

薬生薬審発 1125 第 7 号
令和 3 年 11 月 25 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 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（胃癌及び食道癌）の一部改正について

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

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg、同点滴静注 120mg 及び同点滴静注 240mg）を胃癌及び食道癌に対して使用する際の留意事項については、「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌及び食道癌）の一部改正について」（令和2年11月27日付け薬生薬審発 1127 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg、同点滴静注 120mg 及び同点滴静注 240mg）について、胃癌及び食道癌における効能又は効果、用法及び用量の一部変更が承認されたことに伴い、当該ガイドラインをそれぞれ別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

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	対象となる効能又は効果： 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 <u>他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。</u>	2 ページ	対象となる効能又は効果： がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
4 ページ	3. 臨床成績 治癒切除不能な進行・再発の胃癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。 【有効性】 <u>①国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）</u>	4 ページ	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）
4 ページ	<u>②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）</u>		（② 追加）

	化学療法歴のないヒト上皮増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」という。）陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5 cm 以内に位置する腺癌）患者*¹ 1,581 例（日本人患者 109 例を含む。本剤＋化学療法*² 群 789 例、化学療法*² 群 792 例）を対象に、化学療法を対照として、本剤＋化学療法の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である combined positive score*³（以下、「CPS」という。）≥ 5 集団における無増悪生存期間（以下、「PFS」という。）及び CPS≥ 5 集団における OS について、本剤＋化学療法は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（表 1、図 2）。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされた CPS≥ 1 集団及び ITT 集団における OS についても、本剤＋化学療法は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（表 1、図 3）。 *¹：HER2 判定不能又は未測定 of 患者、及び食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組入れ可能とした。 *²：以下の化学療法（治験担当医師が選択）を投与した〔①オキサリプラチン 1 回 130 mg/m²（体表面		
--	---	--	--

	<u>積)を3週間間隔で点滴静注し、カペシタビン 1000 mg/m² (体表面積)を1日2回、2週間経口投与後に1週間休薬、又は②オキサリプラチン 1回 85 mg/m² (体表面積)、ホリナートカルシウム 1回 400 mg/m² (体表面積)及びフルオロウラシル 1回 400 mg/m² (体表面積)を2週間間隔で点滴静注し、フルオロウラシル 2400 mg/m² (体表面積)を2日間かけて静脈内持続投与後に12日間休薬]</u>。本剤＋化学療法群では、本剤 (①1回 360 mgを3週間間隔又は②1回 240 mgを2週間間隔で点滴静注)をそれぞれ上記①又は②の化学療法と併用した。 <u>*3:腫瘍組織におけるPD-L1を発現した細胞数(腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球)を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値。</u> <u>表1 有効性成績 (ONO-4538-44/CA209649 試験)</u> <u>(表 略)</u> <u>(図 略)</u> <u>図 2 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験) (CPS≥5 集団)</u>		
--	---	--	--

	<u>(図 略)</u> <u>図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ON0-4538-44/CA209649 試験) (ITT 集団)</u> <u>(PD-L1 発現状況別の有効性)</u> <u>国際共同第Ⅲ相試験 (ON0-4538-44/CA209649 試験) に組み入れられた患者のデータに基づき、PD-L1 の発現状況別に解析を行った有効性 (探索的な解析を含む) 及び安全性の結果は以下のとおりであった。</u> <u>本剤＋化学療法の有効性は、CPS が 5 未満 (CPS < 1 及び $1 \leq \text{CPS} < 5$) の患者集団では、化学療法とほぼ同様であった (表 2、図 4)。</u> <u>なお、PD-L1 の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。</u> <u>表 2 PD-L1 の発現状況別の有効性 (ON0-4538-44/CA209649 試験)</u> <u>(表 略)</u> <u>(図 略)</u> <u>図 4 PD-L1 の発現状況別の OS 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ON0-4538-44/CA209649 試験)</u>		
--	--	--	--

9 ページ	③国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37 試験） <u>化学療法歴のない HER2 陰性^{*1} の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5 cm 以内に位置する腺癌）患者 724 例（日本人患者 395 例を含む。本剤＋化学療法^{*2} 群 362 例、プラセボ＋化学療法^{*2} 群 362 例）を対象に、プラセボ＋化学療法を対照として、本剤＋化学療法の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目の一つである PFS（中央値 [95% 信頼区間]）は、本剤＋化学療法群で 10.45 [8.44～14.75] カ月、プラセボ＋化学療法群で 8.34 [6.97～9.40] カ月であり、本剤＋化学療法はプラセボ＋化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.68 [98.51% 信頼区間: 0.51～0.90]、$p=0.0007$ [層別 log-rank 検定]）。</u> また、もう一つの主要評価項目である OS（中央値 [95% 信頼区間]）は、本剤＋化学療法群で 17.45 [15.67～20.83] カ月、プラセボ＋化学療法群で 17.15 [15.18～19.65] カ月であり、本剤＋化学療法はプラセボ＋化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比 0.90 [95% 信頼区間: 0.75～1.08]、$p=0.257$ [層別 log-rank 検定]）。 <u>*1：HER2 判定不能又は未測定 of 患者は対象外とし</u>		(③ 追加)
-------	--	--	--------

	た。 <u>*2：本剤（1回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注）又はプラセボと、以下の化学療法（治験担当医師が選択）を併用した[オキサリプラチン 1 回 130 mg/m²（体表面積）を 3 週間間隔で点滴静注し、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 40 mg/m²（体表面積）又はカペシタビン 1000 mg/m²（体表面積）を 1 日 2 回、2 週間経口投与後に 1 週間休薬]。</u> <u>（図 略）</u> <u>図 5 PFS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-37 試験）</u> <u>（図 略）</u> <u>図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-37 試験）</u>		
11 ページ	【安全性】 <u>①国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）</u>	5 ページ	【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）
11 ページ	<u>②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）</u> <u>有害事象は本剤＋化学療法群 776/782 例（99.2%）、化学療法群 752/767 例（98.0%）に認められ、本剤又は化学療法との因果関係が否定できない有害事象は本剤＋化学療法群 738/782 例（94.4%）、化学</u>		（② 追加）

