析のKaplan-Meier曲線。
(左図: PD-L1<1%の患者集団、右図: PD-L1≧1%の患者集団)

【安全性】
(扁平上皮癌)

①国内第II相試験 (ONO-4538-05試験)

表1 発現率が5%以上の副作用

副作用項目 (MedDRAによるSOC-PT分類)	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	35					
全体	24	(68.6)	2	(5.7)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	2	(5.7)				
貧血	2	(5.7)				
内分泌障害	4	(11.4)				
自己免疫性甲状腺炎	2	(5.7)				
胃腸障害	5	(14.3)				
下痢	2	(5.7)				
悪心	3	(8.6)				
一般全身障害および投与部位の障害	11	(31.4)				
倦怠感	5	(14.3)				
末梢性浮腫	2	(5.7)				
発熱	5	(14.3)				
過敏症	2	(5.7)				
過敏症	2	(5.7)				
臨床検査	8	(22.9)	2	(5.7)		
アスパーギン菌/モノascus/カビ増殖	2	(5.7)				
血中クレアチニン/尿素窒素/カルシウム増殖	2	(5.7)				
リンパ球数減少	2	(5.7)				
代謝および栄養障害	7	(20.0)				
低アルブミン血症	2	(5.7)				
低カルシウム血症	5	(14.3)				
筋骨格系および結合組織障害	2	(5.7)				
脱臼症	2	(5.7)				
神経系障害	3	(8.6)				
脊髄性脳脊髄神経炎/ニューロパシー	2	(5.7)				
呼吸器、胸郭および喉頭障害	5	(14.3)				
肺出血	2	(5.7)				
皮膚および皮下組織障害	10	(28.6)				
紅斑	2	(5.7)				
発疹	2	(5.7)				
状態転換状態	5	(14.3)				
	2	(5.7)				

医師から報告された有害事象は、MedDRA ver 17.11を用いて読み取った。
GradeはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4 日本版JCOG版に準じる。

なお、間質性肺炎患者 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 (尿管管間質性腎炎等) 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、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

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

表2 発現率が5%以上の副作用

MedDRAによるSOC-PT分類	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
副作用項目	76	(38.0)	9	(6.9)	0	(0.0)
MedDRAによるSOC-PT分類						
全身性発熱	24	(18.5)	1	(0.8)		
下痢	10	(7.6)				
悪心	12	(9.2)				
一般・全身性発熱および敗血症の状態で	41	(31.3)	1	(0.8)		
無力症	15	(9.9)				
疲労	21	(16.0)	1	(0.8)		
代謝および栄養障害	18	(13.7)	1	(0.8)		
検査法注	14	(10.7)	1	(0.8)		
筋骨格系および結合組織障害	17	(13.0)				
副腎部	7	(5.3)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 17.11を用いて記述された。
GradeはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4に準じる。

なお、間質性肺炎疾患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%)、甲狀腺機能障害5例(3.8%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)4例(3.1%)、重症筋無力症1例(0.8%)及びinfusion reaction 1例(0.8%)が認められた。また、重度の皮膚障害(皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、肺炎、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当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

(非扁平上皮癌)

①国内第II相試験 (ONO-4538-06試験)

表3 発現率が5%以上の副作用

MedDRAによるSOC-PT分類	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
副作用項目	64	(84.2)	16	(21.1)	0	(0.0)
MedDRAによるSOC-PT分類						
全身性発熱	9	(11.8)				
甲狀腺機能低下症	7	(9.2)				
胃腸障害	26	(34.2)	2	(2.6)		
便秘	5	(6.6)				
下痢	4	(5.3)				
悪心	8	(10.5)				
口内炎	4	(5.3)				
嘔吐	4	(5.3)				
一般・全身性発熱および敗血症の状態で	29	(38.2)	1	(1.3)		
疲労	9	(11.8)	1	(1.3)		
検査法注	11	(14.5)				
発熱	11	(14.5)				
副腎部	18	(23.7)	3	(3.9)		
リンパ球減少	6	(7.9)	2	(2.6)		
代謝および栄養障害	17	(22.4)	3	(3.9)		
低ナトリウム血症	4	(5.3)	2	(2.6)		

MedDRAによるSOC-PT分類	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
副作用項目	11	(14.5)	1	(1.3)		
MedDRAによるSOC-PT分類						
全身性発熱	10	(13.2)	1	(1.3)		
運動性めまい	4	(5.3)				
呼吸器・肺障害および肺腫瘍	12	(15.8)	4	(5.3)		
副腎部	4	(5.3)				
皮膚および皮下組織障害	26	(34.2)	1	(1.3)		
七味症	6	(7.9)				
悪心	11	(14.5)				
悪性丘疹状皮膚疹	4	(5.3)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 17.0を用いて記述された。

GradeはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4日本追加TCOD版に準じる。

なお、間質性肺炎疾患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%)、甲狀腺機能障害10例(13.2%)、副腎機能障害1例(1.3%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)4例(5.3%)及びinfusion reaction 3例(3.9%)が認められた。また、重度の皮膚障害(皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、1型糖尿病、肺炎、重症筋無力症、脳炎・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当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

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

表4 発現率が5%以上の副作用

MedDRAによるSOC-PT分類	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
副作用項目	199	(49.3)	30	(10.5)	0	(0.0)
MedDRAによるSOC-PT分類						
全身性発熱	28	(8.4)				
甲狀腺機能低下症	19	(6.6)				
胃腸障害	74	(25.8)	4	(1.4)		
下痢	22	(7.7)	2	(0.7)		
悪心	34	(11.8)	2	(0.7)		
嘔吐	15	(5.2)				
一般・全身性発熱および敗血症の状態で	90	(31.4)	4	(1.4)		
無力症	20	(10.1)	1	(0.3)		
疲労	46	(16.0)	3	(1.0)		
代謝および栄養障害	43	(15.0)	2	(0.7)		
検査法注	30	(10.5)				
筋骨格系および結合組織障害	36	(12.5)	3	(1.0)		
副腎部	16	(5.6)				
皮膚および皮下組織障害	60	(20.9)	3	(1.0)		
七味症	24	(8.4)				
発熱	27	(9.4)	1	(0.3)		

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 17.11を用いて記述された。

GradeはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4に準じる。

なお、間質性肺炎疾患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%)、甲狀腺機能障害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、肺炎、重症筋無力症、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象(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、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤3 mg/kg(体重)又は240 mgを2週間間隔で投与した際の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} (ug/mL)	C _{min} † (ug/mL)	C _{avg} † (ug/mL)	C _{max} † (ug/mL)	C _{min} † (ug/mL)	C _{avg} † (ug/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	15.5 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	67.1 (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)	139 (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, 385)

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_{min}: 初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avg}: 初回投与後14日までの平均血清中濃度、C_{max}: 定常状態における最高血清中濃度、C_{min}: 定常状態における最低血清中濃度、C_{avg}: 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續調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要のため、以下の①～③すべてを満たす施設において使用すべきである。

- ① 施設について
 - ①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。
 - (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成30年4月1日時点：437施設）
 - (2) 特定機能病院（平成29年6月1日時点：85施設）
 - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
 - (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設（平成28年7月1日時点：2540施設）
 - (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成28年7月1日時点：1290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。

<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に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年の初期研修を終了した後に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腫瘍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

間質性肺炎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（間質性肺炎患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、甲狀腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、髄炎、重度の反胃障害、肺炎血栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、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）、漆血性貧血等）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

【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
 - ・ ECOG Performance Status 3-4^(注1)の患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。
- ・ プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能な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。

(注1) ECOGのPerformance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発汗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、実行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、軽作業
2	実行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く働けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

- 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
- ・ 術後補助療法
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

- ③ 肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）において、ECOG Performance Status 0～1^(注1)で75歳以上、又はECOG Performance Status 2^(注1)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いため使用されないケースがある。この場合、プラチナ製剤の前治療がなくとも第3世代抗癌剤単剤での治療歴を有する患者においては、本剤の投与を考慮できる。

- ④ 本剤は海外第Ⅲ相試験において、扁平上皮癌及び非扁平上皮癌のいずれの患者においてもドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、非扁平上皮癌の患者では、PD-L1発現率により有効性の傾向が異なることが示唆される結果が得られていることから、非扁平上皮癌の患者においてはPD-L1発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断を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2)
- ・ 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たが、本剤の診断薬（販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」）による再検査が困難な場合には、以下の文献等を参考に本剤の投与の可否を検討できる。

文献等）

- ・ Andreas H Scheell et al. : Mod Pathol. 2016; 29: 1165-72
- ・ Fred R. Hirsch et al. : J Thorac. Oncol. 2016; 10.1016/j.jtho.2016.11.2228
- ・ Marianne J. Ratacliff et al. : Poster presented at the American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2016, New Orleans, LA, USA; April 16-20, 2016

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

禁忌、慎重投与、臨床問題となる副作用の参考事例

<トセタキセルが禁忌となる患者>

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

<トセタキセルが慎重投与となる患者>

- 骨髄抑制のある患者
- 間質性肺炎又は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

<トセタキセルの重大な副作用>

- 骨髄抑制
- ショック症状・アナフィラキシー
- 黄疸、肝不全、肝機能障害
- 急性腎不全
- 間質性肺炎、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
- 急性呼吸促進症候群
- 急性肺炎
- 皮膚粘膜炎候群 (Stevens - Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、多形紅斑
- 心タンポナーゼ、肺水腫、浮腫・体液貯留
- 心筋梗塞、静脈血栓症
- 感染症
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)
- 重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall 現象

