957
2.10.15

福県医発第1934号（地）
令和２年10月14日

各　医　師　会　長　　殿

福 岡 県 医 師 会
会長　松　田　峻一良
（公　印　省　略）

抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤（オプジーボ点滴静注）及び抗PD-L1抗体抗悪性腫瘍剤（テセントリク点滴静注）に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について

抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤（オプジーボ点滴静注）及び抗PD-L1抗体抗悪性腫瘍剤（テセントリク点滴静注）については、これまでにオプジーボ点滴静注は非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌に対して、また、テセントリク点滴静注は肝細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌に対して使用する際の「最適使用推進ガイドライン」が定められるとともに、保険適用上の留意事項が示されているところです。（令和２年３月11日付け福県医発第3252号等及び令和元年12月14日付け福県医発第2365号等をご参照下さい。）

今般、オプジーボ点滴静注（ニボルマブ）について、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌対する用法及び用量の一部が変更承認され、「イプリムマブ（遺伝子組み換え）」との併用投与が可能となったことからの一部改正に対する「最適使用推進ガイドライン」が策定され、本製剤にかかる留意事項が改正されました。

また、テセントリク点滴静注（アテゾリズマブ）について、添付文書の使用上の注意が改められたこと等に伴い、これまでに定められている「最適使用推進ガイドライン」について改訂がなされておりますので、併せてご連絡申し上げます。

つきましては、貴会におかれましても本件に関してご了知いただきますとともに、貴会会員への周知方よろしくお願い申し上げます。

本件につきましては、日本医師会ホームページのメンバーズルーム中、医療保険の「医薬品の保険上の取扱い等」に掲載が予定されております。

小郡三井医師会より　　医療保険担当理事　肥山淳一郎
会長　島田昇二郎

日 医 発 第 776 号
（地 344）（保 229）

令 和 2 年 10 月 7 日

都道府県医師会長　殿

日 本 医 師 会 長
中　川　俊　男
（公印省略）

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤（オプジーボ点滴静注）及び抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤（テセントリク点滴静注）に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤（オプジーボ点滴静注）及び抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤（テセントリク点滴静注）については、これまでにオプジーボ点滴静注は非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（ＭＳＩ-Ｈｉｇｈ）を有する結腸・直腸癌に対して、また、テセントリク点滴静注は肝細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌に対して使用する際の「最適使用推進ガイドライン」が定められるとともに、保険適用上の留意事項が示されているところです。（令和 2 年 3 月 6 日付け日医発第 1184 号等及び令和元年 12 月 5 日付け日医発第 877 号等をご参照下さい。）

今般、オプジーボ点滴静注（ニボルマブ）について、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌対する用法及び用量の一部が変更承認され、「イプリムマブ（遺伝子組み換え）」との併用投与が可能となったことからの一部改正に対する「最適使用推進ガイドライン」が策定され、本製剤にかかる留意事項が改正されました。

また、テセントリク点滴静注（アテゾリズマブ）について、添付文書の使用上の注意が改められたこと等に伴い、これまでに定められている「最適使用推進ガイドライン」について改訂がなされておりますので、併せてご連絡申し上げます。

つきましては、本件について貴会会員に周知くださるようお願い申し上げます。

本件につきましては、日本医師会ホームページのメンバーズルーム中、医

療保険の「医薬品の保険上の取扱い等」に掲載を予定しております。

（添付資料）

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤及び抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について（令和 2 年 9.25 保医発 0925 第 2 号 厚生労働省保険局医療課長）

［別添］として、下記通知を含む。

・［別添１］
令和 2 年 9.25 薬生薬審発 0925 第 13 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
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、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（ＭＳＩ-Ｈｉｇｈ）を有する結腸・直腸癌及び食道癌）の一部改正について

・［別添２］
令和 2 年 9.25 薬生薬審 0925 第 17 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（肝細胞癌）の作成及びアテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌）の一部改正について

保医発 0925 第１号
令和２年９月 25 日

地方厚生（支）局医療課長
都道府県民生主管部（局）
　国民健康保険主管課（部）長
都道府県後期高齢者医療主管部（局）
　後期高齢者医療主管課（部）長
殿

厚生労働省保険局医療課長
（　公　印　省　略　）

医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の
一部改正について

標記について、令和２年９月 25 日付けで医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第９項の規定に基づき、効能・効果等の一部変更承認がなされたことに伴い、これらの医薬品に係る留意事項を下記のとおり改正するので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いいたします。

記

１　「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（令和元年９月３日付け保医発 0903 第１号）の記の４の（６）を次のように改める。

（６）　ユルトミリス点滴静注 300mg

①　発作性夜間ヘモグロビン尿症

本製剤の効能又は効果に関連する使用上の注意において「本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。」とされているので、発作性夜間ヘモグロビン尿症の確定診断が行われた場合にのみ投与すること。

②　非典型溶血性尿毒症症候群

本製剤の効能又は効果に関連する使用上の注意において「補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群の患者に使用すること。」とされているので、補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群以外の患者に投与しないこと。

2　「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等の一部改正等について」（平成 29 年 11 月 30 日付け保医発 1130 第３号）の記の３の④中「強直性脊椎炎」を「強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」に改める。

3　「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（令和２年５月 19 日付け保医発 0519 第３号）の記の４の（９）を次のように改める。

（９）　エンハーツ点滴静注用 100mg

①　化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「トラスツズマブ（遺伝子組換え）、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。」と記載されているので、トラスツズマブ（遺伝子組換え）、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）の治療歴を有する患者に投与することとし、その旨を診療報酬明細書に記載すること。

②　がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。」及び「本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。」と記載されているので、一次治療及び二次治療の治療歴を有し、かつ、トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴を有する患者に投与することとし、一次治療及び二次治療で実施した化学療法を診療報酬明細書に記載すること。

（参考：新旧対照表）

◎「使用薬剤の薬価（薬価基準）等の一部改正について」（令和元年９月３日付け保医発 0903 第１号）の記の４の（６）

改　正　後	現　　行
４　薬価基準の一部改正に伴う留意事項について （６）　ユルトミリス点滴静注 300mg ①　発作性夜間ヘモグロビン尿症 本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。」とされているので、発作性夜間ヘモグロビン尿症の確定診断が行われた場合にのみ投与すること。 ②　非典型溶血性尿毒症症候群 本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群の患者に使用すること。」とされているので、補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群以外の患者に投与しないこと。	４　薬価基準の一部改正に伴う留意事項について （６）　ユルトミリス点滴静注 300mg 本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。」とされているので、発作性夜間ヘモグロビン尿症の確定診断が行われた場合にのみ投与すること。

◎「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等の一部改正等について」（平成 29 年 11 月 30 日付け保医発 1130 第３号）の記の３の④

改　正　後	現　　行
３　掲示事項等告示及び特掲診療料の施設基準等の一部改正に伴う留意事項について トルツ皮下注 80mg オートインジェクター、同皮下注 80mg シリンジ ④　強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 本製剤の用法・用量に関連する使用上の注意に「20 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。	３　掲示事項等告示及び特掲診療料の施設基準等の一部改正に伴う留意事項について トルツ皮下注 80mg オートインジェクター、同皮下注 80mg シリンジ ④　強直性脊椎炎 本製剤の用法・用量に関連する使用上の注意に「20 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

◎「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（令和２年５月 19 日付け保医発 0519 第３号）の記の４の（９）

改　正　後	現　　行
４　薬価基準の一部改正に伴う留意事項について （９）　エンハーツ点滴静注用 100mg ①　化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「トラスツズマブ（遺伝子組換え）、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。」と記載されているので、トラスツズマブ（遺伝子組換え）、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）の治療歴を有する患者に投与することとし、その旨を診療報酬明細書に記載すること。 ②　がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。」及び「本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。」と記載されているので、一次治療及び二次治療の治療歴を有し、かつ、トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴を有する患者に投与することとし、一次治療及び二次治療で実施した化学療法を診療報酬明細書に記載すること。	４　薬価基準の一部改正に伴う留意事項について （９）　エンハーツ点滴静注用 100mg 本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「トラスツズマブ（遺伝子組換え）、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。」と記載されているので、トラスツズマブ（遺伝子組換え）、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）の治療歴を有する患者に投与することとし、その旨を診療報酬明細書に記載すること。

保医発 0925 第２号
令和２年９月 25 日

地方厚生（支）局医療課長
都道府県民生主管部（局）
　国民健康保険主管課（部）長
都道府県後期高齢者医療主管部（局）
　後期高齢者医療主管課（部）長
殿

厚生労働省保険局医療課長
（　公　印　省　略　）

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤及び抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤である「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg 及び同 240mg）」及び抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤である「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：テセントリク点滴静注 1200mg）」については、それぞれ「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成 29 年２月 14 日付け保医発 0214 第４号。以下「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知」という。）及び「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成 30 年４月 17 日付け保医発 0417 第４号。以下「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知」という。）において、保険適用上の取扱いに係る留意事項を通知しているところです。

今般、「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（ＭＳＩ－Ｈｉｇｈ）を有する結腸・直腸癌及び食道癌）の一部改正について」（別添１：令和２年９月 25 日付け薬生薬審発 0925 第 13 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）及び「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（肝細胞癌）の作成及びアテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌）の一部改正について」（別添２：令和２年９月 25 日付け薬生薬審発 0925 第 17 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）のとおり、最適使用推進ガイドラインが策定等されたことに伴い、本製剤

に係る留意事項を下記のとおり改正するので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

１　オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg 及び同 240mg

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知の記の１の（９）に４）を加える。

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

４）本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨（「併用投与ア」と記載）

ア　イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与

２　テセントリク点滴静注 1200mg

抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知に次のように加える。

（５）切除不能な肝細胞癌

本製剤を切除不能な肝細胞癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

①　次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）

ア　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）

イ　特定機能病院

ウ　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）

エ　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

オ　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

②　次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）

ア　医師免許取得後２年の初期研修を修了した後に５年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、２年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。

イ　医師免許取得後２年の初期研修を修了した後に４年以上の臨床経験を有して

いること。うち、３年以上は、肝細胞癌のがん薬物療法を含む肝臓病学の臨床研修を行っていること。

③　本製剤投与時における Child-Pugh 分類

（参考：新旧対照表）

◎「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成 29 年２月 14 日付け保医発 0214 第４号）の記の１の（９）

改　正　後	現　　行
１　オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg 及び同 240mg （１）～（８）　（略） （９）がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 本製剤をがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。 １）～３）　（略） ４）本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨（「併用投与ア」と記載） ア　イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与 （10）　（略）	１　オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg 及び同 240mg （１）～（８）　（略） （９）がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 本製剤をがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。 １）～３）　（略） （新設） （10）　（略）

◎「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成 30 年４月 17 日付け保医発 0417 第４号）

改　正　後	現　　行
（１）～（４）　（略） （５）切除不能な肝細胞癌 本製剤を切除不能な肝細胞癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。 ①　次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載） ア　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） イ　特定機能病院 ウ　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） エ　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 オ　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 ②　次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載） ア　医師免許取得後２年の初期研修を修了した後に５年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、２年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 イ　医師免許取得後２年の初期研修を修了した後に４年以上の	（１）～（４）　（略） （新設）

臨床経験を有していること。うち、３年以上は、肝細胞癌のがん薬物療法を含む肝臓病学の臨床研修を行っていること。 ③　本製剤投与時における Child-Pugh 分類	

［別添１］

薬生薬審発 0925 第 13 号
令 和 ２ 年 ９ 月 25 日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

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

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

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

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

別紙

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

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

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

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

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

悪性黒色腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

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

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

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

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

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

8ページ	して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤３mg/kg（体重）または240 mg を２週間間隔、若しくは本剤480 mg を４週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。 表３　本剤の薬物動態パラメータ （表　略）		
9ページ	① 施設について ①-１　下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。 （１）厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） （２）特定機能病院 （３）都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） （４）外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算１又は外来化学療法加算２の施設基準に係	8ページ	① 施設について ①-１　下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。 （１）厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）~~（令和元年７月１日時点：436施設）~~ （２）特定機能病院~~（平成31年４月１日時点：86施設）~~ （３）都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） （４）外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算

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

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

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

	ど） （２）特定機能病院 （３）都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） （４）外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算１又は外来化学療法加算２の施設基準に係る届出を行っている施設 （５）抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設		ど）~~（令和元年７月１日時点：436 施設）~~ （２）特定機能病院~~（平成 31 年４月１日時点：86 施設）~~ （３）都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） （４）外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算１又は外来化学療法加算２の施設基準に係る届出を行っている施設~~（平成 30 年７月１日時点：2516 施設）~~ （５）抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設~~（平成 30 年７月１日時点：1297 施設）~~
14 ページ	③-３　副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、瘻孔等）に対して、当	13 ページ	③-３　副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害~~（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）~~、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、

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

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

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

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

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

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

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

	ど） （２）特定機能病院 （３）都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） （４）外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算１又は外来化学療法加算２の施設基準に係る届出を行っている施設 （５）抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設		ど）~~（令和元年７月１日時点：436 施設）~~ （２）特定機能病院~~（平成 31 年４月１日時点：86 施設）~~ （３）都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） （４）外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算１又は外来化学療法加算２の施設基準に係る届出を行っている施設~~（平成 30 年７月１日時点：2516 施設）~~ （５）抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設~~（平成 30 年７月１日時点：1297 施設）~~
９ページ	③-３　副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、腫瘍出血、瘻孔等）に対して、当	８ページ	③-３　副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害~~（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）~~、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、

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

悪性胸膜中皮腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

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

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

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

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

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

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

	mg を２週間間隔又は１回 480 mg を４週間間隔で点滴静注する。 （略） （参考） MSI-High を有する結腸・直腸癌に関するヤーボイ点滴静注液 50 mg（一般名：イピリムマブ（遺伝子組換え））の効能又は効果、用法及び用量 効能又は効果：がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 用法及び用量：ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として１回１ mg/kg（体重）を３週間間隔で４回点滴静注する。		
４ページ	３．臨床成績 （略） 【有効性】 海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）(注２) （本剤単独投与） 化学療法歴のある(注３)治癒切除不能な進行・再発の dMMR(注４)又は MSI-High（PCR 法）(注５)を有する結腸・直腸癌患者 74 例を対象に、本剤３ mg/kg を２週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率	４ページ	３．臨床成績 （略） 【有効性】 ~~国際共同~~第Ⅱ相試験（CA209142 試験）(注２) 化学療法歴のある(注３)治癒切除不能な進行・再発の dMMR(注４)又は MSI-High（PCR 法）(注５)を有する結腸・直腸癌患者 74 例を対象に、本剤３ mg/kg を２週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験~~担当~~医師

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

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

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

	検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤３ mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を２週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤３ mg/kg（体重）又は 240 mg を２週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。また、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者のデータを含めた母集団薬物動態モデル、腎細胞癌患者のデータに基づき構築された曝露反応モデルを用いた検討を踏まえ、本剤３ mg/kg（体重）又は 240 mg とイピリムマブ１ mg/kg（体重）を３週間間隔で投与した際の安全性に明確な差異は生じないと推測された。 表５　本剤の薬物動態パラメータ また、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者のデータを含めた母集団薬物動態モデル、腎細胞癌患者のデータに基づき構築された曝露反応モデルを用いた		討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤３ mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を２週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤３ mg/kg（体重）又は 240 mg を２週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。 表~~３~~　本剤の薬物動態パラメータ （表　略）

	検討を踏まえ、本剤３ mg/kg（体重）又は 240 mg とイピリムマブ１ mg/kg（体重）を３週間間隔で投与した際の安全性に明確な差異は生じないと推測された。 （表　略） さらに、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を４週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を４週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度（以下、「$C_{avg,ss}$」という。）は、本剤 240 mg を２週間間隔で投与した際の $C_{avg,ss}$ と類似すると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を４週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度（以下、「$C_{max,ss}$」という。）は、本剤 240 mg を２週間間隔で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を２週間間隔で投与）で本剤を投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤３mg/kg（体重）または 240 mg を２週間間隔、若しくは本剤 480 mg を４週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有		

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

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

	進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 （MSI-High）を有する結腸・直腸癌患者 なお、MSI-High を有することについては、ニボルマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：MSI 検査キット（FALCO））を用いて確認すること。 ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 ・ フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者 ・ 術後補助療法 ・ イピリムマブ（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者		定性 （MSI-High）を有する結腸・直腸癌患者 なお、MSI-High を有することについては、ニボルマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：MSI 検査キット（FALCO））を用いて確認すること。 ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 ・ フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者 ・ 術後補助療法 ・ ~~他~~の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者
13 ページ	④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 24 週間は６週間ごと、それ以降は、12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。	12 ページ	④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 24 週間は６週ごと、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。

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

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

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

参考１

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～非小細胞肺癌～

平成２９年２月（令和２年９月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：	オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
対象となる用法及び用量：	通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
製 造 販 売 業 者：	小野薬品工業株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3．臨床成績

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

【有効性】

〈扁平上皮癌〉

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）

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

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

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

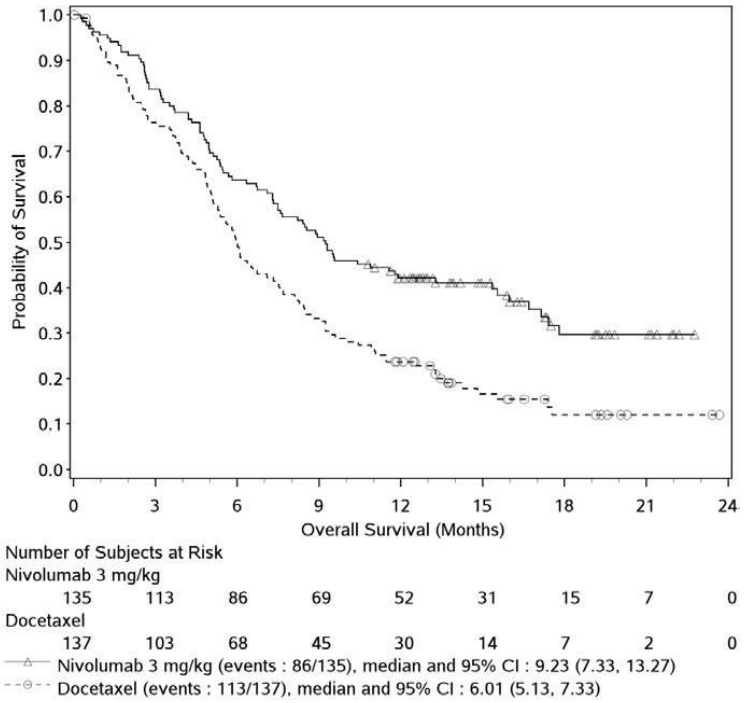


図 1　OS の中間解析の **Kaplan-Meier** 曲線（CA209017 試験）（無作為化された集団）

〈非扁平上皮癌〉

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）

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

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

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

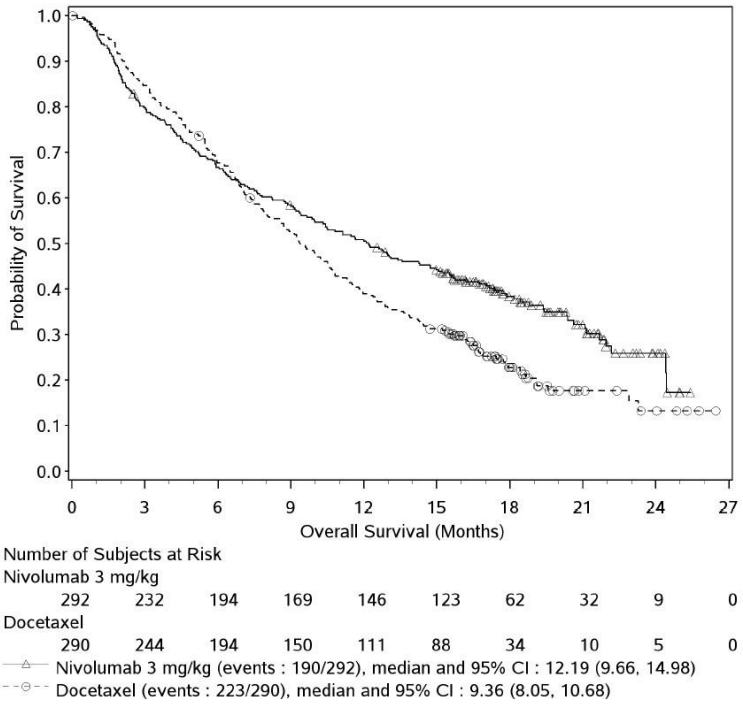


図2　OSの中間解析の**Kaplan-Meier**曲線（CA209057試験）（無作為化された集団）

（PD-L1発現状況別の有効性及び安全性）

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

有効性に関しては、扁平上皮癌では、PD-L1の発現率によらず、ドセタキセル群と比較して本剤群でOSが延長する傾向が認められた。

非扁平上皮癌では、PD-L1発現率が1%未満の場合にドセタキセル群とほぼ同様の結果であった（下図）。

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

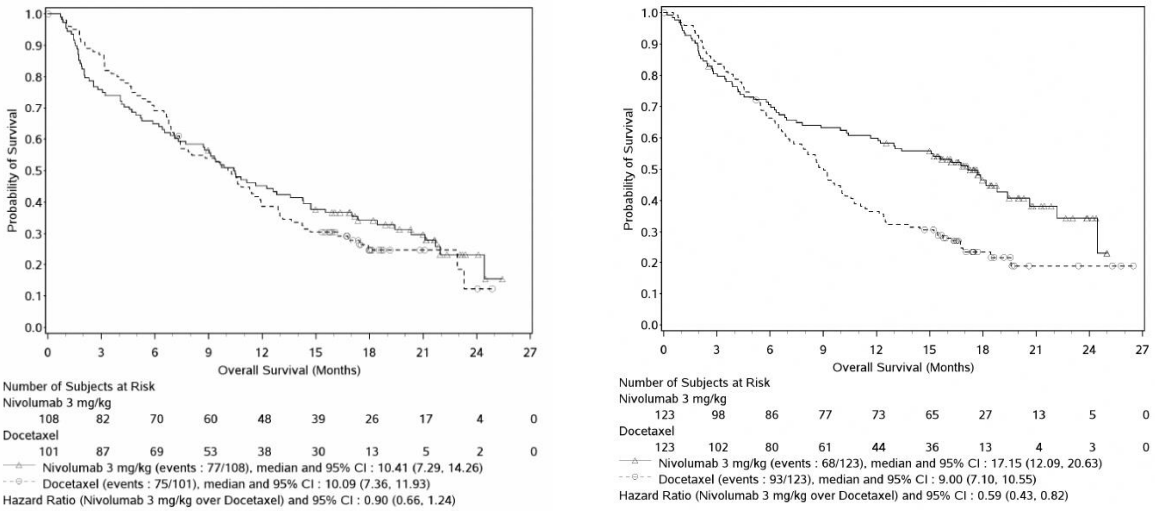


図 3　CA209057 試験の PD-L1 発現率別での OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線
（左図：PD-L1＜1%の患者集団、右図：PD-L1≧1%の患者集団）