	療法群 679/767 例 (88.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 表 4 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-44/CA209649 試験) (表 略) なお、本剤＋化学療法群において神経障害 466 例 (59.6%)、肝機能障害 203 例 (26.0%)、infusion reaction 111 例 (14.2%)、甲状腺機能障害 96 例 (12.3%)、横紋筋融解症 68 例 (8.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 52 例 (6.6%)、間質性肺疾患 42 例 (5.4%)、重度の皮膚障害 28 例 (3.6%)、腎機能障害 26 例 (3.3%)、心臓障害 15 例 (1.9%)、静脈血栓塞栓症 13 例 (1.7%)、肝炎 7 例 (0.9%)、下垂体機能障害 6 例 (0.8%)、副腎機能障害 4 例 (0.5%)、膵炎 3 例 (0.4%)、心筋炎 2 例 (0.3%)、1 型糖尿病 1 例 (0.1%)、ぶどう膜炎 1 例 (0.1%)、結核 1 例 (0.1%) 及び瘻孔 1 例 (0.1%) が認められた。また、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、筋炎、硬化性胆管炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝不全、赤芽球瘍、血球貪食症候群及び腫瘍出血は認		
--	---	--	--

	められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		
13 ページ	③国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37 試験） 有害事象は本剤＋化学療法群 358/359 例（99.7%）、 プラセボ＋化学療法群 357/358 例（99.7%）に認め られ、本剤、プラセボ又は化学療法との因果関係 が否定できない有害事象は本剤＋化学療法群 351/359 例（97.8%）、プラセボ＋化学療法群 349/358 例（97.5%）に認められた。いずれかの群 で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであっ た。 表 5 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 （ONO-4538-37 試験） （表 略） なお、本剤＋化学療法群において神経障害 282 例 （78.6%）、肝機能障害 83 例（23.1%）、infusion reaction 48 例（13.4%）、甲状腺機能障害 30 例 （8.4%）、横紋筋融解症 24 例（6.7%）、大腸炎・小 腸炎・重度の下痢 24 例（6.7%）、間質性肺疾患 15 例（4.2%）、重度の皮膚障害 14 例（3.9%）、腎機能 障害 9 例（2.5%）、副腎機能障害 6 例（1.7%）、静		（③ 追加）

	脈血栓塞栓症 3 例 (0.8%)、1 型糖尿病 3 例 (0.8%)、 肝炎 2 例 (0.6%)、重篤な血液障害 2 例 (0.6%)、 肝不全 2 例 (0.6%)、心臓障害 2 例 (0.6%) 及び下 <u>垂体機能障害 1 例 (0.3%) が認められた。また、 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、脳炎・髄膜炎、劇症 肝炎、硬化性胆管炎、血球貪食症候群、結核、赤芽 球癆、腫瘍出血、瘻孔、膵炎及びぶどう膜炎は認め られなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨 床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。</u>		
20 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ①下記の患者において本剤の有効性が検証されて いる。 ・2 つ以上の化学療法歴のある治癒切除不能な進 行・再発胃癌患者（本剤単独投与） ・<u>化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な 進行・再発胃癌患者（化学療法*との併用投与）</u> *:(i) オキサリプラチン及びカペシタビン、(ii) オキサリプラチン、ホリナートカルシウム及びフル オロウラシル、又は (iii) オキサリプラチン及び テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配 合剤	10 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ①下記の患者において本剤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

	②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37 試験）において、対照薬（化学療法又はプラセボ＋化学療法）と比較して、本剤＋化学療法の有効性が示されている。ただし、本剤の上乗せにより有害事象の発現率が高くなる傾向が認められ（p11～15 参照）、また、PD-L1 発現状況（CPS）により本剤の上乗せ効果が異なる傾向が示唆されている（p7～8 参照）。原則として、これらを踏まえ、PD-L1 発現率*が 5%未満（CPS5 未満）であることが確認された患者においては、化学療法単独による治療についても考慮する。 *：本剤の診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDX「ダコ」が承認されている。 ③下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 ・一次治療及び二次治療を受けていない患者に対する本剤の単独投与 ・HER2 陽性の患者に対する化学療法との併用投与 ・①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 ・術後補助療法としての投与		
--	--	--	--

食道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	対象となる効能又は効果： がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌 <u>食道癌における術後補助療法</u> 対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。<u>ただし、食道癌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。</u>	2 ページ	対象となる効能又は効果： がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌 対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
4 ページ	3. 臨床成績 <u>①がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌、及び②食道癌における術後補助療法の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。</u> 【有効性】 <u>① 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）</u>	4 ページ	3. 臨床成績 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。 【有効性】 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）
5 ページ	<u>②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577 試験）</u>		（② 追加）

	験) 術前化学放射線療法^{*1}により病理学的完全奏効(以下、「pCR」という。)が認められなかった^{*2}食道癌^{*3}の術後患者^{*4} 794 例(日本人患者 63 例を含む。本剤群 532 例、プラセボ群 262 例)を対象に、プラセボを対照として本剤 240 mg を 2 週間間隔で 8 回(16 週間)、その後 9 回目(8 回目投与の 2 週間後)から 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注(最長 12 カ月間)したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無病生存期間(中央値[95%信頼区間])は、本剤群で 22.41 [16.62~34.00] カ月、プラセボ群で 11.04 [8.34~14.32] カ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比 0.69 [96.4%信頼区間: 0.56~0.86]、p=0.0003 [層別 log-rank 検定])。 <u>*1: 化学療法のレジメン及び放射線療法は、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 又は European Society for Medical Oncology (ESMO) のガイドラインに準じた本試験の実施国又は地域における標準治療を行うこととされた。ただし、化学療法は白金系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンとされた。</u> <u>*2: 術後の病理組織学的検査で、American Joint</u>		
--	--	--	--