6. 投与に際して留意すべき事項

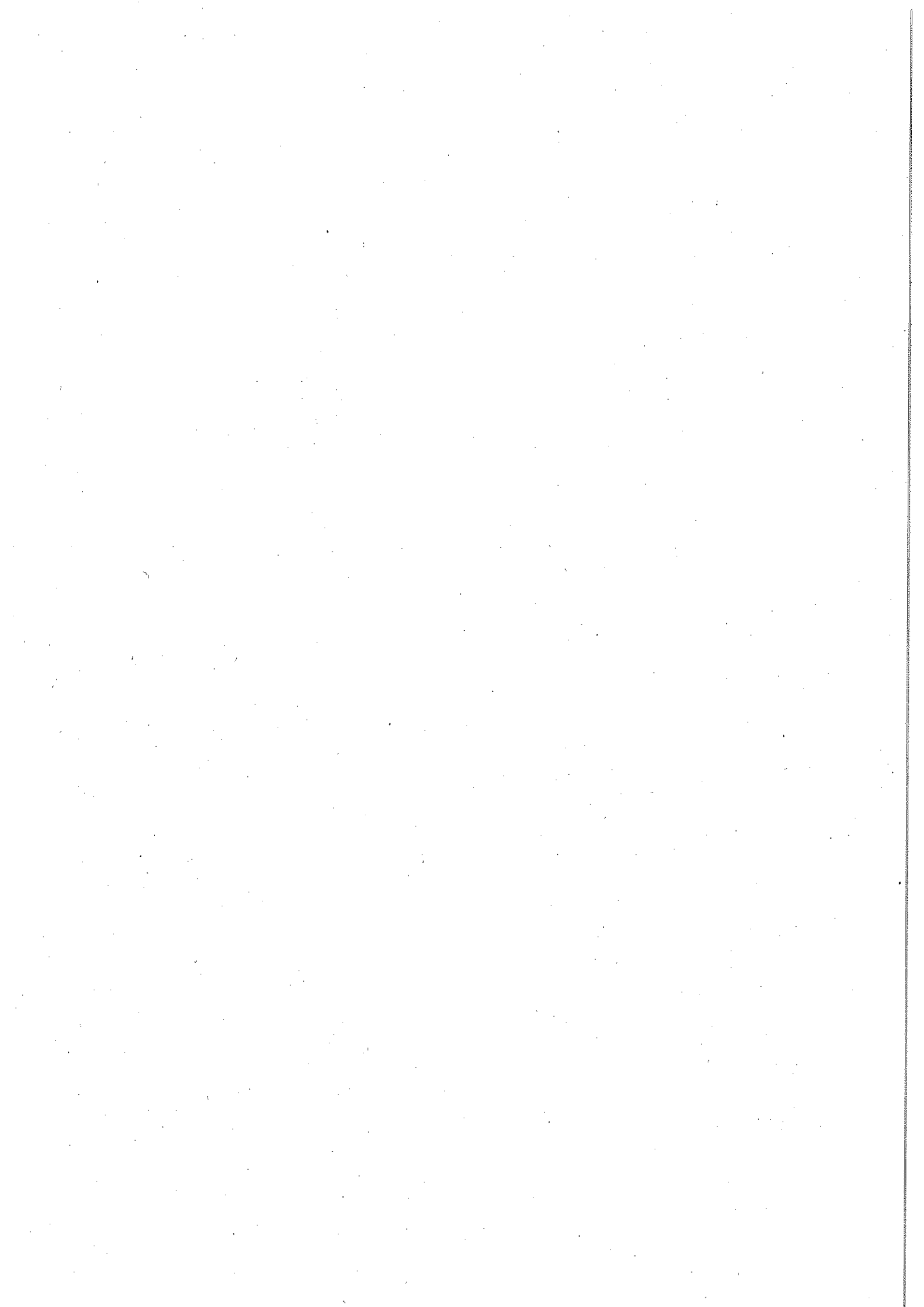
① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

③ 非扁平上皮癌においては、PD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否を判断することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。

④ 主な副作用のマネジメントについて

- ・ 間質性肺炎患者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。
- ・ 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定) を実施すること。
- ・ 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を有する医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
- ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
- ・ 1 型糖尿病 (劇症 1 型糖尿病を含む) があらわれ、糖尿性ケトアシドーシスに至ることがあるため、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から 9 週目、それ以降は、投与開始から 1 年間は 3 回投与終了ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。



参考 2

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P19
5. 投与対象となる患者	P21
6. 投与に際して留意すべき事項	P23

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～悪性黒色腫～

平成29年2月（平成30年8月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

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

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

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、考方法及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会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： オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg (一般

名： ニボルマブ (遺伝子組換え))

対象となる効果又は効果： 悪性黒色腫

対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注する。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ビリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 80 mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注する。

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：イビリムマブ (遺伝子組換え))

の効果又は効果、用法及び用量

効果又は効果： 根治切除不能な悪性黒色腫

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

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

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

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

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

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」) 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遺伝子産物ホモログ B1 (以下、「BRAF」) V600 変異のない化学療法未治療の根治切除不能なIII期/IV期又は再発の悪性黒色腫患者 (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」) (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)

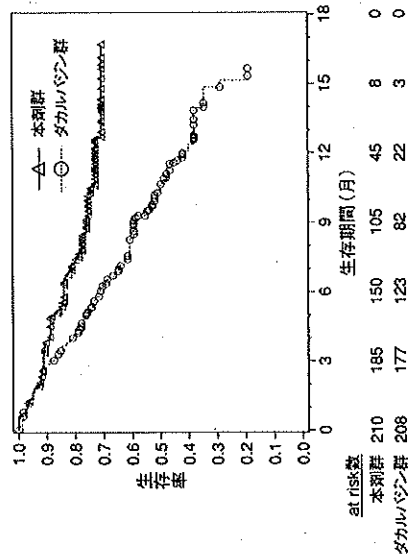


図1 OSのKaplan-Meier 曲線

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」) 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 (DTIC 又はカルボプラチン) 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 については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) であり、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 (中央値 [95%信頼区間]) については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」) 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

に基づき中央判定によるCR又はPR)は33.3%(95%信頼区間:17.3~52.8%)であった。なお、事前に設定した閾値は23.8%であった。

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

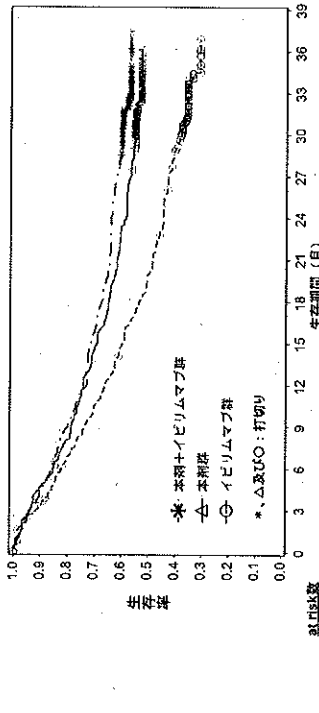


図2 OSのKaplan-Meier曲線

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

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)のコーホート8における奏効率(modified WHO基準)に基づき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」)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。

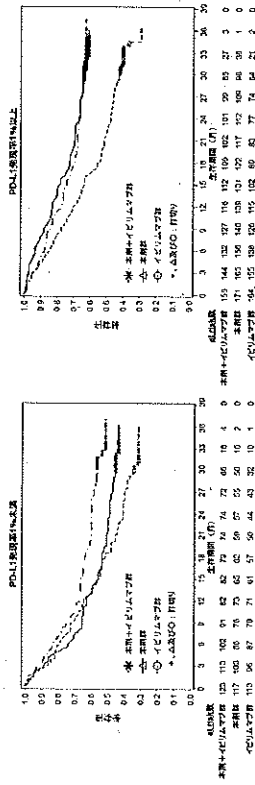


図3 CA209067試験のPD-L1発現率別のOSのKaplan-Meier曲線
(左図:PD-L1<1%の患者集団、右図:PD-L1≥1%の患者集団)

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。

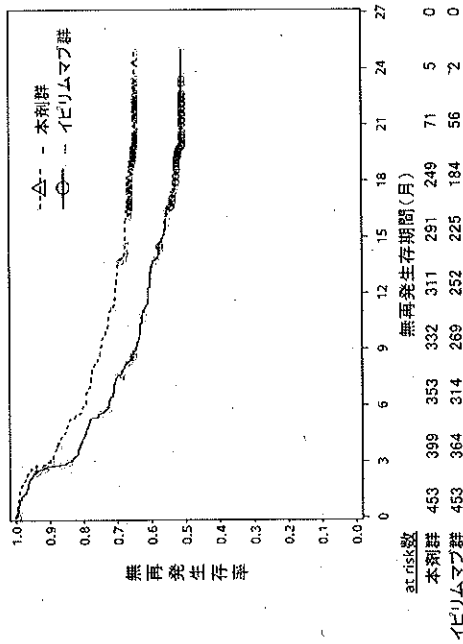


図4 無再発生存期間のKaplan-Meier曲線

【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

発症別大分類 基本語 (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)	
	全Grade 30 (85.7)	Grade 3以上 9 (25.7)
全副作用	30 (85.7)	9 (25.7)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	5 (14.3)	0
腎臓障害		
下痢	4 (11.4)	1 (2.9)
悪心	2 (5.7)	1 (2.9)
口内炎	2 (5.7)	0
一般：全身障害および後半部位の症状		
疲労	5 (14.3)	0
他転移	2 (5.7)	0
発熱	3 (8.6)	0
肝臓障害		
肝酵素	2 (5.7)	2 (5.7)
臨床検査		
ALT増加	4 (11.4)	1 (2.9)
AST増加	5 (14.3)	2 (5.7)
血中アルブミン減少	2 (5.7)	0
血中CK増加	5 (14.3)	3 (8.6)
血中クレアチニン増加	2 (5.7)	0
血中プロトロンブリン増加	2 (5.7)	0
血中LDH増加	3 (8.6)	1 (2.9)
血中TSH増加	3 (8.6)	0
血中TSH減少	7 (20.0)	0
CRP増加	5 (14.3)	1 (2.9)
好酸球増加	4 (11.4)	0
γ-GTP増加	4 (11.4)	4 (11.4)
尿中プロテイン陽性	2 (5.7)	0
尿中プロテイン減少	3 (8.6)	1 (2.9)
リンパ球減少	5 (14.3)	1 (2.9)
好中球減少	2 (5.7)	0
好中球増加	2 (5.7)	0
血小板減少	2 (5.7)	0
血小板増加	2 (5.7)	1 (2.9)
赤血球減少	2 (5.7)	0
赤血球増加	6 (17.1)	0
遊離T3減少	2 (5.7)	0
遊離T3増加	8 (22.9)	0
遊離T4減少	6 (17.1)	0
遊離T4増加	2 (5.7)	0
リウマチ因子増加	3 (8.6)	1 (2.9)
血中ALP増加	5 (14.3)	0
抗甲状腺抗体陽性	3 (8.6)	0
抗甲状腺抗体増加	2 (5.7)	0
抗核抗体増加	2 (5.7)	0
サファタクトアントプロテイン増加	4 (11.4)	0
血中CK減少	2 (5.7)	0
遊離糖系および結合組織障害		
筋痛	2 (5.7)	0
神経系障害		
末梢神経	2 (5.7)	0
末梢性ニューロパシー	2 (5.7)	0
皮膚および皮下組織障害		

器別大分類 基本症 (MedDRA) ver.16.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
白班	6 (17.1)	0
そう痒症	11 (31.4)	0
発疹	2 (5.7)	0
斑状丘疹状皮膚疹	2 (5.7)	0
脱色性皮膚炎	2 (5.7)	0
皮膚色素減少	4 (11.4)	0

