

日医発第 704 号
(保 228) (地 401)
令和 3 年 12 月 6 日

都道府県医師会長 殿

日本医師会長
中川俊男
(公印省略)

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤（オプジーボ点滴静注、キイトルーダ点滴静注）に係る
最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について

革新的かつ高額な医薬品については、国民負担や医療保険財政に与える影響が懸念される一方で、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は、そ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は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されることが重要であるとの観点から、「最適使用推進ガイドライン」を策定することとされております。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20 mg、同100 mg、同120 mg 及び同240 mg）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名:キイトルーダ点滴静注100 mg）について、最適使用推進ガイドラインが改訂されたことに伴い、留意事項通知が改正されましたのでご連絡申し上げます。

つきましては、本件について貴会会員に周知くださるようお願い申し上げます。

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

(添付資料)

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

(令和 3. 11. 25 保医発 1125 第 3 号 厚生労働省保険局医療課長)

[別添] として、下記通知を含む

・【別添 1】令和 3. 11. 25 薬生薬審発 1125 第 7 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（胃癌及び食道癌）の一部改正について」

・【別添 2】令和 3. 11. 25 薬生薬審発 1125 第 3 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長「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（食道癌）の一部改正について」

保医発 1 1 2 5 第 3 号
令和 3 年 1 1 月 2 5 日

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

殿

厚生労働省保険局医療課長
（ 公 印 省 略 ）

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

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤である「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg）」及び「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注 100mg）」については、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成 29 年 2 月 14 日付け保医発 0214 第 4 号。以下「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知」という。）において、保険適用上の取扱いに係る留意事項を通知しているところです。

今般、「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（胃癌）及びニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（食道癌）の一部改正について」（別添 1：令和 3 年 11 月 25 日付け薬生薬審発 1125 第 7 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）及び「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（食道癌）の一部改正について」（別添 2：令和 3 年 11 月 25 日付け薬生薬審発 1125 第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）のとおり、最適使用推進ガイドラインが改訂されたことに伴い、本製剤に係る留意事項を下記のとおり改正するので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知の記の 1 (7) 及び 2 (9) を次のように改め、記の 1 に(11)を加える。

1 オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg

(7) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

本製剤を治癒切除不能な進行・再発の胃癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

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

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

イ 特定機能病院

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

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

オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

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

イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、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。

ウ 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。

3) 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与のうち、該当するもの(「併用投与ア」から「併用投与ウ」までのうち該当するものを記載)

ア オキサリプラチン及びカペシタビンとの併用投与

イ 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との併用投与

ウ 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との併用投与

4) 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、HER2陰性を確認した検査の実施年月日

(11) 食道癌における術後補助療法

本製剤を食道癌における術後補助療法の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

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

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

イ 特定機能病院

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

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

オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

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

イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、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。

ウ 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 キイトルーダ点滴静注 100mg

(9) 根治切除不能な進行・再発の食道癌

本製剤を根治切除不能な進行・再発の食道癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

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

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

イ 特定機能病院

- ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設
- オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

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

イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、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。

ウ 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。

3) 本製剤を単独で投与する場合、PD-L1陽性を確認した検査の実施年月日及び検査結果（発現率）

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

ア 5-FU 及びシスプラチンとの併用投与

(参考：新旧対照表)

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

(傍線部分は改正部分)

改正後	改正前
<p>1 オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg (1)～(6) (略)</p> <p>(7) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 本製剤を治癒切除不能な進行・再発の胃癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。</p> <p>1) (略)</p> <p>2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載)</p> <p>ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を<u>修了</u>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。</p> <p>イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を<u>修了</u>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。</p> <p>ウ 医師免許取得後 2 年の初期研修を<u>修了</u>した後に 4 年以</p>	<p>1 オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg (1)～(6) (略)</p> <p>(7) <u>がん化学療法後に増悪した</u>治癒切除不能な進行・再発の胃癌 本製剤を<u>がん化学療法後に増悪した</u>治癒切除不能な進行・再発の胃癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。</p> <p>1) (略)</p> <p>2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載)</p> <p>ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を<u>終了</u>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。</p> <p>イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を<u>終了</u>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。</p> <p>ウ 医師免許取得後 2 年の初期研修を<u>終了</u>した後に 4 年以</p>

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。

3) 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与のうち、該当するもの（「併用投与ア」から「併用投与ウ」までのうち該当するものを記載）

ア オキサリプラチン及びカペシタビンとの併用投与

イ 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との併用投与

ウ 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との併用投与

4) 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、HER2陰性を確認した検査の実施年月日

(8)～(10) (略)

(11) 食道癌における術後補助療法

本製剤を食道癌における術後補助療法の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

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

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

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。

(新設)

(新設)

(8)～(10) (略)

(新設)

院、地域がん診療病院など)

イ 特定機能病院

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

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

オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

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

イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、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。

ウ 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 キイトルーダ点滴静注 100mg

(1)～(8) (略)

(9) 根治切除不能な進行・再発の食道癌

本製剤を根治切除不能な進行・再発の食道癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

1)・2) (略)

3) 本製剤を単独で投与する場合、PD-L1陽性を確認した検査の実施年月日及び検査結果（発現率）

4) 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨（「併用投与ア」と記載）
ア 5-FU 及びシスプラチンとの併用投与

2 キイトルーダ点滴静注 100mg

(1)～(8) (略)

(9) がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌

本製剤をがん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

1)・2) (略)