	Committee on Cancer（以下、「AJCC」という。）病期分類（第7版）に基づく ypT1 以上又は ypN1 以上であることと定義された。 *3：初回診断時に AJCC 病期分類（第7版）に基づく臨床病期Ⅱ期又はⅢ期の食道（頸部食道を除く）又は食道胃接合部を原発とする扁平上皮癌又は腺癌患者が組み入れられた。 *4：手術により腫瘍が完全に切除された患者が組み入れられた。 （図 略） 図 2 無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-43/CA209577 試験）		
6 ページ	【安全性】 ① 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）	5 ページ	【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473）
7 ページ	② 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577 試験） 有害事象は本剤群 510/532 例（95.9%）、プラセボ群 243/260 例（93.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 376/532 例（70.7%）、プラセボ群 119/260 例（45.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用		（② 追加）

	用は表 2 のとおりであった。 表 2 <u>いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用</u> <u>(ONO-4538-43/CA209577 試験)</u> (表 略) なお、本剤群において甲状腺機能障害 89 例 (16.7%)、肝機能障害 49 例 (9.2%)、神経障害 35 例 (6.6%)、横紋筋融解症 33 例 (6.2%)、間質性肺疾患 26 例 (4.9%)、心臓障害 11 例 (2.1%)、infusion reaction 10 例 (1.9%)、重度の皮膚障害 8 例 (1.5%)、腎機能障害 7 例 (1.3%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 7 例 (1.3%)、肝炎 4 例 (0.8%)、心筋炎 3 例 (0.6%)、副腎機能障害 3 例 (0.6%)、1 型糖尿病 1 例 (0.2%)、静脈血栓塞栓症 1 例 (0.2%)、瘻孔 1 例 (0.2%) 及び膀胱炎 1 例 (0.2%) が認められた。また、ぶどう膜炎、下垂体機能障害、劇症肝炎、肝不全、筋炎、結核、血球貧食症候群、硬化性胆管炎、赤芽球癆、腫瘍出血、重症筋無力症、重篤な血液障害及び脳炎・髄膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		
12 ページ	5. 投与対象となる患者	10 ページ	5. 投与対象となる患者

	【有効性に関する事項】 ①下記の患者において本剤の有効性が検証されている。 ・フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用化学療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行又は再発の食道癌患者 ・<u>術前化学放射線療法により pCR が認められなかった食道癌の術後患者</u> 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<u>根治切除不能な進行又は再発の患者に対する投与</u> ・<u>術前補助療法としての投与</u> ・<u>術前補助療法により pCR が認められた患者に対する投与</u> ・他の抗悪性腫瘍剤との併用投与		【有効性に関する事項】 ①下記の患者において本剤の有効性が検証されている。 ・フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用化学療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行又は再発の食道癌患者 ②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 ・一次治療を受けていない患者 ・手術の補助療法 ・他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
13 ページ	④がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から 1 年間は 6 週間ごと、それ以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画	11 ページ	④本剤の臨床試験において、投与開始から 1 年間は 6 週間ごと、それ以降は—12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

	像検査で効果の確認を行うこと。 <u>⑤食道癌における術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から2年間は12週間ごと、それ以降は6～12カ月間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月間までとすること。</u>		
--	---	--	--

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～胃癌～

平成 2 9 年 9 月（令和 3 年 11 月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P18
5. 投与対象となる患者	P20
6. 投与に際して留意すべき事項	P22

1. はじめに

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

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

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考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：オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 120 mg、オブジーボ点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：治癒切除不能な進行・再発の胃癌

対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」という。）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

