

新保管第3882号の4  
平成30年11月28日

一般社団法人新潟市薬剤師会長 様

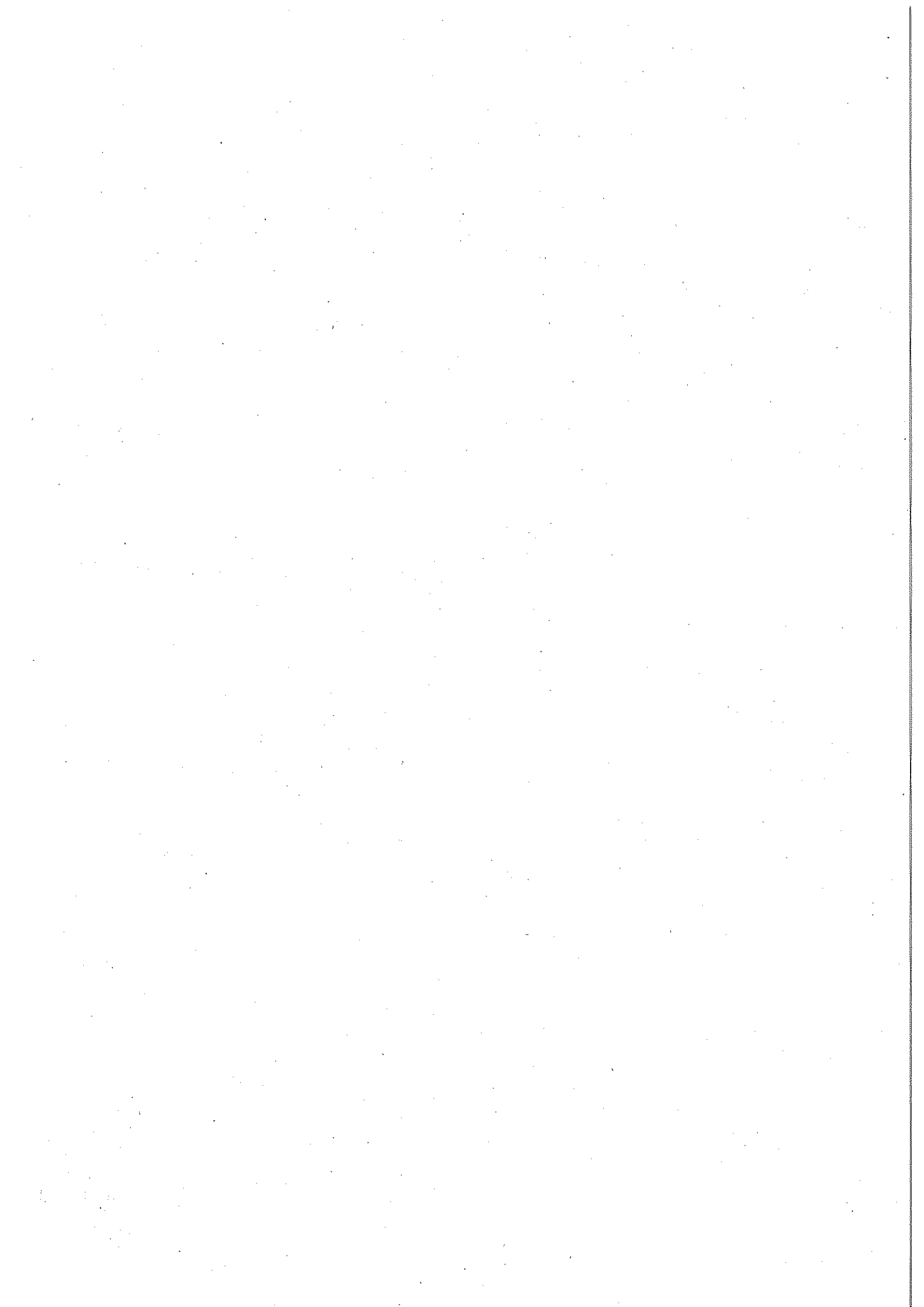
新潟市保健所保健管理課長

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  
（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジ  
キンリンパ腫、胃癌及び悪性胸膜中皮腫）の一部改正について

このことについて、別添写しのとおり厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品  
審査管理課長より通知がありましたので、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 1128 第 1 号  
平成 30 年 11 月 28 日

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

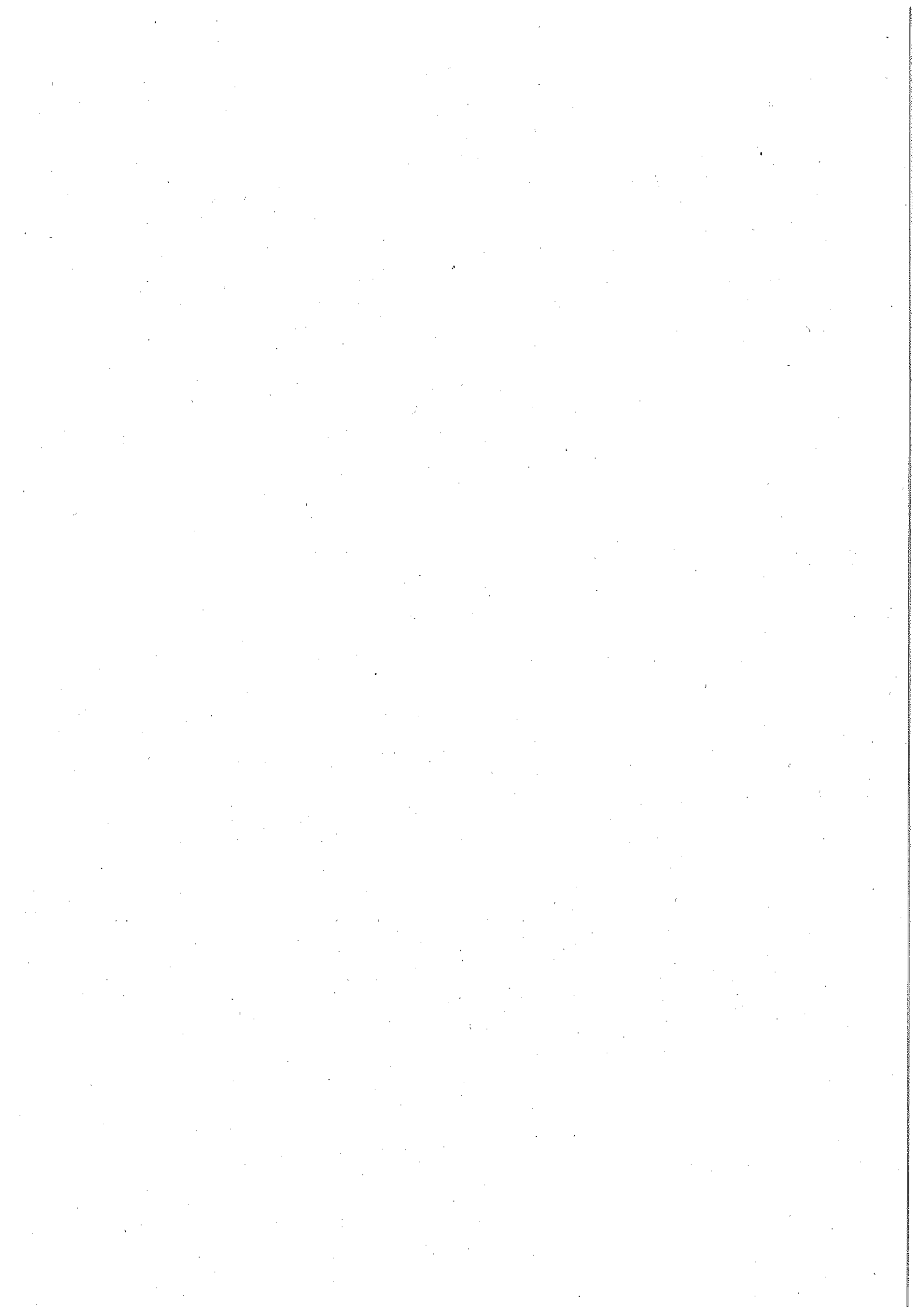
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
( 公 印 省 略 )

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

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

ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤 (販売名: オプジーボ点滴静注 20mg 及  
び同点滴静注 100mg) を非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、  
古典的ホジキンリンパ腫、胃癌及び悪性胸膜中皮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 (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」(平成 30 年 8 月 21 日付け薬生薬審発 0821 第 5  
号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知) により示してきた  
ところ です。

今般、ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤であるオプジーボ点滴静注 240mg  
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	対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 240 mg（一般名：ニ ボルマブ（遺伝子組換え））	2ページ	対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））
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、同点滴静注 100 mg 及 び同点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝 子組換え）、以下、「本剤」）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）	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 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）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）
7ページ	【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）	7ページ	【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 作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む） を含む集計結果を示す。		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。
8ページ	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 （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	8ページ	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 （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、睪炎、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		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、睪炎、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。
8ページ	（非扁平上皮癌） ① 国内第Ⅱ相試験（ON0-4538-06 試験） 表3 発現率が5%以上の副作用 （表 略）	8ページ	（非扁平上皮癌） ① 国内第Ⅱ相試験（ON0-4538-06 試験） 表3 発現率が5%以上の副作用 （表 略）
9ページ	なお、間質性肺疾患4例（5.3%）、大腸炎・重度の下痢5例（6.6%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）10例（13.2%）、肝機能障害5例（6.6%）、甲状腺機能障害10例（13.2%）、副腎機能障害1例（1.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）4例（5.3%）及び infusion reaction 3例（3.9%）が認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、下垂体機能障害、1型糖尿病、睪炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。	9ページ	なお、間質性肺疾患4例（5.3%）、大腸炎・重度の下痢5例（6.6%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）10例（13.2%）、肝機能障害5例（6.6%）、甲状腺機能障害10例（13.2%）、副腎機能障害1例（1.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）4例（5.3%）及び infusion reaction 3例（3.9%）が認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、下垂体機能障害、1型糖尿病、睪炎、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。

9ページ	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 （表 略）	9ページ	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 （表 略）
10ページ	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、睪炎、重症筋無力症、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。	10ページ	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、睪炎、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。
14ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 （略）	14ページ	5. 投与対象となる患者 【安全性に関する事項】 （略）
15ページ	【安全性に関する事項】 （略）		【有効性に関する事項】 （略）

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	該当ページ
(下線部追記)	(取消線部削除)
2ページ	2ページ
対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 240 mg (一般名：ニ ボルマブ (遺伝子組換え))	対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))
3ページ	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、同点滴静注 100 mg 及 び同点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝 子組換え)、以下、「本剤」) 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)	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) 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)
9ページ	9ページ
【安全性】 ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験) (略) 表1 発現率が5%以上の副作用 (表 略)	【安全性】 ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験) (略) 表1 発現率が5%以上の副作用 (表 略)
10ページ	10ページ
なお、間質性肺疾患1例 (2.9%)、大腸炎・重度の	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 筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫 斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関 連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果 を示す。		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 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。
10ページ	②国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08 試験) (略) 表2 発現率が5%以上の副作用 (表 略)	10ページ	②国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08 試験) (略) 表2 発現率が5%以上の副作用 (表 略)
11ページ	なお、大腸炎・重度の下痢2例 (8.3%)、肝機能障 害1例 (4.2%)、下垂体機能障害1例 (4.2%) 及び 甲状腺機能障害7例 (29.2%) が認められた。また、 間質性肺疾患、神経障害 (ギラン・バレー症候群 等)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、副腎障 害、infusion reaction、1型糖尿病、重度の皮膚 障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、	11ページ	なお、大腸炎・重度の下痢2例 (8.3%)、肝機能障 害1例 (4.2%)、下垂体機能障害1例 (4.2%) 及び 甲状腺機能障害7例 (29.2%) が認められた。また、 間質性肺疾患、神経障害 (ギラン・バレー症候群 等)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、副腎障 害、infusion reaction、1型糖尿病、重度の皮膚 障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、

	<p>肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。</p>		<p>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）を含む集計結果を示す。</p>
11 ページ	<p>③海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験)<sup>1)</sup> (略) 表3 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3例(1.5%)、大腸炎・重度の下痢6例(2.9%)、神経障害(ギラン・バレー症候群等)28例(13.6%)、肝機能障害7例(3.4%)、腎機能障害4例(1.9%)、下垂体機能障害4例(1.9%)、甲状腺機能障害13例(6.3%)、infusion reaction 15例(7.3%)、1型糖尿病1例(0.5%)、重度の皮膚障害3例(1.5%)及びぶどう膜炎1例(0.5%)が認められた。また、副腎障害、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。</p>	11 ページ	<p>③海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験)<sup>1)</sup> (略) 表3 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3例(1.5%)、大腸炎・重度の下痢6例(2.9%)、神経障害(ギラン・バレー症候群等)28例(13.6%)、肝機能障害7例(3.4%)、腎機能障害4例(1.9%)、下垂体機能障害4例(1.9%)、甲状腺機能障害13例(6.3%)、infusion reaction 15例(7.3%)、1型糖尿病1例(0.5%)、重度の皮膚障害3例(1.5%)及びぶどう膜炎1例(0.5%)が認められた。また、副腎障害、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、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>