3) PD-L1陽性を確認した検査の実施年月日及び検査結果（発現率）

(新設)

薬生薬審発 1125 第 7 号
令和 3 年 11 月 25 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（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	<p>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</p> <p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 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></p>	2 ページ	<p>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</p> <p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p>
4 ページ	<p>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）</p>	4 ページ	<p>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）</p>
4 ページ	<p><u>②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）</u></p>		<p>(② 追加)</p>

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

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)
(表 略)

(図 略)
図2 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験) (CPS ≥ 5 集団)

(図 略)

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 $1 \leq \text{CPS} < 5$) の患者集団では、化学療法とほぼ同様であった (表 2、図 4)。

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)

(表 略)

(図 略)

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)

<p>9 ページ</p>	<p>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])。 *1 : HER2 判定不能又は未測定 of 患者は対象外とし</p>	<p>(③ 追加)</p>
--------------	---	---------------

	<p>た。</p> <p>*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、テガフルール・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]。</p> <p>(図 略)</p> <p>図 5 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-37 試験)</p> <p>(図 略)</p> <p>図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-37 試験)</p>		
11 ページ	<p>【安全性】</p> <p>①国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12 試験)</p>	5 ページ	<p>【安全性】</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12 試験)</p>
11 ページ	<p>②国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-44/CA209649 試験)</p> <p>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</p>		<p>(② 追加)</p>

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	<p>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。</p> <p>表 5 <u>いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用</u> <u>（ONO-4538-37 試験）</u> <u>（表 略）</u></p> <p>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</p>		（③ 追加）

	<p>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、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。</p>		
20 ページ	<p>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</p>	10 ページ	<p>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</p>

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	<p>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></p> <p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 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></p>	2 ページ	<p>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</p> <p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p>
4 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <p><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></p> <p>【有効性】</p> <p><u>①国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）</u></p>	4 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <p>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。</p> <p>【有効性】</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）</p>
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)

<p>験)</p> <p>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])。</p> <p>*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。</p> <p>*2: 術後の病理組織学的検査で、American Joint</p>		
---	--	--

	<p>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。</p> <p>*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。</p> <p>*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。</p> <p>(図 略)</p> <p>図 2 無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-43/CA209577 試験)</p>		
6 ページ	<p>【安全性】</p> <p>① 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473 試験)</p>	5 ページ	<p>【安全性】</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473)</p>
7 ページ	<p>② 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-43/CA209577 試験)</p> <p>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</p>		(② 追加)

	<p>用は表 2 のとおりであった。</p> <p><u>表 2 どれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-43/CA209577 試験)</u> (表 略)</p> <p>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%) 及び腭炎 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。</p>		
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

	<p>【有効性に関する事項】</p> <p>①下記の患者において本剤の有効性が検証されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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> <p>②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 		<p>【有効性に関する事項】</p> <p>①下記の患者において本剤の有効性が検証されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。

	<p>像検査で効果の確認を行うこと。</p> <p><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></p>		
--	---	--	--

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 29 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ことが重要である。

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

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

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

対象となる効能又は効果：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]）。

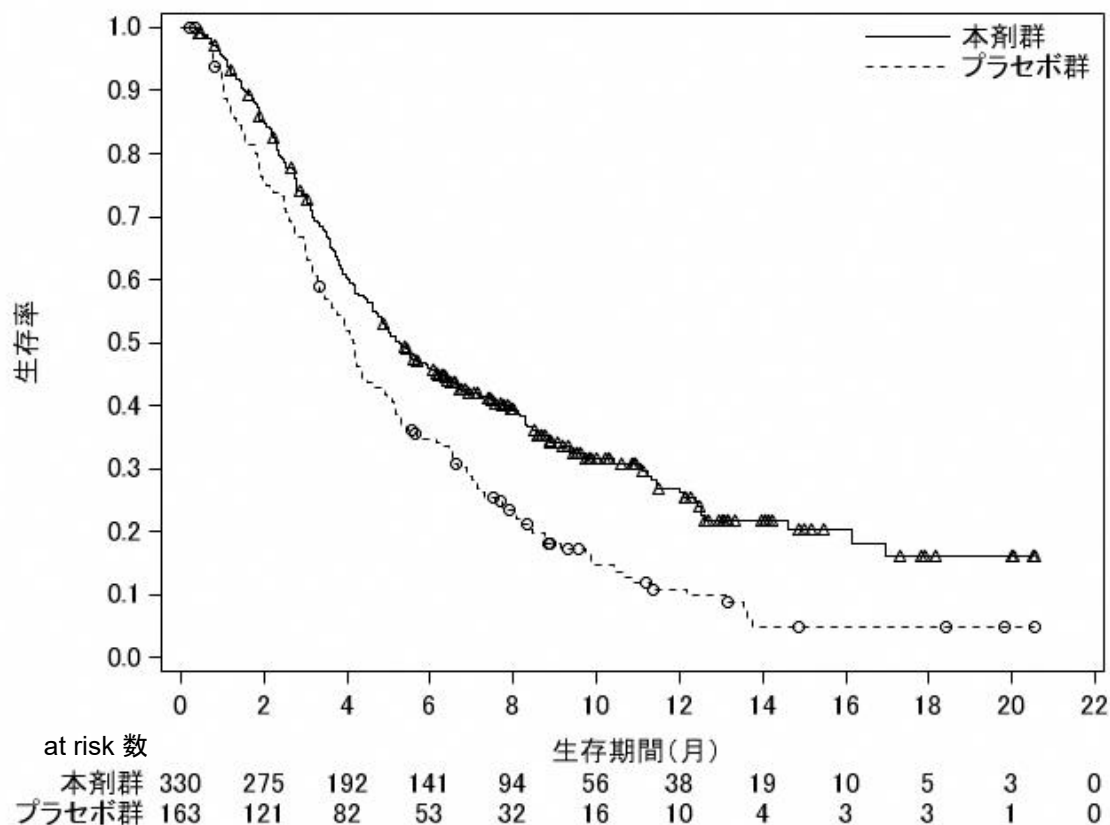


図1 OSのKaplan-Meier 曲線（ONO-4538-12 試験）

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 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		
			[95%信頼区間]	ハザード比*3	
			(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]	
	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]	
OS*2	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