【安全性】

〈扁平上皮癌〉

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05試験）

表1　発現率が5%以上の副作用（ONO-4538-05試験）

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

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

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

表 2　発現率が 5%以上の副作用（CA209017 試験）

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

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

〈非扁平上皮癌〉

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）

表3　発現率が5%以上の副作用（ONO-4538-06試験）

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

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.17.0）	例数（%） 76 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
代謝および栄養障害					
低ナトリウム血症	4	(5.3)	2	(2.6)	0
食欲減退	11	(14.5)	1	(1.3)	0
神経系障害					
浮動性めまい	4	(5.3)	1	(1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
間質性肺疾患	4	(5.3)	2	(2.6)	0
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	6	(7.9)	1	(1.3)	0
発疹	11	(14.5)	0		0
斑状丘疹状皮疹	4	(5.3)	0		0

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

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

表 4　発現率が 5%以上の副作用（CA209057 試験）

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

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

【用法・用量】

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

表 5　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{mind14}（μg/mL）	C_{avgd14}（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{min,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）
3 mg/kg Q2W	51.6（35.2, 70.8）	16.6（10.7, 24.5）	24.3（17.1, 33.9）	113（75.0, 171）	62.1（27.1, 107）	77.6（42.1, 127）
240 mg Q2W	72.7（51.1, 103）	23.5（15.2, 34.6）	34.1（25.1, 47.8）	159（102, 254）	87.8（41.5, 158）	109（62.1, 187）
10 mg/kg Q2W	191（147, 219）	61.3（51.2, 79.2）	90.8（79.0, 114）	398（331, 532）	217（184, 313）	278（237, 386）

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

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

表 6　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{mind28}（μg/mL）	C_{avgd28}（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{min,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）
3 mg/kg Q2W	51.6（35.2, 70.8）	27.2（16.5, 40.3）	31.0（21.2, 43.9）	113（75.0, 171）	62.1（27.1, 107）	77.6（42.1, 127）
240 mg Q2W	72.7（51.1, 103）	38.3（23.3, 59.0）	43.7（30.8, 60.9）	159（102, 254）	87.8（41.5, 158）	109（62.1, 187）
480 mg Q4W	145（102, 207）	29.7（15.5, 47.4）	53.0（37.0, 74.8）	216（145, 336）	71.3（27.5, 137）	109（62.1, 187）
10 mg/kg Q2W	193（146, 222）	99.6（86.5, 132）	116（101, 148）	396（329, 525）	214（184, 303）	275（236, 377）

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2 週間間隔、Q4W：4 週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28}：初回投与後 28 日目における最低血清中濃度、C_{avgd28}：初回投与後 28 日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。

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

なお、非扁平上皮癌でEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子陽性患者においては、原則としてEGFRチロキシンキナーゼ阻害剤又はALKチロキシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者。

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

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

③ 肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）において、ECOG Performance Status 0～1 (注1)で 75 歳以上、又は ECOG Performance Status 2 (注 1) の患者では、第 3 世代抗癌剤（ドセタキセル等）の単剤投与が推奨されており、プラチナ製剤の使用推奨度は低い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。

(注1) ECOG の Performance Status（PS）

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

- PD-L1 発現率が 1%未満であることが確認された非扁平上皮癌患者においては、原則、ドセタキセル等の本剤以外の抗悪性腫瘍剤の投与を優先する。(注 2)
- ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」）により PD-L1 発現率を確認した非扁平上皮癌の患者であって、本剤の診断薬 （販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」）による再検査が困難な場合には、以下の文献等を参考に本剤の投与の可否を検討できる。

文献等）

- Andreas H Scheel1 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. Ratcliffe et al. : Poster presented at the American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2016; New Orleans, LA, USA; April 16‐20, 2016

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

(注 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、臨床上問題となる副作用の発現のおそれがある等、医学薬学上不適当と判断された患者（別紙参照）についてはその限りではない。

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

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

④ 主な副作用のマネジメントについて

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

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

（注 2）別紙

禁忌、慎重投与、臨床上問題となる副作用の参考事例

＜ドセタキセルが禁忌となる患者＞
重篤な骨髄抑制のある患者
感染症を合併している患者
発熱を有し感染症の疑われる患者
使用薬剤に過敏症の既往歴のある患者
妊婦又は妊娠している可能性のある患者

＜ドセタキセルが慎重投与となる患者＞
骨髄抑制のある患者
間質性肺炎又は肺線維症のある患者
肝障害のある患者
腎障害のある患者
浮腫のある患者
妊娠する可能性のある患者

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

参考２

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）

～悪性黒色腫～

平成２９年２月（令和２年９月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：	オプジーボ点滴静注 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：	悪性黒色腫
対象となる用法及び用量：	通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
製造販売業者：	小野薬品工業株式会社

（参考）

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

効能又は効果：根治切除不能な悪性黒色腫

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

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

3．臨床成績

悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）

ダカルバジン（以下、「DTIC」という。）による化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）35 例を対象に、本剤 2 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 22.9%（90%信頼区間：13.4～36.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は 12.5%であった。

②国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）24 例を対象に、本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 29.2%（90%信頼区間：16.7～45.9%）であった。なお、事前に設定した閾値は 6.0%であった。

③海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）[1)]

v-raf マウス肉腫ウィルス癌遺伝子産物ホモログ B1（以下、「BRAF」という。） V600 変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）418 例（本剤群 210 例、DTIC 群 208 例）を対象に、DTIC を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」という。）（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群は NE*［NE～NE］カ月、DTIC 群で 10.84［9.33～12.09］カ月であり、本剤は DTIC に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.42［99.79%信頼区間：0.25～0.73］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、2014 年 6 月 24 日データカットオフ）。

*：推定不能（以下、同様）

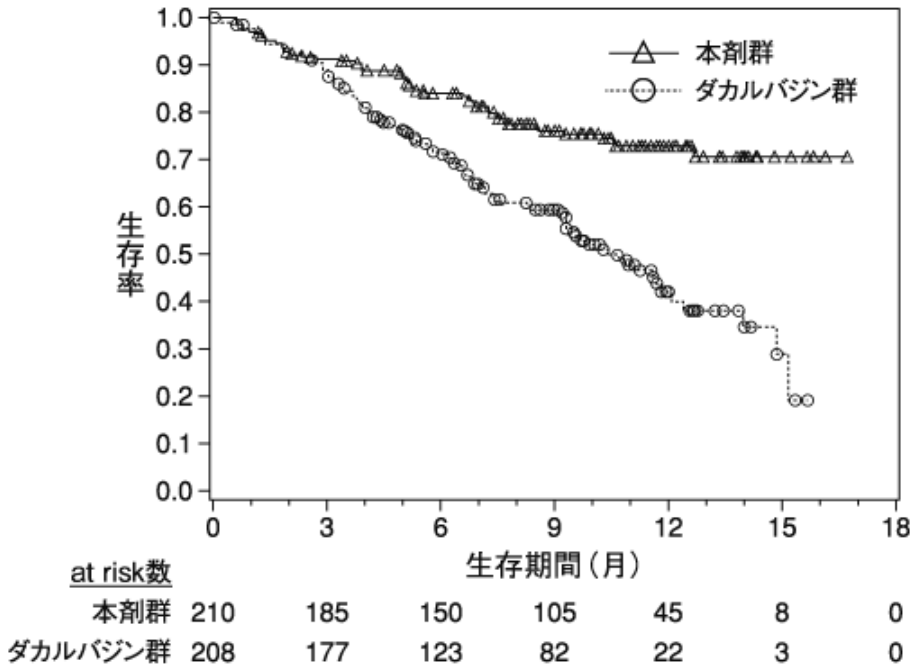


図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209066 試験）

④海外第Ⅲ相試験（CA209037 試験）[2)]

イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「イピリムマブ」という。）又は BRAF 阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）405 例（本剤群 272 例、化学療法（DTIC 又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群 133 例）を対象に、化学療法を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）について本剤が投与された最初の 120 例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で 31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%、2014 年 3 月 10 日データカットオフ）であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である OS（中央値［95%信頼区間］）について 182 例のイベント（死亡）数にて中間解析を行った結果、本剤群で 15.47［12.39～NE］カ月、化学療法群で 13.67［11.50～NE］カ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比 0.93［95%信頼区間：0.68～1.26］、p=0.6299［層別 log-rank 検定］、2014 年 11 月 12 日データカットオフ）。

⑤国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）

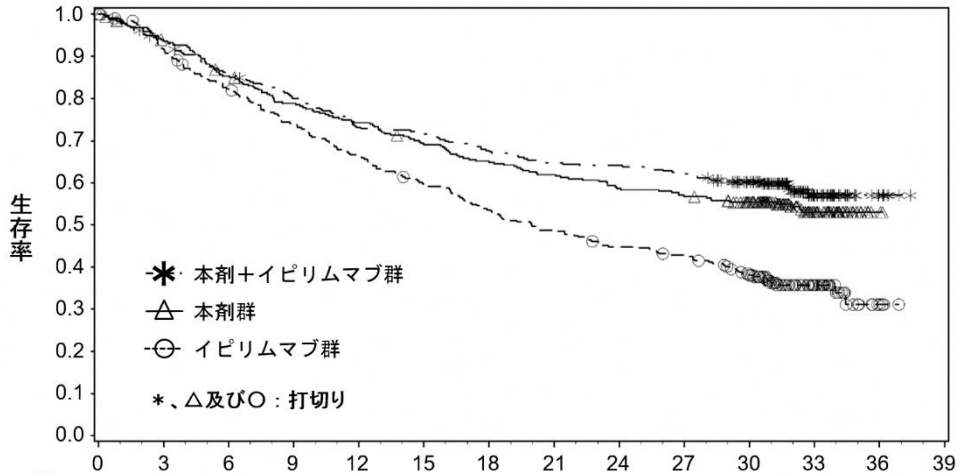
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）30 例を対象に、本剤とイピリムマブを併用（以下、「本剤＋イピリムマブ」という。）*投与した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 33.3%（95%信頼区間：17.3～52.8%）であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8%であった。

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

⑥海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）

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

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



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

図 2　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209067 試験）

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

（PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性）

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

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

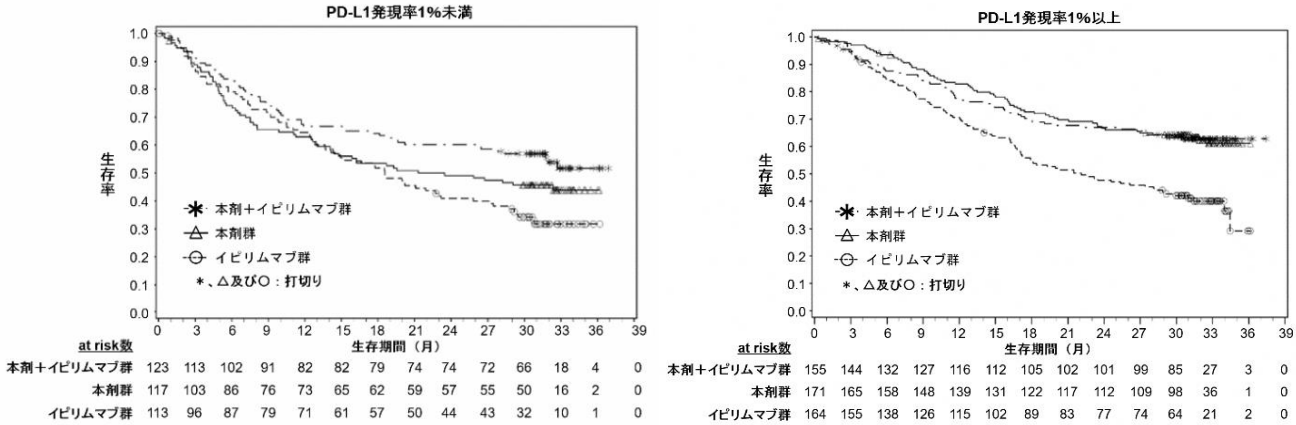


図 3　CA209067 試験の PD-L1 発現率別での OS の Kaplan-Meier 曲線

（左図：PD-L1＜1%の患者集団、右図：PD-L1≧1%の患者集団）

⑦国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験）

完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期*の悪性黒色腫患者 906 例（日本人患者 28 例を含む。本剤群 453 例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群 453 例）を対象に、イピリムマブを対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で NE［NE～NE］カ月、イピリムマブ群で NE［16.56～NE］カ月であり、本剤はイピリムマブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.65［97.56%信頼区間 : 0.51～0.83］、p<0.0001［層別 log-rank 検定]、2017 年 6 月 12 日データカットオフ）。

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

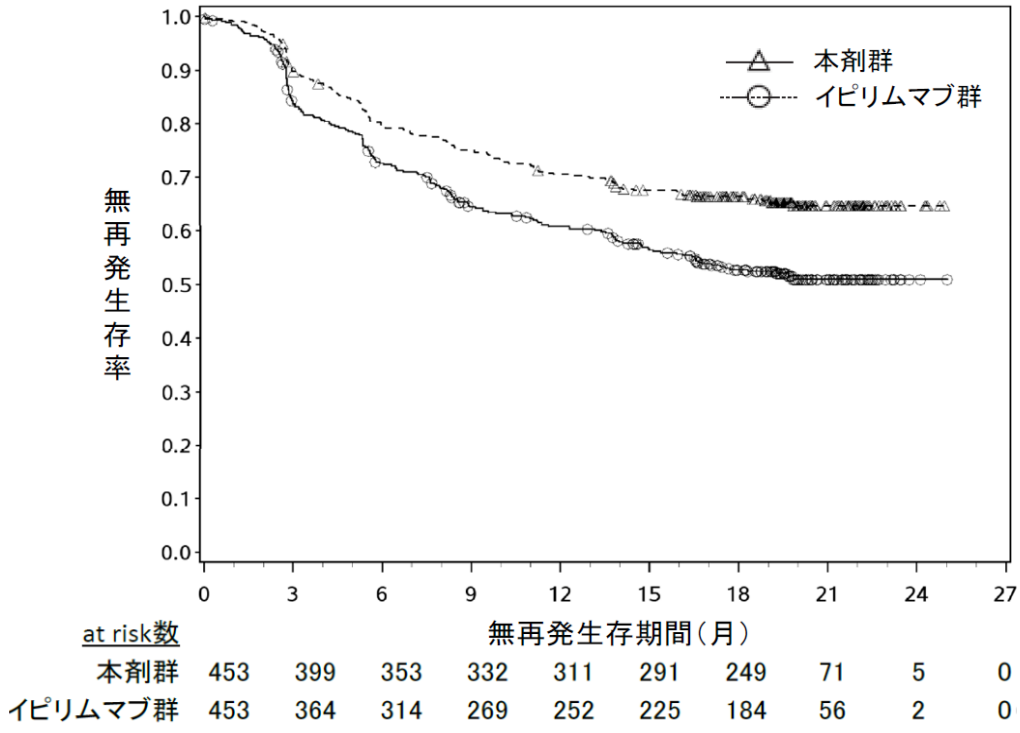


図 4　無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-21/CA209238 試験）

【安全性】

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）

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

表 1　発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-02 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.16.0）	例数（%） 35 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	30（85.7）	9（25.7）	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	5（14.3）	0	0
胃腸障害			
下痢	4（11.4）	1（2.9）	0
悪心	2（5.7）	1（2.9）	0
口内炎	2（5.7）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	5（14.3）	0	0
倦怠感	2（5.7）	0	0
発熱	3（8.6）	0	0
肝胆道系障害			
肝障害	2（5.7）	2（5.7）	0
臨床検査			
ALT 増加	4（11.4）	1（2.9）	0
AST 増加	5（14.3）	2（5.7）	0
血中アルブミン減少	2（5.7）	0	0
血中 CK 増加	5（14.3）	3（8.6）	0
血中クレアチニン増加	2（5.7）	0	0
血中ブドウ糖増加	2（5.7）	0	0
血中 LDH 増加	5（14.3）	1（2.9）	0
血中 TSH 減少	3（8.6）	0	0
血中 TSH 増加	7（20.0）	0	0
CRP 増加	5（14.3）	1（2.9）	0
好酸球数増加	4（11.4）	0	0
γ-GTP 増加	4（11.4）	4（11.4）	0
尿中ブドウ糖陽性	2（5.7）	0	0
ヘモグロビン減少	3（8.6）	1（2.9）	0
リンパ球数減少	5（14.3）	1（2.9）	0
好中球数減少	2（5.7）	1（2.9）	0
酸素飽和度低下	2（5.7）	0	0
血小板数減少	2（5.7）	1（2.9）	0
赤血球数減少	2（5.7）	1（2.9）	0
白血球数減少	6（17.1）	0	0
遊離 T3 増加	2（5.7）	0	0
遊離 T3 減少	8（22.9）	0	0
遊離 T4 減少	6（17.1）	0	0
遊離 T4 増加	2（5.7）	0	0
リウマチ因子増加	3（8.6）	0	0
血中 ALP 増加	5（14.3）	1（2.9）	0
抗甲状腺抗体陽性	3（8.6）	0	0
細胞マーカー増加	2（5.7）	0	0
抗核抗体増加	2（5.7）	0	0
サーファクタントプロテイン増加	4（11.4）	0	0
血中 CK 減少	2（5.7）	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
筋痙縮	2（5.7）	0	0
神経系障害			
味覚障害	2（5.7）	0	0
末梢性ニューロパチー	2（5.7）	0	0

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

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

②国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）

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

表 2　発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-08 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.18.0）	例数（%） 24 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	18（75.0）	2（8.3）	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	6（25.0）	0	0
胃腸障害			
悪心	2（8.3）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
倦怠感	4（16.7）	0	0
臨床検査			
体重減少	2（8.3）	0	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	2（8.3）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
発声障害	2（8.3）	0	0
皮膚および皮下組織障害			
白斑	5（20.8）	0	0
そう痒症	5（20.8）	0	0
斑状丘疹状皮疹	2（8.3）	0	0

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

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

③海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）[1)]