12 ページ	<p>④海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験)<sup>2)</sup> (略) 表4 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、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。</p>	12 ページ	<p>④海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験)<sup>2)</sup> (略) 表4 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、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>
13 ページ	<p>⑤国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17 試験) (略) 表5 発現率が5%以上の副作用 (表 略)</p>	13 ページ	<p>⑤国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17 試験) (略) 表5 発現率が5%以上の副作用 (表 略)</p>



14 ページ	<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>	14 ページ	<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>
14 ページ	<p>⑥海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験) (略) 表 6 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (表 略)</p>	14 ページ	<p>⑥海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験) (略) 表 6 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (表 略)</p>
15 ページ	<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</p>	15 ページ	<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</p>

<p>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関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。 (略)</p>	<p>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。 (略)</p>
---	---

16 ページ	<p>⑦国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238 試験) (略)</p> <p>表7 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%)、膵炎3例(0.7%)、ぶどう膜炎2例(0.4%)、肝炎3例(0.7%)が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎、静脈血栓塞栓症及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。 (略)</p>	16 ページ	<p>⑦国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238 試験) (略)</p> <p>表7 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%)、膵炎3例(0.7%)、ぶどう膜炎2例(0.4%)、肝炎3例(0.7%)が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎、静脈血栓塞栓症及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は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。 (略)</p>
17 ページ		17 ページ	
21 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】</p>	21 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 【安全性に関する事項】</p>

22 ページ	<p>(略)</p> <p>【安全性に関する事項】 (略)</p>		<p>(略)</p> <p>【有効性に関する事項】 (略)</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		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	<p>対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、<u>オブジーボ点滴静注 240 mg</u> (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))</p>	2 ページ	<p>対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))</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、<u>同点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 240 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)</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) 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>
6 ページ	<p>【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験)</p>	6 ページ	<p>【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験)</p>

	<p>(略)</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7例(3.0%)、横紋筋融解症/ミオパチー5例(2.1%)、肝機能障害5例(2.1%)、甲状腺機能障害17例(7.2%)、神経障害7例(3.0%)、腎機能障害1例(0.4%)、副腎障害1例(0.4%)、下垂体機能障害2例(0.8%)、静脈血栓塞栓症1例(0.4%)及びinfusion reaction 3例(1.3%)が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、ぶどう膜炎及び重度の皮膚障害は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。</p>		<p>(略)</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7例(3.0%)、横紋筋融解症/ミオパチー5例(2.1%)、肝機能障害5例(2.1%)、甲状腺機能障害17例(7.2%)、神経障害7例(3.0%)、腎機能障害1例(0.4%)、副腎障害1例(0.4%)、下垂体機能障害2例(0.8%)、静脈血栓塞栓症1例(0.4%)及びinfusion reaction 3例(1.3%)が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、ぶどう膜炎及び重度の皮膚障害は認められなかった。本副作用発現状況は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>
10 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>(略)</p> <p>【安全性に関する事項】</p>	10 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【安全性に関する事項】</p> <p>(略)</p> <p>【有効性に関する事項】</p>

(略)	(略)
-----	-----

腎細胞癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所(新旧対照表)

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2ページ	対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、 <u>オブジーボ点滴静注 240 mg</u> (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))	2ページ	対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))
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>同点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 240 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)	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)
8ページ	【安全性】 ① 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験) (略) 表1 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用	8ページ	【安全性】 ① 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験) (略) 表1 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用

9ページ	(表 略) なお、間質性肺疾患 19 例 (4.7%)、筋炎 1 例 (0.2%)、横紋筋融解症/ミオパチー 56 例 (13.8%)、大腸炎・重度の下痢 10 例 (2.5%)、1 型糖尿病 1 例 (0.2%)、肝機能障害は 46 例 (11.3%)、肝炎 1 例 (0.2%)、甲状腺機能障害 34 例 (8.4%)、神経障害 55 例 (13.5%)、腎機能障害 (尿管間質性腎炎等) 28 例 (6.9%)、副腎機能障害 6 例 (1.5%)、infusion reaction 21 例 (5.2%)、重度の皮膚障害 4 例 (1.0%)、下垂体機能障害 2 例 (0.5%)、膵炎 1 例 (0.2%) 及びぶどう膜炎 1 例 (0.2%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎及び静脈血栓塞栓症は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。	9ページ	(表 略) なお、間質性肺疾患 19 例 (4.7%)、筋炎 1 例 (0.2%)、横紋筋融解症/ミオパチー 56 例 (13.8%)、大腸炎・重度の下痢 10 例 (2.5%)、1 型糖尿病 1 例 (0.2%)、肝機能障害は 46 例 (11.3%)、肝炎 1 例 (0.2%)、甲状腺機能障害 34 例 (8.4%)、神経障害 55 例 (13.5%)、腎機能障害 (尿管間質性腎炎等) 28 例 (6.9%)、副腎機能障害 6 例 (1.5%)、infusion reaction 21 例 (5.2%)、重度の皮膚障害 4 例 (1.0%)、下垂体機能障害 2 例 (0.5%)、膵炎 1 例 (0.2%) 及びぶどう膜炎 1 例 (0.2%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎及び静脈血栓塞栓症は認められなかった。本副作用発現状況は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。
9ページ	②国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験) (略) 表 2 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (表 略)	9ページ	②国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験) (略) 表 2 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (表 略)

10ページ	なお、本剤+イピリウムマブ群において、神経障害 136 例 (24.9%)、肝機能障害 98 例 (17.9%)、甲状腺機能障害 147 例 (26.9%)、腎機能障害 46 例 (8.4%)、間質性肺疾患 35 例 (6.4%)、大腸炎・重度の下痢 36 例 (6.6%)、重度の皮膚障害 20 例 (3.7%)、下垂体機能障害 24 例 (4.4%)、副腎機能障害 32 例 (5.9%)、1 型糖尿病 5 例 (0.9%)、膵炎 7 例 (1.3%)、重症筋無力症 1 例 (0.2%)、脳炎・髄膜炎 2 例 (0.4%)、infusion reaction 22 例 (4.0%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.4%)、心筋炎 1 例 (0.2%)、筋炎 2 例 (0.4%)、横紋筋融解症/ミオパチー 102 例 (18.6%)、肝炎 7 例 (1.3%) 及び静脈血栓塞栓症 2 例 (0.4%) が認められた。また、免疫性血小板減少性紫斑病及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。	10ページ	なお、本剤+イピリウムマブ群において、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。
14ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 (略)	14ページ	5. 投与対象となる患者 【安全性に関する事項】 (略)
15ページ	【安全性に関する事項】 (略)	15ページ	【有効性に関する事項】 (略)

古典的ホジキンリンパ腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2ページ	対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））	2ページ	対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））
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、同点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）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）	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 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）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）
4ページ	【安全性】 ①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 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）	4ページ	【安全性】 ①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 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）

5ページ	なお、間質性肺疾患1例（5.9%）、横紋筋融解症/ミオパチー2例（11.8%）、大腸炎・重度の下痢1例（5.9%）、肝機能障害1例（5.9%）、甲状腺機能障害3例（17.6%）、神経障害3例（17.6%）及び infusion reaction 1例（5.9%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、腎機能障害、副腎障害、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、下垂体機能障害、膵炎及びぶどう膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。	5ページ	なお、間質性肺疾患1例（5.9%）、横紋筋融解症/ミオパチー2例（11.8%）、大腸炎・重度の下痢1例（5.9%）、肝機能障害1例（5.9%）、甲状腺機能障害3例（17.6%）、神経障害3例（17.6%）及び infusion reaction 1例（5.9%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、腎機能障害、副腎障害、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、下垂体機能障害、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。
5ページ	②海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験） （略）	5ページ	②海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験） （略）
6ページ	表2 発現率が5%以上の副作用（All Treated Subjects） （表 略）  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・	6ページ	表2 発現率が5%以上の副作用（All Treated Subjects） （表 略）  なお、間質性肺疾患15例（6.2%）、横紋筋融解症/ミオパチー19例（7.8%）、大腸炎・重度の下痢6例（2.5%）、肝機能障害22例（9.1%）、肝炎5例（2.1%）、甲状腺機能障害28例（11.5%）、神経障害40例（16.5%）、腎機能障害4例（1.6%）、脳炎・

	髄膜炎1例(0.4%)、重度の皮膚障害3例(1.2%)、 静脈血栓塞栓症1例(0.4%)、infusion reaction 38 例(15.6%)、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関連事象(臨床検 査値異常を含む)を含む集計結果を示す。		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%)、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。
10ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 (略)  【安全性に関する事項】 (略)	10ページ	5. 投与対象となる患者 【安全性に関する事項】 (略)  【有効性に関する事項】 (略)

胃癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所(新旧対照表)

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2ページ	対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 240 mg (一般名：ニ ボルマブ(遺伝子組換え))	2ページ	対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg (一般名：ニボルマブ(遺伝子組換え))

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、同点滴静注 100 mg 及 び同点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ(遺 伝子組換え)、以下、「本剤」)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)	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 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)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)
5ページ	【安全性】 ①国内第Ⅲ相試験(ONO-4538-12試験) (略) 表1 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (表略)  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	5ページ	【安全性】 ①国内第Ⅲ相試験(ONO-4538-12試験) (略) 表1 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (表略)  なお、本剤群において間質性肺疾患7例(2.1%)、 横紋筋融解症/ミオパチー9例(2.7%)、大腸炎・ 重度の下痢4例(1.2%)、1型糖尿病3例(0.9%)、 肝機能障害18例(5.5%)、肝炎1例(0.3%)、甲状 腺機能障害13例(3.9%)、神経障害10例(3.0%)、 腎機能障害1例(0.3%)、下垂体機能障害1例 (0.3%)、静脈血栓塞栓症1例(0.3%)及び infusion reaction 1例(0.3%)が認められた。また、重症

	筋無力症、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、副腎障害、重度の皮膚障害、脳炎・髄膜炎、膵炎及びぶどう膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		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。
9ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 (略)  【安全性に関する事項】 (略)	9ページ	5. 投与対象となる患者 【安全性に関する事項】 (略)  【有効性に関する事項】 (略)

悪性胸膜中皮腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新 (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	対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））	2ページ	対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））
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、同点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、小野薬品工業株式	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 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

	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)		（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)
4ページ	【安全性】 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 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)	4ページ	【安全性】 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 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)
5ページ	なお、神経障害2例（5.9%）、肝機能障害1例（2.9%）、甲状腺機能障害4例（11.8%）、間質性肺疾患2例（5.9%）、大腸炎・重度の下痢2例（5.9%）、1型糖尿病1例（2.9%）が認められた。また、腎機能障害、重度の皮膚障害、下垂体機能障害、副腎機能障害、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症/ミオパチー、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、静脈血栓塞栓症及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。	5ページ	なお、神経障害2例（5.9%）、肝機能障害1例（2.9%）、甲状腺機能障害4例（11.8%）、間質性肺疾患2例（5.9%）、大腸炎・重度の下痢2例（5.9%）、1型糖尿病1例（2.9%）が認められた。また、腎機能障害、重度の皮膚障害、下垂体機能障害、副腎機能障害、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症/ミオパチー、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、静脈血栓塞栓症及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は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。
8 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 (略)  【安全性に関する事項】 (略)	8 ページ	5. 投与対象となる患者 【安全性に関する事項】 (略)  【有効性に関する事項】 (略)



**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、オプジーブ点滴静注 240 mg）

～非小細胞肺癌～

平成29年2月（平成30年11月改訂）

厚生労働省

## 1. はじめに

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

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

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方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薬学会、一般社団法人日本臨床内科医会、特定非営利活動法人日本肺癌学会及び一般社団法人日本呼吸器学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品： オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg (一般名： ニボルマブ (遺伝子組換え))
対象となる効能又は効果： 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。
製造販売業者： 小野薬品工業株式会社

## 2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 240 mg (一般名： ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」) は、小野薬品工業株式会社とメダレンクス社 (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- $\gamma$ ) によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127-37)。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている。等のことから PD-1/PD-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となり得るものと期待され、非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

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

3. 臨床成績

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

【有効性】

（扁平上皮癌）

①国内第II相試験（ONO-4538-05 試験）

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

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

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

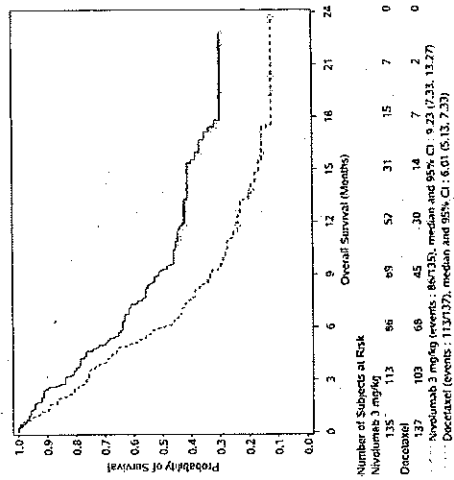


図1 OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（無作為化された集団）

（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]）。

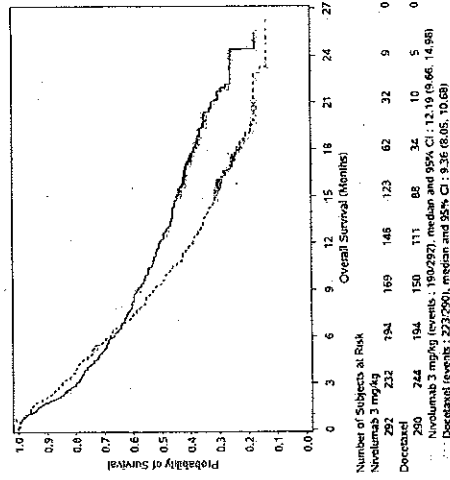


図2 OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（無作為化された集団）

(PD-L1発現状況別の有効性及び安全性)