なお、間質性肺炎患 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%)、甲狀腺機能障害 8 例 (22.9%)、副腎障害 1 例 (2.9%)、重度の皮膚障害 1 例 (2.9%) 及びおどろ腸炎 1 例 (2.9%) が認められた。また、下垂体機能障害、infusion reaction、1 型糖尿病、肺炎、重症筋無力症、膵炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本 副作用発現状況は、当該事象の関連事象 (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

器別大分類 基本症 (MedDRA) ver.18.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	18 (75.0)	2 (8.3)
内分泌障害	6 (25.0)	0
甲狀腺機能低下症	2 (8.3)	0
腎障害	4 (16.7)	0
一般：全身障害および体部位の状態	2 (8.3)	0
悪心	2 (8.3)	0
腹痛	2 (8.3)	0
体温減少	2 (8.3)	0
代謝および栄養障害	2 (8.3)	0
失敬減速	2 (8.3)	0
呼吸器、胸郭および喉頭障害	2 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (20.8)	0
白班	5 (20.8)	0
斑状丘疹状皮膚疹	2 (8.3)	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%) 及び甲狀腺機能障害 7 例 (29.2%) が認められた。また、間質性肺炎患、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、腎機能障害 (尿管間質性腎炎等)、副腎障害、infusion reaction、1 型糖尿病、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱

瘡等)、肺炎、重症筋無力症、膵炎・髄膜炎、おどろ腸炎、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、当該事象の関連事象 (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)

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

器別大分類 基本症 (MedDRA) ver.17.0)	本剤群 206 例		DTIC 群 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	153 (74.3)	24 (11.7)	155 (75.6)	36 (17.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	23 (11.2)	9 (4.4)
好中球減少症	0	0	21 (10.2)	10 (4.9)
血小板減少症	22 (10.7)	0	25 (12.2)	0
腎障害	33 (16.0)	2 (1.0)	32 (15.6)	1 (0.5)
下痢	34 (16.5)	0	33 (16.1)	0
悪心	13 (6.3)	1 (0.5)	43 (21.0)	1 (0.5)
嘔吐	21 (10.2)	0	25 (12.2)	0
無力症	41 (19.9)	0	30 (14.6)	2 (1.0)
疲労	15 (7.3)	0	10 (4.9)	1 (0.5)
発熱	11 (5.3)	0	19 (9.3)	0
代謝および栄養障害	12 (5.8)	0	3 (1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (4.4)	0	14 (6.8)	0
神経系障害	13 (6.3)	0	4 (2.0)	0
皮膚および皮下組織障害	35 (17.0)	1 (0.5)	11 (5.4)	0
紅斑	31 (15.0)	1 (0.5)	6 (2.9)	0
発疹	22 (10.7)	0	1 (0.5)	0
免疫性白班	0	0	1 (0.5)	0

なお、本剤群において間質性肺炎患 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%)、甲狀腺機能障害 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%) 及びおどろ腸炎 1 例 (0.5%) が認められた。また、副腎障害、肺炎、重症筋無力症、膵炎・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、当該事象の関連事象 (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

器別大分類 症本群 (MedDRAJ ver.17.1)	本剤群 268 例		化学療法群 102 例	
	全 Grade 199 (74.3)	Grade 3 以上 33 (12.3)	全 Grade 85 (83.3)	Grade 3 以上 35 (34.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	18 (6.7)	3 (1.1)	24 (23.5)	5 (4.9)
白血球減少症	1 (0.4)	0	8 (7.8)	2 (2.0)
好中球減少症	0	0	20 (19.6)	16 (15.7)
血小板減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	12 (11.8)	6 (5.9)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	18 (6.7)	0	0	0
腎臓障害				
便閉	11 (4.1)	0	15 (14.7)	1 (1.0)
下痢	42 (15.7)	1 (0.4)	16 (15.7)	2 (2.0)
悪心	33 (12.3)	0	39 (38.2)	2 (2.0)
嘔吐	12 (4.5)	1 (0.4)	21 (20.6)	3 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	14 (5.2)	0	7 (6.9)	0
浮腫	82 (30.6)	3 (1.1)	41 (40.2)	4 (3.9)
発熱	4 (1.5)	1 (0.4)	9 (8.8)	0
注射上肢う反志				
ALP 増加	14 (5.2)	3 (1.1)	1 (1.0)	0
AST 増加	15 (5.6)	2 (0.7)	2 (2.0)	0
好中球減少	0	0	7 (6.9)	3 (2.9)
血小板減少	1 (0.4)	0	8 (7.8)	3 (2.9)
白血球減少	3 (1.1)	0	8 (7.8)	2 (2.0)
代謝および栄養障害				
食前減注	18 (6.7)	0	17 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	15 (5.6)	0	13 (12.7)	1 (1.0)
筋力痛	11 (4.1)	0	8 (7.8)	0
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	0	10 (9.8)	1 (1.0)
知覚覚	3 (1.1)	0	10 (9.8)	0
呼吸器・胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	13 (4.9)	0	8 (7.8)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	2 (0.7)	0	28 (27.5)	0
そう痒症	51 (19.0)	0	2 (2.0)	0
発疹	34 (12.7)	1 (0.4)	5 (4.9)	0
斑状丘疹状発疹	16 (6.0)	0	2 (2.0)	0
尋常性白斑	24 (9.0)	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%)、肺炎 2 例 (0.7%) 及びぶどう膜炎 3 例

(1.1%) が認められた。また、下垂体機能障害、1 型糖尿病、重症筋無力症、肺炎・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、当該事象の関連事象 (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

器別大分類 症本群 (MedDRAJ ver.20.0)	全 Grade 30 (100)		Grade 3 以上 23 (76.7)	
	全 Grade 30 (100)	Grade 3 以上 23 (76.7)	全 Grade 30 (100)	Grade 3 以上 23 (76.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
甲状腺機能低下症	7 (23.3)	0	2 (6.7)	0
腎臓障害				
便閉	5 (16.7)	1 (3.3)	5 (16.7)	1 (3.3)
下痢	16 (53.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	0
消化器痛	4 (13.3)	0	3 (10.0)	0
悪心	3 (10.0)	0	6 (20.0)	1 (3.3)
嘔吐	6 (20.0)	1 (3.3)	5 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	5 (16.7)	0	7 (23.3)	1 (3.3)
倦怠感	7 (23.3)	0	2 (6.7)	0
末梢性浮腫	12 (40.0)	1 (3.3)	12 (40.0)	1 (3.3)
発熱	7 (23.3)	0	7 (23.3)	0
肝臓系障害				
肝機能異常	2 (6.7)	0	11 (36.7)	3 (10.0)
胆嚢炎	11 (36.7)	0	5 (16.7)	1 (3.3)
ALT 増加	11 (36.7)	0	11 (36.7)	2 (6.7)
AST 増加	11 (36.7)	0	12 (40.0)	7 (23.3)
γ-GTP 増加	12 (40.0)	0	2 (6.7)	0
リパーゼ増加	2 (6.7)	0	4 (13.3)	0
体重減少	4 (13.3)	0	2 (6.7)	0
代謝および栄養障害				
代謝性アシドーシス	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
高カリウム血症	2 (6.7)	0	5 (16.7)	1 (3.3)
低アルブミン血症	5 (16.7)	0	8 (26.7)	1 (3.3)
低ナトリウム血症	8 (26.7)	0	5 (16.7)	0
栄養減退	5 (16.7)	0	5 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	5 (16.7)	0	2 (6.7)	0
神経系障害				
眩暈	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
頭痛	5 (16.7)	1 (3.3)	2 (6.7)	0
呼吸器・胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害				
皮膚および皮下組織障害	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0

器官別大分類 基本群 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3以上
そう痒症	10 (33.3)	0
発疹	18 (60.0)	2 (6.7)
斑状丘疹状皮疹	4 (13.3)	1 (3.3)

なお、神経障害9例(30.0%)、肝機能障害14例(46.7%)、甲狀腺機能障害7例(23.3%)、間質性肺炎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、肺炎、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臓炎は認められた。本副作用発現状況は、当該事象の関連事象(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)

有害事象は本剤ナイピリムマブ群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ナイピリムマブ群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

器官別大分類 基本群 (MedDRA/J ver.19.0)	本剤ナイピリムマブ群 313例		本剤群 315例		イピリムマブ群 311例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
内分泌障害	300 (95.8)	185 (58.3)	270 (85.3)	85 (26.8)	268 (86.2)	87 (28.0)
甲狀腺機能亢進症	34 (10.9)	3 (1.0)	15 (4.8)	0	3 (1.0)	0
甲狀腺機能低下症	51 (16.3)	1 (0.3)	32 (10.2)	0	14 (4.5)	0
下垂体炎	23 (7.3)	5 (1.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	12 (3.9)	5 (1.6)
閉経障害	28 (8.9)	1 (0.3)	18 (5.8)	0	28 (9.0)	2 (0.6)
大腸炎	40 (12.8)	26 (8.3)	7 (2.2)	3 (1.0)	35 (11.3)	24 (7.7)
嘔吐	12 (3.8)	0	19 (6.1)	0	17 (5.5)	0
下痢	142 (45.4)	30 (9.6)	67 (21.4)	9 (2.9)	105 (33.8)	18 (5.8)
口内乾燥	19 (6.1)	0	13 (4.2)	0	7 (2.3)	0
悪心	88 (28.1)	7 (2.2)	41 (13.1)	0	51 (16.4)	2 (0.6)
嘔吐	50 (16.0)	8 (2.6)	22 (7.0)	1 (0.3)	24 (7.7)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (9.9)	1 (0.3)	25 (8.0)	1 (0.3)	17 (5.5)	2 (0.6)
無力症	22 (7.0)	0	12 (3.8)	0	10 (3.2)	0
疲労	118 (37.7)	13 (4.2)	111 (35.5)	3 (1.0)	89 (28.6)	3 (1.0)
発熱	60 (19.2)	2 (0.6)	21 (6.7)	0	21 (6.8)	1 (0.3)
臨床検査	59 (18.8)	27 (8.6)	12 (3.8)	3 (1.0)	12 (3.9)	5 (1.6)
ALT増加	23 (7.3)	0 (2.9)	17 (5.4)	5 (1.6)	15 (4.8)	4 (1.3)
AST増加	51 (16.3)	19 (6.1)	13 (4.2)	3 (1.0)	12 (3.9)	2 (0.6)
リパーゼ増加	43 (13.7)	34 (10.9)	24 (7.7)	12 (3.8)	18 (5.8)	12 (3.9)