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

治癒切除不能な進行・再発の胃癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験）

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

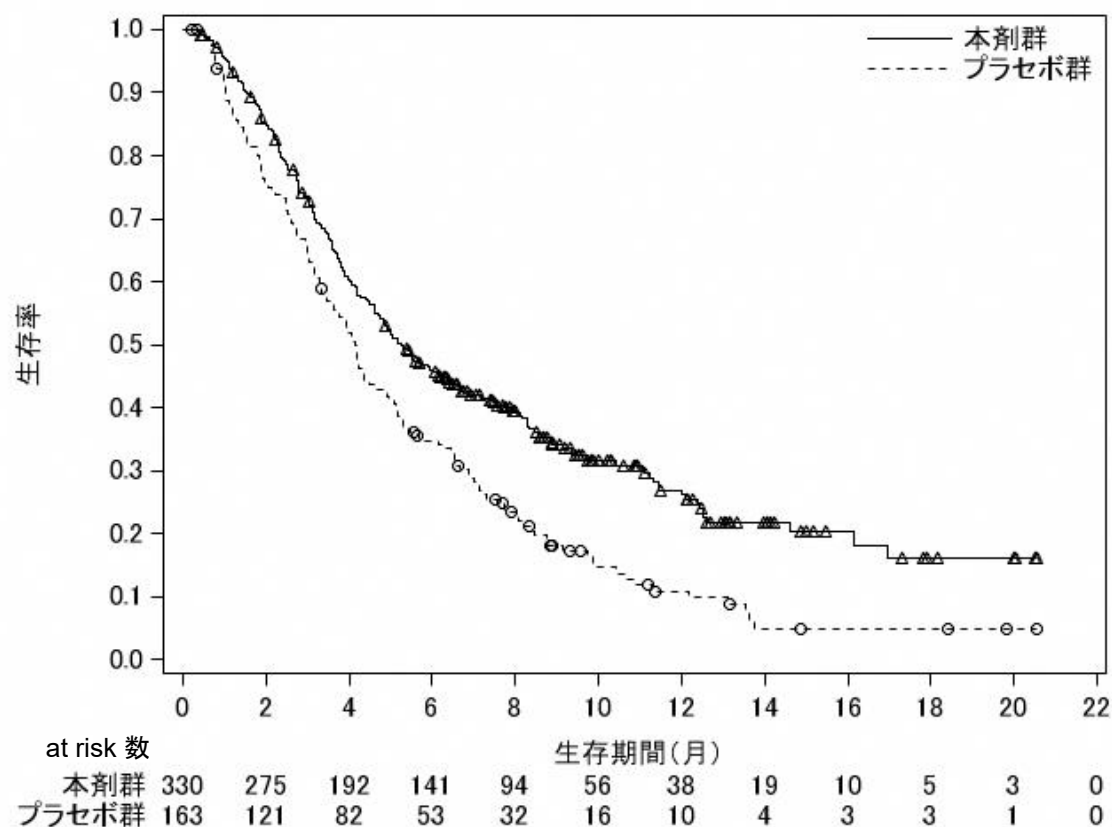


図1 OSのKaplan-Meier 曲線（ONO-4538-12 試験）

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）

化学療法歴のないヒト上皮増殖因子受容体2型（以下、「HER2」という。）陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm以内に位置する腺癌）患者^{*1}1,581例（日本人患者109例を含む。本剤＋化学療法^{*2}群

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

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

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

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

表 1 有効性成績（ONO-4538-44/CA209649 試験）

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

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

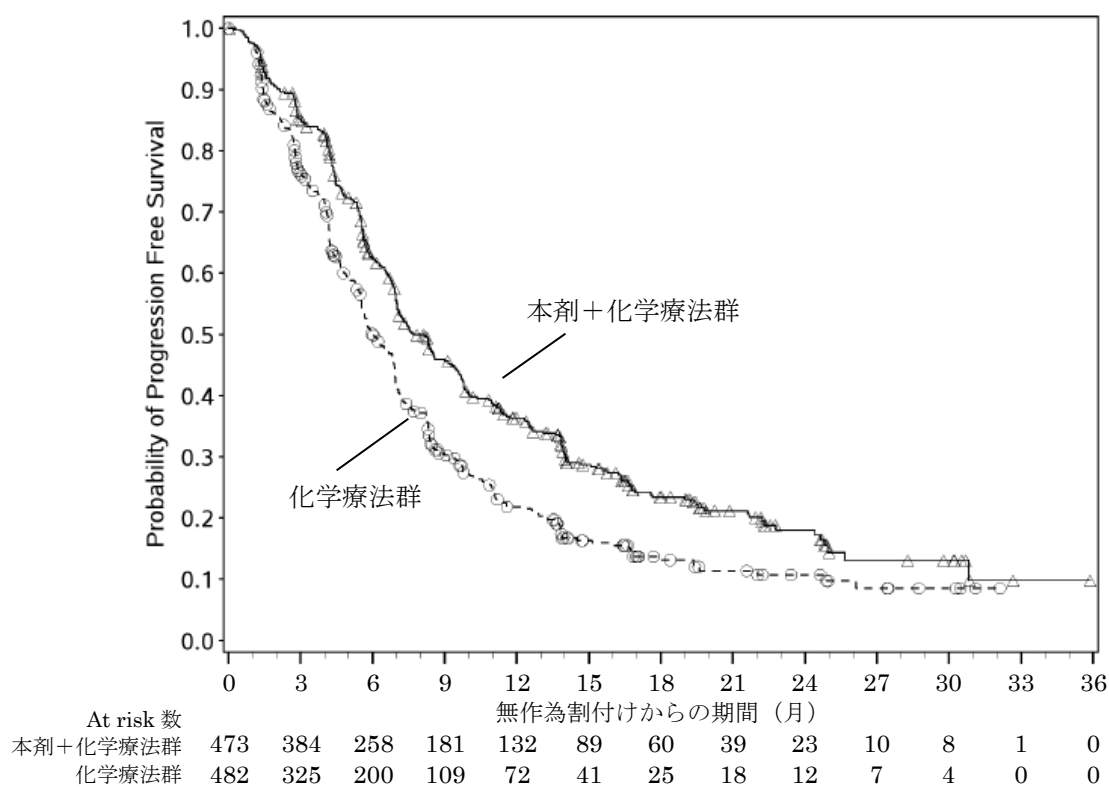


図 2 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験) (CPS $\geq$ 5 集団)