海外第III相試験 (CA209057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。

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、ト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%未満の場合にト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。

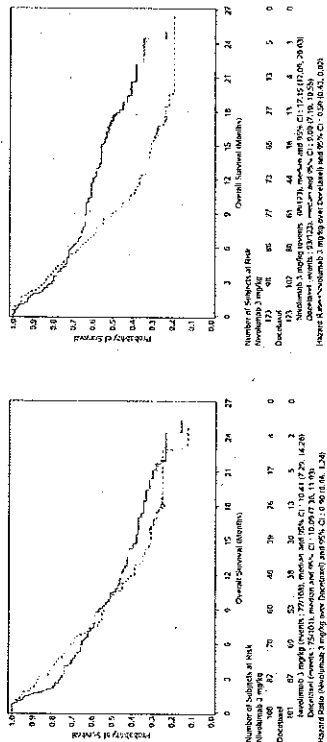


図3 CA209057試験のPD-L1発現率別のOSの中間解析のKaplan-Meier曲線 (左図: PD-L1<1%の患者集団, 右図: PD-L1≥1%の患者集団)

【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	
	発現患者数	発現率 (%)	発現患者数	発現率 (%)	発現患者数	発現率 (%)
血液およびリンパ系障害	24	(68.6)	2	(5.7)	0	(0.0)
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)				
腎臓障害	5	(14.3)				
下痢	2	(5.7)				
悪心	3	(8.6)				
一般・全身障害および呼吸器系の状態	11	(31.4)				
倦怠感	5	(14.3)				
発熱	5	(14.3)				
免疫系障害	2	(5.7)				
過敏症	2	(5.7)				
腫瘍効果	8	(22.9)	2	(5.7)		
アスチマ/喘息/慢性気管支炎/アレルギー増加	2	(5.7)				
血中クレアチニン/尿素窒素/尿酸増加	2	(5.7)				
リンパ球減少	3	(8.6)	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)				
多飲多尿	5	(14.3)				
低カルシウム血症	2	(5.7)				
低リン酸血症	2	(5.7)				
神経系障害	3	(8.6)				
末梢性感覚障害/ローレンス	2	(5.7)				
呼吸器/胸郭および喉頭障害	5	(14.3)				
肝出血	2	(5.7)				
皮膚および皮下組織障害	10	(28.6)				
皮膚紅斑	2	(5.7)				
紅斑	2	(5.7)				
発疹	5	(14.3)				
紫斑丘疹状皮疹	2	(5.7)				

医師から報告された有害事象は、MedDRA ver 17.1Uを用いて読み取った。Grade 3/4/5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4日本版版COG版に準じる。

なお、間質性肺炎 2例 (5.7%)、大腸炎・重度の下痢 2例 (5.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 3例 (8.6%)、肝機能障害 2例 (5.7%)、甲状腺機能障害 3例 (8.6%)、副腎機能障害 1例 (2.9%)、腎機能障害 (尿管間質性腎炎等) 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

Grade 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 (%)
副作用項目 対象者数	131		131		131	
腎臓障害	76	(58.0)	9	(6.9)	0	(0.0)
下痢	24	(18.3)	1	(0.8)		
脱心	10	(7.6)				
一般・全身障害および発熱と部位の状態	41	(31.3)	1	(0.8)		
無力症	13	(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)		
全身反応	14	(10.7)	1	(0.8)		
筋骨体系および結合組織障害	17	(13.0)				
関節痛	7	(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に準じる。

なお、間質性肺炎患者 6例 (4.6%)、大腸炎・重度の下痢 11例 (8.4%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 13例 (9.9%)、肝機能障害 4例 (3.1%)、甲狀腺機能障害 5例 (3.8%)、腎機能障害 (尿管間質性腎炎等) 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 (皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、多形紅斑、癩天疱瘡等)、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

Grade 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 (%)
副作用項目 対象者数	76		76		76	
内分泌障害	64	(84.2)	16	(21.1)	0	(0.0)
甲狀腺機能低下症	9	(11.8)				
腎臓障害	7	(9.2)				
便秘	26	(34.2)	2	(2.6)		
下痢	5	(6.6)				
悪心	4	(5.3)				
口内炎	4	(5.3)				
嘔吐	4	(5.3)				
一般・全身障害および発熱と部位の状態	29	(38.2)	1	(1.3)		
疲労	9	(11.8)	1	(1.3)		
発熱	11	(14.5)				
関節痛	11	(14.5)				
臨床検査値異常	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)		

有害事象	11	(14.5)	1	(1.3)
神経障害	10	(13.2)	1	(1.3)
早期死亡	4	(5.3)		
呼吸器・胸郭および喉頭障害	12	(15.8)	4	(5.3)
間質性肺炎	4	(5.3)	2	(2.6)
皮膚および皮下組織障害	26	(34.2)	1	(1.3)
そう痒症	6	(7.9)	1	(1.3)
発疹	11	(14.5)		
部状丘疹状皮膚疹	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に準じる。

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

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

表 4 発現率が5%以上の副作用

Grade 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 (%)
副作用項目 対象者数	237		237		237	
内分泌障害	199	(84.0)	30	(12.7)	0	(0.0)
甲狀腺機能低下症	24	(10.1)				
腎臓障害	19	(8.0)	4	(1.7)		
下痢	74	(31.2)	2	(0.8)		
悪心	22	(9.3)	2	(0.8)		
脱心	34	(14.3)	2	(0.8)		
嘔吐	15	(6.3)				
一般・全身障害および発熱と部位の状態	90	(38.0)	4	(1.7)		
無力症	29	(12.2)	1	(0.4)		
疲労	46	(19.4)	3	(1.3)		
代謝および栄養障害	43	(18.1)	2	(0.8)		
全身反応	30	(12.7)	3	(1.3)		
筋骨体系および結合組織障害	36	(15.2)				
関節痛	16	(6.8)				
臨床検査値異常	60	(25.3)	3	(1.3)		
皮膚および皮下組織障害	24	(10.1)				
そう痒症	27	(11.4)	1	(0.4)		

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に準じる。

なお、間質性肺炎患者 10例 (3.9%)、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 (尿管間質性腎炎等) 7例 (2.4%)、肺炎・髄膜炎 1例 (0.3%) 及び infusion reaction 8例 (2.8%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜炎

候群、多形紅斑、痲天疱瘡等)、下垂体機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、肺炎、重症筋無力症、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象(臨床検査値異常を含む)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又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表5 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 105)	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<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度、C<sub>max</sub>: 初回投与後14日における最低血清中濃度、C<sub>max</sub>: 初回投与後14日までの平均血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における最高血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における最低血清中濃度、C<sub>max</sub>: 定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

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

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の施設基準に際す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。

表

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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研修の研修を行っていること。</li> <li>・ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に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病学の臨床研修を行っていること。</li> </ul>
---

② 院内の医薬品情報管理体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用(間質性肺炎、心筋炎、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。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。

- ・ プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なIII B 期/IV期又は再発の扁平上皮癌患者
- ・ プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なIII B 期/IV期又は再発の扁平上皮癌患者

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チロキニチンキナーゼ阻害剤又はALKチロキニチンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者。

② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されおらず、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<sup>(注1)</sup>で75歳以上、又はECOG Performance Status 2<sup>(注1)</sup>の患者では、第3世代抗癌剤（ドセタキセル等）の単剤投与が推奨されており、プラチナ製剤の使用推奨度は低いため使用されないケースがある。この場合、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、

(注1) ECOGのPerformance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。業務前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や眠るの作業は行うことができる。 例) 軽い家事、業務作業
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。

原則、ドセタキセル等の本剤以外の抗悪性腫瘍剤の投与を優先する。<sup>(注2)</sup>  
 ・ ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：PD-L1 IHC 2/2C3 pharmDx「ダニ」）によりPD-L1発現率を確認した非扁平上皮癌の患者であって、本剤の診断薬（販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダニ」）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. Racelle et al. : Poster presented at the American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2016; New Orleans, LA, USA; April 16-20, 2016

【安全性に関する事項】

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

(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（別添参照）についてはその限りではない。



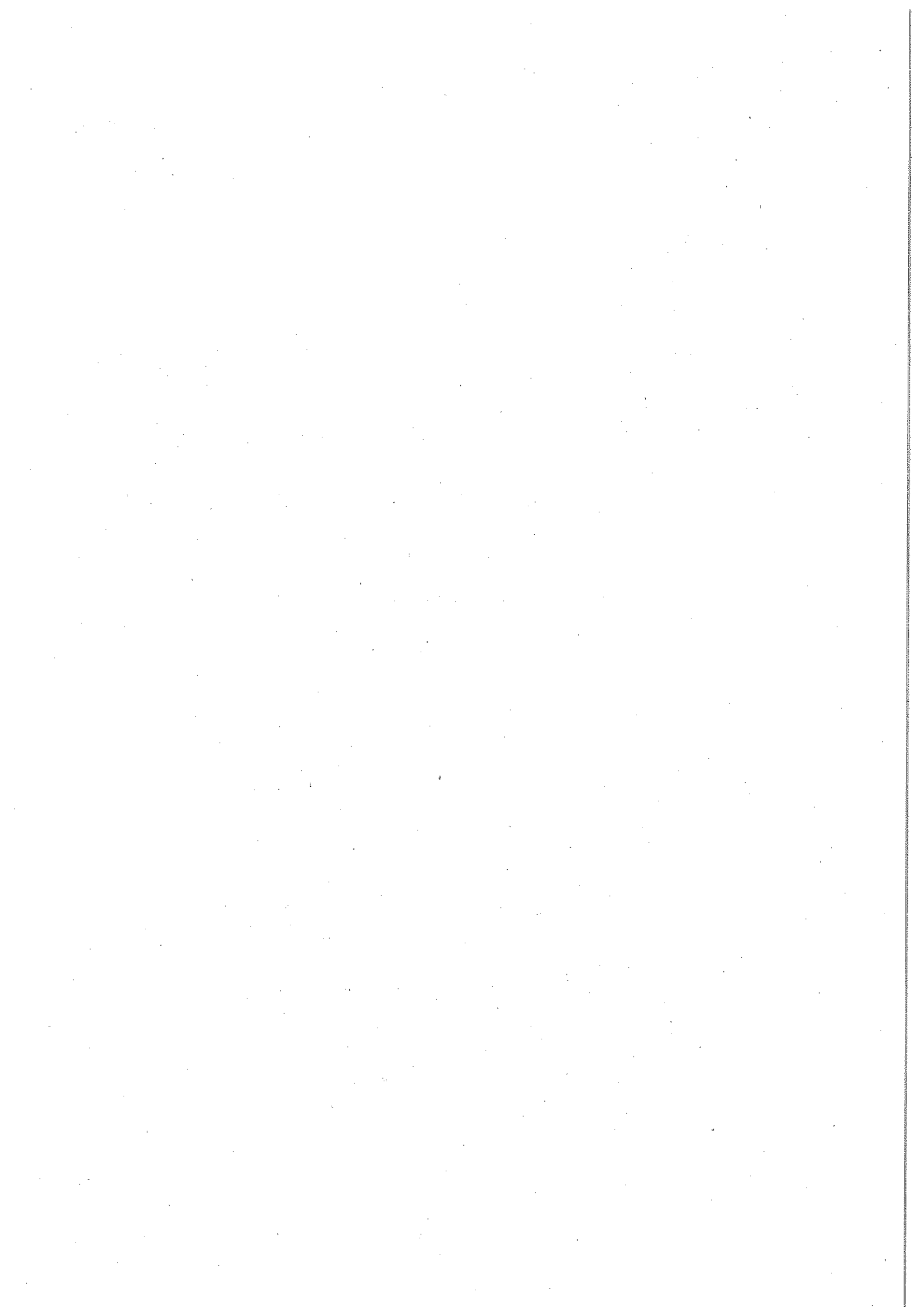
禁忌、慎重投与、臨床問題となる副作用の参考事例

- <ドセタキセルが禁忌となる患者>
  - 重篤な骨髄抑制のある患者
  - 感染症を合併している患者
  - 発熱を有し感染症の疑われる患者
  - 使用薬剤に過敏症の既往歴のある患者
  - 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
- <ドセタキセルが慎重投与となる患者>
  - 骨髄抑制のある患者
  - 間質性肺炎又は肺線維症のある患者
  - 肝障害のある患者
  - 腎障害のある患者
  - 浮腫のある患者
  - 妊娠する可能性のある患者