有害事象は本剤群 192/206 例（93.2%）、DTIC 群 194/205 例（94.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 153/206 例（74.3%）、DTIC 群 155/205 例（75.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 3　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（CA209066 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.17.0）	例数（%）					
	本剤群 206 例			DTIC 群 205 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	153（74.3）	24（11.7）	0	155（75.6）	36（17.6）	0
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	0	0	0	23（11.2）	9（4.4）	0
血小板減少症	0	0	0	21（10.2）	10（4.9）	0
胃腸障害						
便秘	22（10.7）	0	0	25（12.2）	0	0
下痢	33（16.0）	2（1.0）	0	32（15.6）	1（0.5）	0
悪心	34（16.5）	0	0	85（41.5）	0	0
嘔吐	13（6.3）	1（0.5）	0	43（21.0）	1（0.5）	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	21（10.2）	0	0	25（12.2）	1（0.5）	0
疲労	41（19.9）	0	0	30（14.6）	2（1.0）	0
発熱	15（7.3）	0	0	10（4.9）	1（0.5）	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	11（5.3）	0	0	19（9.3）	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	12（5.8）	0	0	3（1.5）	0	0
神経系障害						
頭痛	9（4.4）	0	0	14（6.8）	0	0
皮膚および皮下組織障害						
紅斑	13（6.3）	0	0	4（2.0）	0	0
光線過敏性反応	3（1.5）	0	0	11（5.4）	0	0
そう痒症	35（17.0）	1（0.5）	0	11（5.4）	0	0
発疹	31（15.0）	1（0.5）	0	6（2.9）	0	0
尋常性白斑	22（10.7）	0	0	1（0.5）	0	0

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

④海外第Ⅲ相試験（CA209037 試験）[2)]

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

表 4　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（CA209037 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.17.1）	例数（%）					
	本剤群 268 例			化学療法群 102 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	199（74.3）	33（12.3）	0	85（83.3）	35（34.3）	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	18（6.7）	3（1.1）	0	24（23.5）	5（4.9）	0
白血球減少症	1（0.4）	0	0	8（7.8）	2（2.0）	0
好中球減少症	0	0	0	20（19.6）	16（15.7）	0
血小板減少症	1（0.4）	1（0.4）	0	12（11.8）	6（5.9）	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	18（6.7）	0	0	0	0	0
胃腸障害						
便秘	11（4.1）	0	0	15（14.7）	1（1.0）	0
下痢	42（15.7）	1（0.4）	0	16（15.7）	2（2.0）	0
悪心	33（12.3）	0	0	39（38.2）	2（2.0）	0
嘔吐	12（4.5）	1（0.4）	0	21（20.6）	3（2.9）	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	14（5.2）	0	0	7（6.9）	0	0
疲労	82（30.6）	3（1.1）	0	41（40.2）	4（3.9）	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	4（1.5）	1（0.4）	0	9（8.8）	0	0
臨床検査						
ALT 増加	14（5.2）	3（1.1）	0	1（1.0）	0	0
AST 増加	15（5.6）	2（0.7）	0	2（2.0）	0	0
好中球数減少	0	0	0	7（6.9）	3（2.9）	0
血小板数減少	1（0.4）	0	0	8（7.8）	3（2.9）	0
白血球数減少	3（1.1）	0	0	8（7.8）	2（2.0）	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	18（6.7）	0	0	17（16.7）	0	
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	15（5.6）	0	0	13（12.7）	1（1.0）	0
筋肉痛	11（4.1）	0	0	8（7.8）	0	0
神経系障害						
末梢性ニューロパチー	1（0.4）	0	0	10（9.8）	1（1.0）	0
錯感覚	3（1.1）	0	0	10（9.8）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	13（4.9）	0	0	8（7.8）	0	
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	2（0.7）	0	0	28（27.5）	0	0
そう痒症	51（19.0）	0	0	2（2.0）	0	0
発疹	34（12.7）	1（0.4）	0	5（4.9）	0	0
斑状丘疹状皮疹	16（6.0）	0	0	2（2.0）	0	0
尋常性白斑	24（9.0）	0	0	0	0	0

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

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

⑤国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）

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

表 5　発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-17 試験）

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

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

なお、神経障害9例（30.0%）、肝機能障害14例（46.7%）、甲状腺機能障害7例（23.3%）、間質性肺疾患3例（10.0%）、大腸炎・重度の下痢3例（10.0%）、重度の皮膚障害3例（10.0%）、下垂体機能障害2例（6.7%）、ぶどう膜炎1例（3.3%）、横紋筋融解症/ミオパチー2例（6.7%）及び静脈血栓塞栓症1例（3.3%）が認められた。また、腎機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病及び肝炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

⑥海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）

有害事象は本剤＋イピリムマブ群312/313例（99.7%）、本剤群312/313例（99.7%）、イピリムマブ群308/311例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤＋イピリムマブ群300/313例（95.8%）、本剤群270/313例（86.3%）、イピリムマブ群268/311例（86.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 6　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（CA209067 試験）

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

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

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

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に本剤＋イピリムマブ投与を検討した海外第Ⅰ相試験（CA209004 試験）のコホート 8 において、化学療法未治療患者 28 例と化学療法既治療患者 13 例との間で、安全性に明確な差異は認められなかった。

⑦国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験）

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

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

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

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

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

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

【用法・用量】

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

表 8　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} (μg/mL)	C_{mind14} (μg/mL)	C_{avgd14} (μg/mL)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$C_{min,ss}$ (μg/mL)	$C_{avg,ss}$ (μg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

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

表 9　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{mind28}（μg/mL）	C_{avgd28}（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{min,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）
3 mg/kg Q2W	51.6 （35.2, 70.8）	27.2 （16.5, 40.3）	31.0 （21.2, 43.9）	113 （75.0, 171）	62.1 （27.1, 107）	77.6 （42.1, 127）
240 mg Q2W	72.7 （51.1, 103）	38.3 （23.3, 59.0）	43.7 （30.8, 60.9）	159 （102, 254）	87.8 （41.5, 158）	109 （62.1, 187）
480 mg Q4W	145 （102, 207）	29.7 （15.5, 47.4）	53.0 （37.0, 74.8）	216 （145, 336）	71.3 （27.5, 137）	109 （62.1, 187）
10 mg/kg Q2W	193 （146, 222）	99.6 （86.5, 132）	116 （101, 148）	396 （329, 525）	214 （184, 303）	275 （236, 377）

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、Q4W：4週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28}：初回投与後28日目における最低血清中濃度、C_{avgd28}：初回投与後28日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③　副作用の対応について

③−1 副作用発現時の対応体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。

- 化学療法未治療及び既治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者
- 完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期[注1]の悪性黒色腫患者における術後補助療法

なお、BRAF遺伝子変異を有する患者においては、BRAF阻害剤による治療も考慮すること。

② 本剤＋イピリムマブ投与は化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）において、対照とされたイピリムマブ投与に対して有効性が検証されている。ただし、本剤＋イピリムマブ投与と本剤単独投与を比較した探索的な検討においては、PD-L1発現状況によりイピリムマブの上乗せ効果が異なる傾向が示唆される結果が得られている（7p参照）。そのため、根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とイピリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1発現率*を確認することが望ましい。PD-L1発現率が1%以上であることが確認された患者においては、原則、本剤単独投与を優先する。なお、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（CA209004試験）のコホート8において、化学療法未治療患者と化学療法既治療患者との間で本剤＋イピリムマブ投与の有効性に明確な差異は認められていない。

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

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

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- 結核の感染又は既往を有する患者
- ECOG Performance Status 3-4（注2）の患者

（注2） ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とイピリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1 発現率も確認することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤とイピリムマブとの併用の適否を適切に判断した上で投与すること。

④ 主な副作用のマネジメントについて

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

⑤ 根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から 3 カ月以内、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。

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

参考３

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）

～頭頸部癌～

平成２９年３月（令和２年９月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：	オプジーボ点滴静注 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：	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
対象となる用法及び用量：	通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
製造販売業者：	小野薬品工業株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 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、頭頸部癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

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

3．臨床成績

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

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験）

プラチナ製剤を含む化学療法*1終了後から6カ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*2患者361例（日本人患者27例を含む。本剤群240例、対照群121例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ）を対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」という。）（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で7.49［5.49～9.10］カ月、対照群で5.06［4.04～6.05］カ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.70［97.73%信頼区間：0.51～0.96］、p=0.0101［層別log-rank検定］）。

*1：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*2：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

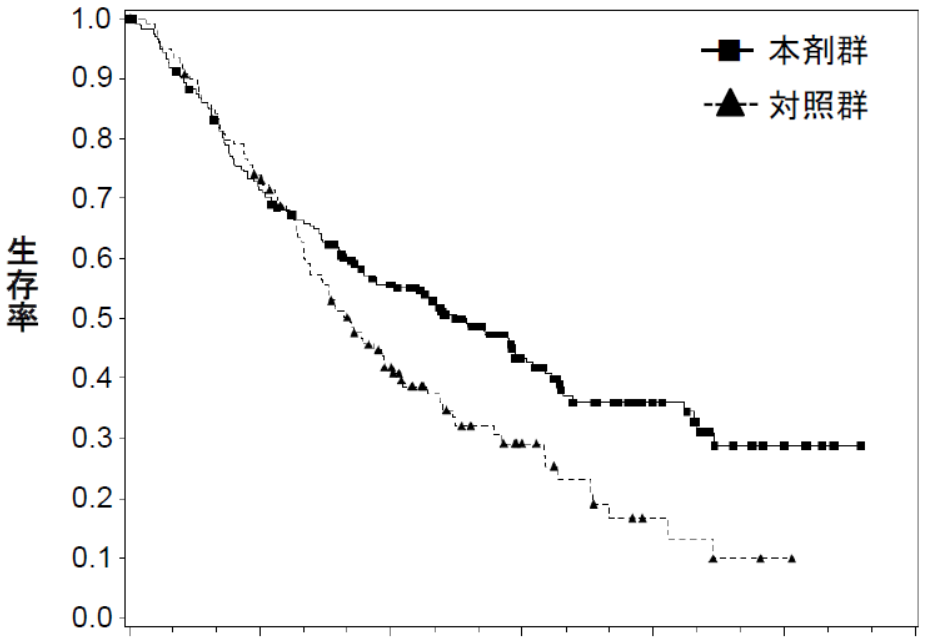


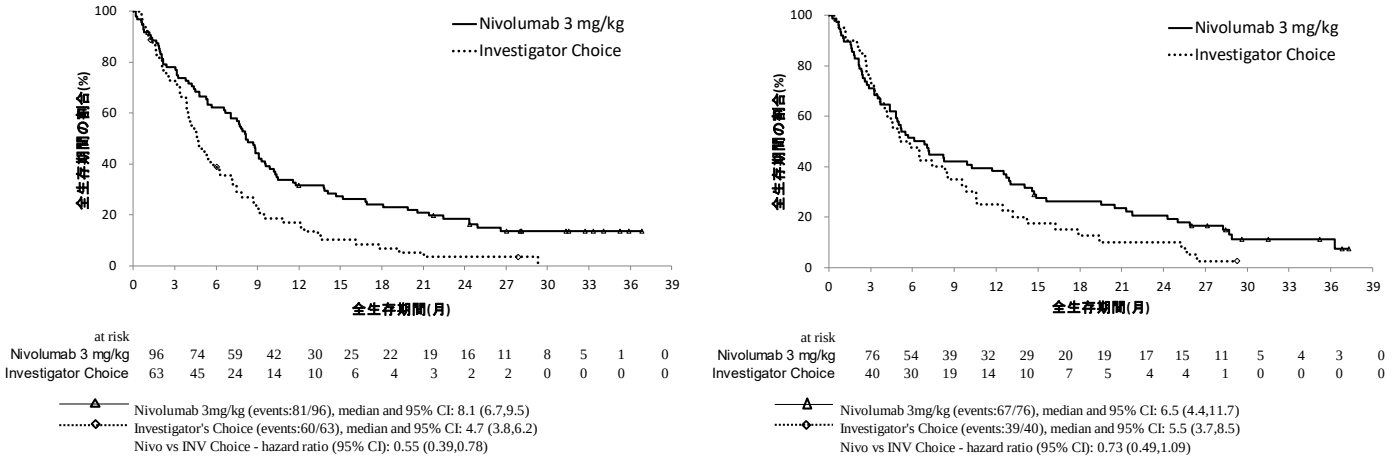
図１　OS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-11/CA209141 試験）

（PD-L1発現状況別の有効性及び安全性）

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

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

なお、PD-L1の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。



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

（左図：PD-L1≧1%の患者集団、右図：PD-L1＜1%の患者集団）

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験）

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

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

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

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

【用法・用量】

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

表 2　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{mind14}（μg/mL）	C_{avgd14}（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{min,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）
3 mg/kg Q2W	51.6 （35.2, 70.8）	16.6 （10.7, 24.5）	24.3 （17.1, 33.9）	113 （75.0, 171）	62.1 （27.1, 107）	77.6 （42.1, 127）
240 mg Q2W	72.7 （51.1, 103）	23.5 （15.2, 34.6）	34.1 （25.1, 47.8）	159 （102, 254）	87.8 （41.5, 158）	109 （62.1, 187）
10 mg/kg Q2W	191 （147, 219）	61.3 （51.2, 79.2）	90.8 （79.0, 114）	398 （331, 532）	217 （184, 313）	278 （237, 386）

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

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

表 3　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{mind28}（μg/mL）	C_{avgd28}（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{min,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）
3 mg/kg Q2W	51.6 （35.2, 70.8）	27.2 （16.5, 40.3）	31.0 （21.2, 43.9）	113 （75.0, 171）	62.1 （27.1, 107）	77.6 （42.1, 127）
240 mg Q2W	72.7 （51.1, 103）	38.3 （23.3, 59.0）	43.7 （30.8, 60.9）	159 （102, 254）	87.8 （41.5, 158）	109 （62.1, 187）
480 mg Q4W	145 （102, 207）	29.7 （15.5, 47.4）	53.0 （37.0, 74.8）	216 （145, 336）	71.3 （27.5, 137）	109 （62.1, 187）
10 mg/kg Q2W	193 （146, 222）	99.6 （86.5, 132）	116 （101, 148）	396 （329, 525）	214 （184, 303）	275 （236, 377）

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、Q4W：4週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28}：初回投与後28日目における最低血清中濃度、C_{avgd28}：初回投与後28日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の耳鼻咽喉科領域の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、がん薬物療法を含む頭頸部悪性腫瘍診療の臨床研修を行っていること。
• 医師免許又は歯科医師免許取得後の初期研修を修了した後に、5 年以上の口腔外科の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、がん薬物療法を含む口腔外科のがん治療の臨床研修を行っていること。 なお、本剤による治療においては副作用等の全身的管理を要するため、患者の治療に当たる歯科医師は上の表のいずれかに示す条件を満たす医師（頭頸部癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師）との緊密な連携のもとに診療すること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① プラチナ製剤を含む化学療法歴のある患者において本剤の有効性が示されている。

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

- プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者
- 術後補助療法
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

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

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

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

(注1) ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

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

④ 主な副作用のマネジメントについて

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

⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から 9 週目、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。

参考４

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（令和２年９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 P13
5. 投与対象となる患者 P15
6. 投与に際して留意すべき事項 P17

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：	オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
対象となる用法及び用量：	通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
製造販売業者：	小野薬品工業株式会社

（参考）

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

効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

2．本剤の特徴、作用機序

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

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 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、腎細胞癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

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

3．臨床成績

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

【有効性】

①国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）

血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821 例（日本人患者 63 例を含む。本剤群 410 例、エベロリムス群 411 例）を対象に、エベロリムスを対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」という。）（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で 25.00［21.75～NE*］カ月、エベロリムス群で 19.55［17.64～23.06］カ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73［98.52%信頼区間：0.57～0.93］、p=0.0018［層別 log-rank 検定］、2015 年 6 月 18 日データカットオフ）。

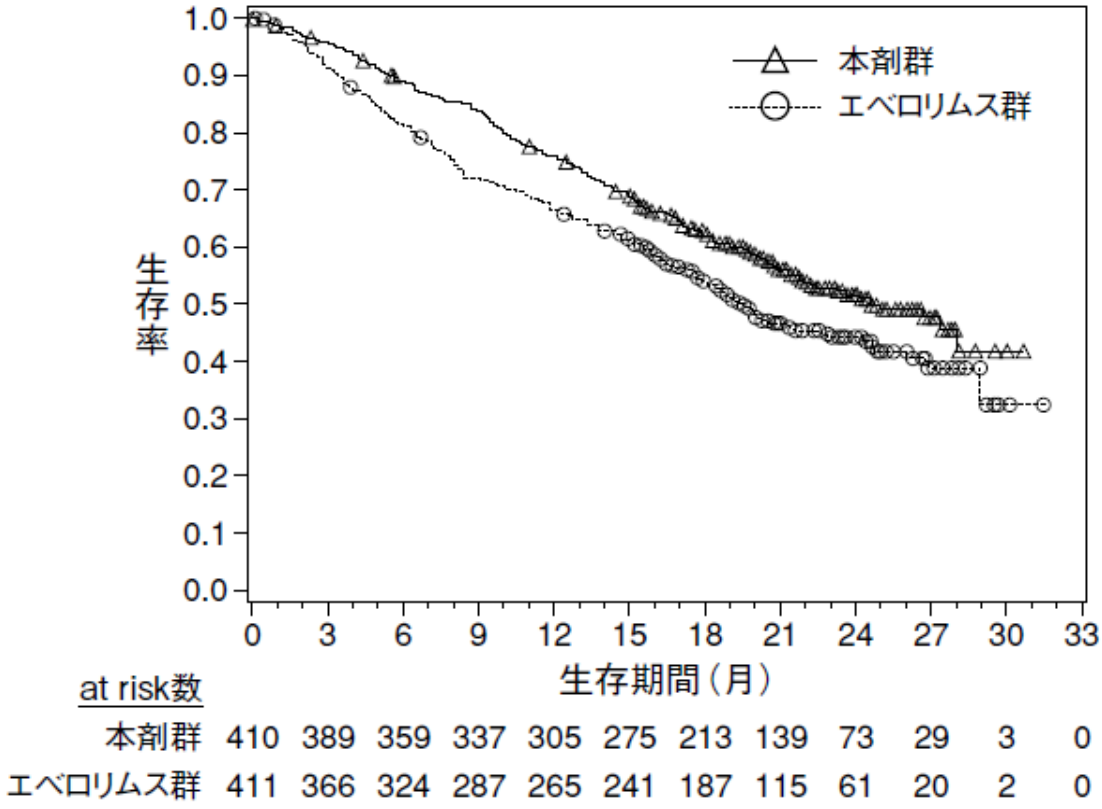


図 1　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-03/CA209025 試験）

また、日本人部分集団 63 例（本剤群 37 例、エベロリムス群 26 例）の OS（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で 27.37［23.62～NE］カ月、エベロリムス群で NE［NE～NE］カ月であった（ハザード比 1.50［95%信頼区間：0.49～4.54］）。

*：推定不能（以下、同様）

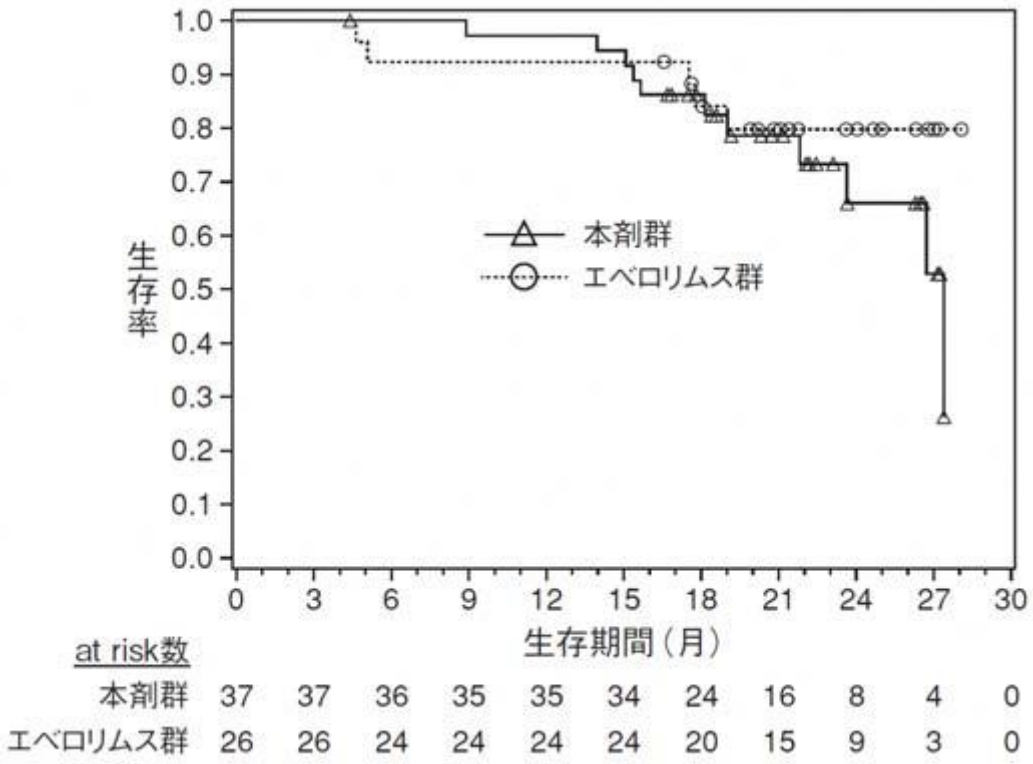


図 2　日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（ONO-4538-03/CA209025 試験）

