医学会発　第31号
平成30年8月29日

日本医学会分科会　理事長　会長　殿

日本医学会長
門　田　守　人

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

平素より，本会の事業推進にご協力を賜りまして，誠にありがとうございます．

さて，平成30年8月21日付にて，厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長より，ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（悪性胸膜中皮腫）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌，悪性黒色腫，頭頸部癌，腎細胞癌，古典的ホジキンリンパ腫及び胃癌）の一部改正について，別添の通り，周知依頼がありましたので，貴会の会員各位に周知の程よろしくお願いします．

関連URLは下記の通りです．

https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T180822I0030.pdf

なお，詳細は，厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課（担当：眞中氏：電話：03-3595-2431）にお問い合わせ下さいますようお願い申し上げます．

日本医学会　電話：03-3946-2121（内4260）
（担当　髙　橋）

薬生薬審発 0821 第 7 号
平 成 30 年 8 月 21 日

日本医学会　会長　殿

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

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

今般、標記について、別添写しのとおり都道府県、保健所設置市及び特別区の衛生主管部（局）長宛て通知しましたので、御了知いただくとともに、貴会会員への周知につきご配慮よろしくお願いします。

薬生薬審発 0821 第５号
平成 30 年８月 21 日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

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

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

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

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

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

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

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週間間隔で点滴静注する。	２ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回~~3mg/kg（体重）~~を2週間間隔で点滴静注する。
３ページ	2．本剤の特徴、作用機序 オプジーボ点滴静注20 mg及び同点滴静注100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒトPD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体である。 （略） また、悪性黒色腫患者では組織浸潤T細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によってPD-L1の発現が誘導され、転移した腫瘍組織におけるPD-L1の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 28: 127-37）。 （略）	３ページ	2．本剤の特徴、作用機序 オプジーボ点滴静注20 mg~~／~~100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」~~という。~~）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒトPD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体である。 （略） また、悪性黒色腫患者では組織浸潤T細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によってPD-L1の発現が誘導され、転移した腫瘍組織におけるPD-L1の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012~~;~~28:127~~ra~~37）。 （略）

４ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 123-35） （略） （図　略） 図１　OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線（無作為化された集団）	４ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 123-35） （略） （図　略） OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線（無作為化された集団）
５ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39） （略） （図　略） 図２　OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線（無作為化された集団）	５ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39） （略） （図　略） OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線（無作為化された集団）
６ページ	（PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性） 海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1 発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。 （略） （図　略）	６ページ	~~（参考情報）~~ PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性 海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下「PD-L1 発現率」~~という。~~）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。 （略） （図　略）

	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）		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）
７ページ	【安全性】 〈扁平上皮癌〉 ①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験） 表１　発現率が 5%以上の副作用 （表　略） なお、間質性肺疾患 2 例（5.7%）、大腸炎・重度の下痢 2 例（5.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）3 例（8.6%）、肝機能障害 2 例（5.7%）、甲状腺機能障害 3 例（8.6%）、副腎機能障害 1 例（2.9%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）1 例（2.9%）及び infusion reaction 2 例（5.7%）が認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、下垂体機能障害、1 型糖尿病、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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。	７ページ	【安全性】 〈扁平上皮癌〉 ①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験） 発現率が 5%以上の副作用 （表　略） なお、間質性肺疾患 2 例（5.7%）、大腸炎・重度の下痢 2 例（5.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）3 例（8.6%）、肝機能障害~~は~~ 2 例（5.7%）、甲状腺機能障害~~は~~ 3 例（8.6%）、副腎機能障害 1 例（2.9%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）~~は~~ 1 例（2.9%）及び infusion reaction ~~は~~ 2 例（5.7%）~~で~~認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、下垂体機能障害、1 型糖尿病、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。
８ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）（N Engl J Med	８ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）（N Engl J Med

	2015；373：123-35） 表２　発現率が 5%以上の副作用 （表　略） なお、間質性肺疾患 6 例（4.6%）、大腸炎・重度の下痢 11 例（8.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）13 例（9.9%）、肝機能障害 4 例（3.1%）、甲状腺機能障害 5 例（3.8%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）4 例（3.1%）、重症筋無力症 1 例（0.8%）及び infusion reaction 1 例（0.8%）が認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、下垂体機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 〈非扁平上皮癌〉 ①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験） 表３　発現率が 5%以上の副作用 （表　略） なお、間質性肺疾患 4 例（5.3%）、大腸炎・重度の下痢 5 例（6.6%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）10 例（13.2%）、肝機能障害 5 例（6.6%）、		2015；373：123-35） 発現率が 5%以上の副作用 （表　略） なお、間質性肺疾患 6 例（4.6%）、大腸炎・重度の下痢 11 例（8.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）13 例（9.9%）、肝機能障害~~は~~ 4 例（3.1%）、甲状腺機能障害~~は~~ 5 例（3.8%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）~~は~~ 4 例（3.1%）、重症筋無力症 1 例（0.8%）、及び infusion reaction ~~は~~ 1 例（0.8%）~~で~~認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、下垂体機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、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。 〈非扁平上皮癌〉 ①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験） 発現率が 5%以上の副作用 （表　略） なお、間質性肺疾患 4 例（5.3%）、大腸炎・重度の下痢 5 例（6.6%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）10 例（13.2%）、肝機能障害~~は~~ 5 例（6.6%）、
９ページ		９ページ	

	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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 ②海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（N Engl J Med 2015；373：1627-39） 表４　発現率が 5%以上の副作用 （表　略） 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、		甲状腺機能障害~~は~~10 例（13.2%）、副腎機能障害 1 例（1.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）~~は~~4 例（5.3%）及び infusion reaction ~~は~~3 例（3.9%）~~で~~認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、下垂体機能障害、1 型糖尿病、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。 ②海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（N Engl J Med 2015；373：1627-39） 発現率が 5%以上の副作用 （表　略） なお、間質性肺疾患 10 例（3.5%）、大腸炎・重度の下痢 22 例（7.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）26 例（9.1%）、肝機能障害~~は~~15 例（5.2%）、甲状腺機能障害~~は~~27 例（9.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）~~は~~7 例（2.4%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.3%）及び infusion reaction ~~は~~8 例（2.8%）~~で~~認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、下垂体機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、膵炎、重症筋無
10 ページ			

<table>
<tr><td></td><td>ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。</td><td></td><td>力症、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>11 ページ</td><td>【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
<table>
<tr><th>用法・用量</th><th>C_{max}（μg/mL）</th><th>C_{mind14}（μg/mL）</th><th>C_{avgd14}（μg/mL）</th><th>$C_{max,ss}$（μg/mL）</th><th>$C_{min,ss}$（μg/mL）</th><th>$C_{avg,ss}$（μg/mL）</th></tr>
<tr><td>3mg/kg</td><td>51.6</td><td>16.6</td><td>24.3</td><td>113</td><td>62.1</td><td>77.6</td></tr>
</table>
</td><td></td><td>（【用法・用量】の項目追加）</td></tr>
</table>

	Q2W	(35.2, 70.8)	(10.7, 24.5)	(17.1, 33.9)	(75.0, 171)	(27.1, 107)	(42.1, 127)
	240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
	10mg/kg Q2W	191 (147, 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 | | |
| 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）（平成 30 年 4 月 1 日時点：437 施設）
(2)特定機能病院（平成 29 年 6 月 1 日時点：85 施設）
(3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、 | 10 ページ | ①施設について
①-1　下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。
(1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 ~~28~~ 年 ~~10~~ 月 1 日時点：~~427~~ 施設）
(2)特定機能病院（平成 ~~28~~ 年 ~~9~~ 月 1 日時点：~~84~~ 施設）
(3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、 |

	がん診療連携推進病院など） (4)外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設（平成28年7月1日時点：2540施設） (5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成28年7月1日時点：1290施設）		がん診療連携推進病院など） (4)外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設（平成~~27~~年7月1日時点：~~2538~~施設） (5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成~~27~~年7月1日時点：~~1284~~施設）
14ページ 15ページ	【有効性に関する事項】 （①　略） ②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 • 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 （略）	12ページ	【有効性に関する事項】 （①　略） ②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 • 化学療法未治療の患者~~。~~ • 術後補助~~化学~~療法~~。~~ • 他の抗悪性腫瘍剤と~~の~~併用~~。~~ （略）

悪性黒色腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

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

	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80 mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。		色腫 対象となる用法及び用量： ~~＜化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合＞~~ 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回~~3 mg/kg（体重）~~を2週間間隔で点滴静注する。 イピリムマブ（遺伝子組換え）と~~の併用において、~~通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回~~1 mg/kg（体重）~~を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回~~3 mg/kg（体重）~~を2週間間隔で点滴静注する。 ~~＜化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合＞~~ ~~通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。~~
2ページ	（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		（参考の追加）

	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。		
3ページ	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）。	3ページ	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~~ra~~37）。
4ページ	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。	4ページ	3. 臨床成績 ~~根治切除不能な~~悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。
4ページ	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」） V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）418例（本剤群210例、DTIC群208例）を対象に、DTICを対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」）（中	4ページ	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」） V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）418例（本剤群210例、DTIC群208例）を対象に、DTICを対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」）（中

	央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群はNE*［NE～NE］カ月、DTIC群で10.84［9.33～12.09］カ月であり、本剤はDTICに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.42［99.79%信頼区間：0.25～0.73］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2014年6月24日データカットオフ）。 *：推定不能（以下、同様）		央値［95%信頼区間］）は、本剤群はNE［NE～NE］カ月、DTIC群で10.84［9.33～12.09］カ月であり、本剤はDTICに対し統計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］）。
5ページ	（図1　略）	5ページ	（図1　略）
	④海外第Ⅲ相試験（CA209037試験）[2)] イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「イピリムマブ」）又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）405例（本剤群272例、化学療法（DTIC又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群133例）を対象に、化学療法を対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）について本剤が投与された最初の120例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%、2014年		④海外第Ⅲ相試験（CA209037試験）[2)] イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「イピリムマブ」）又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）405例（本剤群272例、化学療法（DTIC又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群133例）を対象に、化学療法を対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）~~は、~~本剤が投与された最初の120例~~が~~解析対象集団と~~され~~、本剤群で31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%）であった。なお、事前に奏効率の閾