器官別大分類 基本群 (MedDRA/J ver.19.0)	本剤ナイピリムマブ群 313例		本剤群 315例		イピリムマブ群 311例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
代謝および栄養障害	19 (6.1)	0	10 (3.2)	0	4 (1.3)	1 (0.3)
食後満腹	60 (19.2)	4 (1.3)	36 (11.5)	0	41 (13.2)	1 (0.3)
筋骨疼痛および結合組織障害	42 (13.4)	1 (0.3)	29 (9.3)	1 (0.3)	21 (6.8)	0
関節痛	17 (5.4)	1 (0.3)	15 (4.8)	1 (0.3)	9 (2.9)	0
神経障害	17 (5.4)	0	15 (4.8)	0	11 (3.5)	0
運動性めまい	14 (4.5)	0	18 (5.8)	0	9 (2.9)	0
耳鳴	34 (10.9)	2 (0.6)	24 (7.7)	0	25 (8.0)	1 (0.3)
呼吸器・胸郭および喉頭障害	24 (7.7)	0	20 (6.4)	2 (0.6)	15 (4.8)	0
咳嗽	36 (11.5)	3 (1.0)	20 (6.4)	1 (0.3)	12 (3.9)	0
呼吸困難	21 (6.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.3)	5 (1.6)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	15 (4.8)	0	17 (5.4)	0	11 (3.5)	0
皮膚乾燥	112 (35.8)	6 (1.9)	67 (21.4)	1 (0.3)	113 (36.3)	1 (0.3)
そう痒症	91 (29.1)	10 (3.2)	72 (23.0)	1 (0.3)	68 (21.9)	5 (1.6)
斑状丘疹状皮疹	38 (12.1)	6 (1.9)	14 (4.5)	2 (0.6)	38 (12.2)	1 (0.3)
尋常性白癬	27 (8.6)	0	28 (8.9)	1 (0.3)	16 (5.1)	0

なお、本剤ナ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%)、甲狀腺機能障害87例(27.8%)、腎機能障害21例(6.7%)、間質性肺炎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2例(0.6%)、副腎機能障害14例(4.5%)、肺炎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%)及び静脈血栓症減少性紫斑病が認められた。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%)、甲狀腺機能障害47例(15.0%)、腎機能障害3例(1.0%)、間質性肺炎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%)、肺炎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%)及び静脈血栓症1例(0.3%)が認められた。また、1型糖尿病、重症筋無力症、筋炎・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、当該事象の関連事象(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ナイピリムマブ投与を検討した海外第I相試験(CA209004試験)のレポート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。

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当該事象の関連事象（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 (CA2090666試験)
- 2) Weber J.S. et al. : Lancet Oncol., 16 : 375, 2015 (CA209037試験)

⑦国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238試験)
 有害事象は本剤群438/452例 (96.9%)、イピリムマブ群446/453例 (98.5%) に認められ、治療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

項目	本剤群		イピリムマブ群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
副作用項目	発現 発現率	発現 発現率	発現 発現率	発現 発現率
(MedDRA による SOC-PT 分類)	者数 (%)	者数 (%)	者数 (%)	者数 (%)
有害事象	452	452	453	453
割合	385 (85.2)	65 (14.4)	434 (95.8)	208 (45.9)
全身倦怠感	57 (12.6)	1 (0.2)	49 (10.8)	2 (0.4)
頭痛	35 (7.7)	1 (0.2)	19 (4.2)	1 (0.2)
胃腸障害	110 (24.3)	7 (1.5)	208 (45.9)	43 (9.5)
下痢	68 (15.0)	1 (0.2)	91 (20.1)	1 (0.2)
悪心	29 (6.4)	1 (0.2)	46 (10.2)	2 (0.4)
嘔吐	12 (2.7)	1 (0.2)	44 (9.7)	2 (0.4)
口内乾燥	24 (5.3)	1 (0.2)	14 (3.1)	1 (0.2)
大腸炎	9 (2.0)	3 (0.7)	45 (9.9)	34 (7.5)
一般の全身体重および部位の減輕	57 (12.6)	1 (0.2)	53 (11.7)	4 (0.9)
無力症	156 (34.5)	2 (0.4)	149 (32.9)	4 (0.9)
疲労	7 (1.5)		54 (11.9)	2 (0.4)
血液検査				
リバーゼ増加	30 (6.6)	19 (4.2)	26 (5.7)	16 (3.5)
ALT 増加	28 (6.2)	5 (1.1)	66 (14.6)	26 (5.7)
AST 増加	25 (5.5)	2 (0.4)	60 (13.2)	19 (4.2)
アミラーゼ増加	25 (5.5)	9 (2.0)	14 (3.1)	5 (1.1)
代謝および栄養障害				
全糖減少	18 (4.0)		39 (8.6)	1 (0.2)
神経系障害				
頭痛	44 (9.7)	1 (0.2)	79 (17.4)	7 (1.5)
皮膚および皮下組織障害				
皮疹	24 (5.3)		50 (11.0)	9 (2.0)
斑状丘疹状皮疹	105 (23.2)		152 (33.6)	5 (1.1)
そう痒症	90 (19.9)	5 (1.1)	133 (29.4)	14 (3.1)
発疹				
呼吸器、胸郭および視覚障害				
呼吸困難	15 (3.3)	2 (0.4)	24 (5.3)	
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	49 (10.8)	1 (0.2)	31 (6.8)	2 (0.4)
甲状腺機能亢進症	36 (8.0)	1 (0.2)	18 (4.0)	1 (0.2)
下葉肺炎	7 (1.5)	2 (0.4)	48 (10.6)	11 (2.4)

なお、本剤群において間質性肺炎 11 例 (2.4%)、横紋筋融解症/ミオパチー 48 例 (10.6%)、肝機能障害 40 例 (8.8%)、甲状腺機能障害 91 例 (20.1%)、神経障害 83 例 (18.4%)、腎機能障害 6 例 (1.3%)、副腎機能障害 6 例 (1.3%)、下垂体機能障害 8 例 (1.8%)、infusion reaction 11 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%)、肺炎 3 例 (0.7%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.4%)、肝炎 3 例 (0.7%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤3 mg/kg又は240 mgを2週間間隔で投与した際の血漿中濃度が検討された。その結果、本剤240 mgを投与した際の曝露量は、本剤3 mg/kgを投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量(10 mg/kgを2週間間隔で投与)で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された(下表)。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤3 mg/kg又は240 mgを2週間間隔で投与した際の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 _{min} 1 (µg/mL)	C _{avg} 1 (µg/mL)	C _{max} 2 (µg/mL)	C _{min} 2 (µg/mL)	C _{avg} 2 (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_{min}: 初回投与後の最低血漿中濃度、C_{max}: 初回投与後14日目における最低血漿中濃度、C_{avg}: 初回投与後14日目までの平均血漿中濃度、C_{min}2: 定常状態における最低血漿中濃度、C_{min}1: 定常状態における最低血漿中濃度、C_{avg}2: 定常状態における平均血漿中濃度

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①~⑤のすべてを満たす施設において使用すべきである。

① 施設について

①-1 下記の(1)~(5)のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院等)(平成30年4月1日時点: 437施設)
- (2) 特定機能病院(平成29年6月1日時点: 85施設)
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設(平成28年7月1日時点: 2540施設)
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設(平成28年7月1日時点: 1290施設)

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

<ul style="list-style-type: none"> • 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に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年の初期研修を終了した後に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体制について

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

③ 副作用の対応について

③-1 副作用発現時の対応体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺炎患者に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、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）、溶血性貧血等）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

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- 間質性肺炎患者の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- ECOG Performance Status 3-4 (註1) の患者

【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 (註2) 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。

(註1) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。通常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、草刈作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50% 以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50% 以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

(註2) AJCC (American Joint Committee on Cancer) 病期分類 (第 7 版) に基づく評価

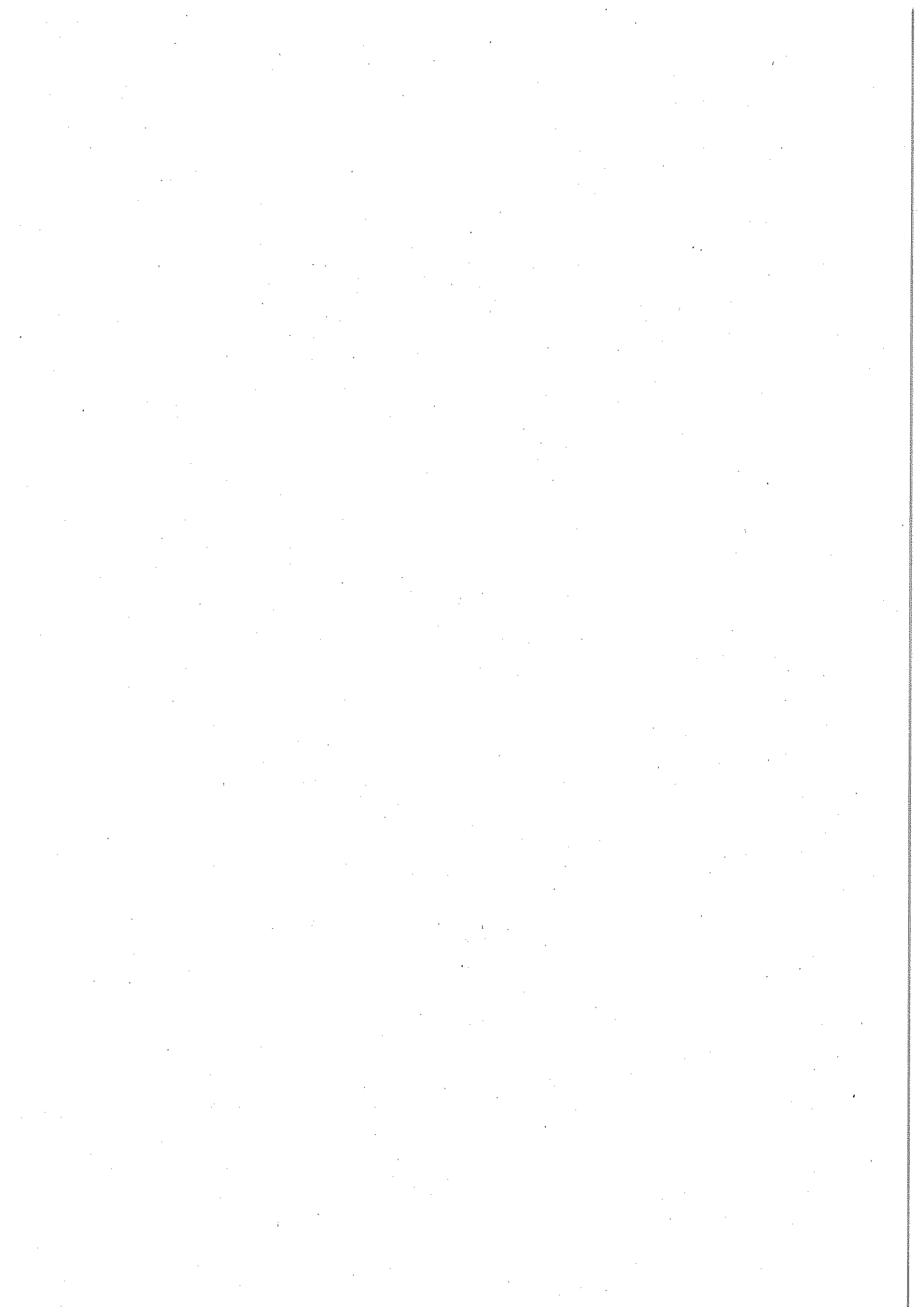
② 本剤ナイビリムマブ投与は化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209067試験) において、対照とされたイピリムマブ投与に対して有効性が検証されている。ただし、本剤ナイビリムマブ投与と本剤単独投与を比較した探索的な検討においては、PD-L1発現状況によりイピリムマブの上乗せ効果が異なる傾向が示唆される結果が得られている (7p参照)。そのため、根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とイピリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1発現率*を確認することが望ましい。PD-L1発現率が1%以上であることが確認された患者においては、原則、本剤単独投与を優先する。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ナイビリムマブ投与の有効性に明確な差異は認められていない。