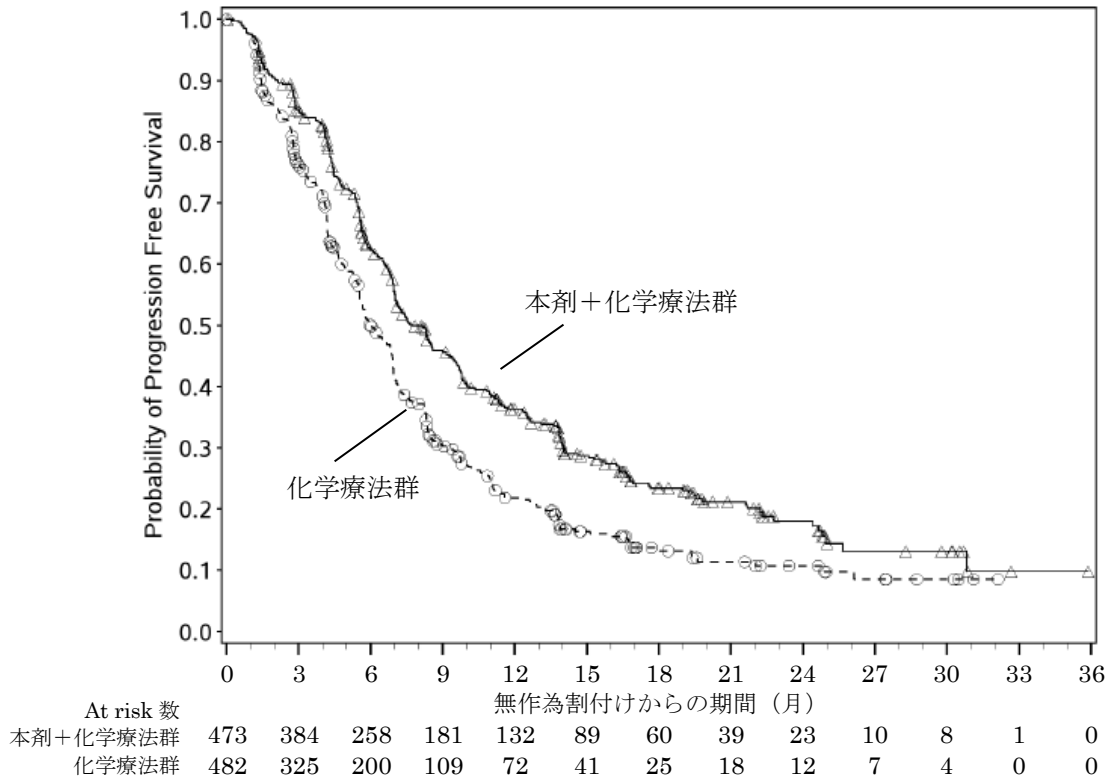


図 2 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験) (CPS \geq 5 集団)

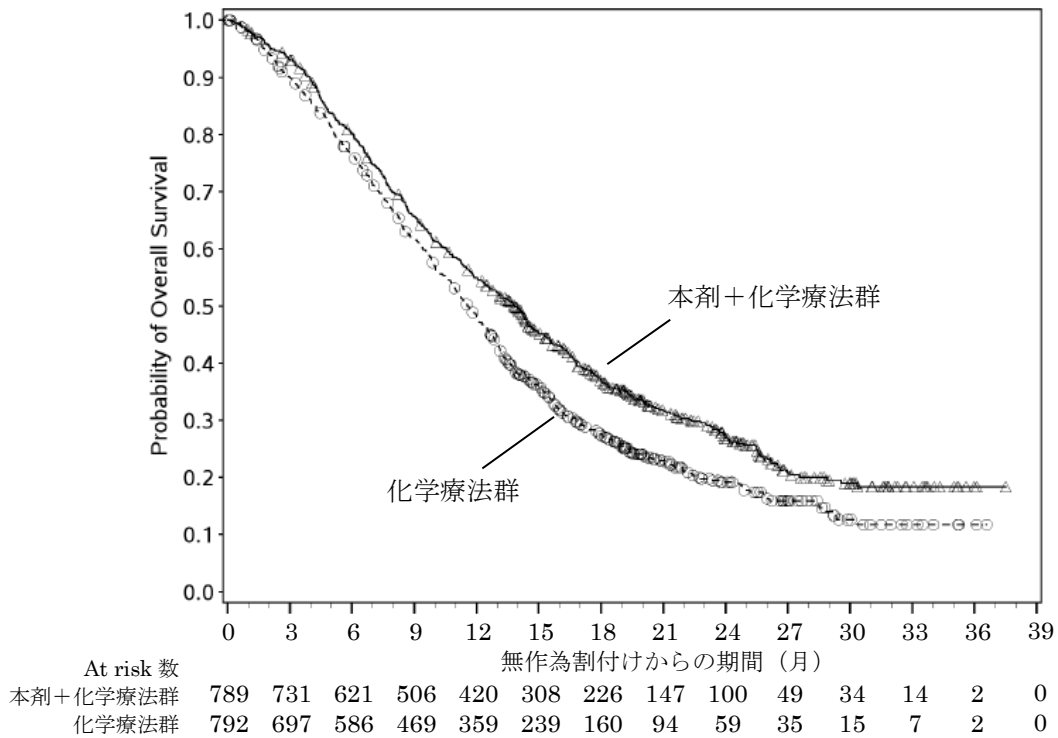


図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験) (ITT 集団)