	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」）*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		値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目であるOS（中央値［95%信頼区間］）について182例のイベント（死亡）数にて中間解析を行った結果、本剤群~~は~~15.47［12.39～NE］カ月、化学療法群で13.67［11.50～NE］カ月であり、本剤は化学療法に対し統計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］）。 ⑤国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験） 化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）30例を対象に、本剤とイピリムマブを併用（以下、「本剤＋イピリムマブ」）*投与した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は33.3%（95%信頼区間：17.3～52.8%）であった。なお、事前に設定した閾値は23.8%であった。
6ページ			

	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）。	６ページ	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［~~NE~~～NE］カ月、イピリムマブ群で 19.98［17.08～24.61］カ月であり、本剤＋イピリムマブ投与及び本剤投与はイピリムマブ投与に対し統計学的に有意な延長を示した（本剤＋イピリムマブ投与：ハザード比 0.55［98%信頼区間：0.42～0.72］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、本剤投与：ハザード比 0.63［98%信頼区間：0.48～0.81］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］）。

7ページ	（図２ 略） 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。		（図２ 略）
7ページ	（PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性） （略） 図３ CA209067 試験の PD-L1 発現率別での OS の Kaplan-Meier 曲線	14 ページ	~~（参考情報）~~ PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性 （略） 図~~4~~ CA209067 試験の PD-L1 発現率別での OS の Kaplan-Meier 曲線
8ページ	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		（⑦の追加）

	（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　略） 図４　無再発生存期間のKaplan-Meier曲線		
９ページ 10ページ	【安全性】 ①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験） （略） （表１　略） 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	６ページ ７ページ ８ページ	【安全性】 ①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験） （略） （表１　略） 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%）~~で~~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

11 ページ	筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 ②国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験） 有害事象は 22/24 例（91.7%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 18/24 例（75.0%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 （表２　略） 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、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を		筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 ②国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験） 有害事象は 22/24 例（91.7%）に認められ、~~治験薬~~との因果関係が否定できない有害事象は 18/24 例（75.0%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 （表２　略） 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%）~~で~~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、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を

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

13 ページ	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、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		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%）~~で~~認められた。また、下垂体機能障害、1 型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。
	⑤国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験） 有害事象は全例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も全例（100%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 （表５　略）	11 ページ	⑤国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験） 有害事象は全例（100%）に認められ、~~治験薬~~との因果関係が否定できない有害事象も全例（100%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 （表５　略）
14 ページ	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		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、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 ⑥海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験） （略） （表６　略）	12 ページ	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%）で認められた。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、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 ⑥海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験） （略） （表６　略）
15 ページ	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	13 ページ	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、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に本剤＋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。		脈血栓塞栓症2例（0.6%）~~で~~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%）~~で~~認められた。また、1型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。
16ページ	⑦国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試		（⑦の追加）

17 ページ	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　略） 　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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		
18 ページ	【用法・用量】		（【用法・用量】の項目追加）

	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）
	3mg/kg Q2W	51.6（35.2, 70.8）	16.6（10.7, 24.5）	24.3（17.1, 33.9）	113（75.0, 171）	62.1（27.1, 107）	77.6（42.1, 127）
	240 mg Q2W	72.7（51.1, 103）	23.5（15.2, 34.6）	34.1（25.1, 47.8）	159（102, 254）	87.8（41.5, 158）	109（62.1, 187）
	10mg/kg Q2W	191（147, 219）	61.3（51.2, 79.2）	90.8（79.0, 114）	398（331, 532）	217（184, 313）	278（237, 386）
	中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2 週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{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						
19 ページ	4. 施設について 根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する場合には、承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本						
15 ページ	4. 施設について 承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。						

	剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。		
21 ページ	【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2)の悪性黒色腫患者における術後補助療法 なお、BRAF 遺伝子変異を有する患者においては、BRAF 阻害剤による治療も考慮すること。 (注2) AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類（第 7 版）に基づく評価	17 ページ	【有効性に関する事項】 ①~~化学療法歴のない患者及び化学療法歴のある~~患者において本剤の有効性が示されている。 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。~~ ~~・術後補助化学療法。~~
22 ページ	②本剤＋イピリムマブ投与は化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）において、対照とされたイピリムマブ投与に対して有効性が検証されて	18 ページ	~~③~~本剤＋イピリムマブ投与は化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）において、対照とされたイピリムマブ投与に対して有効性が検証されて

	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。		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（~~14~~p参照）。そのため、~~化学療法未治療の~~根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とイピリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1発現率を確認することが望ましい。PD-L1発現率が1%以上であることが確認された患者においては、原則、本剤単独投与を優先する。
24ページ	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、	20ページ	⑤本剤の臨床試験において、投与開始から3カ月以内、それ以降は、投与開始から1年間は6週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。

	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。		

頭頸部癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
２ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。	２ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 ~~3 mg/kg（体重）~~ を 2 週間間隔で点滴静注する。
３ページ	2．本剤の特徴、作用機序 オプジーボ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。 （略） また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によって	３ページ	2．本剤の特徴、作用機序 オプジーボ点滴静注 20 mg 及び 100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。 （略） また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によって

	PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 28: 127-37）。 （略）		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~~ra~~37）。 （略）
５ページ	（PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性） （略） （図　略） ONO-4538-11/CA209141 試験の PD-L1 発現率別での 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）	６ページ	~~（参考情報）~~ PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性 （略） （図　略） ONO-4538-11/CA209141 試験の PD-L1 発現率別での OS の中間解析後 ~~1~~ 年フォローアップデータの Kaplan-Meier 曲線 （左図：PD-L1≧1%の患者集団、右図：PD-L1＜1%の患者集団）
６ページ	【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験） （略） 表 1　発現率が 5%以上の副作用（安全性解析対象集団） （表　略） なお、間質性肺疾患 7 例（3.0%）、横紋筋融解症/ミオパチー5 例（2.1%）、肝機能障害 5 例（2.1%）、甲状腺機能障害 17 例（7.2%）、神経障害 7 例（3.0%）、	５ページ	【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験） （略） 表　発現率が 5%以上の副作用（安全性解析対象集団） （表　略） なお、間質性肺疾患 7 例（3.0%）、横紋筋融解症 5 例（2.1%）、肝機能障害 5 例（2.1%）、甲状腺機能障害 17 例（7.2%）、神経障害 7 例（3.0%）、腎機

	腎機能障害1例（0.4%）、副腎障害1例（0.4%）、下垂体機能障害2例（0.8%）、静脈血栓塞栓症1例（0.4%）及びinfusion reaction 3例（1.3%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、ぶどう膜炎及び重度の皮膚障害は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		能障害1例（0.4%）、副腎障害1例（0.4%）、下垂体機能障害2例（0.8%）、静脈血栓塞栓症1例（0.4%）、infusion reaction3例（1.3%）で認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、ぶどう膜炎及び重度の皮膚障害は認められなかった。
7ページ	【用法・用量】 本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤3 mg/kg（体重）又は240 mgを2週間間隔で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤240 mgを投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kgを投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kgを2週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤3 mg/kg（体重）又は240 mgを2週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又		（【用法・用量】の項目追加）

<table>
<tr>
<td></td>
<td>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
<table><tr><th>用法･用量</th><th>C_{max} (μg/mL)</th><th>C_{mind14} (μg/mL)</th><th>C_{avgd14} (μg/mL)</th><th>$C_{max,ss}$ (μg/mL)</th><th>$C_{min,ss}$ (μg/mL)</th><th>$C_{avg,ss}$ (μg/mL)</th></tr><tr><td>3mg/kg Q2W</td><td>51.6 (35.2, 70.8)</td><td>16.6 (10.7, 24.5)</td><td>24.3 (17.1, 33.9)</td><td>113 (75.0, 171)</td><td>62.1 (27.1, 107)</td><td>77.6 (42.1, 127)</td></tr><tr><td>240 mg Q2W</td><td>72.7 (51.1, 103)</td><td>23.5 (15.2, 34.6)</td><td>34.1 (25.1, 47.8)</td><td>159 (102, 254)</td><td>87.8 (41.5, 158)</td><td>109 (62.1, 187)</td></tr><tr><td>10mg/kg Q2W</td><td>191 (147, 219)</td><td>61.3 (51.2, 79.2)</td><td>90.8 (79.0, 114)</td><td>398 (331, 532)</td><td>217 (184, 313)</td><td>278 (237, 386)</td></tr></table>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</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>８ページ</td>
<td>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。</td>
<td>７ページ</td>
<td>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。</td>
</tr>
</table>

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

腎細胞癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
２ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝	２ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 ~~3mg/kg（体重）~~ を 2 週間間隔で点滴静注する。

	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。		
2ページ	（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。		（参考の追加）
3ページ	2．本剤の特徴、作用機序 オプジーボ点滴静注20 mg及び同点滴静注100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒトPD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体である。 （略）	3ページ	2．本剤の特徴、作用機序 オプジーボ点滴静注20 mg~~／~~100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」~~という。~~）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒトPD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体である。 （略） また、悪性黒色腫患者では組織浸潤T細胞が産生

	また、悪性黒色腫患者では組織浸潤T細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によってPD-L1の発現が誘導され、転移した腫瘍組織におけるPD-L1の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 28: 127-37）。 （略）		するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によってPD-L1の発現が誘導され、転移した腫瘍組織におけるPD-L1の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012~~;~~ 28:127~~-~~37）。 （略）
４ページ	【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3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」）（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]、	４ページ	【有効性】 ~~腎細胞癌患者を対象とした~~国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験） 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3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（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　略） 図１　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線		p=0.0018［層別 log-rank 検定］）。 （図　略） OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
５ページ	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　略） 図２　日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線	５ページ	また、日本人部分集団 63 例（本剤群 37 例、エベロリムス群 26 例）の~~全生存期間~~（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で 27.37［23.62～NE*］カ月、エベロリムス群で NE*［NE*～NE*］カ月であった（ハザード比 1.50［95%信頼区間：0.49～4.54］）。 *：推定不能 （図　略） 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
６ページ	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」）[*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		（②の追加）

	Metastatic RCC Database Consortium（以下、「IMDC」）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」）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　略） 図3　OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 解析対象集団：Intermediate 及び Poor リスク患者		
7ページ	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　略） 図４　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 解析対象集団：Favorable リスク患者		
８ページ	【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 （表　略）	６ページ	【安全性】 ~~腎細胞癌患者を対象とした~~国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験） 有害事象は~~本薬~~群 397/406 例（97.8%）、エベロリムス群 386/397 例（97.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は~~本薬~~群 319/406 例（78.6%）、エベロリムス群 349/397 例（87.9%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 （表　略）
９ページ	なお、間質性肺疾患 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	７ページ	なお、間質性肺疾患 19 例（4.7%）、筋炎 1 例（0.2%）、横紋筋融解症 56 例（13.8%）、大腸炎・重度の下痢 10 例（2.5%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、肝機能障害は 46 例（11.3%）、肝炎 1 例（0.2%）、