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

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
 - ・ 間質性肺炎疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - ・ 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - ・ 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離T3、遊離T4等の測定) を実施すること。
 - ・ 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - ・ 1型糖尿病 (劇症1型糖尿病を含む) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 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。



参考 3

目次

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

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～頭頸部癌～

平成29年3月（平成30年8月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

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

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

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

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

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

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

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

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

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、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) フ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²⁾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5mg/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」)(中央値 [95%信頼区間])の間隔解析結果は、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。

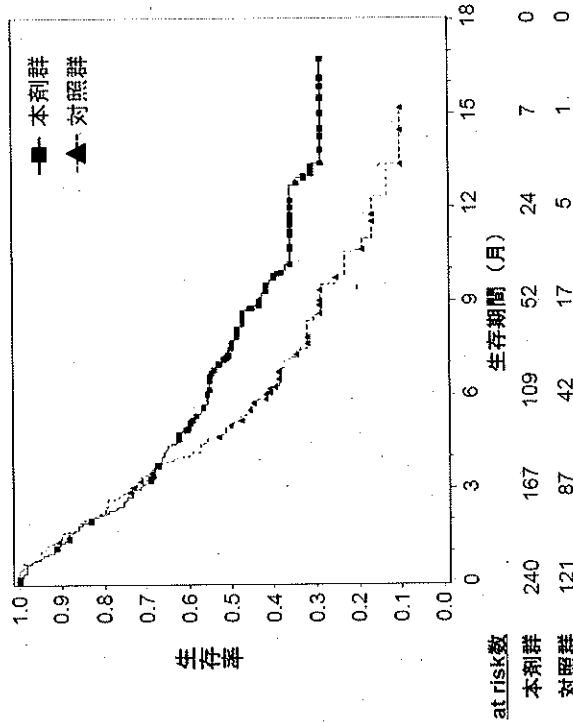
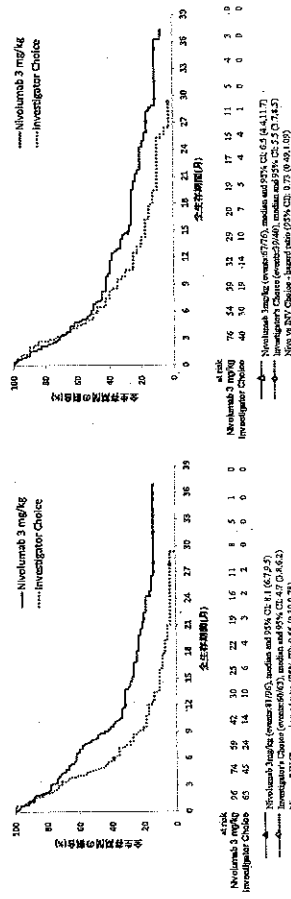


図1 OSのKaplan-Meier曲線

(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」)に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

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



ONO-4538-11/CA209141試験のPD-L1発現率別のOSの中間解析後のプラオロープデータのKaplan-Meier曲線

(左図：PD-L1≧1%の患者集団、右図：PD-L1<1%の患者集団)

【安全性】

国際共同第III相試験 (ONO-4538-11/CA20914)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 (安全性解析対象集団)

項目	本剤群		対照群	
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
副作用項目 (MedDRA によるSOC-PT分類)	発現 発現率 患者数 (%)	発現 発現率 患者数 (%)	発現 発現率 患者数 (%)	発現 発現率 患者数 (%)
血象およびリンパ系障害	139 (58.9)	31 (13.1)	1 (0.4)	39 (35.1)
貧血	12 (5.1)	3 (1.3)	18 (6.2)	5 (4.5)
好中球減少症			9 (8.1)	8 (7.2)
下痢	16 (6.8)		25 (10.5)	2 (1.8)
悪心	20 (8.5)		23 (20.7)	1 (0.9)
口内炎	5 (2.1)	1 (0.4)	10 (9.0)	3 (2.7)
嘔吐	8 (3.4)		8 (7.2)	
一般・全身障害および疲労部位の状態				
無力症	10 (4.2)	1 (0.4)	16 (14.4)	2 (1.8)
疲労	33 (14.0)	5 (2.1)	19 (17.1)	3 (2.7)
痛みの炎症	3 (1.3)		14 (12.6)	2 (1.8)
体重減少			6 (5.4)	
食欲低下	4 (1.7)		8 (7.2)	
神経系障害				
神経系障害	17 (7.2)		7 (6.3)	
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)			
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	7 (3.0)		14 (12.6)	3 (2.7)
皮膚乾燥	17 (7.2)		10 (9.0)	
発疹	18 (7.6)		5 (4.5)	1 (0.9)

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 18.11を用いて読み替えられた。

なお、間質性肺炎 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%)、甲狀腺機能障害 17例 (7.2%)、神経障害 7例 (3.0%)、腎機能障害 1例 (0.4%)、副腎障害 1例 (0.4%)、下垂体機能障害 2例 (0.8%)、静脈血栓症 1例 (0.4%) 及び infusion reaction 3例 (1.3%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、膵炎・膵膵炎、重度の皮膚障害、および膵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当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用してシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたもの、日本人患者において安全性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反心モデルが構築され、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 _{min} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{avg} (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)	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_{min}: 初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avg}: 初回投与後14日目までの平均血清中濃度、C_{max}: 定常状態における最高血清中濃度、C_{min}: 定常状態における最低血清中濃度、C_{avg}: 定常状態における平均血清中濃度

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺炎等）に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲狀腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、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）、溶血性貧血等）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。

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①～④のすべてを満たす施設において使用すべきである。

① 施設について

①-1 下記の (1)～(5) のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 30 年 4 月 1 日時点：437 施設）
- (2) 特定機能病院（平成 29 年 6 月 1 日時点：85 施設）
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 28 年 7 月 1 日時点：2540 施設）
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 28 年 7 月 1 日時点：1290 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。

<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 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。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 年の初期研修を終了した後に 4 年以上は耳鼻咽喉科領域の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を含む口腔外科のがん治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終了した後に、5 年以上の口腔外科の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を含む口腔外科のがん治療の臨床研修を行っていること。

なお、本剤による治療においては副作用等の全体的管理を要するため、患者の治療に当たると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。

5. 投与対象となる患者

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
 - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
 - ・ 間質性肺炎疾患の合併又は既往のある患者
 - ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植を含む）のある患者
 - ・ ECOG Performance Status 3-4^(註1)の患者

【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、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、既読名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDX「ダコ」が承認されている。

(註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。
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能なが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ PD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否を判断することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。
- ④ 主な副作用のマネジメントについて
 - ・ 間質性肺炎疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - ・ 本剤の投与は重症の 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。
 - ・ 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
 - ・ 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を有する医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
 - ・ 投与終了後、数週間から数か月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - ・ 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分に注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から 9 週目、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。

参考4

目次

- | | |
|------------------|-----|
| 1. はじめに | P2 |
| 2. 本剤の特徴、作用機序 | P3 |
| 3. 臨床成績 | P4 |
| 4. 施設について | P12 |
| 5. 投与対象となる患者 | P14 |
| 6. 投与に際して留意すべき事項 | P16 |

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーブ点滴静注 20 mg、オプジーブ点滴静注 100 mg）
～腎細胞癌～

平成29年4月（平成30年8月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))
対象となる効果又は効果：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ビリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。
製造販売業者：小野薬品工業株式会社 (参考)

腎細胞癌に関するイビリムマブ点滴静注液 50 mg (一般名：イビリムマブ (遺伝子組換え)) の効果又は効果、用法及び用量

効果又は効果：根治切除不能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、成人にはイビリムマブ (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 及び点滴静注 100 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現プリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

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

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 と PD-L1 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、ゾラフェニブ、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」) (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で 25.00 [21.75~NE] カ月、エベロリムス群で 19.55 [17.64~23.06] カ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計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)。

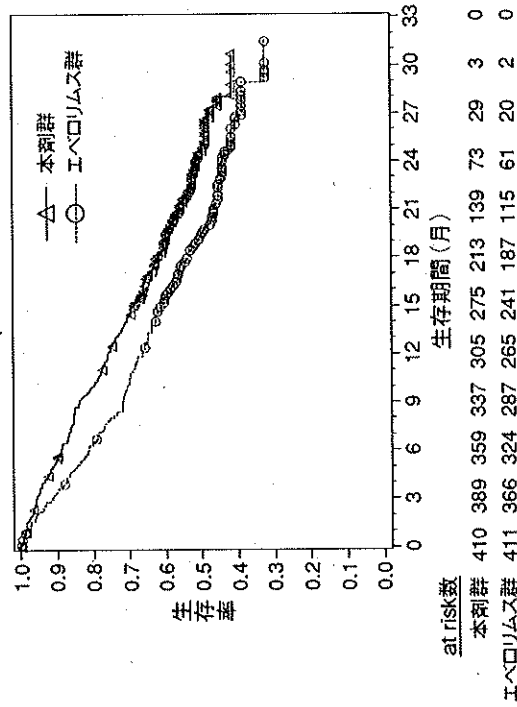


図1 OSの中間解析時のKaplan-Meier 曲線

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)