- <ドセタキセルの重大な副作用>
  - 骨髄抑制
  - ショック症状・アナフィラキシー
  - 貧血、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
  - 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、多形紅斑
  - 心タンポナーデ、肺水腫、浮腫、体液貯留
  - 心筋梗塞、静脈血栓塞栓症
  - 感染症
  - 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)
  - 重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall 現象

6. 投与に際して留意すべき事項

- 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。
- 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。
- 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。
- 主な副作用のマネジメントについて
  - 間質性肺炎様態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。
  - 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、糖尿尿糖病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 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、オプジーブ点滴静注 240 mg）

～悪性黒色腫～

平成29年2月（平成30年11月改訂）

厚生労働省

## 1. はじめに

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

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

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、考査方及び留意事項を示す。

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

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

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

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マイボ点滴静注液 50 mg (一般名：イピリムマブ (遺伝子組換え)) の効果又は効果、用法及び用量

効果又は効果：根治切除不能な悪性黒色腫

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

## 2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、点滴静注 100 mg 及び点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」) 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腫瘍浸潤 T細胞が産生するインターフェロングamma (IFN- $\gamma$ ) によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127-37)。

さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている。等のことから PD-1/PD-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。

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)<sup>1)</sup>

v-rfマウス肉腫ウイルス感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)。

\*: 推定値 (以下、同様)

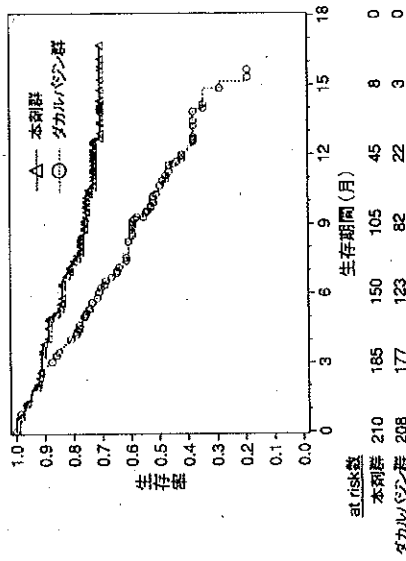


図1 OSのKaplan-Meier曲線

④海外第III相試験 (CA209037 試験)<sup>2)</sup>

イピリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「イピリムマブ」) 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

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

\*: 本剤1mg/kg (体重)とイビリムマブ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、イビ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 (ECOG Performance Status 0及び1) 945例 (本剤+イビリムマブ群 314例、本剤群 316例、イビリムマブ群 315例)を対象に、イビリムマブ投与を対照として本剤+イビ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+イビリムマブ群でNE [NE~NE] カ月、本剤群でNE [29.08~NE] カ月、イビリムマブ群で19.98 [17.08~24.61] カ月であり、本剤+イビリムマブ投与及び本剤投与はイビ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+イビリムマブ投与: ハザード比 0.63 [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)。

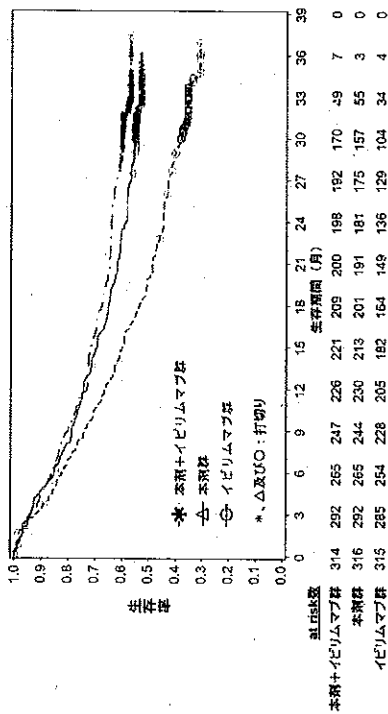


図2 OSのKaplan-Meier曲線

\*: 本剤1mg/kg (体重)とイビリムマブ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、イビ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+イビリムマブ投与について検討した海外第I相試験 (CA209004試験) のコホート8における奏効率 (modified WHO基準に基づくCR又はPR) は、化学療法未治療患者で46.4% (13/28例、95%信頼区間:

27.5~66.1%)、化学療法既治療患者で38.5% (5/13例、95%信頼区間: 13.9~68.4%)であった。

(PD-L1発現状況別の有効性及び安全性)

海外第III相試験 (CA209067試験) に組み入れられた患者のデータに基づき、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (以下、「PD-L1発現率」) 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%) の患者集団でイビ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+イビ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。

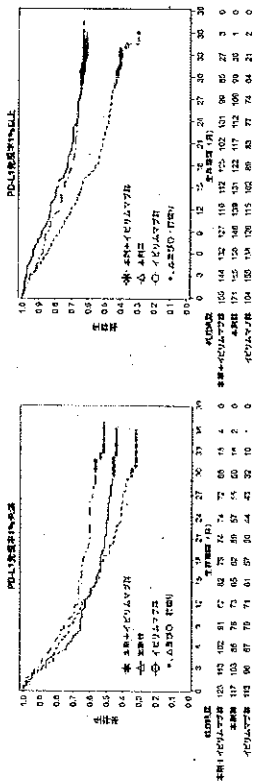


図3 CA209067試験のPD-L1発現率別のOSのKaplan-Meier曲線 (左図: PD-L1<1%の患者集団、右図: PD-L1≥1%の患者集団)

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) 第7版) 病期分類 (第7版) に基づく評価。

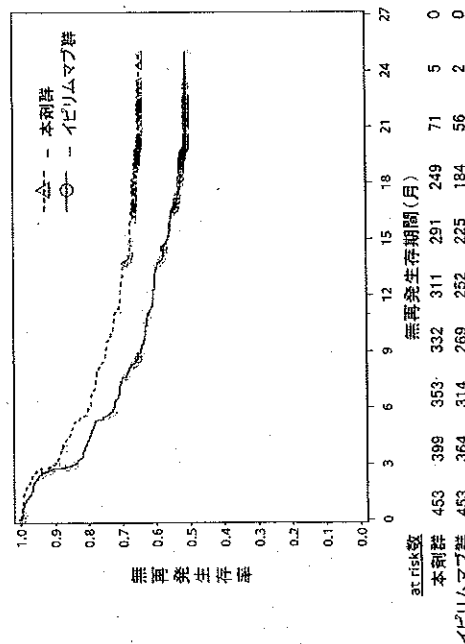


図 4 無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線

【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

発現割合分類	例数 (%)
基本症	35例
Grade 3以上	9 (25.7)
Grade 2	26 (74.3)
全副作用	30 (85.7)
内分泌障害	5 (14.3)
胃腸障害	4 (11.4)
甲狀腺機能低下症	2 (5.7)
下痢	2 (5.7)
胸痛	2 (5.7)
口内炎	2 (5.7)
一過性全身障害および皮膚部位の状態	0
発疹	5 (14.3)
倦怠感	2 (5.7)
発熱	3 (8.6)
肝臓障害	2 (5.7)
腎臓障害	4 (11.4)
ALT 増加	1 (2.9)
AST 増加	2 (5.7)
血中アルブミン減少	0
血中 CK 増加	3 (8.6)
血中クレアチニン増加	0
血中プロトロンブリン増加	2 (5.7)
血中 LDR 増加	5 (14.3)
血中 TSH 減少	3 (8.6)
血中 TSH 増加	7 (20.0)
CRP 増加	5 (14.3)
好酸球増加	4 (11.4)
γ-GTP 増加	4 (11.4)
尿中プロトロンブリン陽性	2 (5.7)
尿中プロトロンブリン減少	3 (8.6)
リンパ球減少	5 (14.3)
好中球減少	2 (5.7)
好中球和低下	2 (5.7)
血小板減少	2 (5.7)
白血球減少	2 (5.7)
白血球増加	6 (17.1)
遊離 T3 増加	2 (5.7)
遊離 T3 減少	0
遊離 T4 減少	8 (22.9)
遊離 T4 増加	6 (17.1)
リウマチ因子増加	3 (8.6)
血中 ALP 増加	5 (14.3)
抗甲狀腺抗体陽性	3 (8.6)
抗β2-ミクログロブリン増加	2 (5.7)
抗β2-ミクログロブリン減少	2 (5.7)
抗β2-ミクログロブリン増加	4 (11.4)
血中 CK 減少	2 (5.7)
新着有害事象および結合組織障害	2 (5.7)
肺病変	0
神経障害	2 (5.7)
皮膚障害	0
末梢性ニューロパチー	2 (5.7)
皮膚および皮下組織障害	0

器別大分類	例数 (%)
器本器 (MedRAJ ver.16.0)	35例
全 Grade	6 (17.1)
Grade 3 以上	0
白班	11 (31.4)
そら瘡	2 (5.7)
斑状丘疹状皮膚疹	2 (5.7)
股関節炎	2 (5.7)
皮膚色素減少	4 (11.4)

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、肺炎・髄膜炎、心筋炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

② 国内第II相試験 (ONO-4538-08 試験)

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

表 2 発現率が 5%以上の副作用

器別大分類	例数 (%)
器本器 (MedRAJ ver.18.0)	24例
全 Grade	18 (75.0)
Grade 3 以上	2 (8.3)
内分泌障害	6 (25.0)
腎臓障害	2 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.7)
臨床検査	2 (8.3)
代謝および栄養障害	2 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦横膜障害	2 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	5 (20.8)
白班	5 (20.8)
斑状丘疹状皮膚疹	2 (8.3)

なお、大腸炎・重度の下痢2例 (8.3%)、肝機能障害1例 (4.2%)、下垂体機能障害1例 (4.2%) 及び甲状腺機能障害7例 (29.2%) が認められた。また、間質性肺炎患、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、顔面泡

瘡等)、肺炎、重症筋無力症、肺炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、肺炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

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

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、治療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	本剤群		DTIC 群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
器本器 (MedRAJ ver.17.0)	153 (74.3)	24 (11.7)	155 (75.6)	36 (17.6)
全副作用	0	0	23 (11.2)	9 (4.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	21 (10.2)	10 (4.9)
好中球減少症	0	0	23 (11.2)	9 (4.4)
血小板減少症	0	0	21 (10.2)	10 (4.9)
腎臓障害	22 (10.7)	0	25 (12.2)	0
便秘	33 (16.0)	2 (1.0)	32 (15.6)	1 (0.5)
下痢	34 (16.5)	0	35 (17.1)	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)
発熱	15 (7.3)	0	10 (4.9)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	11 (5.3)	0	19 (9.3)	0
低血糖および低血糖症	12 (5.8)	0	3 (1.5)	0
神経系および結合組織障害	9 (4.4)	0	14 (6.8)	0
頭痛	13 (6.3)	0	4 (2.0)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.5)	0	11 (5.4)	0
光線過敏性反応	35 (17.0)	1 (0.5)	11 (5.4)	0
そら瘡	31 (15.0)	1 (0.5)	6 (2.9)	0
色素性白斑	22 (10.7)	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%)、甲状腺機能障害13例 (6.3%)、infusion reaction 15例 (7.3%)、1型糖尿病1例 (0.5%)、重度の皮膚障害3例 (1.5%) 及びぶどう膜炎1例 (0.5%) が認められた。また、副腎障害、肺炎、重症筋無力症、肺炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。



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、治療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

副作用大分類 基本母 (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)
副作用大分類 基本母 (MedDRAJ ver.17.1)				
全副作用	199 (74.3)	33 (12.3)	85 (83.3)	35 (34.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	18 (6.7)	5 (1.1)	24 (28.5)	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				
尿閉	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：全身障害および強与部位の状態				
無力症	14 (5.2)	0	7 (6.9)	0
疲労	82 (30.6)	3 (1.1)	41 (40.2)	4 (3.9)
熱	4 (1.5)	1 (0.4)	9 (8.8)	0
熱発熱				
ALT 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				
食欲不振	18 (6.7)	0	17 (16.7)	0
低血糖症				
低血糖症および総合相障害				
低血糖症	15 (5.6)	0	13 (12.7)	1 (1.0)
脱水	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)
健忘	3 (1.1)	0	10 (9.8)	0
呼吸器				
呼吸器	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
斑状丘疹状疹	16 (6.0)	0	2 (2.0)	0
高熱性皮疹	24 (9.0)	0	0	0