	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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		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%）~~で~~認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎及び静脈血栓塞栓症は認められなかった。
9 ページ	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 （表　略）		（②の追加）

10 ページ	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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		
11 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 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		（【用法・用量】の項目追加）

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

	中央値（5%点，95%点）、Q2W：2 週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{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		
12 ページ	4. 施設について 化学療法既治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に使用する場合には、承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。	8 ページ	4. 施設について 承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。
12 ページ	①施設について ①-1　下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 (1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域が	10 ページ	①施設について ①-1　下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 (1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域が

	ん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） （平成30年4月1日時点：437施設） (2)特定機能病院（平成29年6月1日時点：85施設） (3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） (4)外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設（平成28年7月1日時点：2540施設） (5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成28年7月1日時点：1290施設）		ん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） （平成~~28~~年~~10~~月1日時点：~~427~~施設） (2)特定機能病院（平成~~28~~年~~9~~月1日時点：~~84~~施設） (3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） (4)外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設（平成~~27~~年7月1日時点：~~2538~~施設） (5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成~~27~~年7月1日時点：~~1284~~施設）
15ページ	【有効性に関する事項】 ①下記の患者において本剤の有効性が検証されている。 • 血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（本剤単独投与） • 化学療法未治療のIMDCリスク分類が	10ページ	【有効性に関する事項】 ①下記の患者において本剤の有効性が検証されている。 • 血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

	Intermediate 又は Poor リスク(注2)の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（イピリムマブとの併用投与） 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2）国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）において、以下の①～⑥のいずれにも該当しない場合には Favorable リスク、1 又は 2 項目を満たす場合には Intermediate リスク、3 項目以上を満たす場合には Poor リスクとされた。(6 ページ参照) 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		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~~患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者。 • 術後補助~~化学~~療法。 • ~~他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用。~~

	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		
16 ページ	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。	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 8 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

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

	社）が開発したヒトPD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体である。 （略） また、悪性黒色腫患者では組織浸潤T細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によってPD-L1の発現が誘導され、転移した腫瘍組織におけるPD-L1の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 28: 127-37）。 （略）		開発したヒトPD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体である。 （略） また、悪性黒色腫患者では組織浸潤T細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によってPD-L1の発現が誘導され、転移した腫瘍組織におけるPD-L1の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012~~:~~28:127~~ra~~37）。 （略）
４ページ ５ページ	【安全性】 ①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験） 有害事象は全例に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。 表１　発現率が5%以上の副作用（安全性解析対象集団） （表　略） 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	４ページ ５ページ	【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~~薬~~との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。 発現率が5%以上の副作用（安全性解析対象集団） （表　略） なお、間質性肺疾患1例（5.9%）、横紋筋融解症2例（11.8%）、大腸炎・重度の下痢1例（5.9%）、肝機能障害1例（5.9%）、甲状腺機能障害3例（17.6%）、神経障害3例（17.6%）及びinfusion

６ページ	infusion reaction 1 例（5.9%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1 型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、腎機能障害、副腎障害、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、下垂体機能障害、膵炎及びぶどう膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 ②海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験） 有害事象は 238/243 例（97.9%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 185/243 例（76.1%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 表２　発現率が 5%以上の副作用（All Treated Subjects） （表　略） なお、間質性肺疾患 15 例（6.2%）、横紋筋融解症/ミオパチー19 例（7.8%）、大腸炎・重度の下痢 6 例（2.5%）、肝機能障害 22 例（9.1%）、肝炎 5 例（2.1%）、甲状腺機能障害 28 例（11.5%）、神経障害 40 例（16.5%）、腎機能障害 4 例（1.6%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.4%）、重度の皮膚障害 3 例（1.2%）、静脈血栓塞栓症 1 例(0.4%)、infusion reaction 38	６ページ	reaction 1 例（5.9%）~~で~~認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1 型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、腎機能障害、副腎障害、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、下垂体機能障害、膵炎及びぶどう膜炎は認められなかった。 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~~薬~~との因果関係が否定できない有害事象は 185/243 例（76.1%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 発現率が 5%以上の副作用（All Treated Subjects） （表　略） なお、間質性肺疾患 15 例（6.2%）、横紋筋融解症 19 例（7.8%）、大腸炎・重度の下痢 6 例（2.5%）、肝機能障害 22 例（9.1%）、肝炎 5 例（2.1%）、甲状腺機能障害 28 例(11.5%)、神経障害 40 例(16.5%)、腎機能障害 4 例(1.6%)、脳炎・髄膜炎 1 例(0.4%)、重度の皮膚障害 3 例（1.2%）、静脈血栓塞栓症 1 例（0.4%）、infusion reaction 38 例（15.6%）、膵炎

	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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		2 例（0.8%）及びぶどう膜炎 2 例（0.8%）~~で~~認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1 型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、副腎障害及び下垂体機能障害は認められなかった。
7 ページ	【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。		（【用法・用量】の項目追加）

<table>
<tr>
<td></td>
<td>表３　本剤の薬物動態パラメータ
<table>
<tr><th>用法・用量</th><th>C_{max}（μg/mL）</th><th>C_{mind14}（μg/mL）</th><th>C_{avgd14}（μg/mL）</th><th>$C_{max,ss}$（μg/mL）</th><th>$C_{min,ss}$（μg/mL）</th><th>$C_{avg,ss}$（μg/mL）</th></tr>
<tr><td>3mg/kg Q2W</td><td>51.6（35.2, 70.8）</td><td>16.6（10.7, 24.5）</td><td>24.3（17.1, 33.9）</td><td>113（75.0, 171）</td><td>62.1（27.1, 107）</td><td>77.6（42.1, 127）</td></tr>
<tr><td>240 mg Q2W</td><td>72.7（51.1, 103）</td><td>23.5（15.2, 34.6）</td><td>34.1（25.1, 47.8）</td><td>159（102, 254）</td><td>87.8（41.5, 158）</td><td>109（62.1, 187）</td></tr>
<tr><td>10mg/kg Q2W</td><td>191（147, 219）</td><td>61.3（51.2, 79.2）</td><td>90.8（79.0, 114）</td><td>398（331, 532）</td><td>217（184, 313）</td><td>278（237, 386）</td></tr>
</table>
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</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>８ページ</td>
<td>①施設について
①-1　下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。
(1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
（平成 30 年 4 月 1 日時点：437 施設）</td>
<td>７ページ</td>
<td>①施設について
①-1　下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。
(1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
（平成 ~~28~~ 年 ~~10~~ 月 1 日時点：~~427~~ 施設）</td>
</tr>
</table>

	(2)特定機能病院（平成29年6月1日時点：85施設） (3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） (4)外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設（平成28年7月1日時点：2540施設） (5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成28年7月1日時点：1290施設）		(2)特定機能病院（平成~~28~~年~~9~~月1日時点：~~84~~施設） (3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） (4)外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設（平成~~27~~年7月1日時点：~~2538~~施設） (5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成~~27~~年7月1日時点：~~1284~~施設）
10ページ	【有効性に関する事項】 （①　略） ②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 • 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 （略）	9ページ	【有効性に関する事項】 （①　略） ②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 • 化学療法未治療の患者~~。~~ • 他の抗悪性腫瘍剤と~~の~~併用~~。~~ （略）

胃癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
２ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。	２ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回~~3mg/kg（体重）~~を2週間間隔で点滴静注する。
３ページ	2．本剤の特徴、作用機序 オプジーボ点滴静注20 mg及び同点滴静注100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒトPD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体である。 （略） また、悪性黒色腫患者では組織浸潤T細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によってPD-L1の発現が誘導され、転移した腫瘍組織におけるPD-L1の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 28: 127-37）。 （略）	３ページ	2．本剤の特徴、作用機序 オプジーボ点滴静注20 mg~~／~~100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」~~という。~~）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒトPD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体である。 （略） また、悪性黒色腫患者では組織浸潤T細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によってPD-L1の発現が誘導され、転移した腫瘍組織におけるPD-L1の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012~~÷~~28:127~~ra~~37）。 （略）

４ページ	【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　略）	４ページ	【有効性】 ~~・胃癌患者を対象とした~~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］ヵ月、プラセボ群で 4.14［3.42～4.86］ヵ月であり、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　略）
５ページ	【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	５ページ	【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 （表　略） なお、本剤群において間質性肺疾患7例(2.1%)、横紋筋融解症/ミオパチー9例（2.7%)、大腸炎・重度の下痢4例（1.2%)、1型糖尿病3例（0.9%)、肝機能障害18例（5.5%)、肝炎1例（0.3%)、甲状腺機能障害13例（3.9%)、神経障害10例（3.0%)、腎機能障害 1 例（0.3%)、下垂体機能障害 1 例（0.3%)、静脈血栓塞栓症1例(0.3%)及びinfusion reaction 1例（0.3%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、副腎障害、重度の皮膚障害、脳炎・髄膜炎、膵炎及びぶどう膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		因果関係が否定できない有害事象は本~~薬~~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。 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 （表　略） なお、本剤群において間質性肺疾患7例（2.1%)、横紋筋融解症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。
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3 mg/kg（体重）又は240		（【用法・用量】の項目追加）

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

	中央値（5%点，95%点）、Q2W：2 週間間隔、Cmax：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		
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）（平成 30 年 4 月 1 日時点：437 施設） (2)特定機能病院（平成 29 年 6 月 1 日時点：85 施設） (3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） (4)外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 28 年 7 月 1 日時点：2540 施設）	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）（平成 ~~28~~ 年 ~~10~~ 月 1 日時点：~~427~~ 施設） (2)特定機能病院（平成 ~~28~~ 年 ~~9~~ 月 1 日時点：~~84~~ 施設） (3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） (4)外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 ~~27~~ 年 7 月 1 日時点：~~2538~~ 施設）

	(5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成28年7月1日時点：1290施設）		(5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成~~27~~年7月1日時点：~~1284~~施設）
8ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、溶血性貧血等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。	7ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、溶血性貧血等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
9ページ	【有効性に関する事項】 （①　略） ②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 • 一次治療及び二次治療を受けていない患	8ページ	【有効性に関する事項】 （①　略） ②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 • 一次治療及び二次治療を受けていない患