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）

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

*1：腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない患者。ただし、以下の場合は当該治療歴に含めない。完全切除可能な腎細胞癌に対して 1 種類の術前又は術後補助療法［ただし、血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」という。）又は VEGF 受容体を標的とした薬剤を除く］が施行され、かつ術前又は術後補助療法の最終投与から 6 カ月以上経過後に再発した場合

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

*3：以下の①～⑥のいずれにも該当しない場合には Favorable リスク、1 又は 2 項目を満たす場合には Intermediate リスク、3 項目以上を満たす場合には Poor リスクとされた。

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

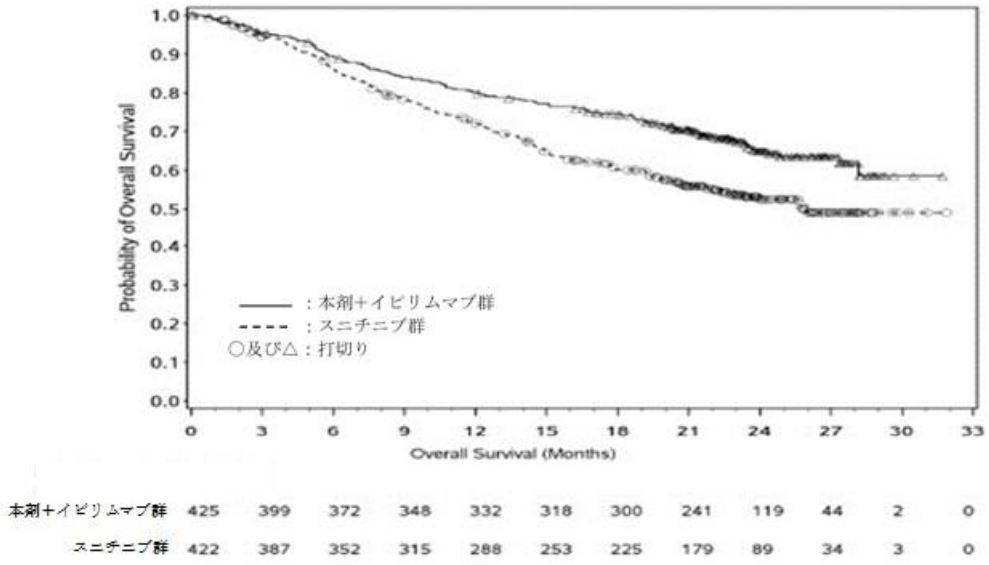


図 3　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-16/CA209214 試験）
解析対象集団：Intermediate 及び Poor リスク患者

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

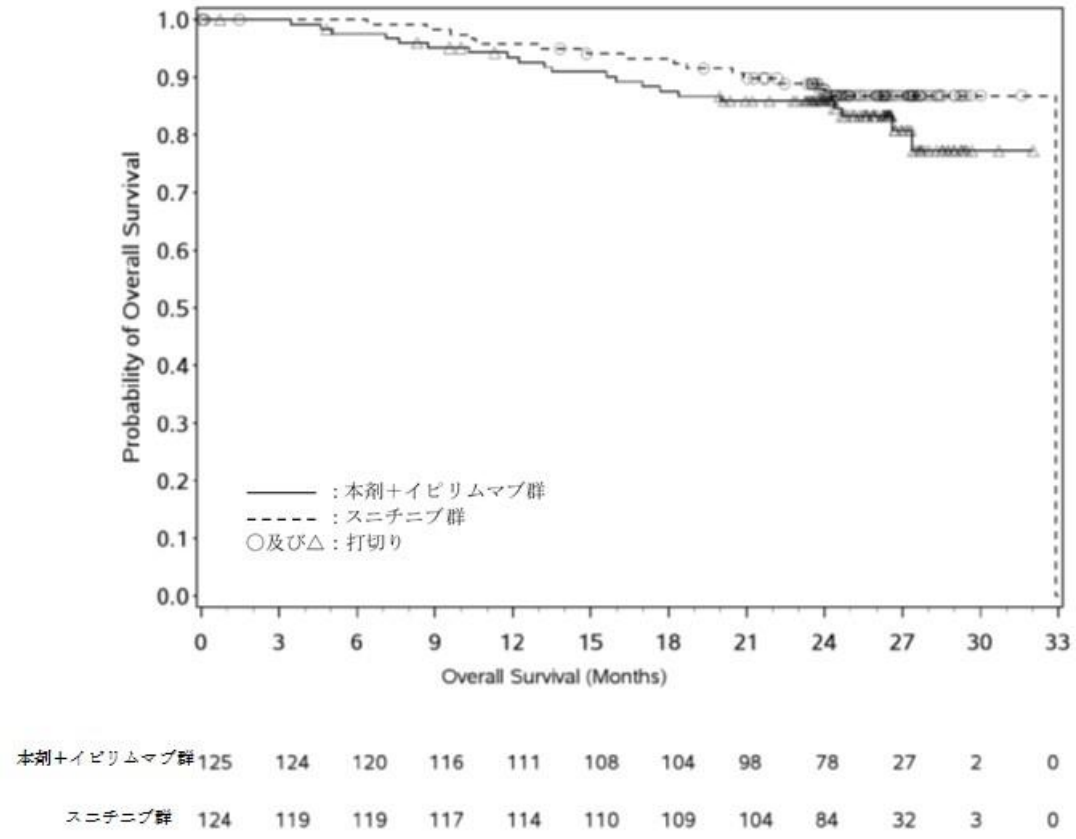


図 4　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-16/CA209214 試験）
解析対象集団：Favorable リスク患者

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）

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

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

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.18.0）	例数（%）					
	本剤群 406 例			エベロリムス群 397 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	319 (78.6)	76 (18.7)	0	349 (87.9)	145 (36.5)	2 (0.5)
血液およびリンパ系障害						
貧血	32 (7.9)	7 (1.7)	0	94 (23.7)	31 (7.8)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	24 (5.9)	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0
胃腸障害						
便秘	24 (5.9)	1 (0.2)	0	21 (5.3)	0	0
下痢	50 (12.3)	5 (1.2)	0	84 (21.2)	5 (1.3)	0
悪心	57 (14.0)	1 (0.2)	0	66 (16.6)	3 (0.8)	0
口内炎	8 (2.0)	0	0	117 (29.5)	17 (4.3)	0
嘔吐	24 (5.9)	0	0	36 (9.1)	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	18 (4.4)	1 (0.2)	0	33 (8.3)	7 (1.8)	0
疲労	134 (33.0)	10 (2.5)	0	134 (33.8)	11 (2.8)	0
粘膜の炎症	11 (2.7)	0	0	75 (18.9)	12 (3.0)	0
末梢性浮腫	17 (4.2)	0	0	56 (14.1)	2 (0.5)	0
発熱	34 (8.4)	0	0	37 (9.3)	2 (0.5)	0
臨床検査						
血中コレステロール増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	24 (6.0)	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	27 (6.7)	1 (0.2)	0	33 (8.3)	0	0
体重減少	19 (4.7)	1 (0.2)	0	29 (7.3)	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	2 (0.5)	0	0	29 (7.3)	0	0
高血糖	9 (2.2)	5 (1.2)	0	46 (11.6)	15 (3.8)	0
高トリグリセリド血症	5 (1.2)	0	0	64 (16.1)	20 (5.0)	0
食欲減退	48 (11.8)	2 (0.5)	0	82 (20.7)	4 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	27 (6.7)	1 (0.2)	0	14 (3.5)	0	0
筋肉痛	23 (5.7)	0	0	5 (1.3)	0	0
神経系障害						
味覚異常	11 (2.7)	0	0	51 (12.8)	0	0
頭痛	24 (5.9)	0	0	19 (4.8)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	36 (8.9)	0	0	77 (19.4)	00	0
呼吸困難	30 (7.4)	3 (0.7)	0	51 (12.8)	2 (0.5)	0
鼻出血	3 (0.7)	0	0	41 (10.3)	0	0
肺臓炎	16 (3.9)	6 (1.5)	0	58 (14.6)	11 (2.8)	0
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡様皮膚炎	12 (3.0)	0	0	20 (5.0)	0	0
皮膚乾燥	26 (6.4)	0	0	33 (8.3)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.0)	0	0	22 (5.5)	0	0
そう痒症	57 (14.0)	0	0	39 (9.8)	0	0
発疹	41 (10.1)	2 (0.5)	0	79 (19.9)	3 (0.8)	0

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

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

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）

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

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

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.20.0）	例数（%）					
	本剤＋イピリムマブ群 547 例			スニチニブ群 535 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	509 (93.1)	250 (45.7)	0	521 (97.4)	335 (62.6)	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害						
貧血	34 (6.2)	2 (0.4)	0	83 (15.5)	24 (4.5)	0
白血球減少症	1 (0.2)	0	0	30 (5.6)	3 (0.6)	0
好中球減少症	3 (0.5)	1 (0.2)	0	69 (12.9)	32 (6.0)	0
血小板減少症	2 (0.4)	0	0	95 (17.8)	25 (4.7)	0
内分泌障害						
副腎機能不全	28 (5.1)	11 (2.0)	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	59 (10.8)	2 (0.4)	0	12 (2.2)	0	0
甲状腺機能低下症	85 (15.5)	2 (0.4)	0	134 (25.0)	1 (0.2)	0
胃腸障害						
腹痛	38 (6.9)	2 (0.4)	0	38 (7.1)	1 (0.2)	0
上腹部痛	9 (1.6)	0	0	30 (5.6)	0	0
便秘	35 (6.4)	0	0	39 (7.3)	0	0
下痢	145 (26.5)	21 (3.8)	0	278 (52.0)	28 (5.2)	0
口内乾燥	31 (5.7)	0	0	32 (6.0)	0	0
消化不良	15 (2.7)	0	0	96 (17.9)	0	0
鼓腸	3 (0.5)	0	0	27 (5.0)	0	0
胃食道逆流性疾患	6 (1.1)	1 (0.2)	0	55 (10.3)	0	0
悪心	109 (19.9)	8 (1.5)	0	202 (37.8)	6 (1.1)	0
口内炎	23 (4.2)	0	0	149 (27.9)	14 (2.6)	0
嘔吐	59 (10.8)	4 (0.7)	0	110 (20.6)	10 (1.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	72 (13.2)	8 (1.5)	0	91 (17.0)	12 (2.2)	0
疲労	202 (36.9)	23 (4.2)	0	264 (49.3)	49 (9.2)	0
粘膜の炎症	13 (2.4)	0	0	152 (28.4)	14 (2.6)	0
末梢性浮腫	25 (4.6)	1 (0.2)	0	29 (5.4)	0	0
発熱	79 (14.4)	2 (0.4)	0	33 (6.2)	1 (0.2)	0
臨床検査						
ALT 増加	60 (11.0)	27 (4.9)	0	50 (9.3)	8 (1.5)	0
アミラーゼ増加	71 (13.0)	31 (5.7)	0	41 (7.7)	17 (3.2)	0
AST 増加	58 (10.6)	19 (3.5)	0	49 (9.2)	7 (1.3)	0
血中クレアチニン増加	35 (6.4)	1 (0.2)	0	35 (6.5)	2 (0.4)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	11 (2.0)	0	0	30 (5.6)	0	0

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

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

【用法・用量】

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

表 3　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{mind14}（μg/mL）	C_{avgd14}（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{min,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）
3 mg/kg Q2W	51.6（35.2, 70.8）	16.6（10.7, 24.5）	24.3（17.1, 33.9）	113（75.0, 171）	62.1（27.1, 107）	77.6（42.1, 127）
240 mg Q2W	72.7（51.1, 103）	23.5（15.2, 34.6）	34.1（25.1, 47.8）	159（102, 254）	87.8（41.5, 158）	109（62.1, 187）
10 mg/kg Q2W	191（147, 219）	61.3（51.2, 79.2）	90.8（79.0, 114）	398（331, 532）	217（184, 313）	278（237, 386）

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

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

表 4　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{mind28}（μg/mL）	C_{avgd28}（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{min,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）
3 mg/kg Q2W	51.6 （35.2, 70.8）	27.2 （16.5, 40.3）	31.0 （21.2, 43.9）	113 （75.0, 171）	62.1 （27.1, 107）	77.6 （42.1, 127）
240 mg Q2W	72.7 （51.1, 103）	38.3 （23.3, 59.0）	43.7 （30.8, 60.9）	159 （102, 254）	87.8 （41.5, 158）	109 （62.1, 187）
480 mg Q4W	145 （102, 207）	29.7 （15.5, 47.4）	53.0 （37.0, 74.8）	216 （145, 336）	71.3 （27.5, 137）	109 （62.1, 187）
10 mg/kg Q2W	193 （146, 222）	99.6 （86.5, 132）	116 （101, 148）	396 （329, 525）	214 （184, 303）	275 （236, 377）

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、Q4W：4週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28}：初回投与後28日目における最低血清中濃度、C_{avgd28}：初回投与後28日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、腎細胞癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。

- 血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（本剤単独投与）
- 化学療法未治療のIMDCリスク分類がIntermediate又はPoorリスク[注1]の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（イピリムマブとの併用投与）

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

- 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与。
- 術後補助療法。

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

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

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- 結核の感染又は既往を有する患者
- Karnofsky Performance Status 70%未満〔注2〕の患者

〔注2〕 Karnofsky Performance Status（PS）

	Score	定義
正常の活動が可能。特別な看護が必要ない。	100	正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。
	90	軽い臨床症状はあるが、正常活動可能
	80	かなり臨床症状があるが、努力して正常の活動可能
労働することは不可能。自宅で生活できて、看護はほとんど個人的な欲求によるものである。様々な程度の介助を必要とする。	70	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能
	60	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要
	50	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
身の回りのことを自分でできない。施設あるいは病院の看護と同等の看護を必要とする。疾患が急速に進行している可能性がある。	40	動けず、適切な医療および看護が必要
	30	全く動けず、入院が必要だが死はさしせまっていない
	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

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

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

参考５

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～古典的ホジキンリンパ腫～

平成２９年４月（令和２年９月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び一般社団法人日本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 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
製造販売業者：	小野薬品工業株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 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、古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

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

3. 臨床成績

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

【有効性】

① 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）（以下、「ブレンツキシマブ」という。）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）17 例を対象に、本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（改訂 IWG criteria（2007）に基づく中央判定による complete remission （以下、「CR」という。）又は partial remission（以下、「PR」という。）の割合）は 75.0%（95%信頼区間：47.6～92.7%）であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0%であった。

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

自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブによる治療を受けた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（ONO-4538-15 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.18.1）	例数（%） 17 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	17 (100.0)	2 (11.8)	0
血液およびリンパ系障害			
貧血	1 (5.9)	1 (5.9)	0
リンパ球減少症	1 (5.9)	1 (5.9)	0
耳および迷路障害			
難聴	1 (5.9)	0	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	3 (17.6)	0	0
胃腸障害			
腹痛	1 (5.9)	0	0
便秘	1 (5.9)	0	0
下痢	1 (5.9)	0	0

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.18.1）	例数（%） 17 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
腸炎	1 (5.9)	0	0
悪心	1 (5.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	2 (11.8)	0	0
注射部位反応	1 (5.9)	0	0
倦怠感	2 (11.8)	0	0
発熱	7 (41.2)	0	0
硬結	1 (5.9)	0	0
感染症および寄生虫症			
中耳炎	1 (5.9)	0	0
肺炎	1 (5.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症			
注入に伴う反応	1 (5.9)	0	0
臨床検査			
肝機能検査異常	1 (5.9)	0	0
血小板数減少	1 (5.9)	0	0
体重増加	1 (5.9)	0	0
白血球数減少	1 (5.9)	0	0
代謝および栄養障害			
低カリウム血症	1 (5.9)	0	0
低ナトリウム血症	1 (5.9)	1 (5.9)	0
食欲減退	1 (5.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	1 (5.9)	0	0
筋痙縮	1 (5.9)	0	0
筋肉痛	2 (11.8)	0	0
神経系障害			
浮動性めまい	1 (5.9)	0	0
頭痛	1 (5.9)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (5.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
間質性肺疾患	1 (5.9)	1 (5.9)	0
上気道の炎症	1 (5.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
脱毛症	1 (5.9)	0	0
皮膚嚢腫	1 (5.9)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.9)	0	0
そう痒症	5 (29.4)	0	0
発疹	4 (23.5)	0	0

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

② 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

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

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

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.18.1）	例数（%） 243 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	185 (76.1)	48 (19.8)	0
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症	13 (5.3)	6 (2.5)	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	14 (5.8)	0	0
胃腸障害			
腹痛	14 (5.8)	2 (0.8)	0
下痢	34 (14.0)	2 (0.8)	0
悪心	24 (9.9)	0	0
嘔吐	19 (7.8)	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	50 (20.6)	2 (0.8)	0
発熱	21 (8.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症			
注入に伴う反応	33 (13.6)	1 (0.4)	0
臨床検査			
ALT 増加	13 (5.3)	7 (2.9)	0
AST 増加	14 (5.8)	5 (2.1)	0
リパーゼ増加	14 (5.8)	9 (3.7)	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	19 (7.8)	0	0
神経系障害			
頭痛	14 (5.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	21 (8.6)	0	0
発疹	28 (11.5)	2 (0.8)	0

なお、間質性肺疾患 15 例（6.2%）、横紋筋融解症/ミオパチー19 例（7.8%）、大腸炎・重度の下痢 6 例（2.5%）、肝機能障害 22 例（9.1%）、肝炎 5 例（2.1%）、甲状腺機能障害 28 例（11.5%）、神経障害 40 例（16.5%）、腎機能障害 4 例（1.6%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.4%）、重度の皮膚障害 3 例（1.2%）、静脈血栓塞栓症 1 例（0.4%）、infusion reaction 38 例（15.6%）、膵炎 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。

【用法・用量】

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

表 3　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{mind14}（μg/mL）	C_{avgd14}（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{min,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）
3 mg/kg Q2W	51.6 （35.2, 70.8）	16.6 （10.7, 24.5）	24.3 （17.1, 33.9）	113 （75.0, 171）	62.1 （27.1, 107）	77.6 （42.1, 127）
240 mg Q2W	72.7 （51.1, 103）	23.5 （15.2, 34.6）	34.1 （25.1, 47.8）	159 （102, 254）	87.8 （41.5, 158）	109 （62.1, 187）
10 mg/kg Q2W	191 （147, 219）	61.3 （51.2, 79.2）	90.8 （79.0, 114）	398 （331, 532）	217 （184, 313）	278 （237, 386）

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

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

表 4　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{mind28}（μg/mL）	C_{avgd28}（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{min,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）
3 mg/kg Q2W	51.6 （35.2, 70.8）	27.2 （16.5, 40.3）	31.0 （21.2, 43.9）	113 （75.0, 171）	62.1 （27.1, 107）	77.6 （42.1, 127）
240 mg Q2W	72.7 （51.1, 103）	38.3 （23.3, 59.0）	43.7 （30.8, 60.9）	159 （102, 254）	87.8 （41.5, 158）	109 （62.1, 187）
480 mg Q4W	145 （102, 207）	29.7 （15.5, 47.4）	53.0 （37.0, 74.8）	216 （145, 336）	71.3 （27.5, 137）	109 （62.1, 187）
10 mg/kg Q2W	193 （146, 222）	99.6 （86.5, 132）	116 （101, 148）	396 （329, 525）	214 （184, 303）	275 （236, 377）

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、Q4W：4週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28}：初回投与後28日目における最低血清中濃度、C_{avgd28}：初回投与後28日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 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。

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

[注1] ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

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

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

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（令和２年９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適化推進を図ることとされている。

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

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

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

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

2．本剤の特徴、作用機序

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

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 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、胃癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

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

3．臨床成績

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の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5 cm以内に位置する腺癌）患者493例（日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例）を対象に、プラセボを対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で5.26［4.60～6.37］カ月、プラセボ群で4.14［3.42～4.86］カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63［95%信頼区間：0.51～0.78］、p＜0.0001［層別log-rank 検定］）。