なお、本剤群において間質性肺炎患者 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

副作用大分類 基本母 (MedDRAJ ver.20.0)	全 Grade 30 例		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)
副作用大分類 基本母 (MedDRAJ ver.20.0)				
全副作用	30 (100)	23 (76.7)	30 (100)	23 (76.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
甲状腺機能低下症	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
好中球減少症	7 (23.3)	0	7 (23.3)	0
下垂体炎	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)
腎臓障害				
尿閉	5 (16.7)	1 (3.3)	5 (16.7)	1 (3.3)
下痢	16 (53.3)	1 (3.3)	16 (53.3)	1 (3.3)
消化器病	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
悪心	4 (13.3)	0	4 (13.3)	0
口内炎	3 (10.0)	0	3 (10.0)	0
嘔吐	6 (20.0)	1 (3.3)	6 (20.0)	1 (3.3)
一般：全身障害および強与部位の状態				
疲労	5 (16.7)	0	5 (16.7)	0
発熱	7 (23.3)	1 (3.3)	7 (23.3)	1 (3.3)
末梢性麻痺	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
末梢性脱力	12 (40.0)	1 (3.3)	12 (40.0)	1 (3.3)
肝臓障害				
肝機能異常	7 (23.3)	4 (13.3)	7 (23.3)	4 (13.3)
肝障害	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
臨床検査				
ALT 増加	11 (36.7)	3 (10.0)	11 (36.7)	3 (10.0)
AST 増加	5 (16.7)	1 (3.3)	5 (16.7)	1 (3.3)
AST 増加	11 (36.7)	2 (6.7)	11 (36.7)	2 (6.7)
γ-GTP 増加	5 (16.7)	3 (10.0)	5 (16.7)	3 (10.0)
リバーゼ増加	12 (40.0)	7 (23.3)	12 (40.0)	7 (23.3)
体重減少	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (13.3)	0	4 (13.3)	0
代謝および栄養障害				
低血糖症	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
低カリウム血症	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.7)	1 (3.3)
低アルブミン血症	5 (16.7)	4 (13.3)	5 (16.7)	4 (13.3)
低ナトリウム血症	8 (26.7)	1 (3.3)	8 (26.7)	1 (3.3)
低カルシウム血症	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	5 (16.7)	0
神経系障害				
末梢性麻痺	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
呼吸器				
呼吸器	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

副作用別分類 基本症 (MedDRAJ 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)
斑状丘疹状皮膚疹	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%)、  
 間質性肺炎患3例(10.0%)、大腸炎・重度の下痢3例(10.0%)、重度の皮膚障害3例(10.0%)、  
 下垂体機能障害2例(6.7%)、ぶどう膜炎1例(3.3%)、横紋筋融解症/ミオパチー2例(6.7%)  
 及び静脈血栓塞栓症1例(3.3%)が認められた。また、腎機能障害、副腎機能障害、1型  
 糖尿病、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レリムマブ群312/313例(99.7%)、本剤群312/313例(99.7%)、イ  
 ビリムマブ群308/311例(99.0%)に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事  
 象は本剤ナイレリムマブ群300/313例(95.8%)、本剤群270/313例(86.3%)、イビリム  
 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

副作用別分類 基本症 (MedDRAJ ver.19.0)	本剤ナイレリムマブ群 313例		本剤群 313例		イビリムマブ群 311例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	300 (95.8)	183 (58.5)	270 (86.3)	65 (20.8)	268 (86.2)	87 (28.0)
内分枝障害	34 (10.9)	3 (1.0)	15 (4.8)	0	3 (1.0)	0
甲狀腺機能低下症	51 (16.5)	1 (0.3)	32 (10.2)	0	14 (4.5)	0
甲狀腺機能低下症	25 (7.3)	5 (1.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	12 (3.9)	5 (1.6)
腎機能障害	28 (8.9)	1 (0.3)	18 (5.8)	0	28 (9.0)	2 (0.6)
腹痛	40 (12.8)	26 (8.3)	7 (2.2)	3 (1.0)	25 (11.3)	24 (7.7)
便秘	12 (3.8)	0	19 (6.1)	0	17 (5.5)	0
下痢	142 (44.4)	30 (9.6)	67 (21.4)	9 (2.9)	105 (33.8)	18 (5.8)
口内乾燥	19 (6.1)	0	15 (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)
一次・全身障害および後身 症候の状態	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
肺炎	118 (37.7)	13 (4.2)	111 (35.5)	3 (1.0)	89 (28.6)	3 (1.0)
疲労	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)	9 (2.9)	17 (5.4)	5 (1.6)	15 (4.8)	4 (1.3)
AST増加	51 (16.5)	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)

副作用別分類 基本症 (MedDRAJ ver.19.0)	本剤ナイレリムマブ群 313例		本剤群 313例		イビリムマブ群 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	60 (19.2)	4 (1.3)	36 (11.5)	0	41 (13.2)	1 (0.3)
低血糖症	42 (13.4)	1 (0.3)	29 (9.3)	1 (0.3)	21 (6.8)	0
低血糖症	17 (5.4)	1 (0.3)	15 (4.8)	1 (0.3)	9 (2.9)	0
低血糖症	17 (5.4)	0	15 (4.8)	0	11 (3.5)	0
低血糖症	14 (4.5)	0	18 (5.8)	0	9 (2.9)	0
低血糖症	34 (10.9)	2 (0.6)	24 (7.7)	0	25 (8.0)	1 (0.3)
呼吸器・胸郭および縦隔 症	24 (7.7)	0	20 (6.4)	2 (0.6)	15 (4.8)	0
呼吸器	36 (11.5)	3 (1.0)	20 (6.4)	1 (0.3)	12 (3.9)	0
呼吸器	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)
発疹	91 (29.1)	10 (3.2)	72 (23.0)	1 (0.3)	68 (21.9)	5 (1.6)
斑状丘疹状皮膚疹	38 (12.1)	6 (1.9)	14 (4.5)	2 (0.6)	38 (12.2)	1 (0.3)
免疫性血小板減少症	27 (8.6)	0	28 (8.9)	1 (0.3)	16 (5.1)	0

なお、本剤ナイレ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%)、筋炎3例(1.0%)、  
 横紋筋融解症/ミオパチー50例(16.0%)、肺炎14例(4.5%)及び静脈血栓塞栓症2例(0.6%)  
 が認められた。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%)、肺炎2例(0.6%)及び静脈血  
 栓塞栓症1例(0.3%)が認められた。また、1型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、  
 心筋炎、筋炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は  
 関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に本剤ナイレ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  
 既往治療患者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、肺炎・髄膜炎、静脈血栓塞検査及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

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

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

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 (MedDRAによるSOC-PT分類)	発現 者数 (%)	発現 者数 (%)	発現 者数 (%)	発現 者数 (%)
有害事象	452 (85.2)	432 (14.4)	453 (95.8)	455 (45.9)
全体	385 (85.2)	65 (14.4)	394 (95.8)	208 (45.9)
腸胃障害および消化器系障害				
開腹痛	57 (12.6)	1 (0.2)	49 (10.8)	2 (0.4)
腹痛	35 (7.7)	1 (0.2)	19 (4.2)	1 (0.2)
嘔吐	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)
腹膨	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)	3 (0.7)	14 (3.1)	3 (0.7)
大腸炎	9 (2.0)	1 (0.2)	45 (9.9)	4 (0.9)
一様・全身麻疹および皮膚の状態				
薬力症	57 (12.6)	1 (0.2)	53 (11.7)	4 (0.9)
発熱	156 (34.5)	2 (0.4)	149 (32.9)	4 (0.9)
寒熱	7 (1.5)		54 (11.9)	2 (0.4)
腫瘍炎				
リバーセ増加	30 (6.0)	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 (5.3)	2 (0.4)	60 (13.2)	19 (4.2)
アミラーゼ増加	25 (5.3)	9 (2.0)	14 (3.1)	5 (1.1)
代謝および栄養障害				
食欲減退	18 (4.0)		39 (8.6)	1 (0.2)
神経痛				
眩暈	41 (9.7)	1 (0.2)	79 (17.4)	7 (1.5)
皮膚および皮下組織障害				
皮膚正帯状皮膚	24 (5.3)		50 (11.0)	9 (2.0)
七少痒症	105 (23.2)		152 (33.6)	5 (1.1)
発疹	90 (19.9)	5 (1.1)	153 (39.5)	14 (3.1)
呼吸器、胸骨および喉頭障害				
呼吸困難	15 (3.3)	2 (0.4)	24 (5.3)	
内分泌障害				
甲狀腺機能低下	49 (10.8)	1 (0.2)	31 (6.8)	2 (0.4)
甲狀腺機能亢進	36 (8.0)	1 (0.2)	18 (4.0)	1 (0.2)
下垂体炎	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%)、甲狀腺機能障害 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%)、I型糖尿病 1例 (0.2%)、肺炎 3例 (0.7%)、ぶどう膜炎 2例 (0.4%)、肝炎 3例 (0.7%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、肺炎、

【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 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、複数の腫瘍におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。また、悪性黒色腫患者におけるデータに基づき、本剤 1 mg/kg 又は 80 mg とイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で投与した際の曝露量と安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で安全性に明確な差異はないと予測された。

表 8 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.5 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	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)	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)	278 (184, 313)

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

4. 施設について

根治切除不能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査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 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。

- 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、I 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、脂肪、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、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

【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往治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者
  - ・ 完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期<sup>(註1)</sup>の悪性黒色腫患者における術後補助療法  
なお、BRAF 遺伝子変異を有する患者においては、BRAF 阻害剤による治療も考慮すること。

- 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、対照とされたイビリムマブ投与に対して有効性が検証されている。ただし、本剤ナ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 発現状況によりイビリムマブの上乗せ効果が異なる傾向が示唆される結果が得られている (7p 参照)。そのため、根治切除不能悪性黒色腫患者において、本剤とイビリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1 発現率\*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、根治切除不能悪性黒色腫患者と化学療法未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、既記名: PD-L1 IHC 23-8 pharmDx 「ダコ」が承認されている。

**【安全性に関する事項】**

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
  - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
  - ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
  - ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺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（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
  - ・ ECOG Performance Status 3-4 (注2) の患者

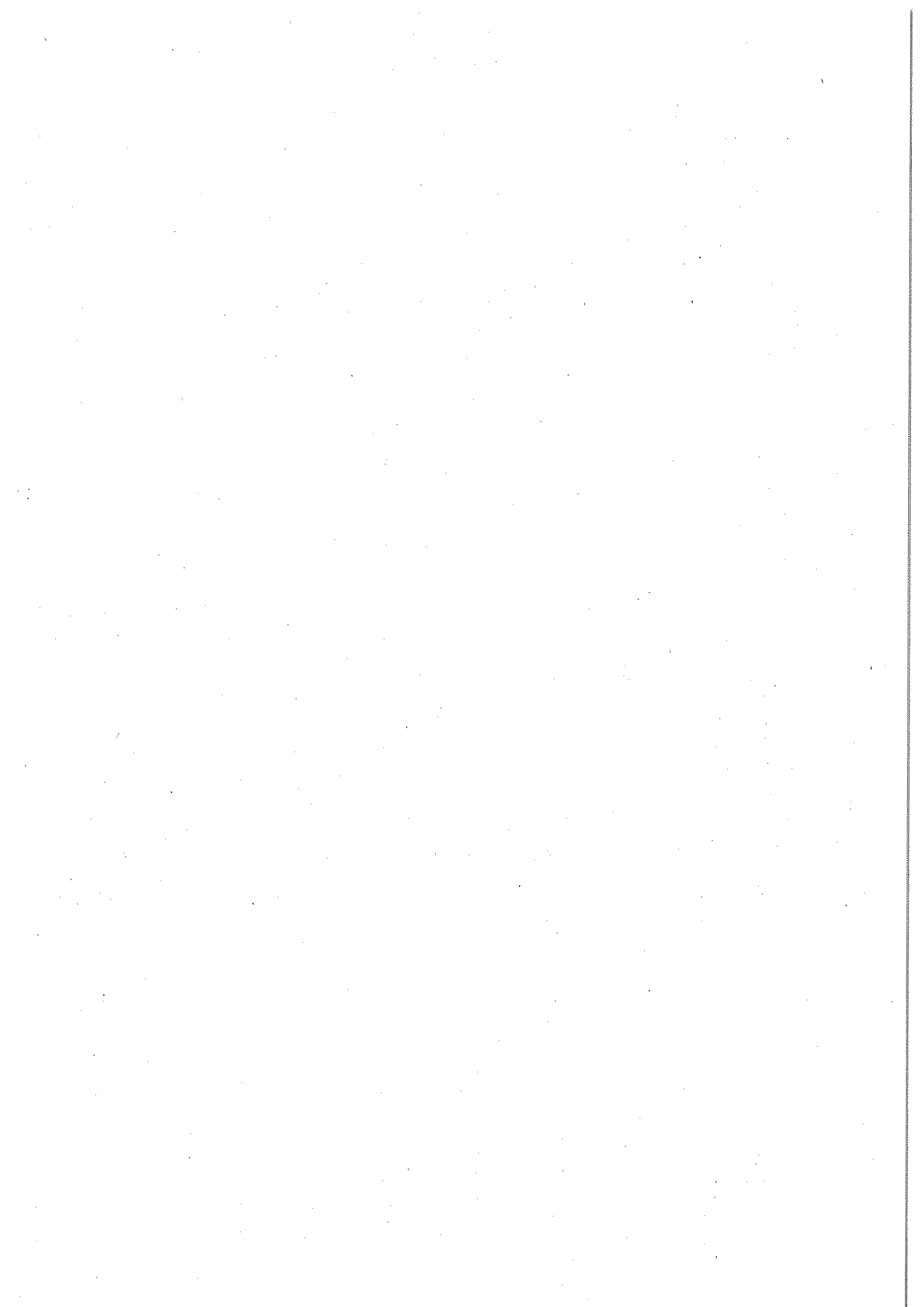
- 6. 投与に際して留意すべき事項
  - ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
  - ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
  - ③ 根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とイビリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1 発現率も確認することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤とイビリムマブとの併用の適否を適切に判断した上で投与すること。