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

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）

～非小細胞肺癌～

平成２９年２月（平成３０年８月改訂）

厚生労働省

目次

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

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

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

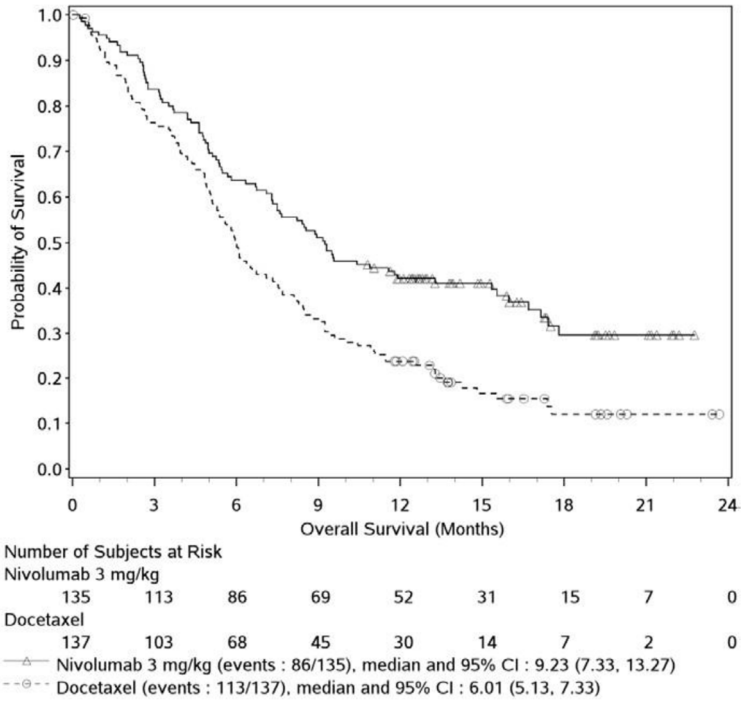


図 1　OS の中間解析の **Kaplan-Meier** 曲線（無作為化された集団）

〈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］）。

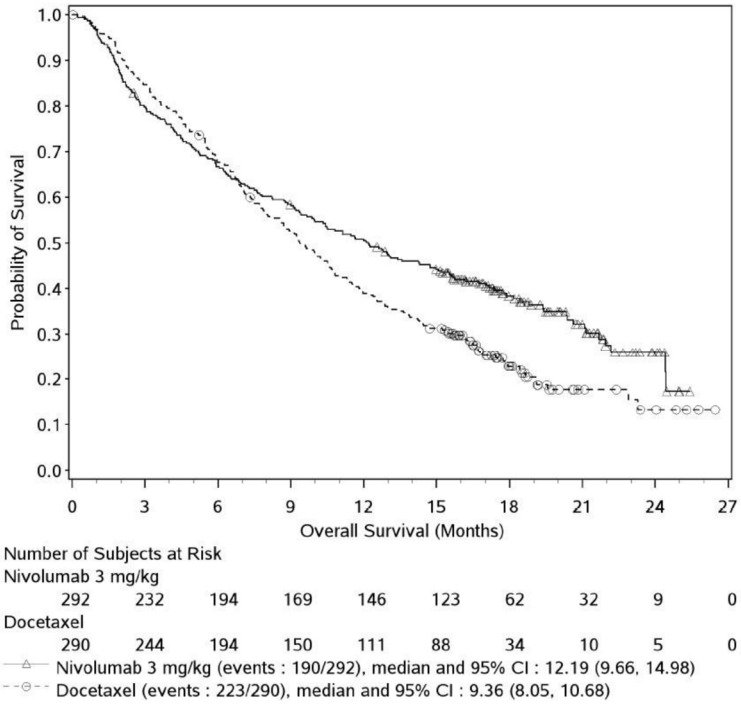


図2　OSの中間解析の**Kaplan-Meier**曲線（無作為化された集団）

（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」）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。

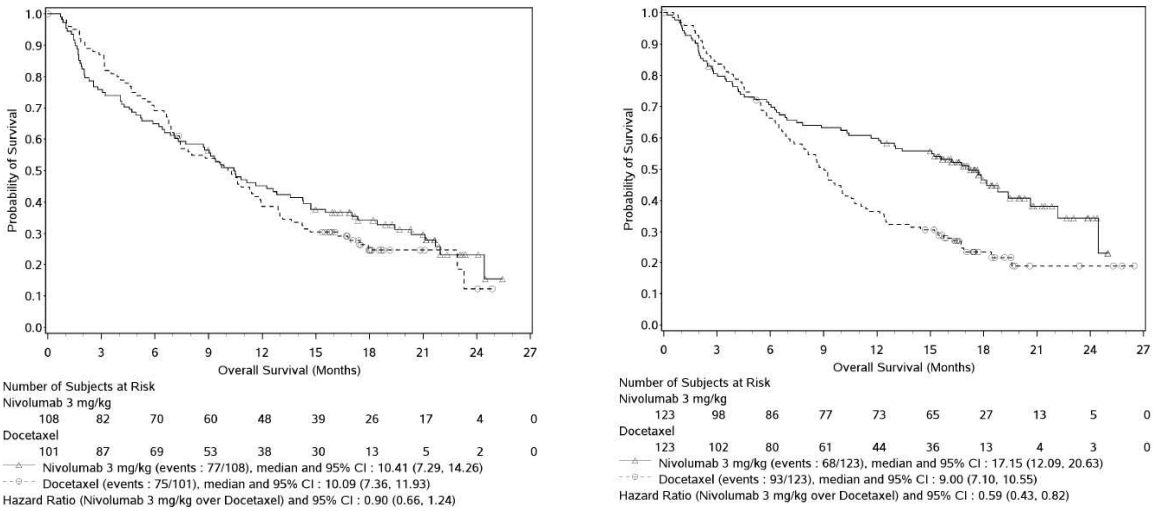


図 3　CA209057 試験の PD-L1 発現率別での OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線
（左図：PD-L1＜1%の患者集団、右図：PD-L1≧1%の患者集団）

【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

Grade	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
副作用項目 （MedDRA による SOC･PT 分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	35		35		35	
全体	24	(68.6)	2	(5.7)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	2	(5.7)				
貧血	2	(5.7)				
内分泌障害	4	(11.4)				
自己免疫性甲状腺炎	2	(5.7)				
胃腸障害	5	(14.3)				
下痢	2	(5.7)				
悪心	3	(8.6)				
一般･全身障害および投与部位の状態	11	(31.4)				
倦怠感	5	(14.3)				
末梢性浮腫	2	(5.7)				
発熱	5	(14.3)				
免疫系障害	2	(5.7)				
過敏症	2	(5.7)				
臨床検査	8	(22.9)	2	(5.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(5.7)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(5.7)				
リンパ球数減少	3	(8.6)	2	(5.7)		
代謝および栄養障害	7	(20.0)				
低アルブミン血症	2	(5.7)				
食欲減退	5	(14.3)				
筋骨格系および結合組織障害	2	(5.7)				
関節痛	2	(5.7)				
神経系障害	3	(8.6)				
末梢性感覚ニューロパチー	2	(5.7)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(14.3)				
肺出血	2	(5.7)				
皮膚および皮下組織障害	10	(28.6)				
ざ瘡様皮膚炎	2	(5.7)				
紅斑	2	(5.7)				
発疹	5	(14.3)				
斑状丘疹状皮疹	2	(5.7)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

GradeはCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events） v4日本語訳JCOG版に準じる。

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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

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

表 2　発現率が 5%以上の副作用

Grade	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
副作用項目 （MedDRA による SOC･PT 分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	131		131		131	
全体	76	(58.0)	9	(6.9)	0	(0.0)
胃腸障害	24	(18.3)	1	(0.8)		
下痢	10	(7.6)				
悪心	12	(9.2)				
一般･全身障害および投与部位の状態	41	(31.3)	1	(0.8)		
無力症	13	(9.9)				
疲労	21	(16.0)	1	(0.8)		
代謝および栄養障害	18	(13.7)	1	(0.8)		
食欲減退	14	(10.7)	1	(0.8)		
筋骨格系および結合組織障害	17	(13.0)				
関節痛	7	(5.3)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

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

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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

〈非扁平上皮癌〉

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）

表3　発現率が5%以上の副作用

Grade	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
副作用項目 （MedDRA による SOC･PT 分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	76		76		76	
全体	64	(84.2)	16	(21.1)	0	(0.0)
内分泌障害	9	(11.8)				
甲状腺機能低下症	7	(9.2)				
胃腸障害	26	(34.2)	2	(2.6)		
便秘	5	(6.6)				
下痢	4	(5.3)				
悪心	8	(10.5)				
口内炎	4	(5.3)				
嘔吐	4	(5.3)				
一般･全身障害および投与部位の状態	29	(38.2)	1	(1.3)		
疲労	9	(11.8)	1	(1.3)		
倦怠感	11	(14.5)				
発熱	11	(14.5)				
臨床検査	18	(23.7)	3	(3.9)		
リンパ球数減少	6	(7.9)	2	(2.6)		
代謝および栄養障害	17	(22.4)	3	(3.9)		
低ナトリウム血症	4	(5.3)	2	(2.6)		

食欲減退	11	(14.5)	1	(1.3)	
神経系障害	10	(13.2)	1	(1.3)	
浮動性めまい	4	(5.3)	1	(1.3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	(15.8)	4	(5.3)	
間質性肺疾患	4	(5.3)	2	(2.6)	
皮膚および皮下組織障害	26	(34.2)	1	(1.3)	
そう痒症	6	(7.9)	1	(1.3)	
発疹	11	(14.5)			
斑状丘疹状皮疹	4	(5.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた.

GradeはCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events） v4日本語訳JCOG版に準じる。

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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

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

表 4　発現率が 5%以上の副作用

Grade	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
副作用項目 （MedDRA による SOC･PT 分類）	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	287		287		287	
全体	199	(69.3)	30	(10.5)	0	(0.0)
内分泌障害	24	(8.4)				
甲状腺機能低下症	19	(6.6)				
胃腸障害	74	(25.8)	4	(1.4)		
下痢	22	(7.7)	2	(0.7)		
悪心	34	(11.8)	2	(0.7)		
嘔吐	15	(5.2)				
一般･全身障害および投与部位の状態	90	(31.4)	4	(1.4)		
無力症	29	(10.1)	1	(0.3)		
疲労	46	(16.0)	3	(1.0)		
代謝および栄養障害	43	(15.0)	2	(0.7)		
食欲減退	30	(10.5)				
筋骨格系および結合組織障害	36	(12.5)	3	(1.0)		
関節痛	16	(5.6)				
皮膚および皮下組織障害	60	(20.9)	3	(1.0)		
そう痒症	24	(8.4)				
発疹	27	(9.4)	1	(0.3)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた.

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

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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌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

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 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、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、溶血性貧血等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。

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

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

（注1） ECOG の Performance Status（PS）

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発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。

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。

- 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

（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。
- 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン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 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。

（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）

～悪性黒色腫～

平成２９年２月（平成３０年８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 P19
5. 投与対象となる患者 P21
6. 投与に際して留意すべき事項 P23

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

（参考）

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

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（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」）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」） V600 変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）418 例（本剤群 210 例、DTIC 群 208 例）を対象に、DTIC を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」）（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群は NE*［NE～NE］カ月、DTIC 群で 10.84［9.33～12.09］カ月であり、本剤は DTIC に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.42［99.79%信頼区間：0.25～0.73］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、2014 年 6 月 24 日データカットオフ）。

*：推定不能（以下、同様）

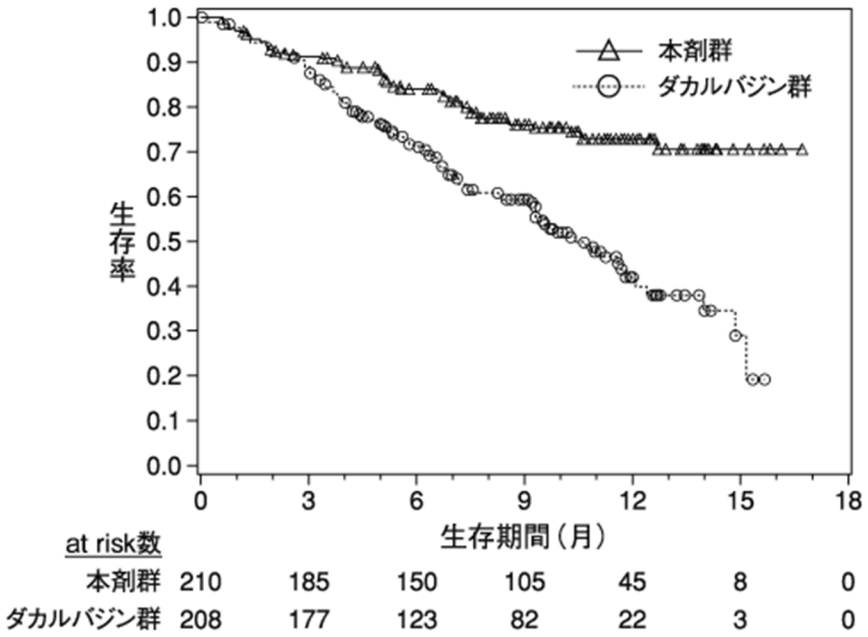


図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線

④海外第Ⅲ相試験（CA209037 試験）[2)]

イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「イピリムマブ」）又は BRAF 阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）405 例（本剤群 272 例、化学療法（DTIC 又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群 133 例）を対象に、化学療法を対照として本剤 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）

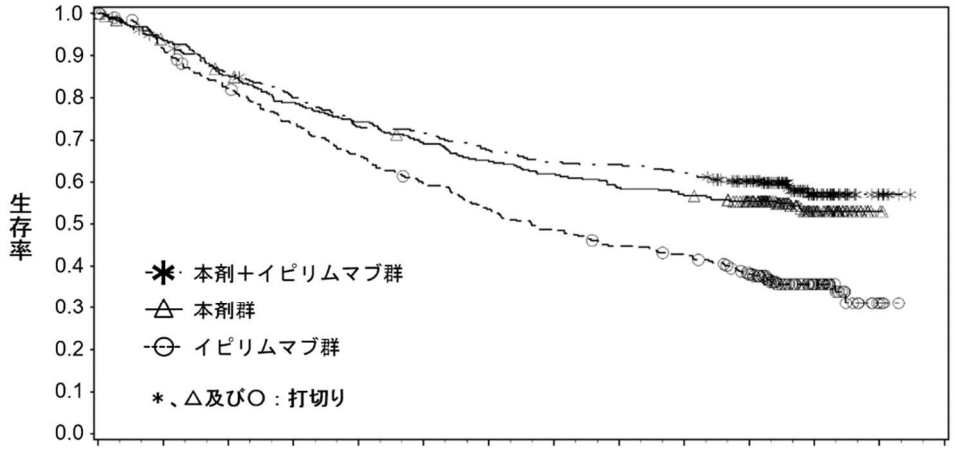
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）30 例を対象に、本剤とイピリムマブを併用（以下、「本剤＋イピリムマブ」）*投与した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版

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）。



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

*：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。

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」）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。

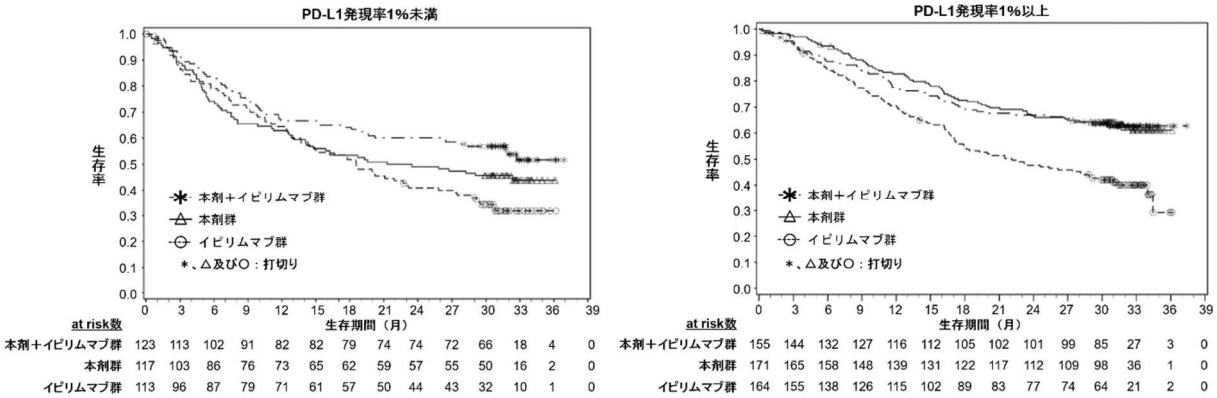


図 3　CA209067 試験の PD-L1 発現率別での OS の Kaplan-Meier 曲線
（左図：PD-L1＜1%の患者集団、右図：PD-L1≧1%の患者集団）

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。

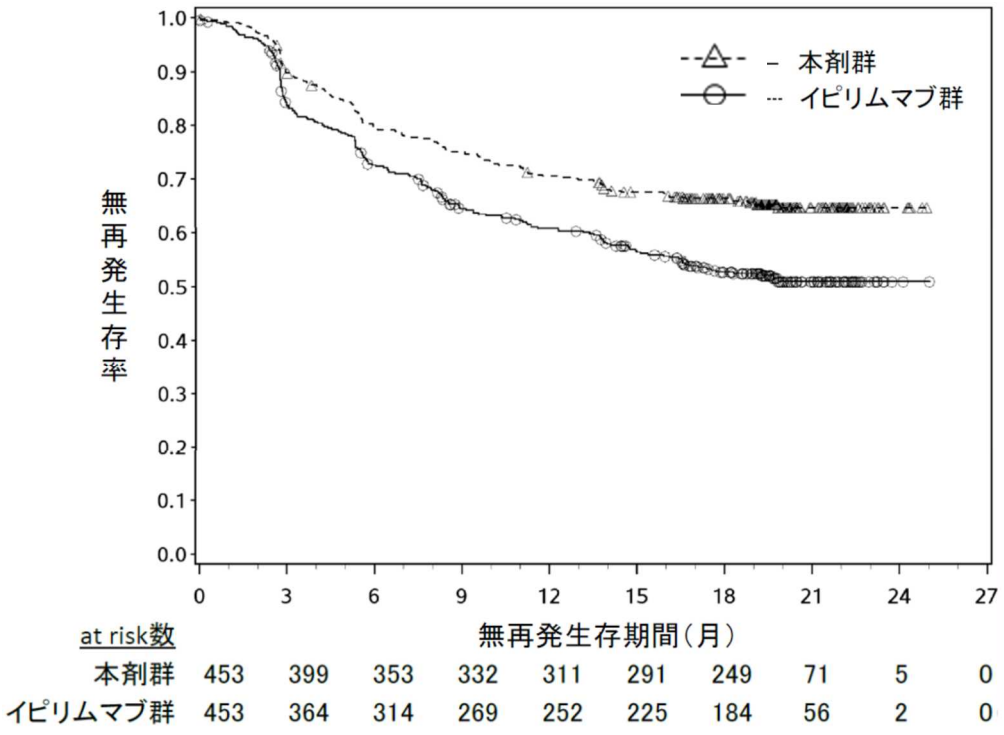


図 4　無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線

【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

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

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.16.0）	例数（%） 35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
白斑	6（17.1）	0
そう痒症	11（31.4）	0
発疹	2（5.7）	0
斑状丘疹状皮疹	2（5.7）	0
脂漏性皮膚炎	2（5.7）	0
皮膚色素減少	4（11.4）	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、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

②国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）

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

表 2　発現率が 5%以上の副作用

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

なお、大腸炎・重度の下痢 2 例（8.3%）、肝機能障害 1 例（4.2%）、下垂体機能障害 1 例（4.2%）及び甲状腺機能障害 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、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

③海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）[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