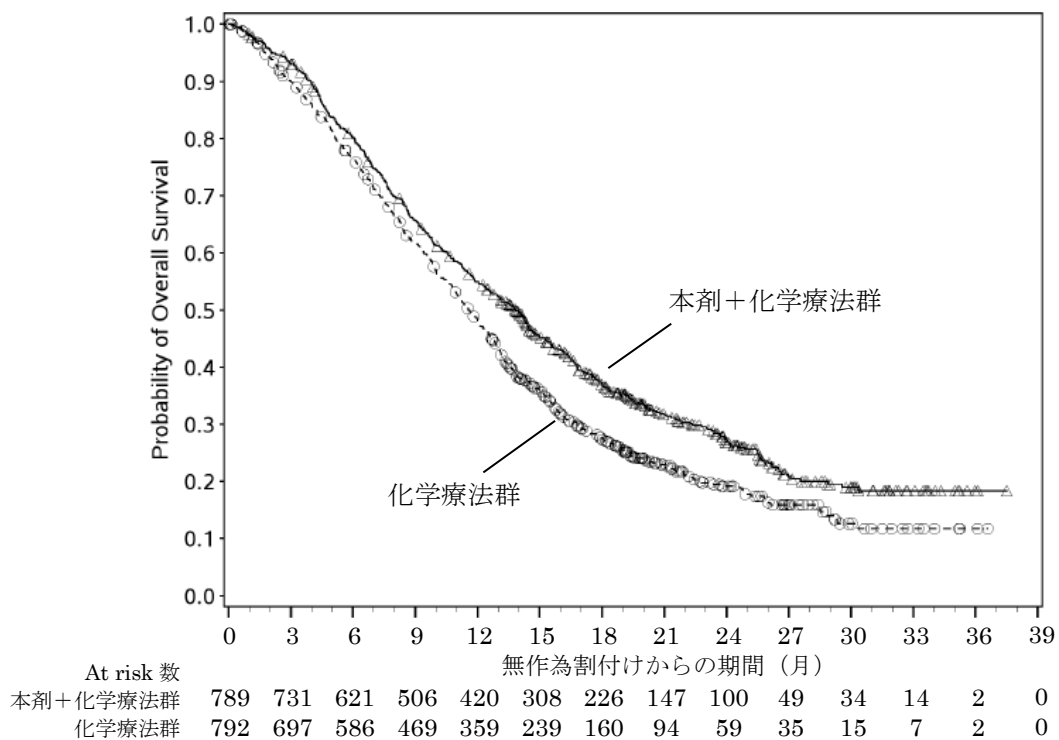


図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験) (ITT 集団)

(PD-L1 発現状況別の有効性)

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

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

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

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

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

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

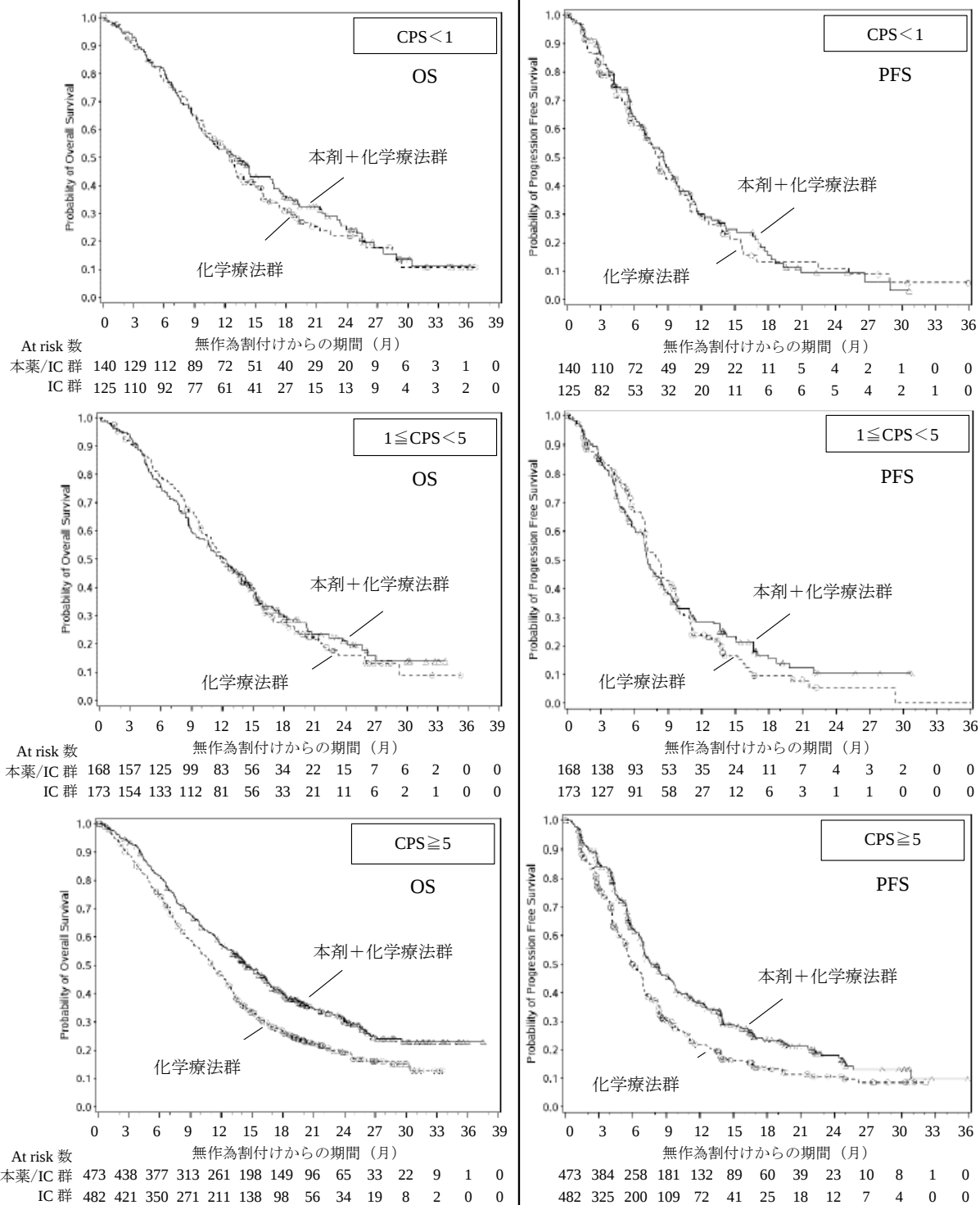


図 4 PD-L1 の発現状況別の OS 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験)

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

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

③国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37 試験）

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

また、もう一つの主要評価項目である OS（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤＋化学療法群で 17.45 [15.67～20.83] カ月、プラセボ＋化学療法群で 17.15 [15.18～19.65] カ月であり、本剤＋化学療法はプラセボ＋化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比 0.90 [95%信頼区間：0.75～1.08]、 $p=0.257$ [層別 log-rank 検定]）。