- ④ 主な副作用のマネジメントについて
  - ・ 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、発現した事案に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、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。
  - ・ I 型糖尿病（劇症 I 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿毒性ケトアシド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。I 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。

(注2) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や理髪等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。

- ⑤ 根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から3カ月以内、それ以降は、投与開始から1年間は6週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。
- ⑥ 完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、12週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月までとすること。





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、オプジーブ点滴静注 240 mg）

～頭頸部癌～

平成29年3月（平成30年11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薬作用機序医薬品が承認される中で、これらへ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、一般社団法人日本耳鼻咽喉科学会及び公益社団法人日本口腔外科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品： オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))  
対象となる効能又は効果： 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌  
対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注する。  
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

オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」) 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 スタイク (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 を強制的に発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている。等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

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

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

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

3. 臨床成績

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

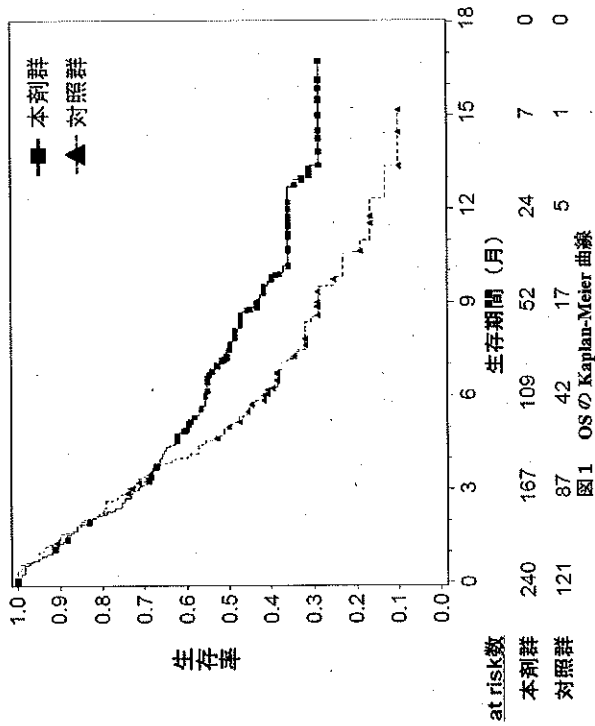
【有効性】

国際共同第III相試験 (ONO-4538-11/CA209141試験)

プラチナ製剤を含む化学療法\*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に適応とならないIII期/IV期の頭頸部扁平上皮癌\*\*患者361例(日本人患者27例を含む。本剤群240例、対照群121例)を対象に、治療担当医師が選択した治療(メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ)を対照として本剤3 mg/kgを2週間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、本剤群で7.49 [5.49~9.10] カ月、対照群で5.06 [4.04~6.05] カ月であり、本剤は治療担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.70 [97.73%信頼区間: 0.51~0.96]、 $p=0.0101$ 【層別log-rank検定】)。

\*1: 根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

\*\*2: 対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

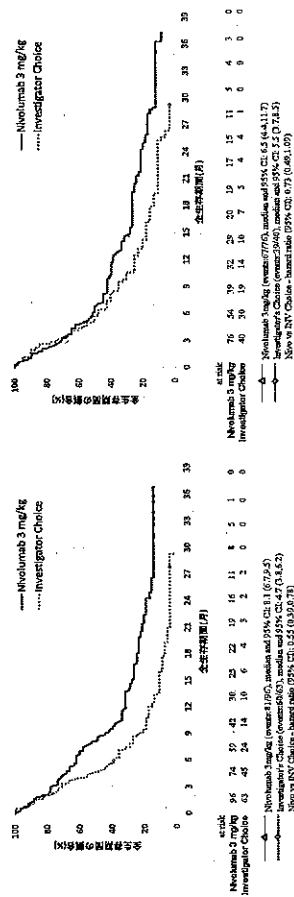


(PD-L1発現状況別の有効性及び安全性)

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の基づき、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%未満の場合に对照群とほぼ同様の結果であった(下图)。

なお、PD-L1の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。



【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141試験)

有害事象は本剤群229/236例 (97.0%) 及び対照群109/111例 (98.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群139/236例 (58.9%)、対照群86/111例 (77.5%) に認められた。発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表1 発現率が5%以上の副作用 (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)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)
発熱	139 (58.9)	31 (13.1)	86 (77.5)	39 (35.1)
血液およびリンパ系障害				
貧血	12 (5.1)	3 (1.3)	18 (16.2)	5 (4.5)
好中球減少症			9 (8.1)	8 (7.2)
胃腸障害			15 (13.5)	2 (1.8)
下痢	16 (6.8)		23 (20.7)	1 (0.9)
悪心	20 (8.5)		10 (9.0)	3 (2.7)
口内炎	5 (2.1)	1 (0.4)	8 (7.2)	
嘔吐	8 (3.4)		16 (14.4)	2 (1.8)
一般全身障害および投与部位の状態			19 (17.1)	3 (2.7)
無力症	10 (4.2)	1 (0.4)	14 (12.6)	2 (1.8)
疲労	33 (14.0)	5 (2.1)	6 (5.4)	
粘膜炎	3 (1.3)		8 (7.2)	
腫赤熱症			7 (6.3)	
体毛減少	4 (1.7)		14 (12.6)	3 (2.7)
代謝および栄養障害			6 (5.4)	
食中毒	17 (7.2)		8 (7.2)	
神経系障害			7 (6.3)	
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)		14 (12.6)	3 (2.7)
皮膚および皮下組織障害			10 (9.0)	
皮膚炎	7 (3.0)		5 (4.5)	1 (0.9)
皮膚発疹	17 (7.2)			
セリ痒症	18 (7.6)			

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を用いて訳み替えられた。

なお、両群性肺炎患者 7 例 (3.0%)、横紋筋融解症/ミオパチー 5 例 (2.1%)、肝機能障害 5 例 (2.1%)、甲状腺機能障害 17 例 (7.2%)、神経障害 7 例 (3.0%)、腎機能障害 1 例 (0.4%)、副腎障害 1 例 (0.4%)、下垂体機能障害 2 例 (0.8%)、静脈血栓塞栓症 1 例 (0.4%) 及び infusion reaction 3 例 (1.3%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、大腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、ぶどう膜炎及び重度の皮膚障害は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (腫赤熱症を含む) 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 (下表)。加えて、複数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、複数患者において本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表2 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	31.6 (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, 592)	217 (184, 313)

中央値 (95%点, 95%点), Q2W: 2週間間隔, C<sub>max</sub>: 初回投与後の最高血清中濃度, C<sub>min</sub>: 初回投与後14日目における最低血清中濃度, C<sub>max</sub>: 初回投与後14日目までの平均血清中濃度, C<sub>min</sub>: 定常状態における最高血清中濃度, C<sub>max</sub>: 定常状態における最低血清中濃度, C<sub>min</sub>: 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、発現した副作用に於いて入院管理及びCTI 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、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿管管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、髄液血性髄液症、心臓障害（心臓反応、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、過度の免疫反応、胚胎母毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、添血性貧血等）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①～③のすべてを満たす施設において使用すべきである。

- ① 施設について  
 ①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。  
 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療拠点病院、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有する医師又は歯科医師（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"> <li>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。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 4 年以上の耳鼻咽喉科領域の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を含む頭頸部悪性腫瘍診療の臨床研修を行っていること。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>医師免許又は歯科医師免許取得後の初期研修を終了した後に、5 年以上の口腔外科の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、がん薬物療法を含む口腔外科のがん治療の臨床研修を行っていること。          なお、本剤による治療においては副作用等の全身的管理を要するため、患者の治療に当たる歯科医師は上の表のいずれかに示す条件を満たす医師（頭頸部癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有する医師）との緊密な連携のもとに診療すること。</li> </ul>

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① プラチナ製剤を含む化学療法歴のある患者において本剤の有効性が示されている。
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されており、本剤の投与対象とならない。
  - ・ プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者
  - ・ 術後補助療法
  - ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

- ③ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験において、全体集団において対照群に対して有効性が検証されているが、PD-L1発現率により有効性の傾向が異なることが示唆される結果が得られていることから、PD-L1発現率\*も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1発現率が1%未満であることが確認された患者においては、本剤以外の治療選択度も考慮する。

\*本剤の診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28.8 pharmDx [ダゴ] が承認されている。

【安全性に関する事項】

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

(註1) ECOGのPerformance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドが椅子で過ごす。
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
  - ・ 間質性肺疾患があらわれないことがあり、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、血腫マーカー等の検査を実施すること。
  - ・ 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれないこともあるので、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。
  - ・ 甲狀腺機能検査があらわれないことがあり、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ないことがある。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シースに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から9日目、それ以降は、投与開始から1年間は6週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的な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：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg)

～腎細胞癌～

平成 29 年 4 月 (平成 30 年 1 1 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一般社団法人日本泌尿器科学会の協力のもと作成した。

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

対象となる効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

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

製造販売業者：小野薬品工業株式会社  
(参考)

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

効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

## 2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、点滴静注 100 mg 及び点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現アリストロ・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-LPD-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、腎細胞癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

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

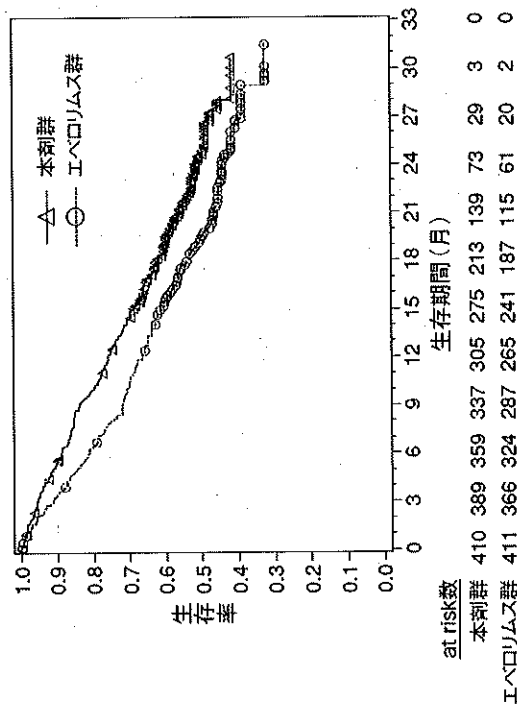


3. 臨床成績

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

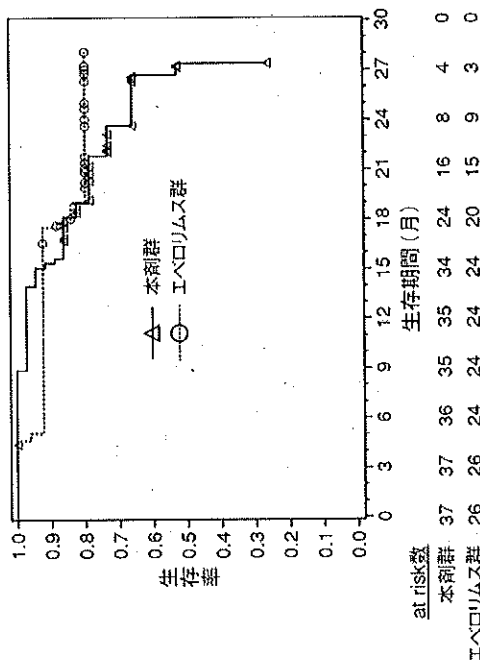
【有効性】

① 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験)  
 血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤 (アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等) を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821 例 (日本人患者 63 例を含む。本剤群 410 例、エベロリムス群 411 例) を対象に、エベロリムスを対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (以下、「OS」) (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命を示した (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)。



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)



②国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験)

化学療法未治療<sup>1)</sup>の進行性又は転移性の説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<sup>2)</sup>の Intermediate 及び Poor リスクの患者 (本剤+イピリムマブ群 425 例、スニチニブ群 422 例) における OS (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤+イピリムマブ群で NE [28.16~NE] カ月、スニチニブ群で 25.95 [22.08~NE] カ月であり、本剤+イピリムマブ群はスニチニブ群に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.63 [99.8%信頼区間: 0.44~0.89]、 $p < 0.0001$  [個別 log-rank 検定]、2017 年 8 月 7 日データカットオフ)。

<sup>1)</sup>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 カ月以上経過後に再発した場合

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

<sup>3)</sup>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、②Kamamoto 一般状態 80%未満、③ヘモグロビン値が基準値下限未満、④補正後のカルシウム値が 10 mg/dL を超える、⑤好中球数が基準値上限を超える、⑥血小板数が基準値上限を超える