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 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	153（74.3）	24（11.7）	155（75.6）	36（17.6）
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	0	0	23（11.2）	9（4.4）
血小板減少症	0	0	21（10.2）	10（4.9）
胃腸障害				
便秘	22（10.7）	0	25（12.2）	0
下痢	33（16.0）	2（1.0）	32（15.6）	1（0.5）
悪心	34（16.5）	0	85（41.5）	0
嘔吐	13（6.3）	1（0.5）	43（21.0）	1（0.5）
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	21（10.2）	0	25（12.2）	1（0.5）
疲労	41（19.9）	0	30（14.6）	2（1.0）
発熱	15（7.3）	0	10（4.9）	1（0.5）
代謝および栄養障害				
食欲減退	11（5.3）	0	19（9.3）	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	12（5.8）	0	3（1.5）	0
神経系障害				
頭痛	9（4.4）	0	14（6.8）	0
皮膚および皮下組織障害				
紅斑	13（6.3）	0	4（2.0）	0
光線過敏性反応	3（1.5）	0	11（5.4）	0
そう痒症	35（17.0）	1（0.5）	11（5.4）	0
発疹	31（15.0）	1（0.5）	6（2.9）	0
尋常性白斑	22（10.7）	0	1（0.5）	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、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

④海外第Ⅲ相試験（CA209037 試験）[2)]

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

表 4　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用

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

なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例（3.0%）、大腸炎・重度の下痢 4 例（1.5%）、神経障害 33 例（12.3%）、肝機能障害 22 例（8.2%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）5 例（1.9%）、甲状腺機能障害 23 例（8.6%）、副腎障害 1 例（0.4%）、infusion reaction 10 例（3.7%）、重度の皮膚障害 1 例（0.4%）、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、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

⑤国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）

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

表 5　発現率が 5%以上の副作用

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

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.20.0）	例数（%） 30 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
そう痒症	10（33.3）	0
発疹	18（60.0）	2（6.7）
斑状丘疹状皮疹	4（13.3）	1（3.3）

なお、神経障害9例（30.0%）、肝機能障害14例（46.7%）、甲状腺機能障害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、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

⑥海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）

有害事象は本剤＋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

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 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	300（95.8）	183（58.5）	270（86.3）	65（20.8）	268（86.2）	87（28.0）
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	34（10.9）	3（1.0）	15（4.8）	0	3（1.0）	0
甲状腺機能低下症	51（16.3）	1（0.3）	32（10.2）	0	14（4.5）	0
下垂体炎	23（7.3）	5（1.6）	2（0.6）	2（0.6）	12（3.9）	5（1.6）
胃腸障害						
腹痛	28（8.9）	1（0.3）	18（5.8）	0	28（9.0）	2（0.6）
大腸炎	40（12.8）	26（8.3）	7（2.2）	3（1.0）	35（11.3）	24（7.7）
便秘	12（3.8）	0	19（6.1）	0	17（5.5）	0
下痢	142（45.4）	30（9.6）	67（21.4）	9（2.9）	105（33.8）	18（5.8）
口内乾燥	19（6.1）	0	13（4.2）	0	7（2.3）	0
悪心	88（28.1）	7（2.2）	41（13.1）	0	51（16.4）	2（0.6）
嘔吐	50（16.0）	8（2.6）	22（7.0）	1（0.3）	24（7.7）	1（0.3）
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	31（9.9）	1（0.3）	25（8.0）	1（0.3）	17（5.5）	2（0.6）
悪寒	22（7.0）	0	12（3.8）	0	10（3.2）	0
疲労	118（37.7）	13（4.2）	111（35.5）	3（1.0）	89（28.6）	3（1.0）
発熱	60（19.2）	2（0.6）	21（6.7）	0	21（6.8）	1（0.3）
臨床検査						
ALT 増加	59（18.8）	27（8.6）	12（3.8）	3（1.0）	12（3.9）	5（1.6）
アミラーゼ増加	23（7.3）	9（2.9）	17（5.4）	5（1.6）	15（4.8）	4（1.3）
AST 増加	51（16.3）	19（6.1）	13（4.2）	3（1.0）	12（3.9）	2（0.6）
リパーゼ増加	43（13.7）	34（10.9）	24（7.7）	12（3.8）	18（5.8）	12（3.9）

器官別大分類 基本語 （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 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
体重減少	19（6.1）	0	10（3.2）	0	4（1.3）	1（0.3）
代謝および栄養障害						
食欲減退	60（19.2）	4（1.3）	36（11.5）	0	41（13.2）	1（0.3）
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	42（13.4）	1（0.3）	29（9.3）	1（0.3）	21（6.8）	0
筋肉痛	17（5.4）	1（0.3）	15（4.8）	1（0.3）	9（2.9）	0
神経系障害						
浮動性めまい	17（5.4）	0	15（4.8）	0	11（3.5）	0
味覚異常	14（4.5）	0	18（5.8）	0	9（2.9）	0
頭痛	34（10.9）	2（0.6）	24（7.7）	0	25（8.0）	1（0.3）
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	24（7.7）	0	20（6.4）	2（0.6）	15（4.8）	0
呼吸困難	36（11.5）	3（1.0）	20（6.4）	1（0.3）	12（3.9）	0
肺臓炎	21（6.7）	3（1.0）	4（1.3）	1（0.3）	5（1.6）	1（0.3）
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	15（4.8）	0	17（5.4）	0	11（3.5）	0
そう痒症	112（35.8）	6（1.9）	67（21.4）	1（0.3）	113（36.3）	1（0.3）
発疹	91（29.1）	10（3.2）	72（23.0）	1（0.3）	68（21.9）	5（1.6）
斑状丘疹状皮疹	38（12.1）	6（1.9）	14（4.5）	2（0.6）	38（12.2）	1（0.3）
尋常性白斑	27（8.6）	0	28（8.9）	1（0.3）	16（5.1）	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、当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に本剤＋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

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

なお、本剤群において間質性肺疾患 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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

1）Robert C.et al.：N.Engl.J.Med.，372：320，2015（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

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 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、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、溶血性貧血等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。

- 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2）の悪性黒色腫患者における術後補助療法

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

（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。

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

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。

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。
- 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン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）

～頭頸部癌～

平成２９年３月（平成３０年８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、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（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
対象となる用法及び用量：	通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。
製造販売業者：	小野薬品工業株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