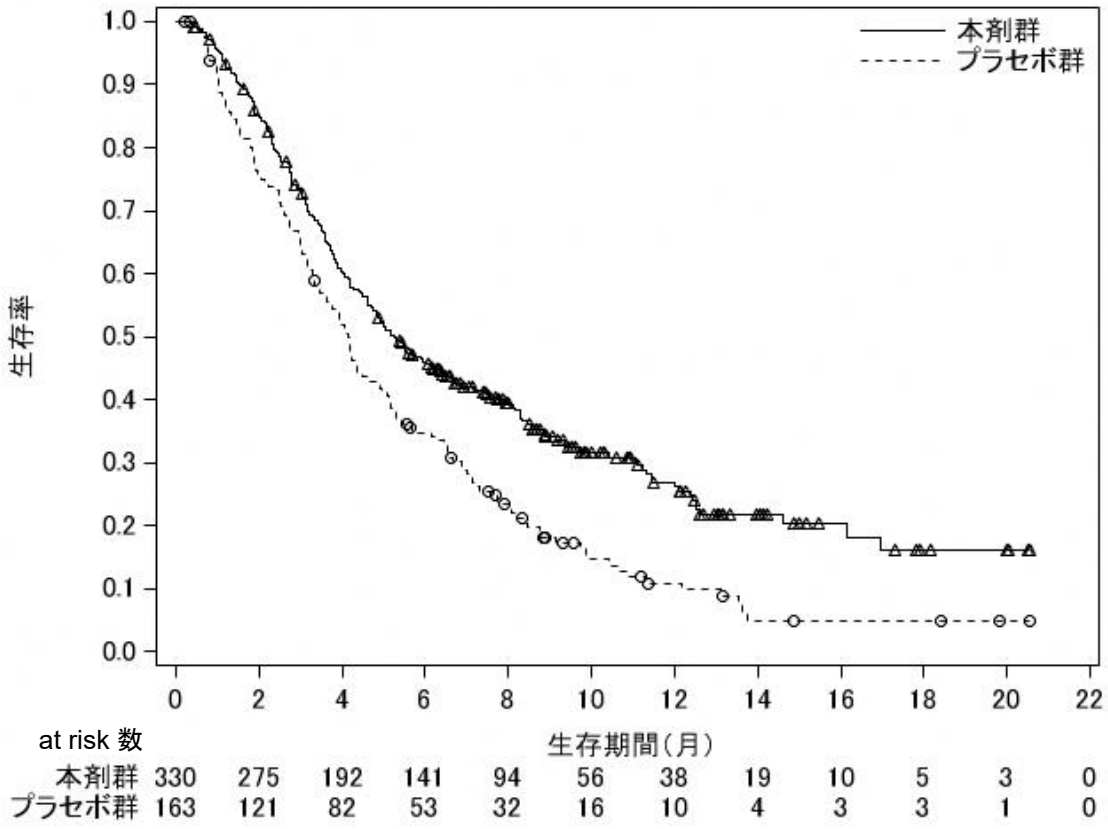


図 1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-12 試験）

【安全性】

①国内第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）

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

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

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.19.0）	例数（%）					
	本剤群 330 例			プラセボ群 161 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	141（42.7）	34（10.3）	4（1.2）	43（26.7）	7（4.3）	2（1.2）
胃腸障害						
下痢	23（7.0）	2（0.6）	0	3（1.9）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	18（5.5）	2（0.6）	0	9（5.6）	2（1.2）	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	30（9.1）	0	0	9（5.6）	0	0
発疹	19（5.8）	0	0	5（3.1）	0	0

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

【用法・用量】

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

表 2　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{mind14}（μg/mL）	C_{avgd14}（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{min,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）
3 mg/kg Q2W	51.6（35.2, 70.8）	16.6（10.7, 24.5）	24.3（17.1, 33.9）	113（75.0, 171）	62.1（27.1, 107）	77.6（42.1, 127）
240 mg Q2W	72.7（51.1, 103）	23.5（15.2, 34.6）	34.1（25.1, 47.8）	159（102, 254）	87.8（41.5, 158）	109（62.1, 187）
10 mg/kg Q2W	191（147, 219）	61.3（51.2, 79.2）	90.8（79.0, 114）	398（331, 532）	217（184, 313）	278（237, 386）

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

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

表 3　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} (μg/mL)	C_{mind28} (μg/mL)	C_{avgd28} (μg/mL)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$C_{min,ss}$ (μg/mL)	$C_{avg,ss}$ (μg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (86.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値（5%点, 95%点）、Q2W : 2 週間間隔、Q4W : 4 週間間隔、C_{max} : 初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28} : 初回投与後 28 日目における最低血清中濃度、C_{avgd28} : 初回投与後 28 日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$: 定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$: 定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$: 定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（

(2) 特定機能病院

(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）

(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設

(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む 5 年以上の消化器外科学の修練を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。

- 2 つ以上の化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発胃癌患者

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。

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

(注1) ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

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

④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 1 年間は 6 週間ごと、それ以降は、12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考７

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～悪性胸膜中皮腫～

平成３０年８月（令和２年９月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、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：	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 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
製 造 販 売 業 者：	小野薬品工業株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 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持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。

3．臨床成績

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

【有効性】

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）

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

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

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

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

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

【用法・用量】

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

表 2　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} (μg/mL)	C_{mind28} (μg/mL)	C_{avgd28} (μg/mL)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$C_{min,ss}$ (μg/mL)	$C_{avg,ss}$ (μg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (86.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2 週間間隔、Q4W：4 週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28}：初回投与後 28 日目における最低血清中濃度、C_{avgd28}：初回投与後 28 日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

①-2 悪性胸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

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、悪性胸膜中皮腫のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。

- 化学療法歴のある切除不能な進行・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。

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

（注1） ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

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

④ 本剤の臨床試験において、6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考８

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**）

～高頻度マイクロサテライト不安定性（**MSI-High**）

を有する結腸・直腸癌～

令和２年２月（令和２年９月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品	オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果	がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
対象となる用法及び用量	通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
製造販売業者	小野薬品工業株式会社

（参考）

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

効能又は効果	がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
用法及び用量	ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3. 臨床成績

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

なお、「MSI-High を有する患者」に関して、「PCR 法により MSI-High と判定された患者」を意図する場合（狭義）には「MSI-High（PCR 法）を有する患者」と表記し、DNA ミスマッチ修復機構が破綻していることが確認された患者を意図する場合（広義）、すなわち「PCR 法により MSI-High と判定された患者又は免疫組織化学（以下、「IHC」という。）法によりミスマッチ修復機構欠損（以下、「dMMR」という。）と判定された患者」を意図する場合には「MSI-High を有する患者」と表記した。IHC 法による MMR 検査と PCR 法による MSI 検査の一致率は 96.6～98.7%[注1] であること等が報告されている。

【有効性】

海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）[注2]

（本剤単独投与）

化学療法歴のある[注3] 治癒切除不能な進行・再発の dMMR[注4] 又は MSI-High（PCR 法）[注5] を有する結腸・直腸癌患者 74 例を対象に、本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験責任医師判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR））の結果は、31.1%（95%信頼区間：20.8～42.9%）であった。

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

[注2] CA209142 試験の複数のコホートのうち、化学治療歴のある MSI-High を有する結腸・直腸癌を対象としたコホートにおける本剤単独投与群及び本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与群の結果について記載。

[注3] ①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む 1 つ以上の化学療法歴のある患者が対象とされた。

[注4] 腫瘍組織中において、IHC 法によりミスマッチ修復タンパクである MLH1、MSH2、MSH6 又は PMS2 のいずれかの発現が認められない場合に dMMR と判定された。

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

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

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

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

（本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与）

化学療法歴のある(注3)治癒切除不能な進行・再発の dMMR(注4)又は MSI-High（PCR 法）(注5)を有する結腸・直腸癌患者 119 例を対象に、本剤 3 mg/kg 及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1 mg/kg を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験責任医師判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR））の結果は、54.6%（95%信頼区間：45.2～63.8%）であった。

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

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

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

【安全性】

海外第Ⅱ相試験（CA209142試験）[注2]

（本剤単独投与）

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

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

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

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

（本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与）

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

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

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.20.0）	例数（%） 119例 全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
全副作用	87	(73.1)	38	(31.9)	0
血液およびリンパ系障害					
貧血	8	(6.7)	3	(2.5)	0
内分泌障害					
甲状腺機能低下症	16	(13.4)	1	(0.8)	0
甲状腺機能亢進症	13	(10.9)	0		0
胃腸障害					
下痢	26	(21.8)	2	(1.7)	0
悪心	15	(12.6)	1	(0.8)	0
腹痛	8	(6.7)	2	(1.7)	0
嘔吐	8	(6.7)	1	(0.8)	0
口内乾燥	6	(5.0)	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	21	(17.6)	2	(1.7)	0
発熱	18	(15.1)	0		0
無力症	6	(5.0)	1	(0.8)	0
インフルエンザ様疾患	6	(5.0)	0		0
臨床検査					
AST増加	17	(14.3)	9	(7.6)	0
ALT増加	14	(11.8)	8	(6.7)	0
リパーゼ増加	10	(8.4)	5	(4.2)	0
代謝および栄養障害					
食欲減退	10	(8.4)	1	(0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	6	(5.0)	1	(0.8)	0
神経系障害					
頭痛	7	(5.9)	0		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
肺臓炎	6	(5.0)	1	(0.8)	0
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	20	(16.8)	2	(1.7)	0
発疹	13	(10.9)	2	(1.7)	0
皮膚乾燥	8	(6.7)	0		0

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

【用法・用量】

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

表 5　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} (μg/mL)	C_{mind14} (μg/mL)	C_{avgd14} (μg/mL)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$C_{min,ss}$ (μg/mL)	$C_{avg,ss}$ (μg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

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

表 6　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{mind28}（μg/mL）	C_{avgd28}（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{min,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）
3 mg/kg Q2W	51.6 （35.2, 70.8）	27.2 （16.5, 40.3）	31.0 （21.2, 43.9）	113 （75.0, 171）	62.1 （27.1, 107）	77.6 （42.1, 127）
240 mg Q2W	72.7 （51.1, 103）	38.3 （23.3, 59.0）	43.7 （30.8, 60.9）	159 （102, 254）	87.8 （41.5, 158）	109 （62.1, 187）
480 mg Q4W	145 （102, 207）	29.7 （15.5, 47.4）	53.0 （37.0, 74.8）	216 （145, 336）	71.3 （27.5, 137）	109 （62.1, 187）
10 mg/kg Q2W	193 （146, 222）	99.6 （86.5, 132）	116 （101, 148）	396 （329, 525）	214 （184, 303）	275 （236, 377）

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、Q4W：4週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28}：初回投与後28日目における最低血清中濃度、C_{avgd28}：初回投与後28日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む 5 年以上の消化器外科学の修練を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

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

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

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

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

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

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- 結核の感染又は既往を有する患者
- ECOG Performance Status 3-4(注6)の患者

(注6) ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

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

④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 24 週間は 6 週間ごと、それ以降は、12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考９

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**）

～食道癌～

令和２年２月（令和２年９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適化推進を図ることとされている。

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

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

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

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

2．本剤の特徴、作用機序

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

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 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、食道癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

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

3．臨床成績

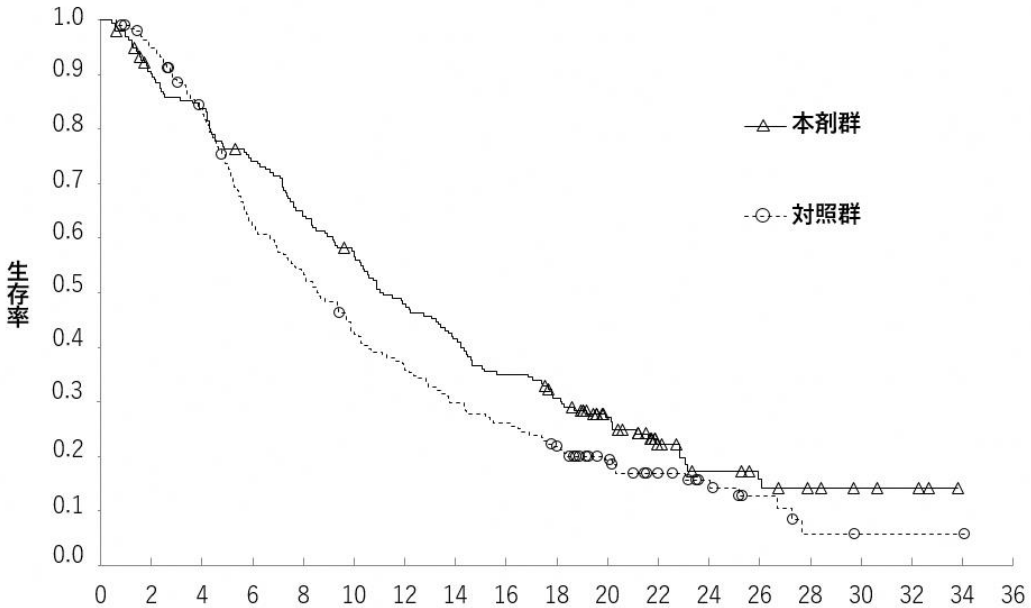
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行又は再発の食道癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用化学療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行又は再発の食道癌患者388例（日本人患者274例を含む。本剤群193例、対照群195例）を対象に、タキサン系抗悪性腫瘍剤（ドセタキセル水和物又はパクリタキセル）*を対照として本剤240 mgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で11.17［9.99～13.73］カ月、対照群で8.54［7.20～9.89］カ月であり、本剤群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79［95%信頼区間：0.63～0.99］、p=0.0381［層別log-rank検定］）。

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



at risk数

本剤群	193	170	158	139	120	105	89	77	65	55	38	20	13	10	6	4	3	0	0
対照群	195	182	157	116	100	79	66	55	48	39	26	16	11	6	2	1	1	1	0

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

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473）

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

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

器官別大分類 基本語 （MedDRA/Jver.21.1）	例数（%）					
	本剤群 192 例			対照群 194 例		
	全 Grade	Grade3-4	Grade5	全 Grade	Grade3-4	Grade5
全副作用	129（67.2）	33（17.2）	0	185（95.4）	127（65.5）	2（1.0）
皮膚および皮下組織障害						
発疹	23（12.0）	1（0.5）	0	27（13.9）	2（1.0）	0
そう痒症	17（8.9）	0	0	9（4.6）	0	0
脱毛症	3（1.6）	0	0	97（50.0）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	15（7.8）	1（0.5）	0	16（8.2）	0	0
疲労	14（7.3）	1（0.5）	0	42（21.6）	9（4.6）	0
倦怠感	9（4.7）	0	0	44（22.7）	0	0
臨床検査						
リンパ球数減少	4（2.1）	2（1.0）	0	18（9.3）	12（6.2）	0
好中球数減少	3（1.6）	1（0.5）	0	75（38.7）	58（29.9）	0
白血球数減少	2（1.0）	1（0.5）	0	72（37.1）	46（23.7）	0
胃腸障害						
下痢	20（10.4）	1（0.5）	0	17（8.8）	2（1.0）	0
口内炎	5（2.6）	1（0.5）	0	24（12.4）	1（0.5）	0
便秘	4（2.1）	0	0	16（8.2）	0	0
悪心	4（2.1）	0	0	31（16.0）	1（0.5）	0
嘔吐	1（0.5）	0	0	13（6.7）	1（0.5）	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	17（8.9）	0	0	1（0.5）	0	0
感染症および寄生虫症						
肺感染	3（1.6）	1（0.5）	0	11（5.7）	6（3.1）	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	15（7.8）	2（1.0）	0	52（26.8）	9（4.6）	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	4（2.1）	4（2.1）	0	47（24.2）	19（9.8）	0
好中球減少症	1（0.5）	0	0	36（18.6）	27（13.9）	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	20（10.3）	20（10.3）	0
白血球減少症	0	0	0	16（8.2）	14（7.2）	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	2（1.0）	0	0	21（10.8）	1（0.5）	0
筋肉痛	2（1.0）	0	0	17（8.8）	1（0.5）	0
神経系障害						
味覚異常	3（1.6）	0	0	14（7.2）	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1（0.5）	0	0	47（24.2）	1（0.5）	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	21（10.8）	1（0.5）	0

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

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

【用法・用量】

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

表 2　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} (μg/mL)	C_{mind28} (μg/mL)	C_{avgd28} (μg/mL)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$C_{min,ss}$ (μg/mL)	$C_{avg,ss}$ (μg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (86.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2 週間間隔、Q4W：4 週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28}：初回投与後 28 日目における最低血清中濃度、C_{avgd28}：初回投与後 28 日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む 5 年以上の消化器外科学の修練を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。

- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用化学療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行又は再発の食道癌患者

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

- 一次治療を受けていない患者
- 手術の補助療法
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

(注1) ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

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

④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 1 年間は 6 週間ごと、それ以降は、12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

［別添２］

薬生薬審発 0925 第 17 号
令 和 ２ 年 ９ 月 25 日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（肝細胞癌）の作成及びアテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌）の一部改正について

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

今般、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：テセントリク点滴静注 1200mg）について、肝細胞癌に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用にあたっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

また、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：テセントリク点滴静注 1200mg）を非小細胞肺癌に対して使用する際の留意事項については、「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）の一部改正について」（令和元年 11 月 22 日付け薬生薬審発 1122 第１号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：テセントリク点滴静注 1200mg）を小細胞肺癌に対して使用する際の留意事項については、「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（小細胞肺癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）の一部改正について」（令和元年８月 22 日付け薬生薬審発 0822 第１号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：テセン

トリク点滴静注 840mg）を乳癌に対して使用する際の留意事項については、「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（乳癌）の作成について」（令和元年 11 月 26 日付け薬生薬審発 1126 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示しています。

今般、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤について、使用上の注意が改訂されたこと等に伴い、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。

別紙

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）
３ページ	２．本剤の特徴、作用機序 テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（IgG1）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。	３ページ	２．本剤の特徴、作用機序 テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（~~以下、「IgG1」という。~~）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。
17 ページ	① 施設について ①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） (2) 特定機能病院 (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）	17 ページ	① 施設について ①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）~~（令和元年 7 月 1 日時点：436 施設）~~ (2) 特定機能病院~~（平成 31 年 4 月 1 日時点：86 施設）~~ (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力

	(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算１又は外来化学療法加算２の施設基準に係る届出を行っている施設 (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設		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 29 年 7 月 1 日時点：2531 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 29 年 7 月 1 日時点：1287 施設）~~
18 ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、１型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、血球貪食症候群、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）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。	18 ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、１型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）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。

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）
４ページ	２．本剤の特徴、作用機序 テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（IgG1）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。	４ページ	２．本剤の特徴、作用機序 テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（~~以下、「IgG1」という。~~）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。
７ページ	① 施設について ①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） (2) 特定機能病院 (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算	７ページ	① 施設について ①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）~~（令和元年７月１日時点：436 施設）~~ (2) 特定機能病院~~（平成 31 年４月１日時点：86 施設）~~ (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）

	１又は外来化学療法加算２の施設基準に係る届出を行っている施設 (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設		(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 29 年 7 月 1 日時点：2531 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 29 年 7 月 1 日時点：1287 施設）~~
８ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、１型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、血球貪食症候群、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）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。	８ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、１型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）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。

乳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）
３ページ	２．本剤の特徴、作用機序 テセントリク点滴静注 840 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（IgG1）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。	４ページ	２．本剤の特徴、作用機序 テセントリク点滴静注 840 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（~~以下、「IgG1」という。~~）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。
７ページ	① 施設について ①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） (2) 特定機能病院 (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算	７ページ	① 施設について ①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）~~（令和元年７月１日時点：436 施設）~~ (2) 特定機能病院~~（平成 31 年４月１日時点：86 施設）~~ (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）

	１又は外来化学療法加算２の施設基準に係る届出を行っている施設 (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設		(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 29 年 7 月 1 日時点：2531 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 29 年 7 月 1 日時点：1287 施設）~~
８ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、１型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、血球貪食症候群、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）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。	８ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、１型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）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。

別添

最適使用推進ガイドライン

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：テセントリク点滴静注 **1200 mg**）

～肝細胞癌～

令和２年９月

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適化推進を図ることとされている。

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

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

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

対象となる医薬品：	テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：	切除不能な肝細胞癌
対象となる用法及び用量：	ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。
製造販売業者：	中外製薬株式会社

（参考）

ベバシズマブ（遺伝子組換え）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：切除不能な肝細胞癌

用法及び用量：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

2. 本剤の特徴、作用機序

テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（IgG1）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。

CD274（PD-L1）は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、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）等に発現する CD279（以下、「PD-1」という。）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunity 2007; 27: 111-22、Int Immunol 2007; 19: 813-24）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Cancer Immunol Immunother 2007; 56: 739-45）が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍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、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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、肝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

切除不能な肝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】

国際共同第 III 相試験（IMbrave150 試験）

全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者*1501 例（日本人 61 例を含む）を対象に、本剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ベバシズマブ」という。）の併用投与（本剤併用群、336 例）の有効性及び安全性をソラフェニブトシル酸塩（以下、「ソラフェニブ」という。）（ソラフェニブ群、165 例）と比較する第 III 相試験を実施した*2。