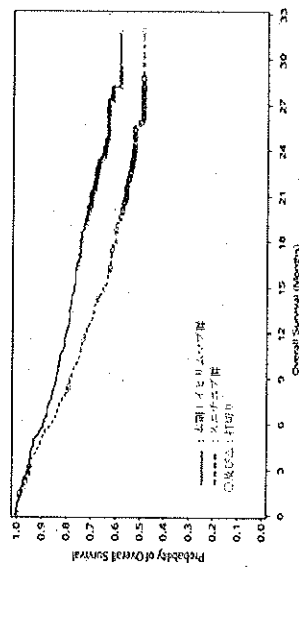


図 3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線  
解析対象集団：Intermediate 及び Poor リスク患者

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)。

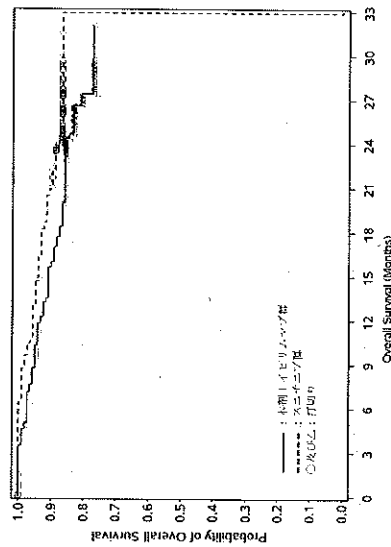


図 4 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線  
解析対象集団：Favorable リスク患者

【安全性】

①国際共同第III相試験 (ONO-4538-03/CA209025試験)

有香事象は本剤群 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香事象は本剤群 319/406 例 (78.6%)、エベロリムス群 349/397 例 (87.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表1 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用

副作用大分類 基本病	本剤群 406 例 (MedDRAJ 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)
血球およびリンパ系障害	32 (7.9)	7 (1.7)	94 (23.7)	31 (7.8)
貧血	24 (5.9)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
白血球減少	24 (5.9)	1 (0.2)	21 (5.3)	0
中性球減少	50 (12.3)	5 (1.2)	84 (21.2)	5 (1.3)
血小板減少	57 (14.0)	1 (0.2)	66 (16.6)	3 (0.8)
口内炎	8 (2.0)	0	117 (29.5)	17 (4.3)
嘔吐	24 (5.9)	0	56 (14.1)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (4.4)	1 (0.2)	33 (8.3)	7 (1.8)
無力症	134 (33.0)	10 (2.5)	134 (33.8)	11 (2.8)
疲労	11 (2.7)	0	75 (18.9)	12 (3.0)
起臥の炎症	17 (4.2)	0	56 (14.1)	2 (0.5)
末梢性浮腫	34 (8.4)	0	37 (9.3)	0
腫痛	1 (0.2)	0	24 (6.0)	1 (0.3)
血中コレステロール増加	27 (6.7)	1 (0.2)	33 (8.3)	0
血中クレアチニン増加	19 (4.7)	1 (0.2)	29 (7.3)	1 (0.3)
体重減少	2 (0.5)	0	29 (7.3)	0
代謝および栄養障害	5 (1.2)	0	46 (11.6)	15 (3.8)
高血糖	5 (1.2)	0	64 (16.1)	20 (5.0)
高トリグリセリド血症	48 (11.8)	2 (0.5)	82 (20.7)	4 (1.0)
低カルシウム血症	27 (6.7)	1 (0.2)	14 (3.5)	0
低リン酸血症	23 (5.7)	0	5 (1.3)	0
神経系障害	11 (2.7)	0	51 (12.8)	1 (0.3)
吐き気	24 (5.9)	0	19 (4.8)	0
悪寒	36 (8.9)	0	77 (19.4)	0
発熱	30 (7.4)	3 (0.7)	51 (12.8)	2 (0.5)
鼻出血	3 (0.7)	0	41 (10.3)	0
肺炎	16 (3.9)	6 (1.5)	58 (14.6)	11 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	12 (3.0)	0	20 (5.0)	0
皮膚紅斑	26 (6.4)	0	33 (8.3)	0
皮膚乾燥	4 (1.0)	0	22 (5.5)	0
手足・足趾赤知覚不全症候群	57 (14.0)	0	39 (9.8)	0
七ヶ痒症	41 (10.1)	2 (0.5)	79 (19.9)	3 (0.8)
発疹				

なお、間質性肺炎 19 例 (4.7%)、筋炎 1 例 (0.2%)、横紋筋融解症/ミオパチー 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%)、甲狀腺機能障害 34 例 (8.4%)、神経障害 55 例 (13.5%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 28 例 (6.9%)、副腎機能障害 6 例 (1.5%)、infusion reaction 21 例 (5.2%)、重度の皮膚障害 4 例 (1.0%)、下垂体機能障害 2 例 (0.5%)、肺炎 1 例 (0.2%) 及びぶどう膜炎 1 例 (0.2%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎及び静脈血栓症は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

②国際共同第III相試験 (ONO-4538-16/CA209214試験)

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

表2 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用

副作用大分類 基本病	本剤群 547 例 (MedDRAJ 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	509 (92.1)	250 (45.7)	521 (97.4)	335 (62.6)
血球およびリンパ系障害	47 (8.6)	8 (1.5)	183 (34.2)	73 (13.6)
貧血	34 (6.2)	2 (0.4)	33 (5.9)	24 (4.5)
白血球減少	1 (0.2)	0	30 (5.5)	3 (0.6)
好中球減少	3 (0.5)	1 (0.2)	89 (16.5)	32 (6.0)
血小板減少	2 (0.4)	0	95 (17.5)	25 (4.7)
内分泌障害	160 (29.3)	34 (6.2)	140 (26.2)	1 (0.2)
副腎機能不全	28 (5.1)	11 (2.0)	0	0
甲狀腺機能亢進症	59 (10.8)	2 (0.4)	12 (2.2)	0
甲狀腺機能低下症	85 (15.5)	2 (0.4)	134 (25.0)	1 (0.2)
甲状腺腫	287 (52.5)	41 (7.5)	430 (80.4)	67 (12.5)
拡張	38 (6.9)	2 (0.4)	38 (7.1)	1 (0.2)
上部咽痛	9 (1.6)	0	30 (5.5)	0
便秘	35 (6.4)	0	39 (7.3)	0
下痢	145 (26.5)	21 (3.8)	278 (52.0)	28 (5.2)
口内乾燥	31 (5.7)	0	32 (6.0)	0
消化不良	15 (2.7)	0	96 (17.9)	0
腹痛	3 (0.5)	0	27 (5.0)	0
胃食道逆流性疾患	6 (1.1)	1 (0.2)	55 (10.3)	0
口内炎	109 (19.9)	8 (1.5)	202 (37.8)	6 (1.1)
嘔吐	23 (4.2)	0	149 (27.9)	14 (2.6)
喘息	59 (10.8)	4 (0.7)	110 (20.6)	10 (1.9)
鼻・全身障害および投与部位の状態	314 (57.4)	33 (6.0)	415 (77.6)	75 (14.0)
無力症	72 (13.2)	8 (1.5)	91 (17.0)	12 (2.2)
疲労	202 (36.9)	23 (4.2)	264 (49.3)	49 (9.2)
起臥の炎症	13 (2.4)	0	152 (28.4)	14 (2.6)
末梢性浮腫	25 (4.6)	1 (0.2)	29 (5.4)	0
発熱	79 (14.4)	2 (0.4)	33 (6.2)	1 (0.2)
腫痛	210 (38.4)	11 (2.0)	224 (41.5)	100 (18.7)
アレルギー性鼻炎				
アレルギー性鼻炎	60 (11.0)	27 (4.9)	30 (5.6)	8 (1.5)
アレルギー性鼻炎	71 (13.0)	31 (5.7)	41 (7.7)	17 (3.2)

副作用大分類 基本症 (MedDRAJ ver.20.0)	本剤ナイピリムマブ群		別数 (%)	
	547例	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade
アスパラギン酸アミノトランスアミン	Grade 3-4	Grade 5	Grade 3-4	Grade 5
エラゼ増加	58 (10.6)	19 (3.5)	0	58 (10.6)
血中クレアチニン増加	35 (6.4)	1 (0.2)	0	35 (6.4)
血中尿酸増加	11 (2.0)	0	0	11 (2.0)
リパーゼ増加	90 (16.5)	56 (10.2)	0	146 (26.7)
尿中糖減少	3 (0.5)	1 (0.2)	0	4 (0.7)
血中糖減少	4 (0.7)	1 (0.2)	0	5 (0.9)
白血球減少	18 (3.3)	0	0	18 (3.3)
白血球減少	6 (1.1)	0	0	6 (1.1)
中性球減少	156 (28.5)	48 (8.8)	0	204 (37.3)
血小板減少	28 (5.1)	8 (1.5)	0	36 (6.6)
貧血	75 (13.7)	7 (1.3)	0	82 (15.0)
肝機能障害	149 (27.2)	14 (2.6)	0	163 (29.8)
腎機能障害	76 (13.9)	5 (0.9)	0	81 (14.8)
胆管炎	49 (9.0)	3 (0.5)	0	52 (9.5)
胆石	17 (3.1)	1 (0.2)	0	18 (3.3)
膵炎	136 (24.9)	11 (2.0)	0	147 (26.9)
膵臓癌	31 (5.7)	0	0	31 (5.7)
膵臓腫瘍	53 (9.7)	4 (0.7)	0	57 (10.4)
膵臓癌	107 (19.6)	8 (1.5)	0	115 (21.1)
膵臓癌	45 (8.2)	0	0	45 (8.2)
呼吸困難	31 (5.7)	1 (0.2)	0	32 (5.9)
鼻出血	32 (5.9)	6 (1.1)	0	38 (7.0)
肺出血	208 (37.9)	20 (3.7)	0	228 (41.6)
皮膚病	40 (7.3)	0	0	40 (7.3)
皮膚炎	5 (0.9)	0	0	5 (0.9)
皮膚剥離	154 (28.2)	3 (0.5)	0	157 (28.7)
皮膚紅斑	118 (21.6)	8 (1.5)	0	126 (23.1)
皮膚色素沈着	50 (9.1)	8 (1.5)	0	58 (10.6)
皮膚色変色	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
血腫	37 (6.8)	9 (1.6)	0	46 (8.4)
鼻血	12 (2.2)	4 (0.7)	0	16 (2.9)

なお、本剤ナ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%)、膝炎 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胆汁性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

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

表 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	19.1 (14.7, 21.9)	61.3 (31.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)

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

4. 施設について

化学療法既治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に使用するには、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①～②のすべてを満たす施設において使用すべきである。

① 施設について

①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)(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拠点病院(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"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul>
---

② 院内の医薬品情報管理体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用(間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、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、膵炎、重度の皮膚障害、肺脈血栓症、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。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。
  - ・ 血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法を有する根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（本剤単独投与）
  - ・ 化学療法未治療のIMDCリスク分類がIntermediate又はPoorリスク<sup>(注1)</sup>の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（イビリムマブとの併用投与）
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
  - ・ 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与。
  - ・ 術後補助療法。

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
  - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
  - ・ 間質性肺炎疾患の合併又は既往のある患者
  - ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の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
  - ・ Karnofsky Performance Status 70%未満<sup>(注2)</sup>の患者

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

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

(注2) Karnofsky Performance Status (PS)

Karnofsky Performance Status (PS)	Score	定義
		100
90	軽い臨床症状はあるが、正常活動可能	
80	かなり臨床症状はあるが、正常活動可能	
70	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能	
60	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要	
50	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要	
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きっていない	
20	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要	
10	死期が迫っている	
0	死	

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
  - ・ 間質性肺炎発症があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
  - ・ 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
  - ・ 甲状腺機能障害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、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
  - ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、化学療法既治療患者における単剤投与では投与開始から1年間は8週間ごと、化学療法未治療患者におけるイビリムマブ併用投与では投与開始から1年間は6週間ごと（初回は12週間後）に有効性の評価を行っていることを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～古典的ホジキンリンパ腫～

平成29年4月（平成30年11月改訂）

厚生労働省

## 目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	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

### 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優先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学会及び一般社団法人日本血液学会の協力のもと作成した。

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

ボ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：再発又は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

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

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

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

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

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

【有効性】

① 国内第 II 相試験 (ONO-4538-15 試験)

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) (以下、「ブレンツキシマブ」) 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ツ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)

器管別大分類 基本語 (MedDRA ver.18.1)	本剤投与 17 例	
	全 Grade 17 (100.0)	Grade 3-4 2 (11.8)
全身およびリンパ系障害		Grade 5 0
貧血	1 (5.9)	1 (5.9)
リンパ球減少症	1 (5.9)	1 (5.9)
耳鳴および聴覚障害	1 (5.9)	0
発熱	1 (5.9)	0
内分秘障害		
中枢神経系低下症	3 (17.6)	0
再腫瘍		
腹痛	1 (5.9)	0
便秘	1 (5.9)	0
下痢	1 (5.9)	0
肺炎	1 (5.9)	0