*1：HER2 判定不能又は未測定 of 患者は対象外とした。

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

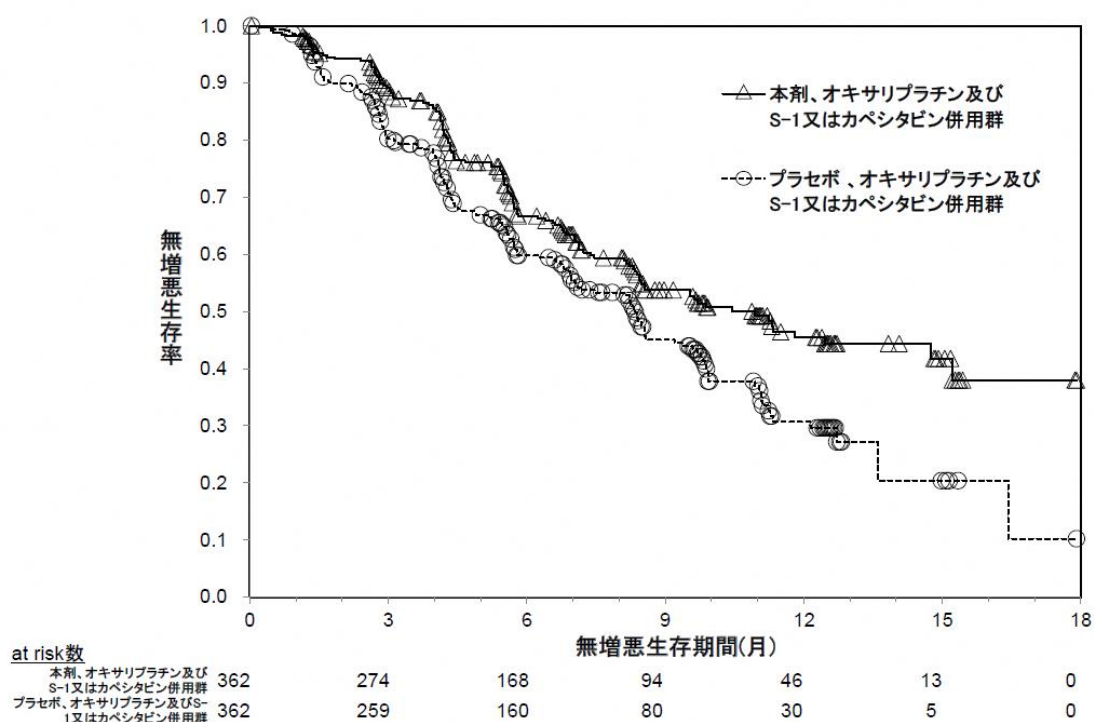


図 5 PFS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-37 試験）

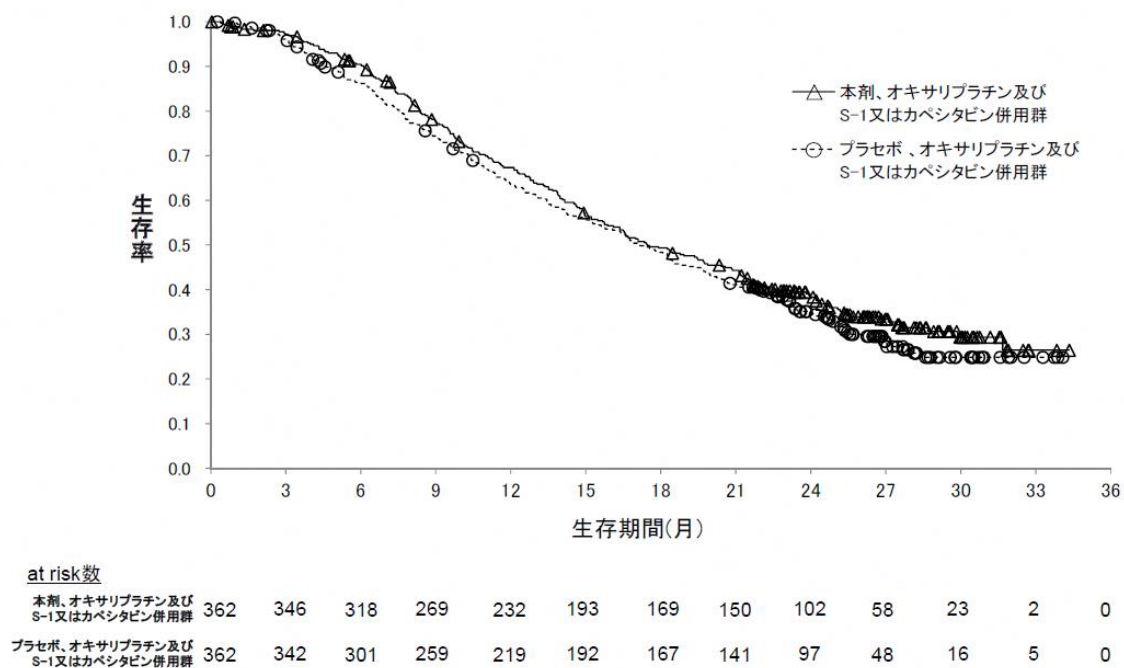


図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-37 試験)

【安全性】

①国内第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）

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

表 3 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-12 試験）

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

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

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）

有害事象は本剤＋化学療法群 776/782 例（99.2%）、化学療法群 752/767 例（98.0%）に認められ、本剤又は化学療法との因果関係が否定できない有害事象は本剤＋化学療法群 738/782 例（94.4%）、化学療法群 679/767 例（88.5%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表4 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用（ONO-4538-44/CA209649 試験）

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

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

なお、本剤＋化学療法群において神経障害 466 例(59.6%)、肝機能障害 203 例(26.0%)、infusion reaction 111 例 (14.2%)、甲状腺機能障害 96 例 (12.3%)、横紋筋融解症 68 例 (8.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 52 例 (6.6%)、間質性肺疾患 42 例 (5.4%)、重度の皮膚障害 28 例 (3.6%)、腎機能障害 26 例 (3.3%)、心臓障害 15 例 (1.9%)、静脈血栓塞栓症 13 例 (1.7%)、肝炎 7 例 (0.9%)、下垂体機能障害 6 例 (0.8%)、副腎機能障害 4 例 (0.5%)、膵炎 3 例 (0.4%)、心筋炎 2 例 (0.3%)、1 型糖尿病 1 例 (0.1%)、ぶどう膜炎 1 例 (0.1%)、結核 1 例 (0.1%) 及び瘻孔 1 例 (0.1%) が認められた。また、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、筋炎、硬化性胆管炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝不全、赤芽球瘍、血球貪食症候群及び腫瘍出血は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