主要評価項目の一つである全生存期間（以下、「OS」という。）の中間解析の結果、ITT 集団において、本剤併用群でソラフェニブ群と比較して有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］: 0.58［0.42, 0.79］、P＝0.0006［層別 log-rank 検定］、両側有意水準 0.0033）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で中央値未達［推定不能］、ソラフェニブ群で 13.2［10.4, 推定不能］カ月であった（2019 年 8 月 29 日データカットオフ、図 1）。もう一つの主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく独立評価機関判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」という。）についても、主解析の結果、ITT 集団において本剤併用群でソラフェニブ群と比較して有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］: 0.59［0.47, 0.76］、P＜0.0001［層別 log-rank 検定］、両側有意水準 0.002）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で 6.8［5.7, 8.3］カ月、ソラフェニブ群で 4.3［4.0, 5.6］カ月であった（2019 年 8 月 29 日データカットオフ、図 2）。

*1：局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外された。

*2：本剤併用群では本剤 1,200 mg 及びベバシズマブ 15 mg/kg を 3 週間ごとに静脈内投与、ソラフェニブ群ではソラフェニブ 400 mg を 1 日 2 回経口投与した。

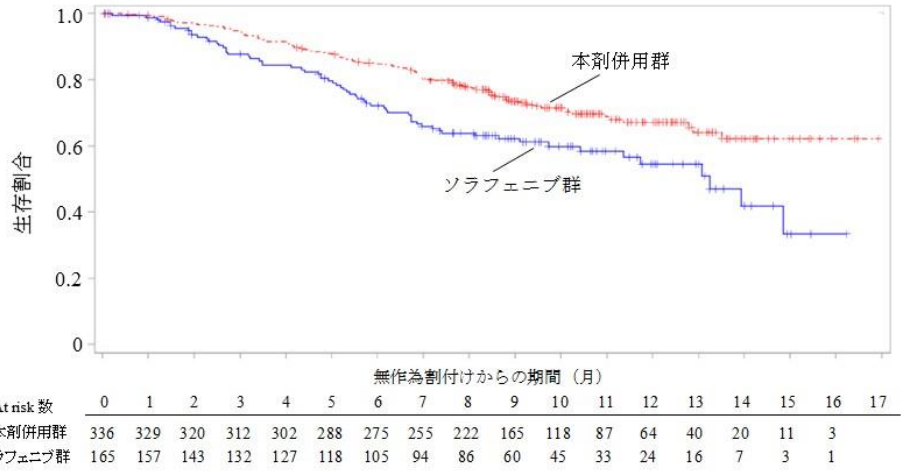


図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（IMbrave150 試験）（ITT 集団）

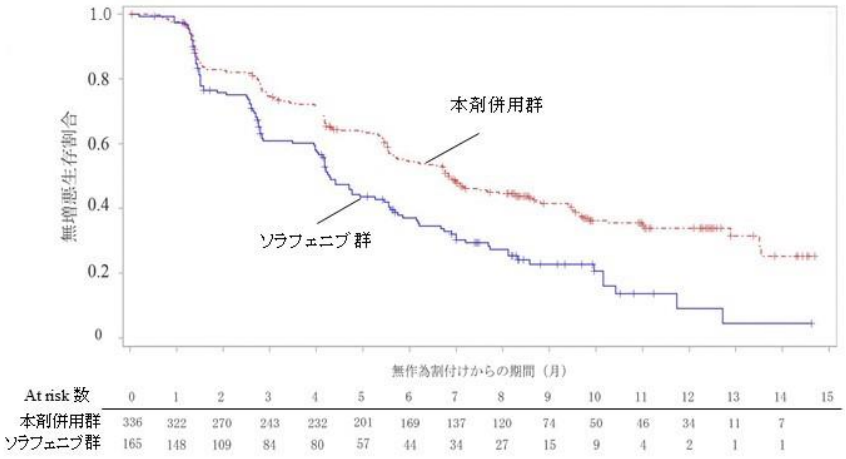


図 2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（IMbrave150 試験）（ITT 集団）

日本人患者集団における OS の中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で中央値未達［推定不能］、ソラフェニブ群で 14.9［推定不能］カ月、ハザード比［95%信頼区間］：1.71［0.50, 5.84］であった（図 3）。また、日本人患者集団における PFS の中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で中央値未達［6.4, 推定不能］カ月、ソラフェニブ群で 7.7［4.2, 12.7］カ月、ハザード比［95%信頼区間］：0.85［0.39, 1.86］であった（図 4）。

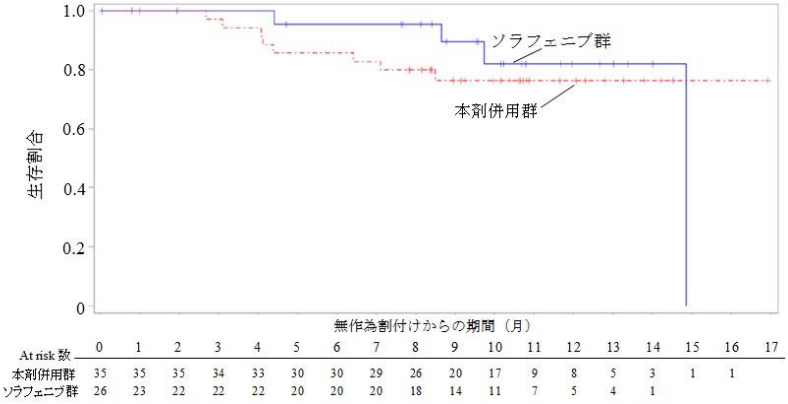


図 3　日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線（IMbrave150 試験）（ITT 集団）

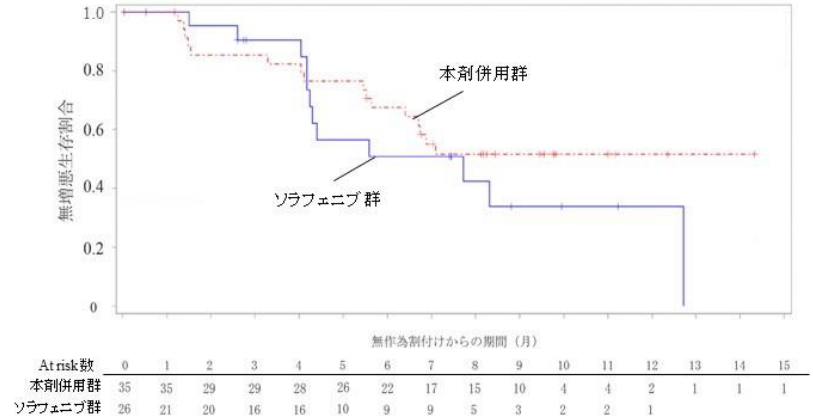


図 4　日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線（IMbrave150 試験）（ITT 集団）

【安全性】

国際共同第III相試験（IMbrave150試験）

有害事象は本剤併用群 323/329 例（98.2%）、ソラフェニブ群 154/156 例（98.7%）に認められ、治験薬（本剤併用群では本剤又はベバシズマブ、ソラフェニブ群ではソラフェニブ）との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 276/329 例（83.9%）、ソラフェニブ群 147/156 例（94.2%）に認められた。発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 1 のとおりであった。

表 1　発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
（IMbrave150 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.22.0）	本剤併用群（329 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	252 (76.6)	90 (27.4)	4 (1.2)
臨床検査	107 (32.5)	41 (12.5)	0
AST 増加	45 (13.7)	14 (4.3)	0
ALT 増加	34 (10.3)	7 (2.1)	0
血中ビリルビン増加	27 (8.2)	2 (0.6)	0
血小板数減少	23 (7.0)	7 (2.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	91 (27.7)	6 (1.8)	0
疲労	49 (14.9)	5 (1.5)	0
発熱	27 (8.2)	1 (0.3)	0
胃腸障害	83 (25.2)	12 (3.6)	1 (0.3)
下痢	34 (10.3)	1 (0.3)	0
悪心	19 (5.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	82 (24.9)	2 (0.6)	0
そう痒症	43 (13.1)	0	0
発疹	29 (8.8)	0	0
代謝および栄養障害	58 (17.6)	6 (1.8)	0
食欲減退	29 (8.8)	1 (0.3)	0
内分泌障害	35 (10.6)	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	25 (7.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	33 (10.0)	7 (2.1)	0
注入に伴う反応	32 (9.7)	6 (1.8)	0
腎および尿路障害	33 (10.0)	6 (1.8)	0
蛋白尿	27 (8.2)	4 (1.2)	0
血管障害	21 (6.4)	8 (2.4)	0
高血圧	17 (5.2)	7 (2.1)	0

なお、本剤併用群において間質性肺疾患 3 例（0.9%）、肝機能障害 87 例（26.4%）、大腸炎・重度の下痢 5 例（1.5%）、膵炎 7 例（2.1%）、甲状腺機能障害 39 例（11.9%）、副腎機能障害 1 例（0.3%）、下垂体機能障害 1 例（0.3%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）1 例（0.3%）、infusion reaction 32 例（9.7%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）2 例（0.6%）、重度の皮膚障害 2 例（0.6%）、溶血性貧血 1 例（0.3%）、好中球減少・発熱性好中球減少症 21 例（6.4%）及び感染症 20 例（6.1%）が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、血球貪食症候群、免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本有害事象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。

日本人患者集団における有害事象は本剤併用群の 35/35 例（100%）、対照群の 23/23 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群の 31/35 例（88.6%）、対照群の 22/23 例（95.7%）に認められた。本剤併用群において、発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 2 のとおりであった。

表 2　日本人患者集団において発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象（IMbrave150 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term) （MedDRA ver.22.0）	本剤併用群（35 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	28 (80.0)	8 (22.9)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (28.6)	1 (2.9)	0
倦怠感	5 (14.3)	0	0
発熱	5 (14.3)	0	0
疲労	2 (5.7)	1 (2.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (22.2)	0	0
発声障害	6 (17.1)	0	0
臨床検査	6 (17.1)	3 (8.6)	0
AST 増加	2 (5.7)	2 (5.7)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (17.1)	0	0
そう痒症	3 (8.6)	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (8.6)	0	0
代謝および栄養障害	6 (17.1)	2 (5.7)	0
低アルブミン血症	3 (8.6)	0	0
食欲減退	2 (5.7)	0	0
胃腸障害	5 (14.3)	2 (5.7)	0
下痢	2 (5.7)	0	0
内分泌障害	3 (8.6)	0	0
甲状腺機能低下症	3 (8.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (8.6)	0	0
注入に伴う反応	3 (8.6)	0	0
血管障害	2 (5.7)	2 (5.7)	0
高血圧	2 (5.7)	2 (5.7)	0

4. 施設について

本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、肝細胞癌のがん薬物療法を含む肝臓病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、血球貪食症候群、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）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 全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者において本剤及びベバシズマブとの併用投与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。

- ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- 間質性肺疾患の合併又はその既往のある患者
- 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
- 自己免疫疾患のある患者又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ECOG Performance Status 3-4 (注1) の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、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。
- 肝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肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。なお、切除不能な肝細胞癌の場合、肝機能障害が発現した際の本剤の休薬・中止基準は他の癌腫とは別に設定している（添付文書参照）。
- 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体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内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
- 1 型糖尿病があらわれ、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 IMbrave150 試験は投与開始から 54 週までは 6 週間間隔、それ以降は 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考１

最適使用推進ガイドライン

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：テセントリク点滴静注 **1200 mg**）

～非小細胞肺癌～

平成３０年４月（令和２年９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 P17
5. 投与対象となる患者 P19
6. 投与に際して留意すべき事項 P21

1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、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：	テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（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：	化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。
製造販売業者：	中外製薬株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（IgG1）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。

CD274（PD-L1）は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、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）等に発現する CD279（以下、「PD-1」という。）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunity 2007; 27: 111-22、Int Immunol 2007; 19: 813-24）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Cancer Immunol Immunother 2007; 56: 739-45）が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍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、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

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

3. 臨床成績

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌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（OAK 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴*のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,225 例（本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例）を対象に、本剤とドセタキセル（DOC）の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤 1,200 mg/body 又はドセタキセル 75 mg/m^2 を 3 週間間隔（以下、「Q3W」という。）で点滴静注した。

最初にランダム化された 850 例（日本人 64 例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して全生存期間（以下、「OS」という。）の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］: 0.73［0.62, 0.87］、P=0.0003［層別 log-rank 検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で 13.8［11.8, 15.7］カ月、ドセタキセル群で 9.6［8.6, 11.2］カ月であった（図 1）。

*：上皮増殖因子受容体（以下、「*EGFR*」という。）遺伝子変異陽性又は未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「*ALK*」という。）融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

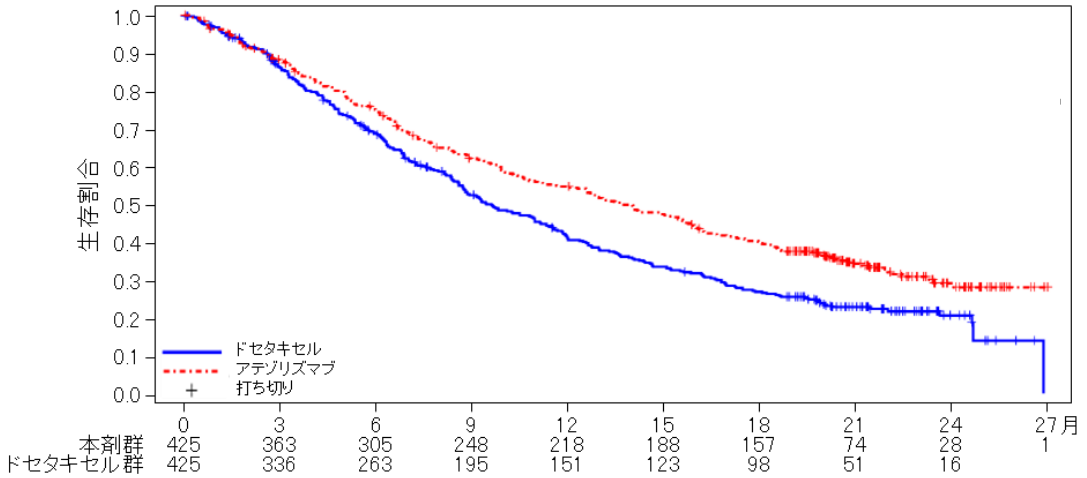


図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）（全患者集団）

②国際共同第 III 相試験（IMpower150 試験）

化学療法歴のない[*1]扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,202 例（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 1,200 mg と他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル［A 群、402 例］又はカルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［B 群、400 例］）との併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［C 群、400 例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[*2]。中間解析の結果、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者（157 例）を除く 1,045 例（日本人 67 例を含む）の ITT-WT 集団において、本剤併用群（B 群 359 例）で対照群（C 群 337 例）と比較して主要評価項目である OS の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］: 0.780［0.636, 0.956］、P＝0.0164、有意水準両側 0.0184［層別 log-rank 検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群 B 群で 19.2［17.0, 23.8］カ月、対照群 C 群で 14.7［13.3, 16.9］カ月であった（2018 年 1 月 22 日データカットオフ、図 2）。なお、本薬併用群（A 群 349 例）については、対照群（C 群 337 例）に対する OS の有意な延長は認められなかった。

*1：*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

*2：本剤 1,200 mg、カルボプラチン AUC 6、パクリタキセル 200 mg/m^2、ベバシズマブ（遺伝子組換え）15 mg/kg を Q3W で 4 又は 6 コース投与後、本剤 1,200 mg 及びベバシズマブ（遺伝子組換え）15 mg/kg が Q3W で投与された。

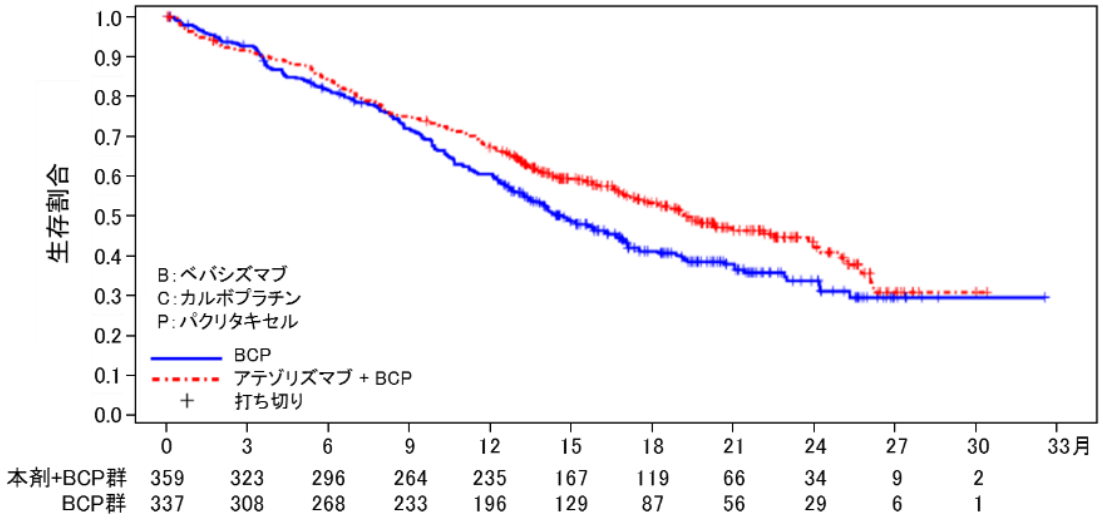


図 2　OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower150 試験）（ITT-WT 集団）

また、日本人患者集団における ITT-WT 集団の OS の中央値［95%信頼区間］は本剤併用群 B 群で 19.8［14.1,24.2］カ月、対照群 C 群で推定不能［13.2, 推定不能］カ月、ハザード比［95%信頼区間］：1.311［0.498, 3.446］であった（図 3）。

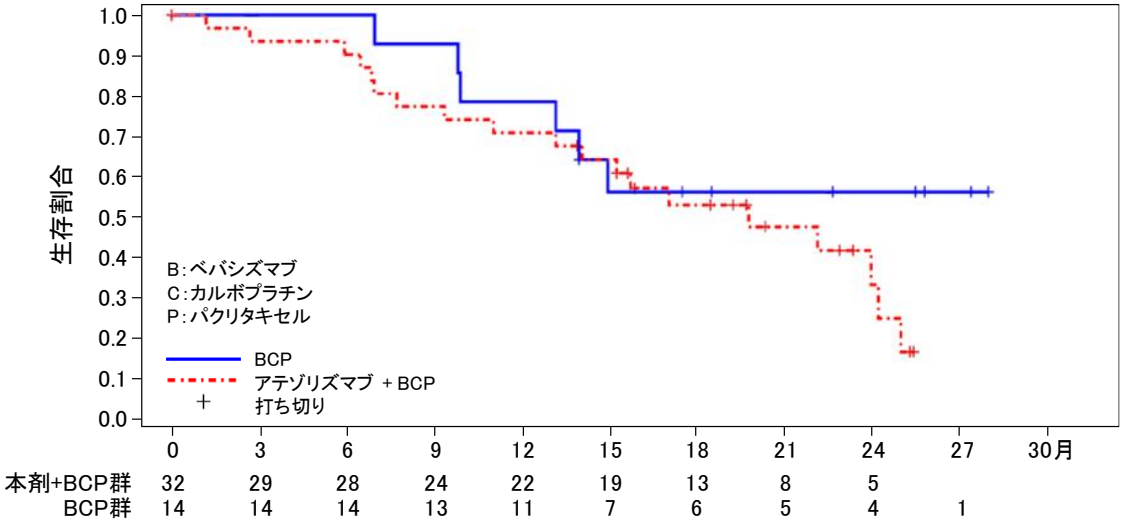


図 3　日本人患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower150 試験）（ITT-WT 集団）

③国際共同第 III 相試験（IMpower132 試験）

化学療法歴のない扁平上皮癌を除く *EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 578 例（日本人 101 例を含む）を対象に、本剤 1,200 mg、プラチナ製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びペメトレキセドナトリウム水和物（以下、「ペメトレキセド」という。）の併用投与［本剤併用群、292 例］[*1] の有効性及び安全性を、プラチナ製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びペメトレキセドの併用投与［対照群、286 例］[*2] と比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤併用群で対照群と比較して主要評価項目の一つである無増悪生存期間（以下、「PFS」という。）の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.596［0.494, 0.719］、P < 0.0001［層別 log-rank 検定］、有意水準両側 0.0040）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で 7.6［6.6, 8.5］カ月、対照群で 5.2［4.3, 5.6］カ月であった（2018 年 5 月 22 日データカットオフ、図 4）。

*1：本剤 1,200 mg、カルボプラチン AUC 6 又はシスプラチン 75 mg/m^2、ペメトレキセド 500 mg/m^2 を Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 又は 6 コース投与後、本剤 1,200 mg 及びペメトレキセド 500 mg/m^2 が Q3W で投与された。

*2：カルボプラチン AUC 6 又はシスプラチン 75 mg/m^2、ペメトレキセド 500 mg/m^2 を Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 又は 6 コース投与後、ペメトレキセド 500 mg/m^2 が Q3W で投与された。