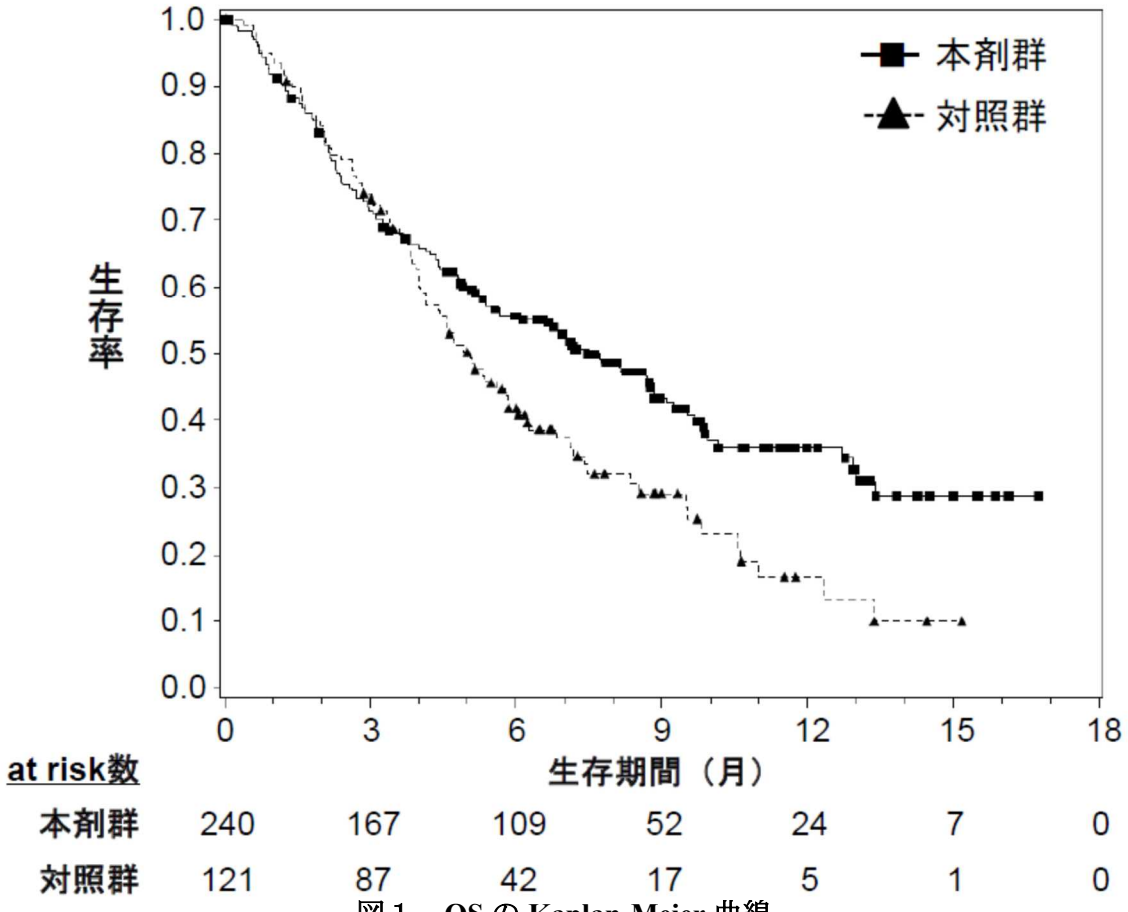


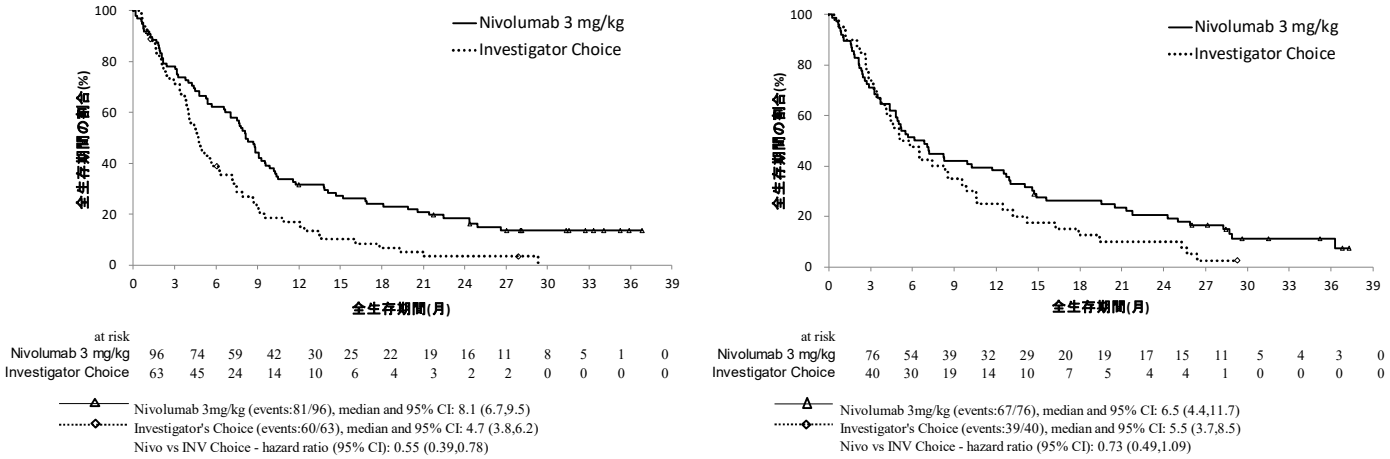
図１　OS の Kaplan-Meier 曲線

（PD-L1発現状況別の有効性及び安全性）

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

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

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（安全性解析対象集団）

項目	本剤群						対照群					
Grade	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
副作用項目（MedDRA による SOC･PT 分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	236		236		236		111		111		111	
全体	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)			18	(16.2)	5	(4.5)		
好中球減少症							9	(8.1)	8	(7.2)		
胃腸障害												
下痢	16	(6.8)					15	(13.5)	2	(1.8)		
悪心	20	(8.5)					23	(20.7)	1	(0.9)		
口内炎	5	(2.1)	1	(0.4)			10	(9.0)	3	(2.7)		
嘔吐	8	(3.4)					8	(7.2)				
一般･全身障害および投与部位の状態												
無力症	10	(4.2)	1	(0.4)			16	(14.4)	2	(1.8)		
疲労	33	(14.0)	5	(2.1)			19	(17.1)	3	(2.7)		
粘膜の炎症	3	(1.3)					14	(12.6)	2	(1.8)		
臨床検査												
体重減少	4	(1.7)					6	(5.4)				
代謝および栄養障害												
食欲減退	17	(7.2)					8	(7.2)				
神経系障害												
末梢性ニューロパチー	1	(0.4)					7	(6.3)				
皮膚および皮下組織障害												
脱毛症							14	(12.6)	3	(2.7)		
皮膚乾燥	7	(3.0)					10	(9.0)				
そう痒症	17	(7.2)										
発疹	18	(7.6)					5	(4.5)	1	(0.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0 を用いて評価し、MedDRA ver 18.1J を用いて読み替えた。

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

【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

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 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終了した後に、5 年以上の口腔外科の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、がん薬物療法を含む口腔外科のがん治療の臨床研修を行っていること。 なお、本剤による治療においては副作用等の全身的管理を要するため、患者の治療に当たる歯科医師は上の表のいずれかに示す条件を満たす医師（頭頸部癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師）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、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、溶血性貧血等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

【有効性に関する事項】

① 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。

(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。
- 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン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）

～腎細胞癌～

平成２９年４月（平成３０年８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 P12
5. 投与対象となる患者 P14
6. 投与に際して留意すべき事項 P16

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

（参考）

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

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

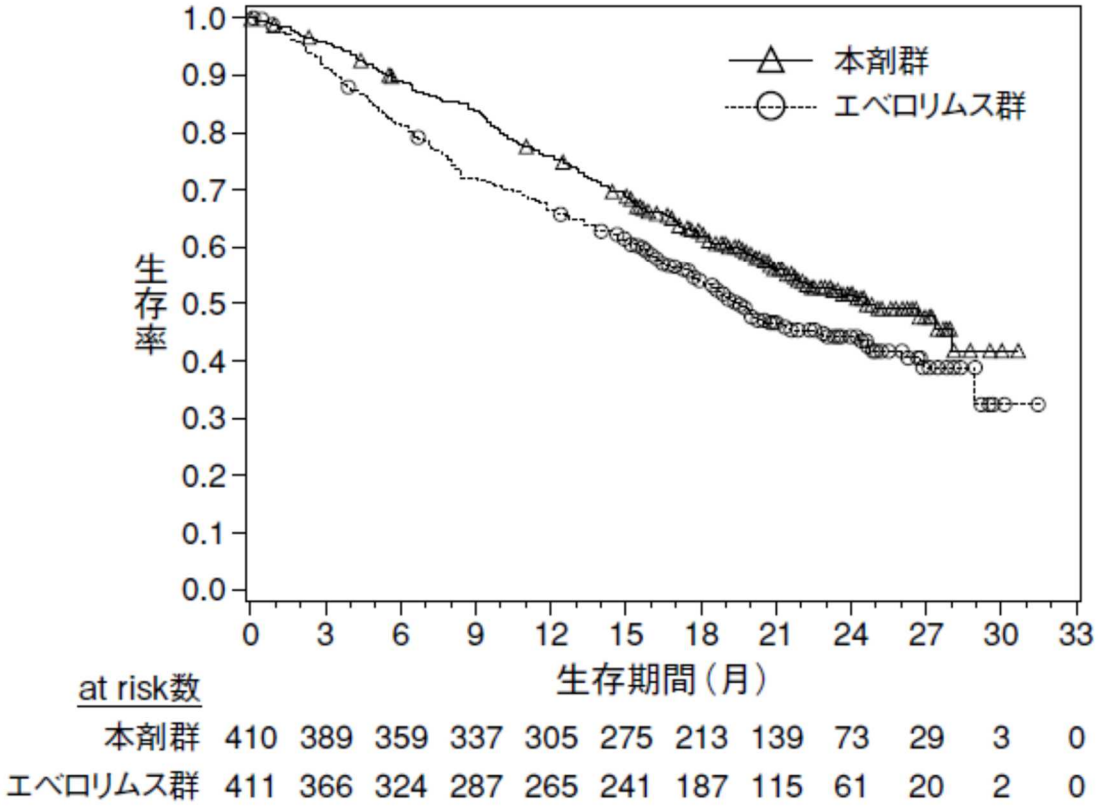


図 1　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線

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

*：推定不能（以下、同様）

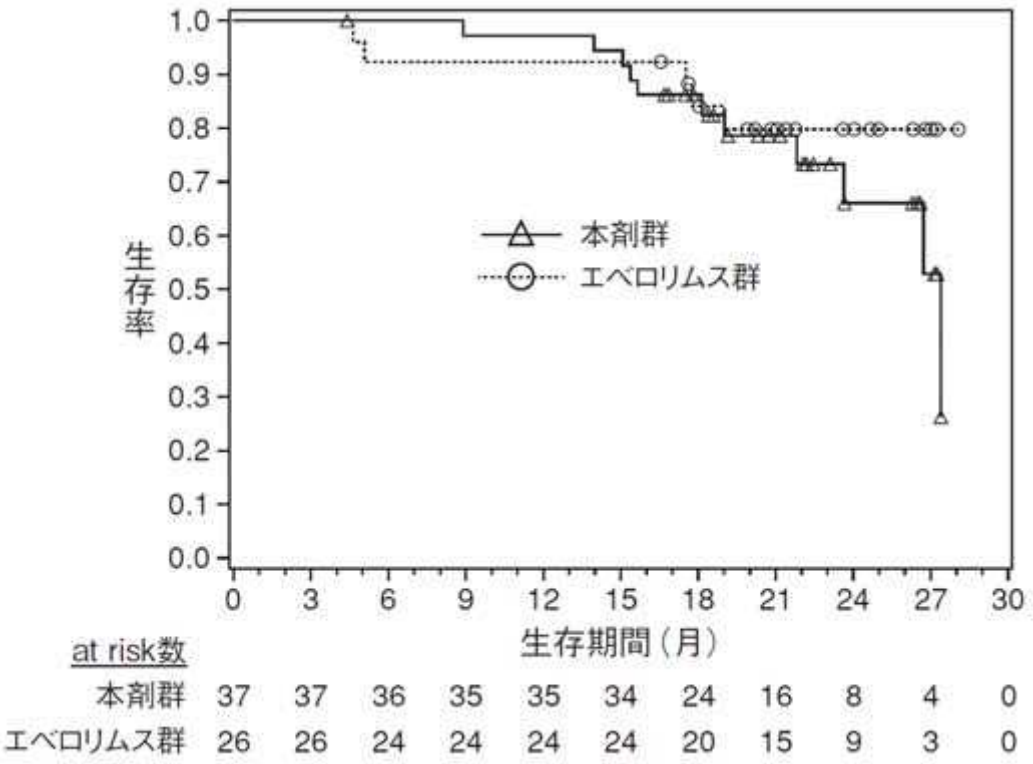


図 2　日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）

化学療法未治療*1の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 1,096 例（日本人患者 72 例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（以下、「本剤＋イピリムマブ」）*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」）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」）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

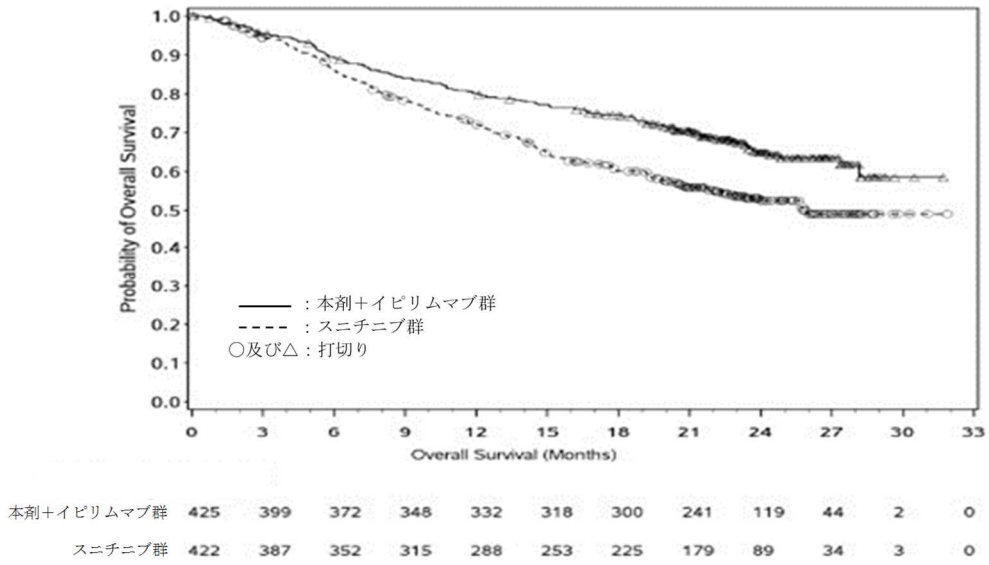


図 3　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団：Intermediate 及び Poor リスク患者