(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≤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

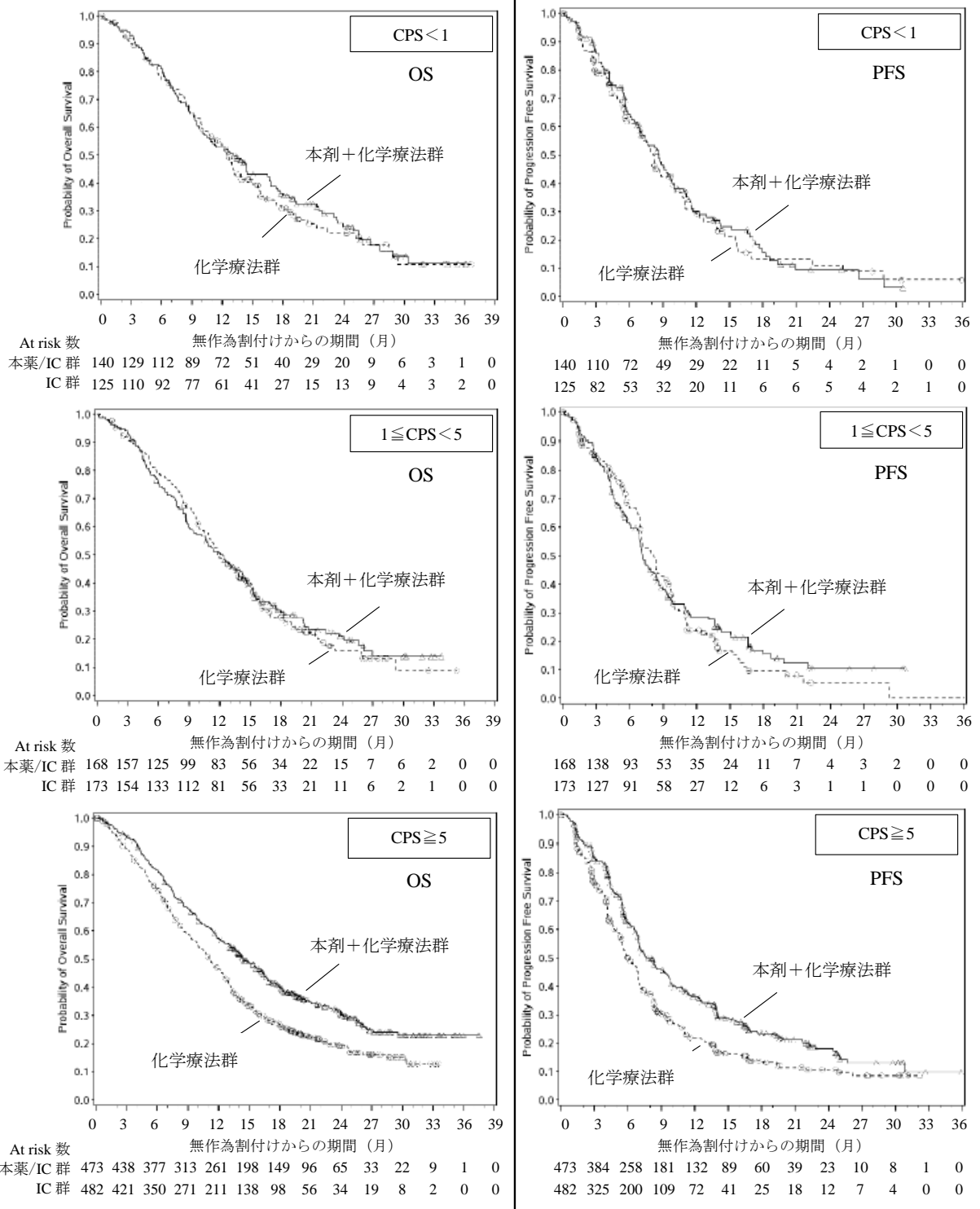


図 4 PD-L1 の発現状況別の OS 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験)

(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、テガフルール・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]。