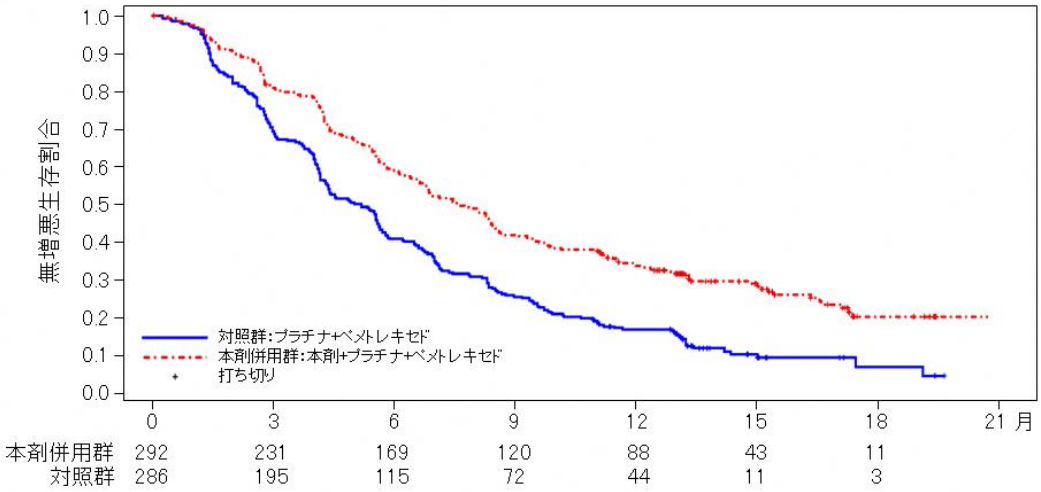


図 4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower132 試験）（ITT 集団）

④海外第 III 相試験（IMpower130 試験）

化学療法歴のない、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 724 例を対象に、本剤 1,200 mg、カルボプラチン及びパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下、「nab-PTX」という。）の併用投与［本剤併用群、484 例］*1 の有効性及び安全性を、カルボプラチン及び nab-PTX の併用投与［対照群、240 例］*2 と比較する第Ⅲ相試験を実施した。中間解析の結果、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者を除く 679 例の ITT-WT 集団において、本剤併用群（451 例）で対照群（228 例）と比較して主要評価項目の一つである OS の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.791［0.637, 0.982］、P＝0.0331［層別 log-rank 検定］、有意水準両側 0.0425）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で 18.6［16.0, 21.2］カ月、対照群で 13.9［12.0, 18.7］カ月であった（2018 年 3 月 15 日データカットオフ、図 5）。

*1：本剤 1,200 mg、カルボプラチン AUC 6 が Q3W で、nab-PTX 100 mg/m^2 が 1 週間間隔で、4 又は 6 コース投与後、本剤 1,200 mg が Q3W 投与された。

*2：カルボプラチン AUC 6 が Q3W で、nab-PTX 100 mg/m^2 が 1 週間間隔で、4 又は 6 コース投与された。

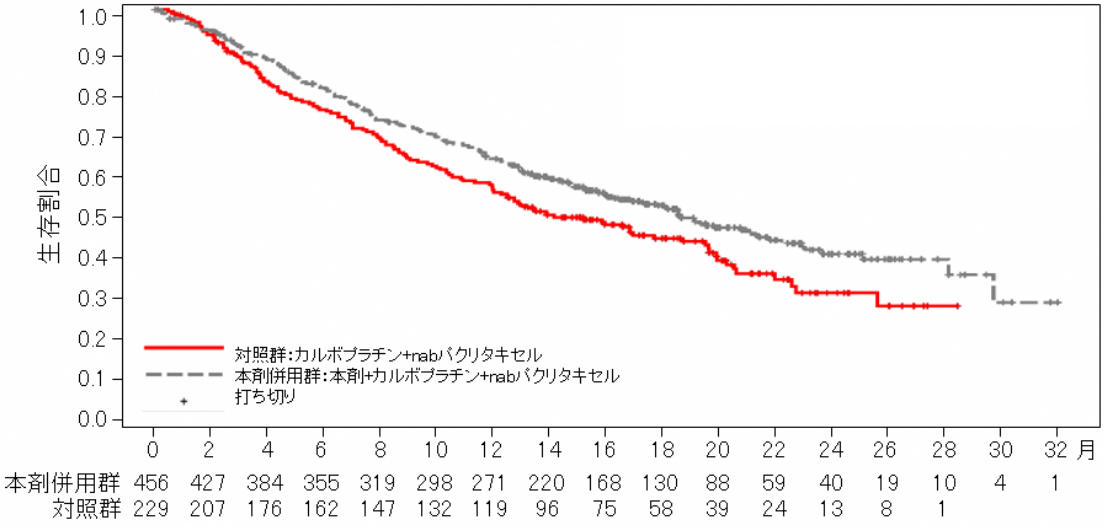


図 5　OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower130 試験）（ITT-WT 集団）

（PD-L1発現状況別の有効性及び安全性）

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK試験）に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織検体においてPD-L1を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合（以下、「PD-L1発現率」という。）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率等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。

有効性について、PD-L1の発現状況の有効性の結果は、表1のとおりであった。
なお、PD-L1の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

表 1 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性
（OAK 試験、2016 年 7 月 7 日データカットオフ）

PD-L1 (注1)	投与群	例数	OS		
			中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比*［95%CI］	交互作用のp 値
TC 0 かつ IC 0	本薬	180	12.6［9.6, 15.2］	0.78［0.61, 1.01］	0.8454
	DOC	199	8.9［7.7, 11.5］		
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	本薬	241	15.7［12.6, 18.0］	0.74［0.58, 0.93］	
	DOC	222	10.3［8.8, 12.0］		
TC 0/1 かつ IC 0/1	本薬	290	12.7［10.0, 15.0］	0.79［0.64, 0.96］	0.4479
	DOC	284	9.2［8.2, 11.1］		
TC 2/3 又は IC 2/3	本薬	129	16.3［13.3, 20.1］	0.67［0.49, 0.92］	
	DOC	136	10.8［8.8, 12.7］		
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	本薬	348	12.6［10.2, 14.2］	0.83［0.69, 1.00］	0.0031
	DOC	356	9.8［8.6, 11.8］		
TC 3 又は IC 3	本薬	72	20.5［17.5, NE］	0.43［0.27, 0.69］	
	DOC	65	8.9［5.6, 11.6］		

DOC：ドセタキセル、*：PD-L1 発現（IC 0、IC 1、IC 2、IC 3）、前治療のレジメン数（1、2）及び組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）を層別因子とした層別 Cox 回帰

(注1) TC：腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
IC：腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合
OAK 試験、IMpower150 試験で使用した TC0～3、IC0～3 は下表参照

PD-L1発現の分類基準		PD-L1発現レベル
TC	PD-L1の陽性反応が認められない 又は、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%未満に認められる	TC0
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%以上5%未満に認められる	TC1
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の5%以上50%未満に認められる	TC2
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の50%以上に認められる	TC3
IC	PD-L1の陽性反応が認められない 又は、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の1%未満に認められる	IC0
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の1%以上5%未満に認められる	IC1
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の5%以上10%未満に認められる	IC2
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の10%以上に認められる	IC3

組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性は表 2 及び図 4～5 のとおりであり、扁平上皮癌の患者では、TC0 かつ IC0 群（腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも 1%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められた。なお、組織型及び PD-L1 の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

表 2　組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性
（OAK 試験、2016 年 7 月 7 日データカットオフ）

PD-L1 (注 1)	投与群	例数	OS		
			中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比*［95%CI］	交互作用の p 値
非扁平上皮癌					
TC 0 かつ IC 0	本薬	140	14.0［10.1, 15.9］	0.75［0.57, 1.00］	0.8364
	DOC	150	11.2［8.6, 13.5］		
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	本薬	171	17.6［14.2, 20.4］	0.72［0.55, 0.95］	
	DOC	162	11.3［9.3, 13.0］		
TC 0/1 かつ IC 0/1	本薬	221	14.1［11.7, 16.3］	0.79［0.62, 1.00］	0.2447
	DOC	212	11.3［8.9, 13.5］		
TC 2/3 又は IC 2/3	本薬	89	18.7［15.5, NE］	0.61［0.42, 0.88］	
	DOC	99	11.3［8.8, 13.0］		
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	本薬	262	14.2［12.1, 16.1］	0.83［0.67, 1.03］	0.0017
	DOC	265	11.9［9.8, 13.9］		
TC 3 又は IC 3	本薬	49	22.5［18.0, NE］	0.35［0.21, 0.61］	
	DOC	47	8.7［4.7, 11.3］		
扁平上皮癌					
TC 0 かつ IC 0	本薬	40	7.6［4.4, 12.9］	0.82［0.51, 1.32］	0.7207
	DOC	49	7.1［6.0, 8.6］		
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	本薬	70	9.9［7.6, 15.5］	0.71［0.48, 1.06］	
	DOC	60	8.7［6.2, 10.9］		
TC 0/1 かつ IC 0/1	本薬	69	7.8［6.7, 11.2］	0.76［0.52, 1.11］	0.9299
	DOC	72	7.3［6.3, 8.6］		
TC 2/3 又は IC 2/3	本薬	40	10.4［7.6, 17.5］	0.76［0.45, 1.29］	
	DOC	37	9.7［5.6, 17.2］		
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	本薬	86	7.8［6.9, 10.6］	0.79［0.57, 1.11］	0.4902
	DOC	91	7.5［6.3, 8.7］		
TC 3 又は IC 3	本薬	23	17.5［7.9, 23.3］	0.57［0.27, 1.20］	
	DOC	18	11.6［5.6, 16.5］		

DOC：ドセタキセル、*：非層別 Cox 回帰

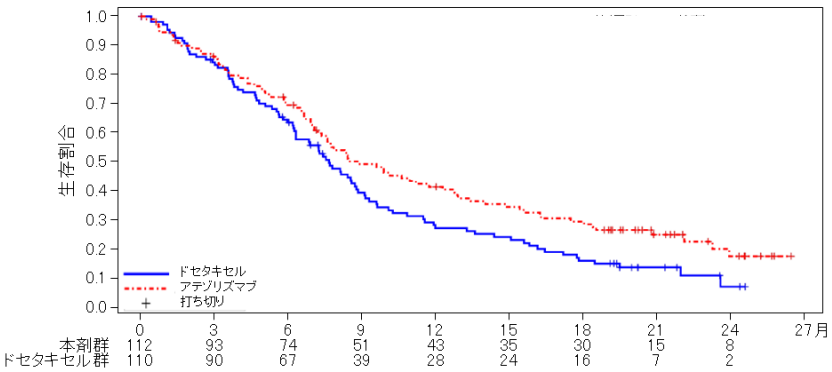


図 6　扁平上皮癌患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）

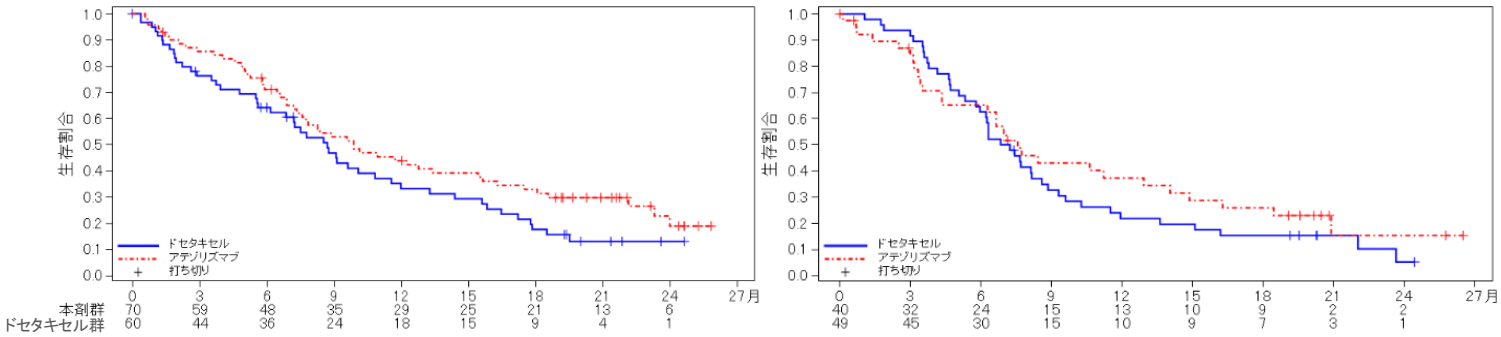


図 7　扁平上皮癌患者集団における PD-L1 発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）
（左図：TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、右図：TC 0 かつ IC 0 の患者集団）

②国際共同第Ⅲ相試験（IMpower150試験）に組み入れられた患者のうち、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発現率等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。

有効性について、PD-L1の発現状況別の有効性の結果は、表3のとおりであった。
なお、PD-L1の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

表 3　腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性（OS、ITT-WT 集団）
（IMpower150 試験、2018 年 1 月 22 日データカットオフ）

PD-L1 (注 1)	投与群	例数	OS		
			中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比* ［95%CI］	交互作用の P 値
TC 0 かつ IC 0	B 群	167	17.1［13.5, 20.4］	0.82［0.62, 1.08］	0.7283
	C 群	172	14.1［12.9, 16.3］		
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	B 群	192	22.5［18.2, 26.1］	0.77［0.58, 1.04］	
	C 群	165	16.4［11.2, 22.9］		
TC 0/1 かつ IC 0/1	B 群	230	19.1［15.8, 23.8］	0.77［0.60, 0.99］	0.8585
	C 群	221	14.3［13.3, 16.4］		
TC 2/3 又は IC 2/3	B 群	129	22.2［17.0, 26.1］	0.82［0.58, 1.17］	
	C 群	116	16.7［10.5, 24.2］		
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	B 群	288	18.2［16.1, 21.0］	0.81［0.65, 1.02］	0.4630
	C 群	272	14.4［13.3, 16.7］		
TC 3 又は IC 3	B 群	71	25.2［18.7, NE］	0.70［0.43, 1.13］	
	C 群	65	15.0［9.8, NE］		

*：非層別 Cox 回帰

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）

有害事象は本剤群の 573/609 例（94.1%）、ドセタキセル群の 555/578 例（96.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 390/609 例（64.0%）、ドセタキセル群 496/578 例（85.8%）に認められた。発現率が 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は表 4 のとおりであった。

表 4　発現率が 5%以上の因果関係が否定できない有害事象（OAK 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.19.0）	本剤群（609 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
因果関係が否定できない全有害事象	390 (64.0)	90 (14.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	202 (33.2)	15 (2.5)	0
疲労	87 (14.3)	8 (1.3)	0
無力症	51 (8.4)	2 (0.3)	0
発熱	49 (8.0)	0	0
胃腸障害	136 (22.3)	6 (1.0)	0
悪心	53 (8.7)	2 (0.3)	0
下痢	47 (7.7)	3 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	119 (19.5)	8 (1.3)	0
発疹	42 (6.9)	2 (0.3)	0
そう痒症	38 (6.2)	2 (0.3)	0
代謝および栄養障害	86 (14.1)	9 (1.5)	0
食欲減退	52 (8.5)	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 10 例（1.6%）、肝機能障害 43 例（7.1%）、大腸炎・重度の下痢 5 例（0.8%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、甲状腺機能障害 27 例（4.4%）、副腎機能障害 1 例（0.2%）、下垂体機能障害 1 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）11 例（1.8%）、脳炎・髄膜炎 5 例（0.8%）、infusion reaction 8 例（1.3%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）5 例（0.8%）及び重度の皮膚障害 9 例（1.5%）が認められた。また、膵炎、溶血性貧血、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（IMpower150 試験）

有害事象は本剤併用群 B 群の 386/393 例（98.2%）、対照群 C 群の 390/394 例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 B 群 370/393 例（94.1%）、対照群 C 群の 377/394 例（95.7%）に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 286/393 例（72.8%）に認められ、発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 5 のとおりであった。

表 5　発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
（IMpower150 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term) （MedDRA ver.20.1）	B 群（393 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	286 (72.8)	104 (26.5)	5 (1.3)
胃腸障害	141 (35.9)	25 (6.4)	1 (0.3)
下痢	65 (16.5)	10 (2.5)	0
悪心	53 (13.5)	8 (2.0)	0
便秘	28 (7.1)	0	0
嘔吐	26 (6.6)	3 (0.8)	0
口内炎	21 (5.3)	2 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	141 (35.9)	14 (3.6)	0
疲労	64 (16.3)	7 (1.8)	0
無力症	38 (9.7)	4 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	129 (32.8)	10 (2.5)	0
発疹	50 (12.7)	5 (1.3)	0
そう痒症	35 (8.9)	1 (0.3)	0
脱毛症	20 (5.1)	0	0
臨床検査	73 (18.6)	26 (6.6)	0
ALT 増加	20 (5.1)	5 (1.3)	0
代謝および栄養障害	70 (17.8)	13 (3.3)	0
食欲減退	41 (10.4)	6 (1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	69 (17.6)	6 (1.5)	0
関節痛	41 (10.4)	3 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害	57 (14.5)	20 (5.1)	1 (0.3)
貧血	34 (8.7)	8 (2.0)	0
内分泌障害	56 (14.2)	4 (1.0)	0
甲状腺機能低下症	39 (9.9)	1 (0.3)	0

なお、本剤併用群 B 群において間質性肺疾患 13 例（3.3%）、肝機能障害 32 例（8.1%）、大腸炎・重度の下痢 18 例（4.6%）、膵炎 3 例（0.8%）、甲状腺機能障害 60 例（15.3%）、副腎機能障害 2 例（0.5%）、下垂体機能障害 3 例（0.8%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）20 例（5.1%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.3%）、infusion reaction 13 例（3.3%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）11 例（2.8%）、重度の皮膚障害 10 例（2.5%）及び発熱性好中球減少症 11 例（2.8%）が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、心筋炎、溶血性貧血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。

日本人患者集団における有害事象は本剤併用群 B 群の 36/36 例（100%）、対照群 C 群の 24/24 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 B 群 36/36 例（100%）、対照群 C 群の 24/24 例（100%）に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 35/36 例（97.2%）に認められ、発現率が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 6 のとおりであった。

表 6　日本人患者集団において発現率が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象（IMpower150 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term) （MedDRA ver.20.1）	B 群（36 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	35 (97.2)	16 (44.4)	1 (2.8)
胃腸障害	20 (55.6)	3 (8.3)	0
便秘	9 (25.0)	0	0
悪心	9 (25.0)	2 (5.6)	0
口内炎	6 (16.7)	1 (2.8)	0
嘔吐	4 (11.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	20 (55.6)	2 (5.6)	0
発疹	11 (30.6)	2 (5.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (50.0)	0	0
倦怠感	14 (38.9)	0	0
発熱	7 (19.4)	0	0
臨床検査	11 (30.6)	6 (16.7)	0
好中球数減少	5 (13.9)	5 (13.9)	0
AST 増加	4 (11.1)	0	0
ALT 増加	4 (11.1)	0	0
代謝および栄養障害	10 (27.8)	5 (13.9)	0
食欲減退	9 (25.0)	3 (8.3)	0
内分泌障害	8 (22.2)	0	0
甲状腺機能低下症	5 (13.9)	0	0
甲状腺機能亢進症	4 (11.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (19.4)	3 (8.3)	0
発熱性好中球減少症	4 (11.1)	3 (8.3)	0
貧血	4 (11.1)	2 (5.6)	0

③国際共同第Ⅲ相試験（IMpower132 試験）

有害事象は本剤併用群の 286/291 例（98.3%）、対照群の 266/274 例（97.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群の 267/291 例（91.8%）、対照群の 239/274 例（87.2%）に認められた。発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 7 のとおりであった。

表 7　発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
（IMpower132 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term) （MedDRA ver.21.0）	本剤併用群（291 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	214 (73.5)	77 (26.5)	8 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	115 (39.5)	19 (6.5)	1 (0.3)
無力症	47 (16.2)	7 (2.4)	0
疲労	30 (10.3)	7 (2.4)	0
発熱	23 (7.9)	2 (0.7)	0
胃腸障害	94 (32.3)	13 (4.5)	1 (0.3)
悪心	39 (13.4)	1 (0.3)	0
下痢	32 (11.0)	4 (1.4)	0
便秘	24 (8.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	61 (21.0)	17 (5.8)	0
貧血	43 (14.8)	8 (2.7)	0
皮膚および皮下組織障害	72 (24.7)	8 (2.7)	0
発疹	26 (8.9)	2 (0.7)	0
そう痒症	15 (5.2)	0	0
臨床検査	65 (22.3)	12 (4.1)	0
ALT 増加	33 (11.3)	3 (1.0)	0
AST 増加	32 (11.0)	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	46 (15.8)	11 (3.8)	1 (0.3)
食欲減退	26 (8.9)	0	1 (0.3)
内分泌障害	21 (7.2)	2 (0.7)	0
甲状腺機能低下症	15 (5.2)	1 (0.3)	0