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）。

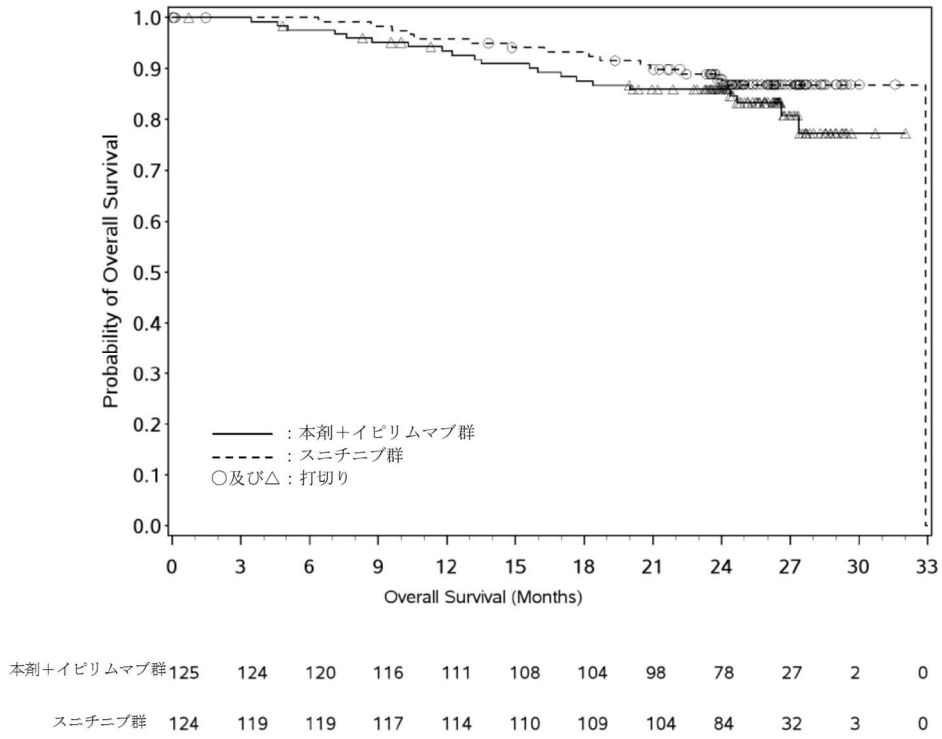


図 4　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団：Favorable リスク患者

【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

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

なお、間質性肺疾患 19 例（4.7%）、筋炎 1 例（0.2%）、横紋筋融解症/ミオパチー56 例（13.8%）、大腸炎・重度の下痢 10 例（2.5%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、肝機能障害は 46 例（11.3%）、肝炎 1 例（0.2%）、甲状腺機能障害 34 例（8.4%）、神経障害 55 例（13.5%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）28 例（6.9%）、副腎機能障害 6 例（1.5%）、infusion reaction 21 例（5.2%）、重度の皮膚障害 4 例（1.0%）、下垂体機能障害 2 例（0.5%）、膵炎 1 例（0.2%）及びぶどう膜炎 1 例（0.2%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎及び静脈血栓塞栓症は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）

有害事象は本剤＋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

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 (0.0)	521 (97.4)	335 (62.6)	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害	47 (8.6)	8 (1.5)	0	183 (34.2)	73 (13.6)	0
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	160 (29.3)	34 (6.2)	0	140 (26.2)	1 (0.2)	0
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	287 (52.5)	41 (7.5)	0	430 (80.4)	67 (12.5)	0
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	314 (57.4)	33 (6.0)	0	415 (77.6)	75 (14.0)	0
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	210 (38.4)	111 (20.3)	0	224 (41.9)	100 (18.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	60 (11.0)	27 (4.9)	0	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

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
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	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
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	156 (28.5)	48 (8.8)	0	197 (36.8)	33 (6.2)	0
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	149 (27.2)	14 (2.6)	0	121 (22.6)	5 (0.9)	0
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	136 (24.9)	11 (2.0)	0	253 (47.3)	7 (1.3)	0
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	107 (19.6)	8 (1.5)	0	145 (27.1)	10 (1.9)	0
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	289 (52.8)	20 (3.7)	0	358 (66.9)	58 (10.8)	0
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	37 (6.8)	9 (1.6)	0	225 (42.1)	87 (16.3)	0
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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌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

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 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、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、溶血性貧血等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- Karnofsky Performance Status 70%未満〔注1〕の患者

〔注1〕 Karnofsky Performance Status（PS）

	Score	定義
正常の活動が可能。特別な看護が必要ない。	100	正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。
	90	軽い臨床症状はあるが、正常活動可能
	80	かなり臨床症状があるが、努力して正常の活動可能
労働することは不可能。自宅で生活できて、看護はほとんど個人的な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

【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2]の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（イピリムマブとの併用投与）

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

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

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

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
- 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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**）

～古典的ホジキンリンパ腫～

平成２９年４月（平成３０年８月改訂）

厚生労働省

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血液学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：	オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
対象となる用法及び用量：	通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。
製造販売業者：	小野薬品工業株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（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」）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）17 例を対象に、本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（改訂 IWG criteria（2007）に基づく中央判定による complete remission （以下、「CR」）又は partial remission（以下、「PR」）の割合）は 75.0%（95%信頼区間：47.6～92.7%）であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0%であった。

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

自家造血幹細胞移植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（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（%） 本剤群 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
腸炎	1 (5.9)	0	0

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.18.1）	例数（%）		
	本剤群 17 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

② 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

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

あった。

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

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.18.1）	例数（%） 本剤群 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			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (5.3)	7 (2.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌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

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

①-2 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 年の初期研修を終了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

5. 投与対象となる患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

【有効性に関する事項】

① 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

（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。
- 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン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）

～胃癌～

平成２９年９月（平成３０年８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胃癌学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：	オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：	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 週間間隔で点滴静注する。
製 造 販 売 業 者：	小野薬品工業株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

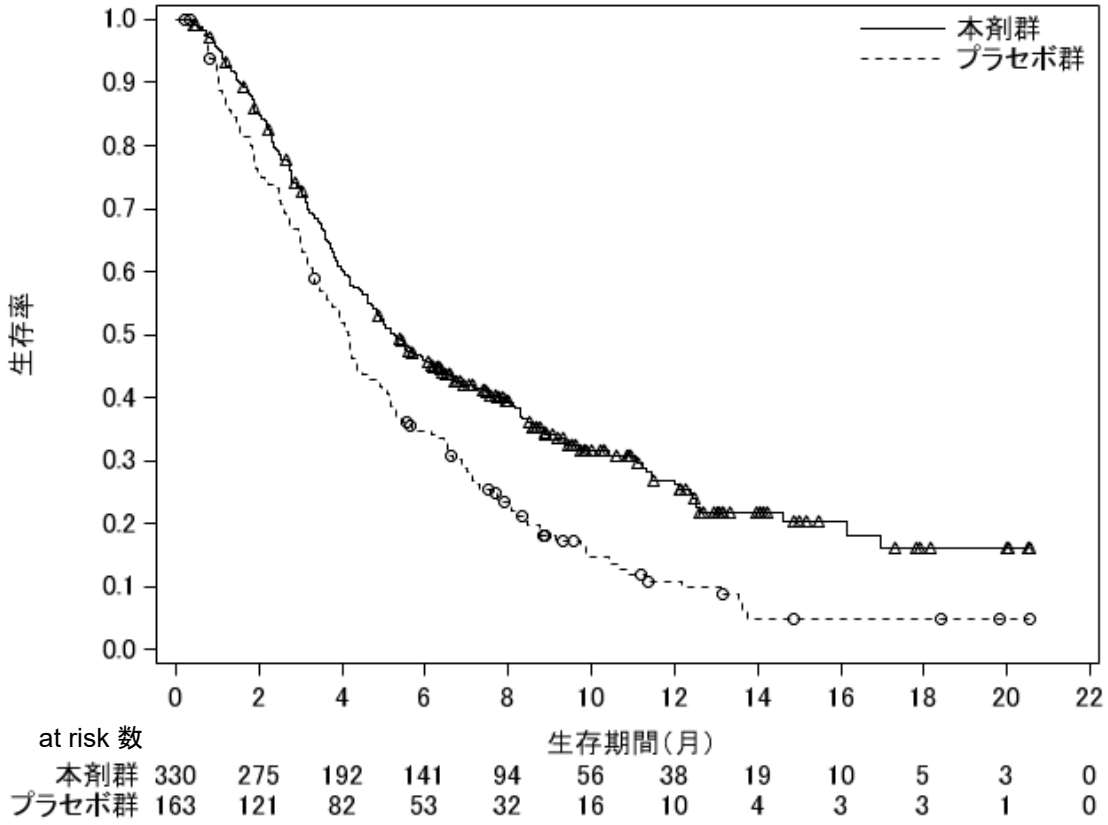
3．臨床成績

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］）。



【安全性】

①国内第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）

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

表 1　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用

器官別大分類 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当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌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

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に、消化器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 年の初期研修を終了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、消化器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、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、溶血性貧血等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。

- 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

(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。
- 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン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。

別添

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）

～悪性胸膜中皮腫～

平成３０年８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 P6
5. 投与対象となる患者 P8
6. 投与に際して留意すべき事項 P9

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗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（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：	がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
対象となる用法及び用量：	通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。
製 造 販 売 業 者：	小野薬品工業株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（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　発現率が5%以上の副作用（安全性解析対象集団）

項目	本剤群					
Grade	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
副作用項目 （MedDRA による SOC･PT 分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	34		34		34	
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	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0J を用いて読み替えた。

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

なお、神経障害 2 例（5.9%）、肝機能障害 1 例（2.9%）、甲状腺機能障害 4 例（11.8%）、間質性肺疾患 2 例（5.9%）、大腸炎・重度の下痢 2 例（5.9%）、1 型糖尿病 1 例（2.9%）が認められた。また、腎機能障害、重度の皮膚障害、下垂体機能障害、副腎機能障害、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症/ミオパチー、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、静脈血栓塞栓症及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行なっていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、悪性胸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、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、溶血性貧血等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。

- 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

(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。
- 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン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、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。