あった。

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

器別大分類 基本語 (MedDRAJ ver.18.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3-4
悪心	1 (5.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	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	1 (5.9)	0
中耳炎	1 (5.9)	0
肺炎	1 (5.9)	0
傷害、中毒および処置各併症	1 (5.9)	0
注入に伴う反応	1 (5.9)	0
臨床検査	1 (5.9)	0
肝機能障害異常	1 (5.9)	0
血小球数減少	1 (5.9)	0
白血球増加	1 (5.9)	0
白血球減少	1 (5.9)	0
代謝および栄養障害	1 (5.9)	0
低ナトリウム血症	1 (5.9)	0
食飲減退	1 (5.9)	0
筋力障害および結合組織障害	1 (5.9)	0
筋痛	1 (5.9)	0
脳炎	1 (5.9)	0
神経障害	2 (11.8)	0
活動性のまい	1 (5.9)	0
頭痛	1 (5.9)	0
不特異性ニューロパチー	1 (5.9)	0
呼吸器、胸膜および眼障害	1 (5.9)	0
間質性肺炎	1 (5.9)	0
上気道の炎症	1 (5.9)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (5.9)	0
眼点症	1 (5.9)	0
皮膚腫脹	1 (5.9)	0
舌扁桃炎	1 (5.9)	0
そう痒症	5 (29.4)	0
発疹	4 (23.5)	0

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

② 海外第II相試験 (CA2020205 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

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%)、膵炎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・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2例 (0.8%)及びびどう膜炎2例 (0.8%)が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、副腎障害及び下垂体機能障害は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

**【用法・用量】**

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

表3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 105)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (23.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)

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

**4. 施設について**

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

**① 施設について**

- ①-1 下記の(1)~(5)のいずれかに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有する医師(下表のいずれかに該当する医師)が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

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

**② 院内の医薬品情報管理体制について**

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺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・尿管管間質性腎炎を含む）、副腎障害、肺炎、重度の皮膚障害、静脈血栓症、心臓障害（心臓反応、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（心臓反応・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

【有効性に関する事項】

① 自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブに抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において本剤の有効性が示されている。

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

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

【安全性に関する事項】

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

- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

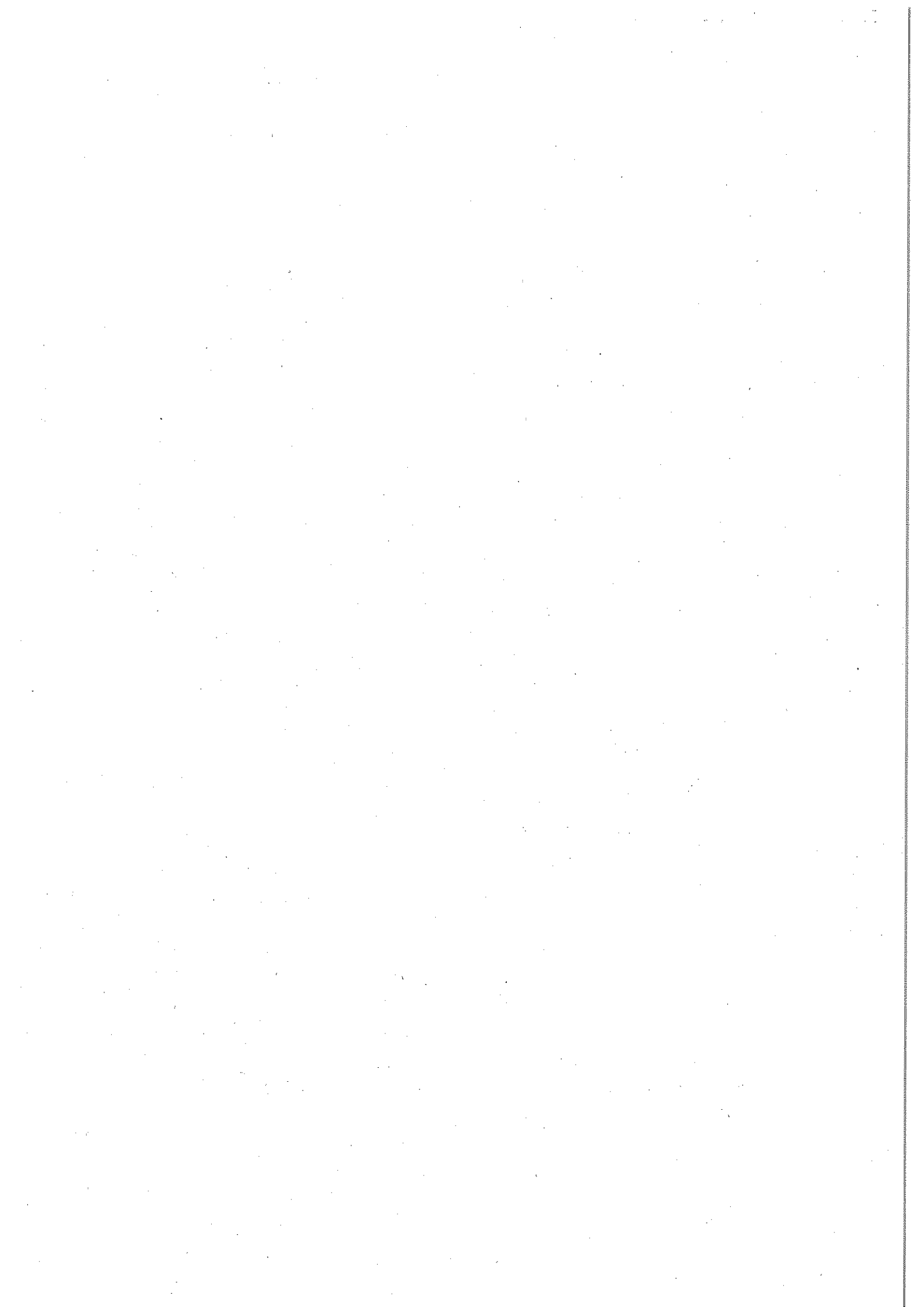
② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- ・ 間質性肺炎疾患の合併又は既往のある患者
- ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺炎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

(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%以上はベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項
- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
  - ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
  - ③ 主な副作用のマネジメントについて
    - ・ 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
    - ・ 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
    - ・ 甲状腺機能障害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、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
    - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
    - ・ 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
  - ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 6 カ月以内は 8 週間ごとに、それ以降は、投与開始から 1 年間までは 12 週間ごとに有効性の評価を行っ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 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：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～胃癌～

平成 29 年 9 月（平成 30 年 11 月改訂）

厚生労働省

## 1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医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：オプゾギー点滴静注 20 mg、オプゾギー点滴静注 100 mg、オプゾギー点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))  
対象となる効果又は効果：がん化学療法後に増悪した治療不能な進行・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

オプゾギー点滴静注 20 mg、点滴静注 100 mg、点滴静注 240 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 (現アリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

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

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

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との適切な処置を行う必要がある。



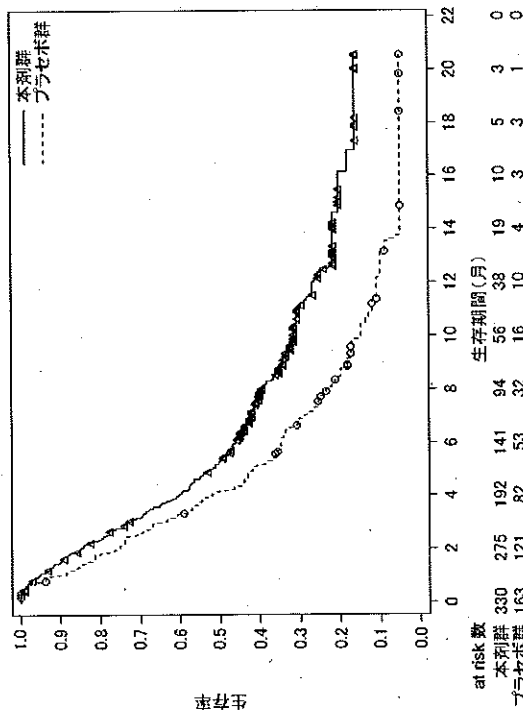
3. 臨床成績

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

【有効性】

国際共同第III相試験 (ONO-4538-12試験)

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌)患者493例(日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例)を対象に、プラセボを対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間(中央値 [95%信頼区間])は、本剤群で5.26 [4.60~6.37] カ月、プラセボ群で4.14 [3.42~4.86] カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.63 [95%信頼区間: 0.51~0.78]、 $p < 0.0001$  [層別log-rank検定])。



【安全性】

① 国内第III相試験 (ONO-4538-12 試験)

有奇事象は本剤群 300/330 例 (90.9%)、プラセボ群 135/161 例 (83.9%) に認められ、治療薬との因果関係が否定できない有奇事象は本剤群 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  
例数 (%)

器管別大分類	本剤群		プラセボ群	
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
基本症 (MedDRA ver.19.0)	330 例	161 例		
全身作用	141 (42.7)	34 (10.3)	4 (1.2)	43 (26.7)
胃腸障害	23 (7.0)	2 (0.6)	0	3 (1.9)
下痢	18 (5.5)	2 (0.6)	0	9 (5.6)
一般：全身障害および投与部位の状態	30 (9.1)	0	0	9 (5.6)
疲労	19 (5.8)	0	0	5 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0
発疹	0	0	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 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、肺炎・髄膜炎、膝炎及びびろう膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤3 mg/kg (体重) 又は240 mgを2週間間隔で投与した際の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、複数の適症におけるデータに基づき、本剤3 mg/kg(本量)又は240 mgを2週間間隔で投与した際の薬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 <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (23.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)

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

4. 施設について

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的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察現した際に対応することが必要のため、以下の①~③のすべてを満たす施設において使用すべきである。

① 施設について

①-1 下記の(1)~(5)のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)(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 胃癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師(下表のいずれかに該当する医師)が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に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。</li> <li>• 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に、消化器腫のがん薬物療法を含む5年以上の消化器外科学の修練を行っていること。</li> <li>• 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、消化器腫のがん薬物療法を含む消化器病等の臨床研修を行っていること。</li> </ul>
---

② 院内の医薬品情報管理体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺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・尿管管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、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

【有効性に関する事項】

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

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
  - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
  - ・ 間質性肺炎疾患の合併又は既往のある患者
  - ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺炎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<sup>(注1)</sup>の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能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 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に鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
  - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
  - ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から1年間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。

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～悪性胸膜中皮腫～

平成30年8月（平成30年11月改訂）

厚生労働省

## 目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	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

## 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、抗生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で作成した。

対象となる医薬品：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))
対象となる効果又は効果：がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
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

オプジーブ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」) 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-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

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

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

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を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・再発の悪性胸膜中皮腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国内第 II 相試験 (ONO-4538-41 試験)

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

【安全性】

国内第 II 相試験 (ONO-4538-41 試験)

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

表 1 発現率が 5% 以上の副作用 (安全性解析対象集団)

項目	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
	発現患者数 (%)	発現率 (%)	発現患者数 (%)	発現率 (%)	発現患者数 (%)	発現率 (%)
副作用項目 (MedDRA による SOC-PTI 分類)	34					
対象患者数	34					
内分泌障害	2	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
中枢神経系障害	4	(11.8)	2	(5.9)	0	0
下痢	3	(8.8)	1	(2.9)	0	0
口内炎	2	(5.9)	0	0	0	0
悪心	2	(5.9)	0	0	0	0
嘔吐	3	(8.8)	0	0	0	0
一般・急性障害および投与部位の炎症	2	(5.9)	0	0	0	0
発熱	2	(5.9)	0	0	0	0
疲労	4	(11.8)	2	(5.9)	0	0
血球減少	3	(8.8)	1	(2.9)	0	0
リンパ球減少	2	(5.9)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2	(5.9)	1	(2.9)	0	0
全身症状	3	(8.8)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4	(11.8)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2	(5.9)	0	0	0	0
眼障害	2	(5.9)	0	0	0	0
注射部位障害	2	(5.9)	0	0	0	0

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.01 を用いて翻訳された。Grade は CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4 を用いる。

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・重度の下痢 2 例 (5.9%)、1 型糖尿病 1 例 (2.9%) が認められた。また、腎機能障害、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、おどろ腰痛、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、静脈血栓症/肺塞栓症及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

#### 4. 施設について

医薬品リスク管理計画 (RMP) に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要のため、以下の①～③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 悪性胸膜中皮腫の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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、悪性胸膜中皮腫のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。</li> </ul>
---

##### ② 院内の医薬品情報管理体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、安全性・完全性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こと。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、甲狀腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿管管間質性腎炎を含む）、副腎障害、肺炎、重度の反胃嘔吐、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、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

【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らず、本剤の投与対象とならない。
  - ・ 一次治療を受けていない患者
  - ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
  - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
  - ・ 間質性肺炎の合併又は既往のある患者
  - ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺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<sup>(注1)</sup>の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。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、実行可能で、軽作業や寝る時の作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
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	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。



## 6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
  - ・ 間質性肺炎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。
  - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
  - ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、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。