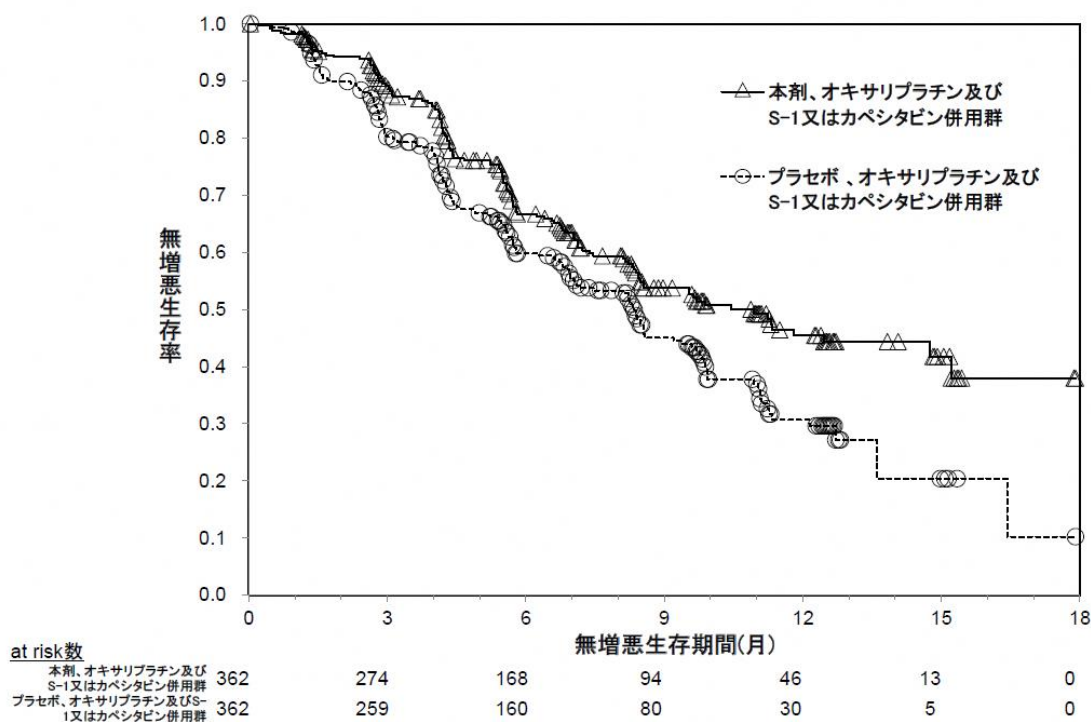
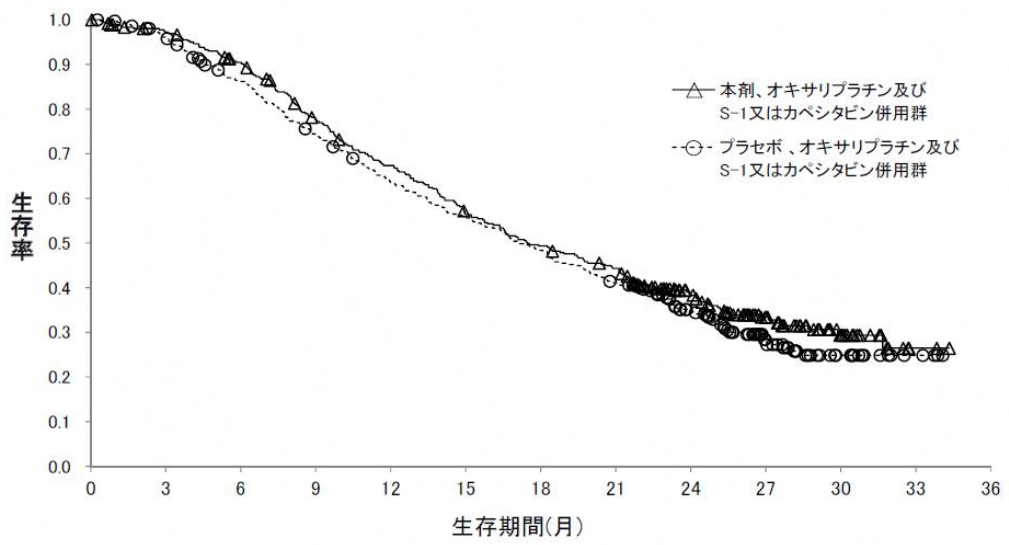


図 5 PFS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-37 試験）



at risk数

本剤、オキサリプラチン及び S-1又はカベシタビン併用群	362	346	318	269	232	193	169	150	102	58	23	2	0
プラセボ、オキサリプラチン及び S-1又はカベシタビン併用群	362	342	301	259	219	192	167	141	97	48	16	5	0

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、赤芽球癆、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	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、腭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} ($\mu\text{g/mL}$)	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

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

<ul style="list-style-type: none">• 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。
<ul style="list-style-type: none">• 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。
<ul style="list-style-type: none">• 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ことが重要である。

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

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

対象となる医薬品：オブジーボ点滴静注 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週間で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。