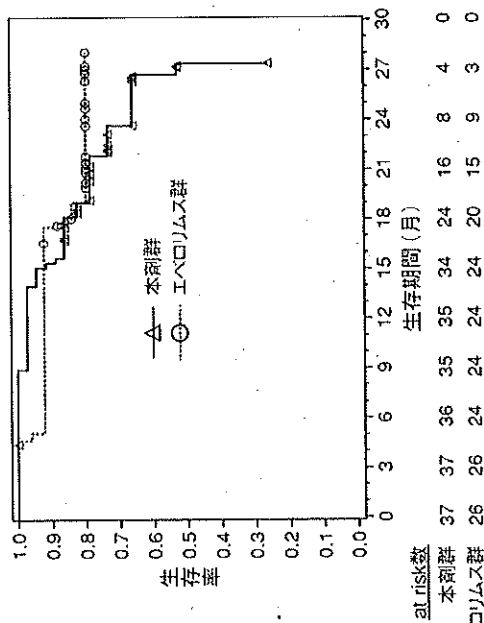


図2 日本人集団におけるOSの中間解析時のKaplan-Meier 曲線

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」) 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」) リスク分類²⁾の Intermediate 及び Poor リスクの患者 (本剤+イピリムマブ群 425 例、スニチニブ群 422 例) における OS (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤+イピリムマブ群で NE [28.16~NE] カ月、スニチニブ群で 25.95 [22.08~NE] カ月であり、本剤+イピリムマブ群はスニチニブ群に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.63 [99.8%信頼区間: 0.44~0.89], $p < 0.0001$ [個別 log-rank 検定]、2017 年 8 月 7 日 データカットオフ)。

*1: 腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない患者。ただし、以下の場合は当該治療歴を含む。
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」) 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た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、⑥血小板数が基準値上限を超え

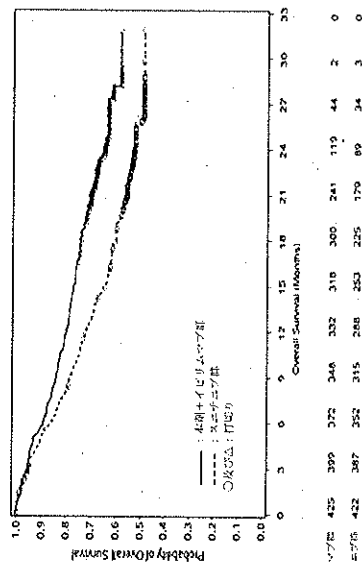
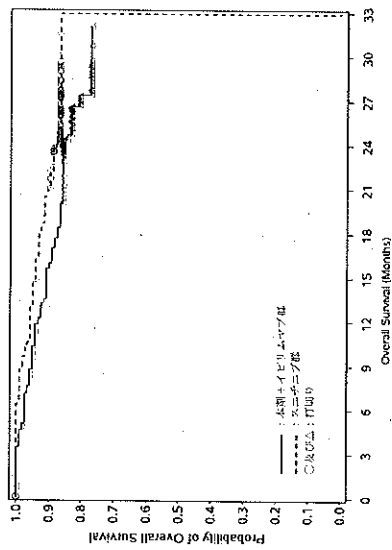


図 3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団: Intermediate 及び Poor リスク患者

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 (下图)。



Overall Survival (Months)	本剤+イピリムマブ群	スニチニブ群	IMDC 不明
0	125	124	124
3	111	119	119
6	104	117	114
9	98	110	104
12	88	104	94
15	78	94	84
18	68	84	74
21	58	74	64
24	48	64	54
27	38	54	44
30	28	44	34
33	18	34	24

図 4 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団: Favorable リスク患者

なお、間質性肺炎患 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%)、肺炎 1 例 (0.2%)、及びびぶどう膜炎 1 例 (0.2%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎及び静脈血栓症は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象 (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)
有害事象は本剤ナイビリムマブ群 544/547 例 (99.5%)、スニチニブ群 532/535 例 (99.4%) に認められ、治療薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤ナイビリムマブ群 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 1 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用

器官別分類 基本事象	本剤群 406 例 (MedDRA J ver.18.0)		エベロリムス群 397 例	
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
全副作用	319 (78.6)	76 (18.7)	349 (87.9)	145 (36.5)
血液およびリンパ系障害	31 (7.9)	7 (1.7)	0	94 (23.7)
貧血	24 (5.9)	1 (0.2)	0	2 (0.5)
内分泌障害	24 (5.9)	1 (0.2)	0	21 (5.3)
甲状腺機能低下症	50 (12.3)	5 (1.2)	0	84 (21.2)
下痢	57 (14.0)	1 (0.2)	0	66 (16.6)
悪心	8 (2.0)	0	0	117 (29.5)
口内炎	24 (5.9)	0	0	36 (9.1)
嘔吐	18 (4.4)	1 (0.2)	0	33 (8.3)
無力症	134 (33.0)	10 (2.5)	0	134 (33.8)
疲労	11 (2.7)	0	0	75 (18.9)
結核の発症	17 (4.2)	0	0	56 (14.1)
末梢性神経腫	34 (8.4)	0	0	37 (9.3)
発熱	1 (0.2)	1 (0.2)	0	24 (6.0)
腫瘍増大	27 (6.7)	1 (0.2)	0	33 (8.3)
血中クレアチニン増加	19 (4.7)	1 (0.2)	0	29 (7.3)
体重減少	2 (0.5)	0	0	29 (7.3)
高コレステロール血症	9 (2.2)	5 (1.2)	0	46 (11.6)
高トリグリセリド血症	5 (1.2)	0	0	64 (16.1)
全血球減少	48 (11.8)	2 (0.5)	0	82 (20.7)
肺骨髄系および結合組織障害	27 (6.7)	1 (0.2)	0	14 (3.5)
肺動脈	23 (5.7)	0	0	5 (1.3)
肺内腫瘍	11 (2.7)	0	0	51 (12.8)
免疫異常	24 (5.9)	0	0	19 (4.8)
頭痛	36 (8.9)	0	0	77 (19.4)
呼吸器	30 (7.4)	3 (0.7)	0	51 (12.8)
咳嗽	3 (0.7)	0	0	41 (10.3)
鼻出血	16 (3.9)	6 (1.5)	0	58 (14.6)
皮膚および皮下組織障害	12 (3.0)	0	0	20 (5.0)
皮膚紅斑	26 (6.4)	0	0	33 (8.3)
皮膚乾燥	4 (1.0)	0	0	22 (5.5)
手足・手足末端発赤知不全症候群	57 (14.0)	0	0	35 (8.8)
セロリ症	41 (10.1)	2 (0.5)	0	79 (19.9)
発疹				

なお、間質性肺炎患 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%)、肺炎 1 例 (0.2%)、及びびぶどう膜炎 1 例 (0.2%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎及び静脈血栓症は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象 (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)
有害事象は本剤ナイビリムマブ群 544/547 例 (99.5%)、スニチニブ群 532/535 例 (99.4%) に認められ、治療薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤ナイビリムマブ群 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

器官別分類 基本事象	本剤ナイビリムマブ群 547 例 (MedDRA J ver.20.0)		スニチニブ群 535 例	
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
全副作用	511 (97.4)	0 (0.0)	521 (97.4)	335 (62.6)
血液およびリンパ系障害	37 (8.6)	8 (1.5)	0	73 (13.6)
貧血	34 (6.2)	2 (0.4)	0	83 (15.5)
白血球減少症	1 (0.2)	0	0	30 (5.6)
好中球減少症	3 (0.5)	1 (0.2)	0	69 (12.9)
血小板減少症	2 (0.4)	0	0	95 (17.8)
内分泌障害	166 (29.3)	34 (6.2)	0	140 (26.2)
甲状腺機能低下	23 (5.1)	11 (2.0)	0	0
甲状腺機能亢進症	59 (10.8)	2 (0.4)	0	12 (2.2)
甲状腺機能低下症	85 (15.5)	2 (0.4)	0	134 (25.0)
腎臓障害	287 (52.5)	41 (7.5)	0	430 (80.4)
腰痛	38 (6.9)	2 (0.4)	0	38 (7.1)
上肢障害	9 (1.6)	0	0	30 (5.6)
便秘	35 (6.4)	0	0	39 (7.3)
下痢	145 (26.5)	21 (3.8)	0	278 (52.0)
口内乾燥	31 (5.7)	0	0	32 (6.0)
消化不良	15 (2.7)	0	0	96 (17.9)
腹痛	3 (0.5)	0	0	27 (5.0)
腎不全	6 (1.1)	1 (0.2)	0	55 (10.3)
悪心	109 (19.9)	8 (1.5)	0	202 (37.8)
口内炎	23 (4.2)	0	0	149 (27.9)
嘔吐	59 (10.8)	4 (0.7)	0	110 (20.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	314 (57.4)	35 (6.0)	0	415 (77.6)
無力症	71 (13.2)	8 (1.5)	0	91 (17.0)
疲労	202 (36.9)	25 (4.2)	0	264 (49.5)
結核の発症	13 (2.4)	0	0	152 (28.4)
末梢性神経腫	25 (4.6)	1 (0.2)	0	29 (5.4)
発熱	79 (14.4)	2 (0.4)	0	33 (6.2)
腫瘍増大	210 (38.4)	111 (20.3)	0	224 (41.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	60 (11.0)	27 (4.9)	0	59 (9.3)
アミラーゼ増加	71 (13.0)	31 (5.7)	0	41 (7.7)

【安全性】
①国際共同第III相試験 (ONO-4538-03/CA209025試験)
有害事象は本剤群 397/406 例 (97.8%)、エベロリムス群 386/397 例 (97.2%) に認められ、治療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。

②国際共同第III相試験 (ONO-4538-16/CA209214試験)
有害事象は本剤ナイビリムマブ群 544/547 例 (99.5%)、スニチニブ群 532/535 例 (99.4%) に認められ、治療薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤ナイビリムマブ群 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 1 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用