なお、本剤併用群において間質性肺疾患 15 例（5.2%）、肝機能障害 45 例（15.5%）、大腸炎・重度の下痢 9 例（3.1%）、膵炎 1 例（0.3%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、甲状腺機能障害 24 例（8.2%）、副腎機能障害 1 例（0.3%）、下垂体機能障害 1 例（0.3%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）5 例（1.7%）、脳炎・髄膜炎 2 例（0.7%）、infusion reaction 6 例（2.1%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）7 例（2.4%）、重度の皮膚障害 8 例（2.7%）、心筋炎 1 例（0.3%）、好中球減少・発熱性好中球減少症 24 例（8.2%）及び感染症 32 例（11.0%）が認められた。また、重症筋無力症、筋炎・横紋筋融解症、溶血性貧血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（IMpower130 試験）

有害事象は本剤併用群の 471/473 例（99.6%）、対照群の 230/232 例（99.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群の 455/473 例（96.2%）、対照群の 215/232 例（92.7%）に認められた。発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8　発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
（IMpower130 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term) （MedDRA ver.21.0）	本剤併用群（473 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	354 (74.8)	151 (31.9)	6 (1.3)
胃腸障害	191 (40.4)	35 (7.4)	0
下痢	108 (22.8)	16 (3.4)	0
悪心	80 (16.9)	9 (1.9)	0
嘔吐	49 (10.4)	8 (1.7)	0
便秘	33 (7.0)	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	191 (40.4)	25 (5.3)	1 (0.2)
疲労	117 (24.7)	12 (2.5)	0
無力症	47 (9.9)	7 (1.5)	0
血液およびリンパ系障害	100 (21.1)	56 (11.8)	0
貧血	65 (13.7)	32 (6.8)	0
好中球減少症	36 (7.6)	20 (4.2)	0
血小板減少症	29 (6.1)	7 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	123 (26.0)	4 (0.8)	0
発疹	37 (7.8)	2 (0.4)	0
そう痒症	33 (7.0)	1 (0.2)	0
脱毛症	30 (6.3)	0	0
代謝および栄養障害	93 (19.7)	19 (4.0)	0
食欲減退	55 (11.6)	4 (0.8)	0
低マグネシウム血症	24 (5.1)	3 (0.6)	0
臨床検査	100 (21.1)	37 (7.8)	0
血小板数減少	41 (8.7)	12 (2.5)	0
好中球数減少	29 (6.1)	16 (3.4)	0
内分泌障害	60 (12.7)	2 (0.4)	0
甲状腺機能低下症	48 (10.1)	2 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	75 (15.9)	7 (1.5)	0
筋肉痛	28 (5.9)	1 (0.2)	0
関節痛	25 (5.3)	4 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	68 (14.4)	5 (1.1)	2 (0.4)
呼吸困難	26 (5.5)	4 (0.8)	0

なお、本剤併用群において間質性肺疾患 22 例（4.7%）、肝機能障害 23 例（4.9%）、大腸炎・重度の下痢 19 例（4.0%）、甲状腺機能障害 67 例（14.2%）、副腎機能障害 5 例（1.1%）、下垂体機能障害 2 例（0.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）29 例（6.1%）、infusion reaction 9 例（1.9%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）12 例（2.5%）、重度の皮膚障害 3 例（0.6%）、溶血性貧血 1 例（0.2%）、好中球減少・発熱性好中球減少症 66 例（14.0%）及び感染症 35 例（7.4%）が認められた。また、膵炎、1 型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、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

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、血球貪食症候群、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 本剤の単剤投与は下記の患者において有効性が示されている。

- プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌患者（*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者ではそれぞれ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤又は ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴も有する患者）

② 本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。

- カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与：化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（ただし、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者は除く）患者
- プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及びペメトレキセドとの併用投与：化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（ただし、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者は除く）患者
- カルボプラチン及びパクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用投与：化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（ただし、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者は除く）患者

③ 下記に該当する非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 術後患者に対する本剤の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 化学療法歴のある患者に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 化学療法歴のない扁平上皮癌患者に対する本剤の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 化学療法歴のない非扁平上皮癌患者に対する本剤の単独投与及び②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

④ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（OAK試験）において、全体集団において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、扁平上皮癌の患者では、TC0かつIC0群（腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも1%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められていることから、化学療法歴のある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TC0かつIC0であることが確認された患者においては、本剤以外の治療

選択肢も考慮する。
なお、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 IHC22C3 pharmDx「ダコ」）によりPD-L1発現率（注：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬では腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合のみで判定される）を確認した扁平上皮癌の患者であって、本剤の診断薬（販売名：ベンタナOptiView PD-L1 (SP142)）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）

・ Gadgeel S et al. Ann Oncol 2017; 28(suppl 5): Abstr 1296O

【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その既往のある患者
- 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
- 自己免疫疾患のある患者又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ECOG Performance Status 3-4 (注2) の患者

(注2) ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者においては腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合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、それらが確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。

④ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、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。
- 肝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肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体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内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
- 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿

病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

⑤ OAK 試験では投与開始から 36 週まで、IMpower150 試験、IMpower132 試験及び IMpower130 試験では投与開始から 48 週までは 6 週間間隔、それ以降はいずれの試験も 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考２

最適使用推進ガイドライン

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：テセントリク点滴静注 **1200 mg**）

～小細胞肺癌～

令和元年８月（令和２年９月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 本剤の特徴，作用機序 P4
3. 臨床成績 P5
4. 施設について P7
5. 投与対象となる患者 P9
6. 投与に際して留意すべき事項 P10

1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、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：	テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：	進展型小細胞肺癌
対象となる用法及び用量：	カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。
製造販売業者：	中外製薬株式会社

（参考）

カルボプラチンの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：肺小細胞癌

用法及び用量：通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300～400 mg/m^2（体表面積）を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

エトポシドの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：肺小細胞癌

用法及び用量：エトポシドとして、1 日量 60～100 mg/m^2（体表面積）を 5 日間連続点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項（P5～）参照

2. 本剤の特徴、作用機序

テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（IgG1）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。

CD274（PD-L1）は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、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）等に発現する CD279（以下、「PD-1」という。）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunity 2007; 27: 111-22、Int Immunol 2007; 19: 813-24）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Cancer Immunol Immunother 2007; 56: 739-45）が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍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、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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、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

進展型小細胞肺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Ⅰ/Ⅲ相試験（IMpower133 試験）

化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者[*1]403 例（日本人 42 例を含む）を対象に、本剤 1,200 mg、カルボプラチン及びエトポシドの併用投与（本剤群、201 例）の有効性及び安全性をプラセボ、カルボプラチン及びエトポシドの併用投与（プラセボ群、202 例）と比較する第Ⅰ/Ⅲ相試験を実施した[*2]。

中間解析の結果、全患者集団において、本剤群でプラセボ群と比較して主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」という。）の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］: 0.701［0.541, 0.909］、P＝0.0069［層別 log-rank 検定］、有意水準両側 0.0193）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で 12.3［10.8, 15.9］カ月、プラセボ群で 10.3［9.3, 11.3］カ月であった（図 1）。

*1：進展型の基準は Veterans Administration Lung Study Group (VALG) staging system for SCLC に基づいて判断された。また、限局型小細胞肺癌に対する根治的化学放射線療法（CRT）を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又は CRT から 6 カ月以上経過した後に進展型小細胞肺癌と診断された患者も組み入れられた。

*2：本剤 1200 mg（又はプラセボ）及びカルボプラチン AUC 5 を各サイクルの 1 日目に、エトポシド 100 mg/m^2 を各サイクルの 1、2、3 日目に 3 週間間隔で 4 サイクル投与後、本剤 1200 mg（又はプラセボ）を 3 週間間隔で投与した。

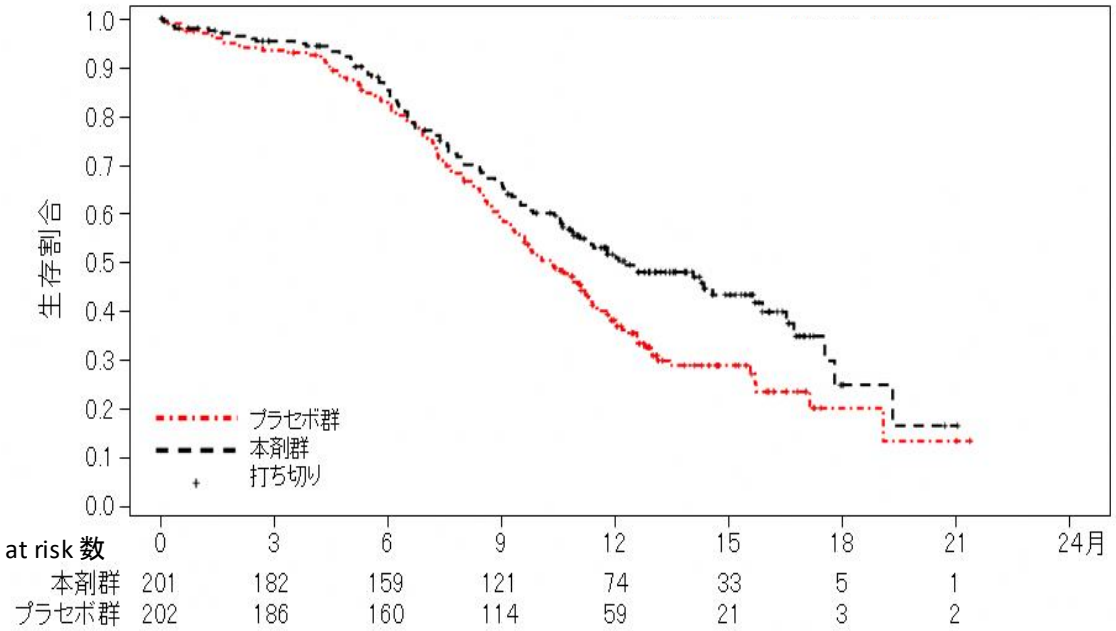


図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower133 試験）（全患者集団）

【安全性】

① 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（IMpower133 試験）

有害事象は本剤群の 198/198 例（100.0%）、プラセボ群の 189/196 例（96.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 188/198 例（94.9%）、プラセボ群 181/196 例（92.3%）に認められた。発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 1 のとおりであった。

表 1　発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
（IMpower133 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term) （MedDRA ver.21.0）	本剤群（198 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	128 (64.6)	51 (25.8)	1(0.5)
胃腸障害	37 (18.7)	5 (2.5)	0
悪心	18 (9.1)	0	0
下痢	12 (6.1)	4 (2.0)	0
便秘	12 (6.1)	1 (0.5)	0
血液およびリンパ系障害	26 (13.1)	14 (7.1)	0
貧血	17 (8.6)	5 (2.5)	0
好中球減少症	13 (6.6)	11 (5.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (12.1)	2 (1.0)	0
疲労	24 (12.1)	2 (1.0)	0
内分泌障害	23 (11.6)	0	0
甲状腺機能低下症	18 (9.1)	0	0
甲状腺機能亢進症	10 (5.1)	0	0
代謝および栄養障害	22 (11.1)	1 (0.5)	0
食欲減退	22 (11.1)	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	22 (11.1)	0	0
発疹	12 (6.1)	0	0
脱毛症	11 (5.6)	0	0
臨床検査	16 (8.1)	9 (4.5)	0
血小板数減少	11 (5.6)	2 (1.0)	0
好中球数減少	10 (5.1)	8 (4.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (5.1)	4 (2.0)	0
注入に伴う反応	10 (5.1)	4 (2.0)	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 3 例（1.5%）、肝機能障害 5 例（2.5%）、大腸炎・重度の下痢 6 例（3.0%）、膵炎 1 例（0.5%）、甲状腺機能障害 26 例（13.1%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）9 例（4.5%）、infusion reaction 11 例（5.6%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（0.5%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）3 例（1.5%）、重度の皮膚障害 6 例（3.0%）及び好中球減少・発熱性好中球減少症 24 例（12.1%）が認められた。また、1 型糖尿病、副腎機能障害、下垂体機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、溶血性貧血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. 施設について

本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、血球貪食症候群、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）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 化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者において本剤、カルボプラチン及びエトポシドとの併用投与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。

- ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【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その既往のある患者
- 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
- 自己免疫疾患のある患者又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ECOG Performance Status 3-4 [注1] の患者

[注1] ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、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。
- 肝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肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体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内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
- 1 型糖尿病があらわれ、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 IMpower133 試験では投与開始から 48 週までは 6 週間間隔、それ以降は 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考３

最適使用推進ガイドライン

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：テセントリク点滴静注 **840 mg**）

～乳癌～

令和元年１１月（令和２年９月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：	テセントリク点滴静注 840 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：	PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
対象となる用法及び用量：	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 840 mg を 60 分かけて 2 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。
製造販売業者：	中外製薬株式会社

（参考）

パクリタキセル（アルブミン懸濁型）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：乳癌

用法及び用量：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100 mg/m^2（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 本剤の特徴、作用機序

テセントリク点滴静注 840 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（IgG1）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。

CD274（PD-L1）は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、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）等に発現する CD279（以下、「PD-1」という。）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunity 2007; 27: 111-22、Int Immunol 2007; 19: 813-24）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Cancer Immunol Immunother 2007; 56: 739-45）が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍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、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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、乳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

ホルモン受容体（以下、「HR」という。）陰性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（以下、「HER2」という。）陰性の手術不能又は再発乳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 相臨床試験（IMpassion130 試験）

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者 902 例（日本人 65 例を含む）を対象に、本剤 840 mg 及びパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下、「nab-PTX」という。）の併用投与（本剤併用群、451 例）の有効性及び安全性をプラセボ及び nab-PTX の併用投与（nab-PTX 群、451 例）と比較する第 III 相試験を実施した[*1]。無作為化された患者のうち、369 例（日本人 25 例を含む、本剤併用群 185 例、nab-PTX 群 184 例）が PD-L1 陽性患者集団[*2]とされた。

ランダム化された患者のうち、PD-L1 陽性患者集団において、本剤併用群で nab-PTX 群と比較して主要評価項目の一つである無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］: 0.62［0.49, 0.78］、P<0.0001［層別 log-rank 検定］、有意水準両側 0.005）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で 7.46［6.70, 9.23］カ月、nab-PTX 群で 4.96［3.81, 5.55］カ月であった（2018 年 4 月 17 日データカットオフ、図 1）。

*1 : 4 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 15 日目に本剤又はプラセボを静脈内投与した。nab-PTX は 100 mg/m^2 を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与した。

*2 : ベンタナ OptiViewPD-L1(SP142)を用いて、腫瘍組織検体中における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合（IC）について情報収集され、IC 1/2/3（IC≧1%）である場合に PD-L1 陽性と判断された。

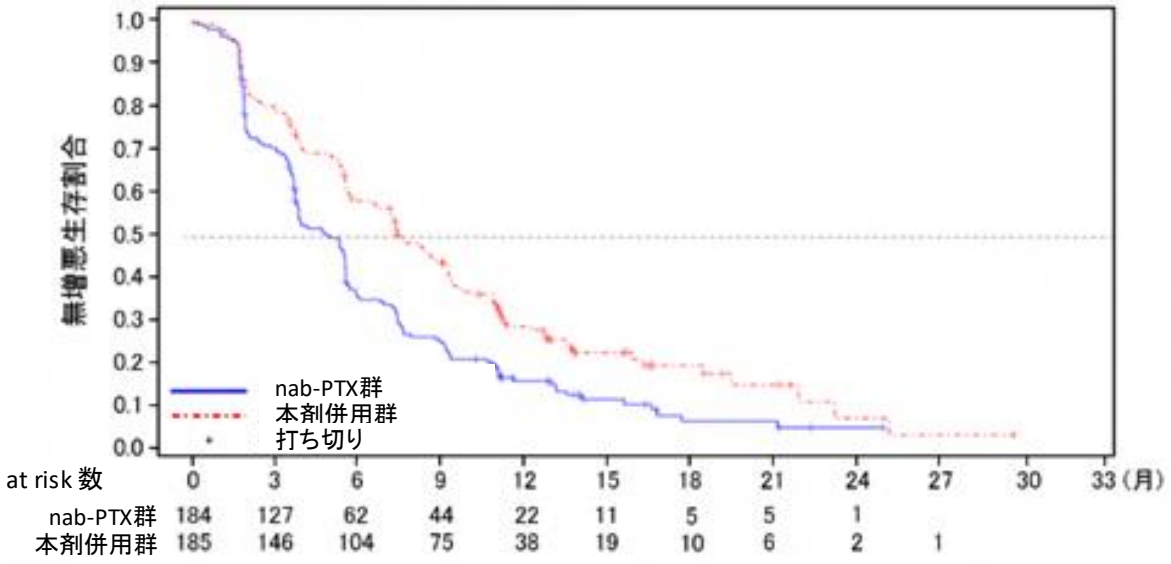


図 1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 陽性患者集団）

【安全性】

① 国際共同第III相臨床試験（IMpassion130試験）

有害事象は本剤併用群の449/452例（99.3%）、nab-PTX群の429/438例（97.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群436/452例（96.5%）、nab-PTX群に410/438例（93.6%）認められた。発現率が5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表1のとおりであった。

表1 発現率が5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
（IMpassion130試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	本剤併用群（452 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	368 (81.4%)	104 (23.0%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	210 (46.5%)	19 (4.2%)	0
疲労	126 (27.9%)	12 (2.7%)	0
発熱	42 (9.3%)	1 (0.2%)	0
無力症	28 (6.2%)	2 (0.4%)	0
悪寒	23 (5.1%)	1 (0.2%)	0
胃腸障害	196 (43.4%)	13 (2.9%)	0
悪心	105 (23.2%)	2 (0.4%)	0
下痢	78 (17.3%)	4 (0.9%)	0
便秘	35 (7.7%)	1 (0.2%)	0
嘔吐	27 (6.0%)	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	157 (34.7%)	6 (1.3%)	0
発疹	51 (11.3%)	2 (0.4%)	0
そう痒症	40 (8.8%)	0	0
脱毛症	39 (8.6%)	1 (0.2%)	0
血液およびリンパ系障害	76 (16.8%)	15 (3.3%)	0
貧血	54 (11.9%)	2 (0.4%)	0
好中球減少症	29 (6.4%)	11 (2.4%)	0
内分泌障害	77 (17.0%)	3 (0.7%)	0
甲状腺機能低下症	57 (12.6%)	0	0
神経系障害	107 (23.7%)	14 (3.1%)	0
頭痛	35 (7.7%)	1 (0.2%)	0
味覚異常	23 (5.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	76 (16.8%)	7 (1.5%)	0
咳嗽	30 (6.6%)	0	0
呼吸困難	28 (6.2%)	3 (0.7%)	0
代謝および栄養障害	78 (17.3%)	8 (1.8%)	0
食欲減退	43 (9.5%)	2 (0.4%)	0
臨床検査	78 (17.3%)	24 (5.3%)	0
ALT 増加	33 (7.3%)	6 (1.3%)	0
AST 増加	29 (6.4%)	7 (1.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	71 (15.7%)	3 (0.7%)	0
関節痛	29 (6.4%)	0	0

なお、本剤併用群において間質性肺疾患 11 例（2.4%）、肝機能障害 47 例（10.4%）、膵炎 2 例（0.4%）、大腸炎・重度の下痢 9 例（2.0%）、甲状腺機能障害 78 例（17.3%）、副腎機能障害 5 例（1.1%）、脳炎・髄膜炎 2 例（0.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候

群等を含む）34 例（7.5%）、重度の皮膚障害 4 例（0.9%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）2 例（0.4%）、infusion reaction 7 例（1.5%）、好中球減少・発熱性好中球減少症 43 例（9.5%）及び感染症 43 例（9.5%）が認められた。また、1 型糖尿病、下垂体機能障害、重症筋無力症、筋炎、横紋筋融解症、心筋炎、溶血性貧血、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. 施設について

本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の乳癌のがん薬物療法を含む乳腺腫瘍学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、血球貪食症候群、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）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 転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない PD-L1 陽性（腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が 1%以上）の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者において本剤と nab-PTX との併用投与の有効性が示されている。

なお、PD-L1の発現状況についてはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：ベンタナOptiView PD-L1 (SP142)）を用いて測定すること。

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

- ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 術前・術後薬物療法

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- 間質性肺疾患の合併又はその既往のある患者
- 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
- 自己免疫疾患のある患者又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ECOG Performance Status 3-4 [注1] の患者

[注1] ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、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。
- 肝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肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体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内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
- 1 型糖尿病があらわれ、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 IMpassion130 試験では投与開始から 48 週までは 8 週間間隔、それ以降は 12 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。