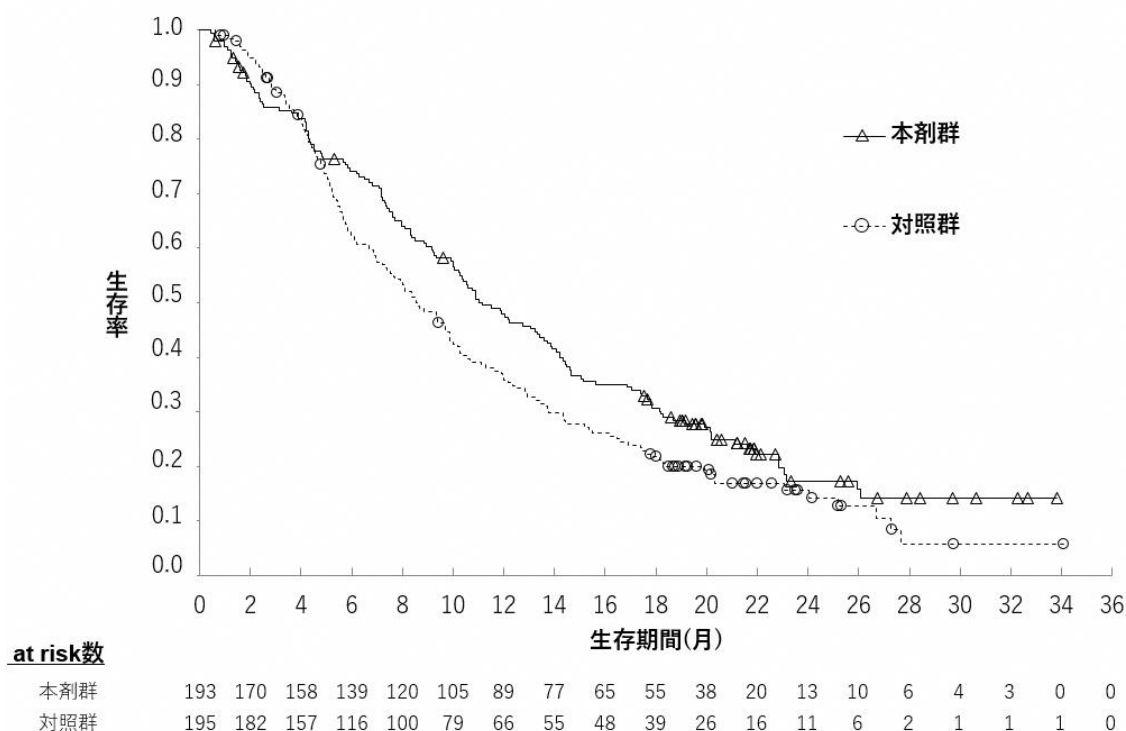


図1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）

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240mg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480mg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。

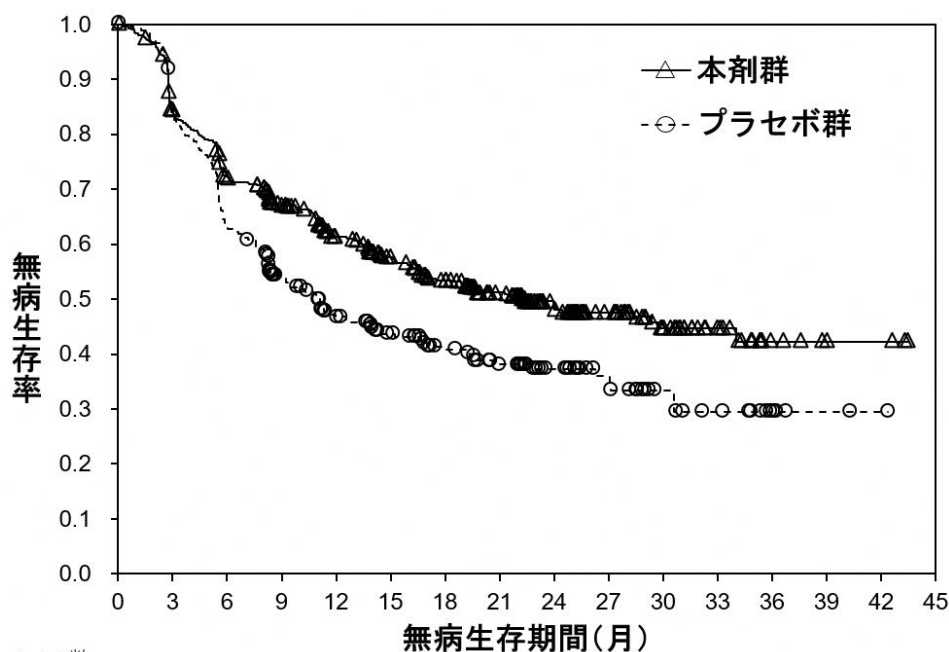


図2 無病生存期間のKaplan-Meier曲線（ONO-4538-43/CA209577試験）

【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。

【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、膝炎、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。

薬生薬審発 1125 第 3 号
令和 3 年 11 月 25 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

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（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。

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤を食道癌に対して使用する際の留意事項については、「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（乳癌）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、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌、腎細胞癌、頭頸部癌及び食道癌）の一部改正について」（令和3年8月25日付け薬生薬審発 0825 第5号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤について、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。

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	<p>対象となる効能又は効果： 根治切除不能な進行・再発の食道癌</p> <p>対象となる用法及び用量： <u>フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本薬を単独投与することもできる。</u></p>	2 ページ	<p>対象となる効能又は効果： がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌</p> <p>対象となる用法及び用量： 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。</p>
2 ページ	<p><u>(参考)</u> <u>フルオロウラシルの効能又は効果、用法及び用量</u> <u>効能又は効果：以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</u> <u>頭頸部癌、食道癌</u> <u>用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして 1 日 1000mg/m² (体表面積) までを、4～5 日間連日で</u></p>	2 ページ	(参考 追加)

	<p>持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。</p> <p>なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p> <p><u>シスプラチンの効能又は効果、用法及び用量</u></p> <p>効能又は効果：食道癌</p> <p>用法及び用量：食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。</p> <p>A法：シスプラチンとして15～20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>B法：シスプラチンとして50～70mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>なお、疾患、症状により適宜増減する。</p> <p>臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項（P5～）参照</p>		
5 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <p>①がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び②化学</p>	4 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <p>がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌の承認時に評</p>