器官別分類 基本事象	本剤群 406 例 (MedDRA J ver.18.0)		エベロリムス群 397 例	
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
全副作用	319 (78.6)	76 (18.7)	349 (87.9)	145 (36.5)
血液およびリンパ系障害	31 (7.9)	7 (1.7)	0	94 (23.7)
貧血	24 (5.9)	1 (0.2)	0	2 (0.5)
内分泌障害	24 (5.9)	1 (0.2)	0	21 (5.3)
甲状腺機能低下症	50 (12.3)	5 (1.2)	0	84 (21.2)
下痢	57 (14.0)	1 (0.2)	0	66 (16.6)
悪心	8 (2.0)	0	0	117 (29.5)
口内炎	24 (5.9)	0	0	36 (9.1)
嘔吐	18 (4.4)	1 (0.2)	0	33 (8.3)
無力症	134 (33.0)	10 (2.5)	0	134 (33.8)
疲労	11 (2.7)	0	0	75 (18.9)
結核の発症	17 (4.2)	0	0	56 (14.1)
末梢性神経腫	34 (8.4)	0	0	37 (9.3)
発熱	1 (0.2)	1 (0.2)	0	24 (6.0)
腫瘍増大	27 (6.7)	1 (0.2)	0	33 (8.3)
血中クレアチニン増加	19 (4.7)	1 (0.2)	0	29 (7.3)
体重減少	2 (0.5)	0	0	29 (7.3)
高コレステロール血症	9 (2.2)	5 (1.2)	0	46 (11.6)
高トリグリセリド血症	5 (1.2)	0	0	64 (16.1)
全血球減少	48 (11.8)	2 (0.5)	0	82 (20.7)
肺骨髄系および結合組織障害	27 (6.7)	1 (0.2)	0	14 (3.5)
肺動脈	23 (5.7)	0	0	5 (1.3)
肺内腫瘍	11 (2.7)	0	0	51 (12.8)
免疫異常	24 (5.9)	0	0	19 (4.8)
頭痛	36 (8.9)	0	0	77 (19.4)
呼吸器	30 (7.4)	3 (0.7)	0	51 (12.8)
咳嗽	3 (0.7)	0	0	41 (10.3)
鼻出血	16 (3.9)	6 (1.5)	0	58 (14.6)
皮膚および皮下組織障害	12 (3.0)	0	0	20 (5.0)
皮膚紅斑	26 (6.4)	0	0	33 (8.3)
皮膚乾燥	4 (1.0)	0	0	22 (5.5)
手足・手足末端発赤知不全症候群	57 (14.0)	0	0	35 (8.8)
セロリ症	41 (10.1)	2 (0.5)	0	79 (19.9)
発疹				

【用法・用量】

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

表 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)

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_{max}: 初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{max}: 初回投与後14日目までの平均血清中濃度、C_{max}: 高体温における最高血清中濃度、C_{max}: 定常状態における最低血清中濃度、C_{max}: 定常状態における平均血清中濃度

器質別が分類 基本種 (MedDRA J ver.20.0)	本剤+イピリムマブ群		割合 (%)	
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade
アスバラギン酸アミノトランスアズ	58 (10.6)	0	0	49 (9.2)
エラゾレチン	35 (6.4)	1 (0.2)	0	35 (6.5)
血中甲狀腺ホルモン増加	11 (2.0)	0	0	20 (3.6)
リンパ系増殖	90 (16.5)	56 (10.2)	0	58 (10.8)
好中球減少	3 (0.5)	1 (0.2)	0	40 (7.5)
血小板減少	4 (0.7)	1 (0.2)	0	73 (13.6)
白血球減少	18 (3.3)	0	0	28 (5.2)
白血球減少	6 (1.1)	0	0	40 (7.5)
代謝症候群	156 (28.5)	48 (8.8)	0	197 (36.8)
高血圧	28 (5.1)	10 (1.9)	0	10 (1.9)
脱水	75 (13.7)	7 (1.3)	0	133 (24.9)
腎機能低下	149 (27.2)	14 (2.6)	0	121 (22.6)
腸閉塞	76 (13.9)	5 (0.9)	0	39 (7.3)
筋肉痛	49 (9.0)	3 (0.5)	0	26 (4.9)
四肢痛	17 (3.1)	1 (0.2)	0	36 (6.7)
神経系障害	136 (24.9)	11 (2.0)	0	233 (47.3)
味覚異常	31 (5.7)	0	0	179 (33.5)
頭痛	53 (9.7)	4 (0.7)	0	65 (12.1)
眩暈	107 (19.6)	8 (1.5)	0	145 (27.1)
嘔吐	45 (8.2)	0	0	31 (5.8)
呼吸困難	31 (5.7)	1 (0.2)	0	33 (6.2)
鼻出血	0	0	0	55 (10.3)
閉経	32 (5.9)	6 (1.1)	0	0
皮膚病変	289 (52.8)	20 (3.7)	0	358 (66.9)
皮膚病変	40 (7.3)	0	0	46 (8.6)
毛髪変化	0	0	0	29 (5.4)
手足・爪冠部赤皮不全性脱皮	5 (0.9)	0	0	231 (43.2)
そう痒症	154 (28.2)	3 (0.5)	0	49 (9.2)
発疹	118 (21.6)	8 (1.5)	0	67 (12.5)
斑状丘疹状発疹	50 (9.1)	8 (1.5)	0	22 (4.1)
皮膚着色	2 (0.4)	0	0	27 (5.0)
黄色皮膚	0	0	0	43 (8.0)
血管障害	37 (6.8)	9 (1.6)	0	225 (42.1)
高血圧	12 (2.2)	4 (0.7)	0	216 (40.9)

なお、本剤+イピリムマブ群において、神経障害 136 例 (24.9%)、肝機能障害 98 例 (17.9%)、甲狀腺機能障害 147 例 (26.9%)、腎機能障害 46 例 (8.4%)、間質性肺炎 35 例 (6.4%)、大腸炎・重度の下痢 36 例 (6.6%)、重度の皮膚障害 20 例 (3.7%)、下垂体機能障害 24 例 (4.4%)、副腎機能障害 32 例 (5.9%)、1 型糖尿病 5 例 (0.9%)、肺炎 7 例 (1.3%)、重症筋無力症 1 例 (0.2%)、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%) 及び肺脈血栓塞栓症 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顕性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

③ 副作用への対応について

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

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

③-3 副作用の診断や対応に関して
 副作用（間質性肺炎患者に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全、尿管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、乾眼、血色素減少症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、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）、溶血性貧血等）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。

4. 施設について

化学療法院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）（平成30年4月1日時点：437施設）
 - (2) 特定機能病院（平成29年6月1日時点：85施設）
 - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
 - (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設（平成28年7月1日時点：2540施設）
 - (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成28年7月1日時点：1290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。

<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に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年の初期研修を終了した後に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。

5. 投与対象となる患者

【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炎を認める患者及び活動性の放射線肺炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植を含む）のある患者
 - ・ Karnofsky Performance Status 70%未満^(註1)の患者

【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^(註2)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）
- 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。

(註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時まで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

⑥ 血小板数が基準値上限を超え

(註1) 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請求によるものである。様々な程度の介助を必要とする。	70	自分自身の世帯はできず、通常の活動・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。看護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つかえない
	20	非常に重症。入院が必要で精神的な治療が必要
	10	死期が迫っている
	0	死

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。

- ・ 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を実施すること。

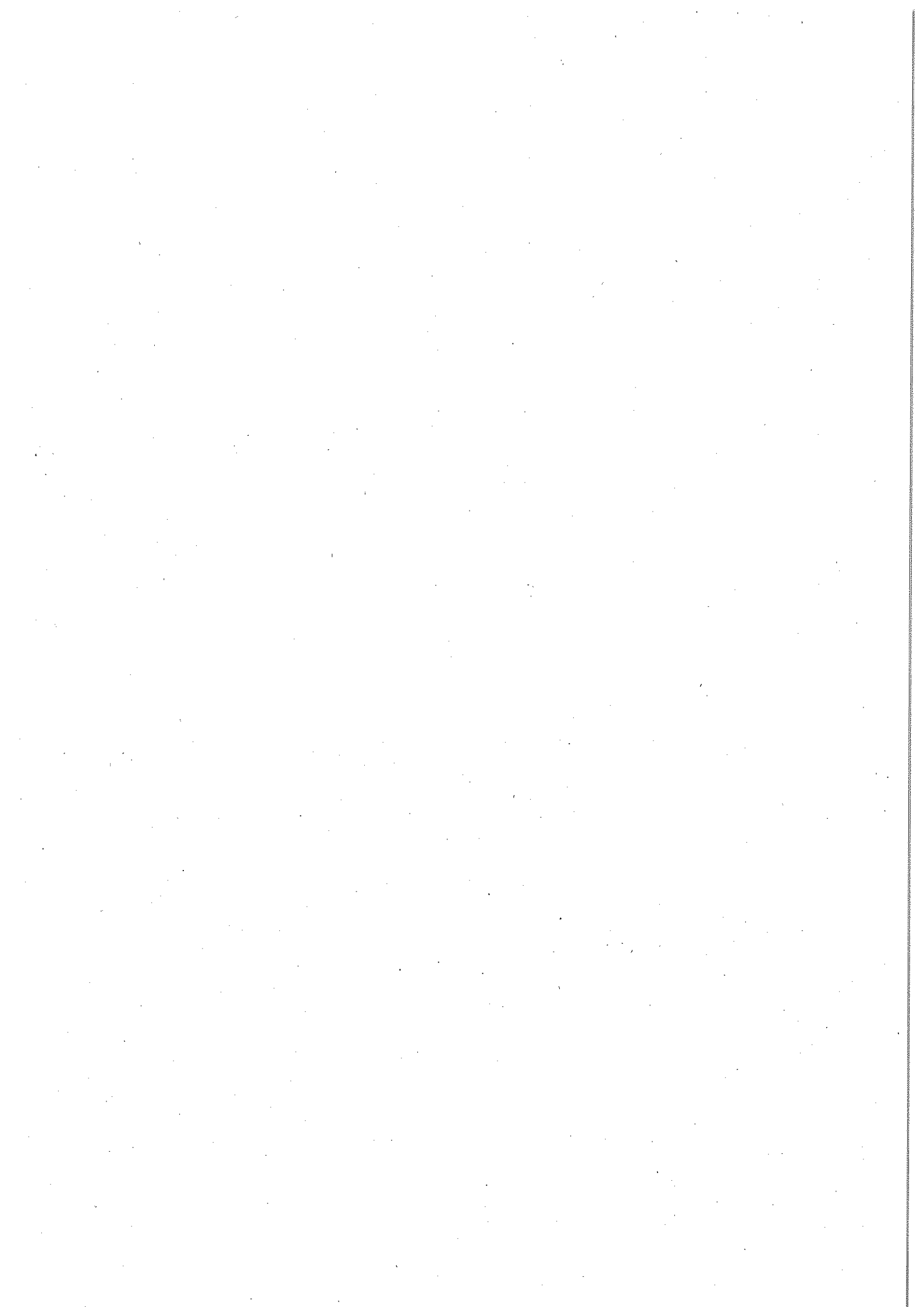
- ・ 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な炎症や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。

- ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、

本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。

- ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

④ 本剤の臨床試験において、化学療法既治療患者における単剤投与では投与開始から1年間は8週間ごと、化学療法未治療患者におけるイビリムマブ併用投与では投与開始から1年間は6週間ごと（初回は12週間後）に有効性の評価を行っていることを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。