③国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37 試験）

有害事象は本剤＋化学療法群 358/359 例 (99.7%)、プラセボ＋化学療法群 357/358 例 (99.7%) に認められ、本剤、プラセボ又は化学療法との因果関係が否定できない有害事象は本剤＋化学療法群 351/359 例(97.8%)、プラセボ＋化学療法群 349/358 例(97.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表5 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用（ONO-4538-37 試験）

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

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)					
	本剤＋化学療法群 351 例			プラセボ＋化学療法群 349 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
甲状腺機能低下症	24 (6.7)	1 (0.3)	0	7 (2.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	32 (8.9)	5 (1.4)	0	16 (4.5)	2 (0.6)	0
眼障害						
流涙増加	13 (3.6)	0	0	15 (4.2)	0	0
肝胆道系障害						
肝機能異常	10 (2.8)	1 (0.3)	0	14 (3.9)	1 (0.3)	0
免疫系障害						
過敏症	14 (3.9)	3 (0.8)	0	9 (2.5)	1 (0.3)	0

なお、本剤＋化学療法群において神経障害 282 例(78.6%)、肝機能障害 83 例(23.1%)、infusion reaction 48 例(13.4%)、甲状腺機能障害 30 例(8.4%)、横紋筋融解症 24 例(6.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 24 例(6.7%)、間質性肺疾患 15 例(4.2%)、重度の皮膚障害 14 例(3.9%)、腎機能障害 9 例(2.5%)、副腎機能障害 6 例(1.7%)、静脈血栓塞栓症 3 例(0.8%)、1 型糖尿病 3 例(0.8%)、肝炎 2 例(0.6%)、重篤な血液障害 2 例(0.6%)、肝不全 2 例(0.6%)、心臓障害 2 例(0.6%) 及び下垂体機能障害 1 例(0.3%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、脳炎・髄膜炎、劇症肝炎、硬化性胆管炎、血球貪食症候群、結核、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔、脾炎及びぶどう膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

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

表 6 本剤の薬物動態パラメータ

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

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

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

表 7 本剤の薬物動態パラメータ

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

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

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。
- 2 つ以上の化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発胃癌患者（本剤単独投与）
 - 化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌患者（化学療法*との併用投与）
- *：（i）オキサリプラチン及びカペシタビン、（ii）オキサリプラチン、ホリナートカルシウム及びフルオロウラシル、又は（iii）オキサリプラチン及びテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
- ② 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37試験）において、対照薬（化学療法又はプラセボ＋化学療法）と比較して、本剤＋化学療法の有効性が示されている。ただし、本剤の上乗せにより有害事象の発現率が高くなる傾向が認められ（p11～15参照）、また、PD-L1発現状況（CPS）により本剤の上乗せ効果が異なる傾向が示唆されている（p7～8参照）。原則として、これらを踏まえ、PD-L1発現率*が5%未満（CPS5未満）であることが確認された患者においては、化学療法単独による治療についても考慮する。
- *：本剤の診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDX「ダコ」が承認されている。
- ③ 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- 一次治療及び二次治療を受けていない患者に対する本剤の単独投与
 - HER2 陽性の患者に対する化学療法との併用投与
 - ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - 術後補助療法としての投与

【安全性に関する事項】

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

- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- 結核の感染又は既往を有する患者
- ECOG Performance Status 3-4^(注1)の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 本剤と化学療法との併用投与の可否を判断する場合、PD-L1 発現率も確認することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤と化学療法との併用の適否を適切に判断した上で投与すること。
- ④ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

- ⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から約1年間は6週間ごと、それ以降は、12週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～食道癌～

令和 2 年 2 月（令和 3 年 11 月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 120 mg、オブジーボ点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌
食道癌における術後補助療法

対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、食道癌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。

製 造 販 売 業 者：小野薬品工業株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」という。）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

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

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

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

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

3. 臨床成績

①がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌、及び②食道癌における術後補助療法の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

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

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

*：ドセタキセル水和物については75 mg/m²を3週間間隔で静脈内投与、パクリタキセルについては、100 mg/m²を7週間を1サイクルとして、第1、8、15、22、29及び36日目に静脈内投与することとされた。