	<p><u>療法歴のない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。</u></p> <p>【有効性】</p> <p>①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181 試験）</p>		<p>価を行った主な臨床試験の成績を示す。</p> <p>【有効性】</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181 試験）</p>
8 ページ	<p>②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590 試験）</p> <p><u>化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*1 1749 例（日本人 141 例を含む）を対象に、本剤、5-フルオロウラシル（以下「5-FU」という。）及びシスプラチン併用療法*2 の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法*3 を対照として検討された。シスプラチンの投与は最大 6 コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤と 5-FU 及びシスプラチンの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は OS 及び無増悪生存期間（以下「PFS」という。）とされ、本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群（以下「本剤群」という。）はプラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群（以下「プラセボ群」という。）と比較して、OS 及び PFS</u></p>		<p>（② 追加）</p>

を有意に延長した（表 3、図 2 及び図 3）。

*1：食道の扁平上皮癌及び腺癌患者並びに食道胃
接合部（Siewert 分類 type I）の腺癌患者が対象
とされた。

*2：本剤 200 mg、シスプラチン 80 mg/m² 及び 5-FU
800 mg/m²/day（5 日間持続点滴投与）の順に Q3W
で 6 コース投与後、本剤 200 mg 及び 5-FU 800
mg/m²/day（5 日間持続点滴投与）を Q3W で投与さ
れた。

*3：プラセボ、シスプラチン 80 mg/m² 及び 5-FU
800 mg/m²/day（5 日間持続点滴投与）の順に Q3W
で 6 コース投与後、プラセボ及び 5-FU 800
mg/m²/day（5 日間持続点滴投与）を Q3W で投与さ
れた。

表 3 有効性成績（KEYNOTE-590 試験）

（表 略）

（図 略）

図 2 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-590 試験、2020 年 7 月 2 日カットオフ）

（図 略）

	<u>図 3 RECIST 1.1 を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-590 試験、2020 年 7 月 2 日カットオフ)</u>		
10 ページ	【安全性】 <u>①国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-181 試験)</u>	6 ページ	【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-181 試験)
11 ページ	<u>②国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-590 試験)</u> <u>化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者において、有害事象は本剤群 370/370 例 (100.0%)、プラセボ群 368/370 例 (99.5%) 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、それぞれ 364/370 例 (98.4%) 及び 360/370 例 (97.3%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。</u> <u>表 5 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-590 試験) (安全性解析対象集団)</u> <u>(表 略)</u> <u>なお、本剤群において間質性肺疾患 22 例 (5.9%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 20 例 (5.4%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 45 例 (12.2%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等、糸</u>		(② 追加)

	<p>球体腎炎等) 18 例 (4.9%)、下垂体機能障害 3 例 (0.8%)、甲状腺機能障害 50 例 (13.5%)、副腎機能障害 4 例 (1.1%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.3%)、膝炎 2 例 (0.5%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 32 例 (8.6%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.3%) 及び infusion reaction 6 例 (1.6%) が認められた。また、ぶどう膜炎、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p>		
16 ページ	<p>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。 ・<u>がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性* (CPS ≥ 10) の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌の患者 (本剤単独投与)</u> *: 本剤のコンパニオン診断薬として、販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」が承認されている。</p>	11 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ①化学療法歴を有するPD-L1 陽性 (CPS ≥ 10) の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌の患者において本剤の有効性が示されている。 なお、CPS は 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」) を用いて測定すること。</p>

	<p><u>・化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者（本剤、5-FU 及びシスプラチンの併用投与）</u></p> <p>②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・手術の補助療法 		<p>②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・化学療法歴のない患者 ・手術の補助療法 ・他の抗悪性腫瘍剤との併用
--	---	--	--

最適使用推進ガイドライン
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
（販売名：キイトルーダ点滴静注 100 mg）
～食道癌～

令和2年8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	P4
3. 臨床成績	P5
4. 施設について	P14
5. 投与対象となる患者	P16
6. 投与に際して留意すべき事項	P17

1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び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：キイトルーダ点滴静注100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：根治切除不能な進行・再発の食道癌

対象となる用法及び用量：フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本薬を単独投与することもできる。

製造販売業者：MSD 株式会社

（参考）

フルオロウラシルの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
頭頸部癌、食道癌

用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m²（体表面積）までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

シスプラチンの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：食道癌

用法及び用量：食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。

A法：シスプラチンとして15～20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
B法：シスプラチンとして50～70mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、疾患、症状により適宜増減する。

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項（P5～）参照

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、PD-1（programmed cell death-1）とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、膵臓癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

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

①がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び②化学療法歴のない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】

①国際共同第III相試験（KEYNOTE-181試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者 628 例（日本人 152 例を含む）を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（以下「OS」という。）とされ、主解析対象として設定された (i) PD-L1 陽性 (CPS* \geq 10) 集団、(ii) 扁平上皮癌集団及び (iii) ITT 集団における OS の結果は表 1 のとおりであり、いずれの集団においても事前に規定された基準を満たさなかった。

*：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 主解析対象とされた患者集団における OS の成績 (KEYNOTE-181 試験)

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	p 値 (片側)
CPS \geq 10	本剤 200 mg Q3W	107	88 (82.2)	9.3 [6.6, 12.5]	0.70 [0.52, 0.94] *1	0.00855*2
	化学療法	115	103 (89.6)	6.7 [5.1, 8.2]		
扁平上皮癌	本剤 200 mg Q3W	198	166 (83.8)	8.2 [6.7, 10.3]	0.77 [0.63, 0.96] *3	0.00894*4
	化学療法	203	182 (89.7)	7.1 [6.1, 8.2]		
ITT	本剤 200 mg Q3W	314	271 (86.3)	7.1 [6.2, 8.1]	0.89 [0.75, 1.05] *1	0.08431*5
	化学療法	314	284 (90.4)	7.1 [6.3, 8.0]		