参考 5

目次

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

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～古典的ホジキンリンパ腫～

平成29年4月（平成30年8月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経務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、考案方及び留意事項を示す。

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

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

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

また、悪性黒色腫患者では結核菌 T 細胞が産生するインターフェロングamma (IFN- γ) によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127-37)。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている。等ことから PD-1/PD-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トキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) (以下、「ブレントキシマブ」) に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (ECOG Performance Status 0 及び1) 17例を対象に、本剤3 mg/kgを2週間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」) 又は partial remission (以下、「PR」) の割合) は75.0% (95%信頼区間: 47.6~92.7%) であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。

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

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

【安全性】

① 国内第II相試験 (ONO-4538-15 試験)

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

表1 発現率が5%以上の副作用 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本群 (MedDRA/ ver.18.1)	例数 (%)	
	全 Grade 17 (100.0)	本剤群 Grade 3-4 2 (11.8)
副作用		
血腫およびリンパ系腫瘍	1 (5.9)	1 (5.9)
貧血	1 (5.9)	1 (5.9)
耳および迷路障害	1 (5.9)	0
関節痛	1 (5.9)	0
内分泌腺本		
甲状腺機能低下症	3 (17.6)	0
胃腸障害		
腹痛	1 (5.9)	0
便秘	1 (5.9)	0
下痢	1 (5.9)	0
肺炎	1 (5.9)	0

器官別大分類 基本群 (MedDRA/ ver.18.1)	例数 (%)	
	全 Grade 1 (5.9)	本剤群 Grade 3-4 0
一般・全身障害および投与部位の状態		
一過性	2 (11.8)	0
疲労	1 (5.9)	0
注射部位反応	2 (11.8)	0
倦怠感	7 (41.2)	0
発熱	1 (5.9)	0
感染症および寄生虫症		
中耳炎	1 (5.9)	0
肺炎	1 (5.9)	0
傷寒、中寒および処置合併症		
注入に伴う反応	1 (5.9)	0
腫瘍検査		
肝機能検査異常	1 (5.9)	0
血尿酸減少	1 (5.9)	0
体重増加	1 (5.9)	0
白血球数減少	1 (5.9)	0
代償および栄養障害		
低カルシウム血症	1 (5.9)	0
低ナトリウム血症	1 (5.9)	1 (5.9)
全容減少	1 (5.9)	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋痛	1 (5.9)	0
筋無力症	1 (5.9)	0
筋肉痛	2 (11.8)	0
神経系障害		
脊髄性めまい	1 (5.9)	0
頭暈	1 (5.9)	0
末梢性ニューロパチー	1 (5.9)	0
眼障害、視覚および聴覚障害		
眼瞼下垂	1 (5.9)	1 (5.9)
上気道の炎症	1 (5.9)	0
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	1 (5.9)	0
皮膚痒症	1 (5.9)	0
皮膚剥離	1 (5.9)	0
皮膚紅斑	5 (29.4)	0
そう痒症	4 (23.5)	0
発疹		

なお、間質性肺炎疾患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、副腎腫瘍、肺炎・髄膜炎、重度の皮膚腫瘍、静脈血栓塞栓症、下垂体機能障害、肺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当該事象の関連事象 (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 (All Treated Subjects)

器別大分類 基本薬 (MedDRA ver.18.1)	例数 (%)	
	全薬 185 (76.1)	本剤群 243 例 Grade 3-4 48 (19.8) Grade 5 0
副作用	13 (5.3)	6 (2.5)
血球およびリンパ系障害	14 (5.8)	0
好中球減少症	34 (14.0)	2 (0.8)
内分枝障害	24 (9.9)	0
甲狀腺機能低下症	19 (7.8)	1 (0.4)
腎臓障害	50 (20.6)	2 (0.8)
眼症	21 (8.6)	0
下痢	33 (13.0)	1 (0.4)
悪心	13 (5.3)	7 (2.9)
嘔吐	14 (5.8)	5 (2.1)
一般：全身障害および検査項目の状態	14 (5.8)	9 (3.7)
疲労	19 (7.8)	0
発熱	14 (5.8)	0
検査：中絶および処置を要する	21 (8.6)	0
注入に伴う反応	33 (13.0)	1 (0.4)
脳神経障害	13 (5.3)	7 (2.9)
アスミアミノトランスフェラーゼ増加	14 (5.8)	5 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (5.8)	9 (3.7)
リパーゼ増加	19 (7.8)	0
筋骨疼痛および結合組織障害	14 (5.8)	0
関節痛	14 (5.8)	0
神経系障害	21 (8.6)	0
皮膚および皮下組織障害	28 (11.5)	2 (0.8)
皮膚発疹	21 (8.6)	0
発疹	28 (11.5)	0

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

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用してシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の症例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、複数の症例におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性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。

表 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{avg} (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, 109)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159	87.8	109
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (311, 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_{min}: 初回投与後 14 日目における最低血清中濃度、C_{avg}: 初回投与後 14 日までの平均血清中濃度、C_{max}: 定常状態における最高血清中濃度、C_{min}: 定常状態における最低血清中濃度、C_{avg}: 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のすべてを備えず施設において使用すべきである。

- ① 施設について
 - ①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。
 - (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)(平成30年4月1日時点:437施設)
 - (2) 特定機能病院(平成29年6月1日時点:85施設)
 - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携指定病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)
 - (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設(平成28年7月1日時点:2540施設)
 - (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設(平成28年7月1日時点:1290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

<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に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年の初期研修を終了した後に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。

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用(間質性肺炎患者に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害(腎不全・尿細骨間質性腎炎を含む)、副腎障害、肺炎、重度の皮膚障害、静脈血栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)、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)、溶血性貧血等)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整っていること。

5. 投与対象となる患者

【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腫瘍や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植を含む）のある患者
 - ・ ECOG Performance Status 3-4 (注1) の患者

【有効性に関する事項】

- ① 自家造血幹細胞移植及びブレントキシマブに抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において本剤の有効性が示されている。
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - ・ 化学療法未治療の患者
 - ・ 他の抗腫瘍性腫瘍剤と併用して投与される患者

(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、軽作業や座るでの作業は行うことができる。 例：軽い家事、軽作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて。
 - ・ 間質性肺疾患があらわれ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。
 - ・ 甲狀腺機能障害があらわれれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲狀腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を実施すること。
 - ・ 本剤の投与により、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れることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から6カ月以内は8週間ごとに、それ以降は、投与開始から1年間までは12週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的な画像検査で効果の確認を行うこと。

参考 6

目次

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

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～胃癌～

平成29年9月（平成30年8月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

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

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

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考案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学会及び一般社団法人日本胃癌学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)) 対象となる効果又は効果：がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌 対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注する。 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 及び点滴静注 100 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現アブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

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

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

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

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

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

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

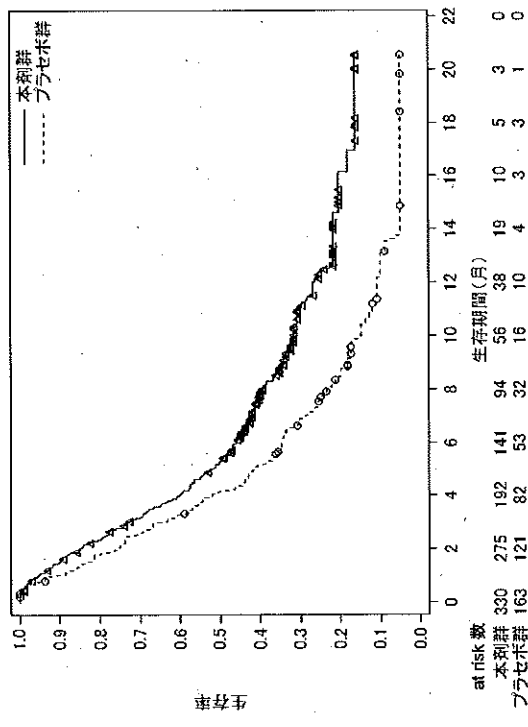
3. 臨床成績

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

【有効性】

国際共同第III相試験 (ONO-4538-12試験)

2つ以上の化学療法を有する標準治療に不応又は不順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 (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命を示した (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])。



【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 1 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用

器管別/分類	本剤群				プラセボ群			
	330 例		161 例		330 例		161 例	
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
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炎患7例(2.1%)、横紋筋融解症/ミオパチー9例(2.7%)、大腸炎・重度の下痢4例(1.2%)、1型糖尿病3例(0.9%)、肝機能障害18例(5.5%)、肝炎1例(0.3%)、甲状腺機能障害13例(3.9%)、神経障害10例(3.0%)、腎機能障害1例(0.3%)、下垂体機能障害1例(0.3%)、静脈血栓塞栓症1例(0.3%)及びinfusion reaction1例(0.3%)が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、副腎障害、重度の皮膚障害、脳炎・髄膜炎、肺炎及びびどろ膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象 (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薬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低値を示すと予測された(下表)。日本人患者において忍容性が確認されている用量・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された(下表)。加えて、複数の癌種におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 2 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{avg} (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, 177)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 108)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.3)	139 (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_{min}: 初回投与後14日における最低血清中濃度、C_{avg}: 初回投与後14日までの平均血清中濃度、C_{max}: 定常状態における最高血清中濃度、C_{min}: 定常状態における最低血清中濃度、C_{avg}: 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生した際に対応することが必要のため、以下の①~③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

- ①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。
- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等 (都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (平成 30 年 4 月 1 日時点: 437 施設)
- (2) 特定機能病院 (平成 29 年 6 月 1 日時点: 85 施設)
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院 (がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 28 年 7 月 1 日時点: 2540 施設)
- (5) 抗癌性腫瘍利処分管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 28 年 7 月 1 日時点: 1290 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 年の初期研修を終了した後に 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 年の初期研修を終了した後に、消化器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 年の初期研修を終了した後に 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

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

③-2 医療従事者による有菌感染対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺炎患者に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重症の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、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）、溶血性貧血等）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

【安全性に関する事項】

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

- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- ・ 間質性肺炎患者の合併又は既往のある患者
- ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植を含む）のある患者
- ・ ECOG Performance Status 3-4^(注1)の患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。

- ・ 2 つ以上の化学療法歴のある治療不能な進行・再発胃癌患者

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

- ・ 一次治療及び二次治療を受けていない患者
- ・ 術後補助療法
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

(注) 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、軽作業や座つ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% 以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - ・ 間質性肺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。
 - ・ 本剤の投与は重症の 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。
 - ・ 甲状腺機能検査があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
 - ・ 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
 - ・ 投与終了後、数週間から数か月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - ・ 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 1 年間は 6 週ごと、それ以降は、12 週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。