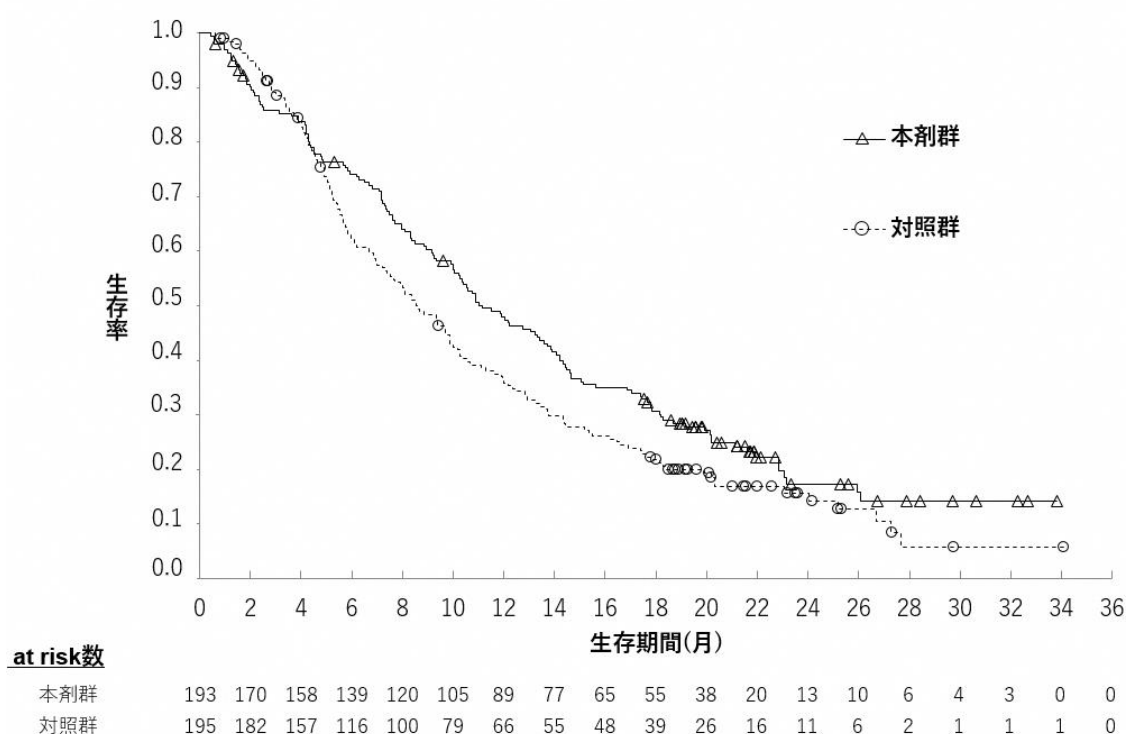


図1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）

② 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577試験）

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

*1：化学療法のレジメン及び放射線療法は、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）又はEuropean Society for Medical Oncology（ESMO）のガイドラインに準じた本試験の実施国又は地域における標準治療を行うこととされた。ただし、化学療法は白金系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンとされた。

*2：術後の病理組織学的検査で、American Joint Committee on Cancer（以下、「AJCC」という。）病期分類（第7版）に基づくypT1以上又はypN1以上であることと定義された。

*3：初回診断時にAJCC病期分類（第7版）に基づく臨床病期Ⅱ期又はⅢ期の食道（頸部食道を除く）又は食道胃接合部を原発とする扁平上皮癌又は腺癌患者が組み入れられた。

*4：手術により腫瘍が完全に切除された患者が組み入れられた。

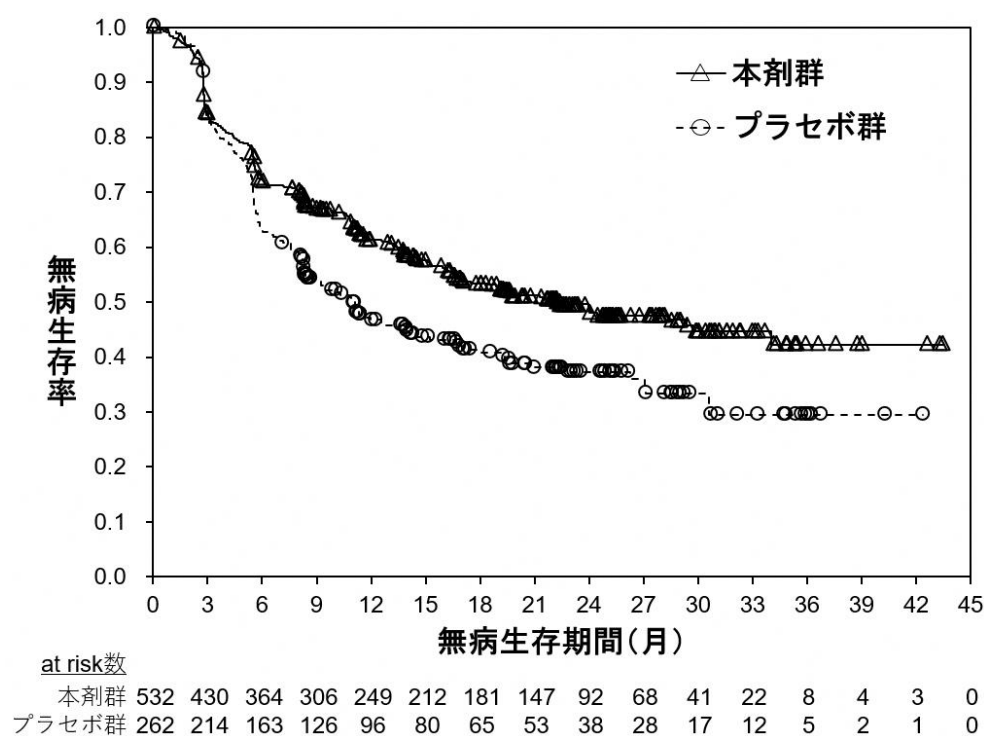


図2 無病生存期間のKaplan-Meier曲線（ONO-4538-43/CA209577試験）

【安全性】

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

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

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

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

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

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

② 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577 試験）

有害事象は本剤群 510/532 例 (95.9%)、プラセボ群 243/260 例 (93.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 376/532 例 (70.7%)、プラセボ群 119/260 例 (45.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は表 2 のとおりであった。

表 2 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-43/CA209577 試験）

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

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

胆管炎、赤芽球瘍、腫瘍出血、重症筋無力症、重篤な血液障害及び脳炎・髄膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

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

表 2 本剤の薬物動態パラメータ

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

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

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。
- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用化学療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行又は再発の食道癌患者
 - 術前化学放射線療法により pCR が認められなかった食道癌の術後患者
- 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根治切除不能な進行又は再発の患者に対する投与
 - 術前補助療法としての投与
 - 術前補助療法により pCR が認められた患者に対する投与
 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

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

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 本剤の投与は重度の **infusion reaction** に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に **infusion reaction** があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、**infusion reaction** を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- ④ がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から 1 年間は 6 週間ごと、それ以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

- ⑤ 食道癌における術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から2年間は12週間ごと、それ以降は6～12カ月間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月間までとすること。