CI : 信頼区間、*1 : 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2 : 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00853、*3 : 地域 (アジア、その他) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*4 : 地域 (アジア、その他) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00766、*5 : 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 maximum weighted log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00772

一方、PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の患者 167 例 (日本人 77 例を含む) において以下の有効性成績が得られた (表 2 及び図 1)。なお、当該解析集団は事前規定された解析対象集団ではなく、探索的な解析結果である。

表 2 有効性成績 (KEYNOTE-181 試験)
(PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の患者、探索的な解析結果)

		本剤200 mg Q3W (85 例)	化学療法 (82 例)
OS	中央値 (月) [95%CI]	10.3 [7.0, 13.5]	6.7 [4.8, 8.6]
	ハザード比* [95%CI]	0.64 [0.46, 0.90]	-

CI: 信頼区間、*: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

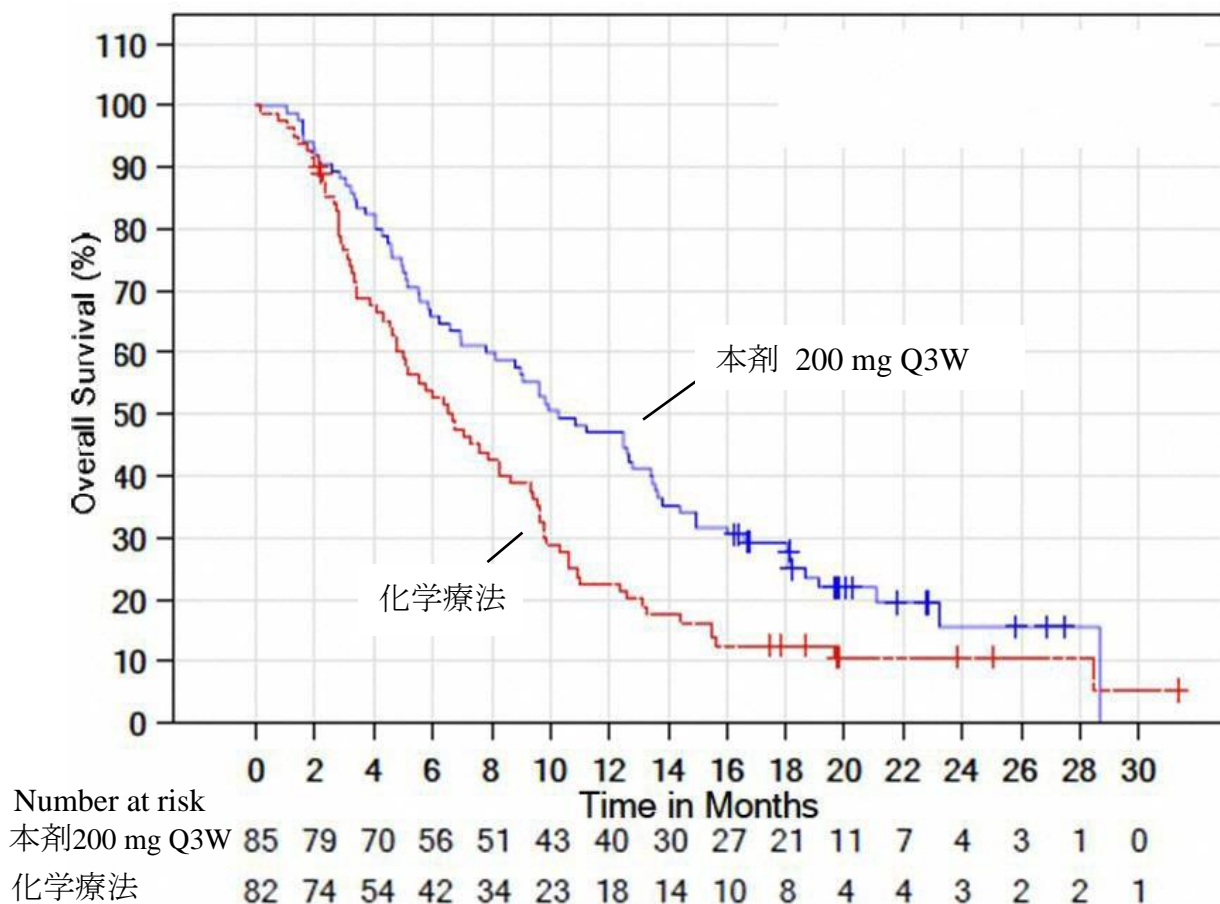


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-181 試験)
(PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の患者、探索的な解析結果)

②国際共同第III相試験（KEYNOTE-590試験）

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*1749例（日本人141例を含む）を対象に、本剤、5-フルオロウラシル（以下「5-FU」という。）及びシスプラチン併用療法*2の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法*3を対照として検討された。シスプラチンの投与は最大6コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤と5-FU及びシスプラチンの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目はOS及び無増悪生存期間（以下「PFS」という。）とされ、本剤、5-FU及びシスプラチン併用療法群（以下「本剤群」という。）はプラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法群（以下「プラセボ群」という。）と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表3、図2及び図3）。

*1：食道の扁平上皮癌及び腺癌患者並びに食道胃接合部（Siewert分類type I）の腺癌患者が対象とされた。

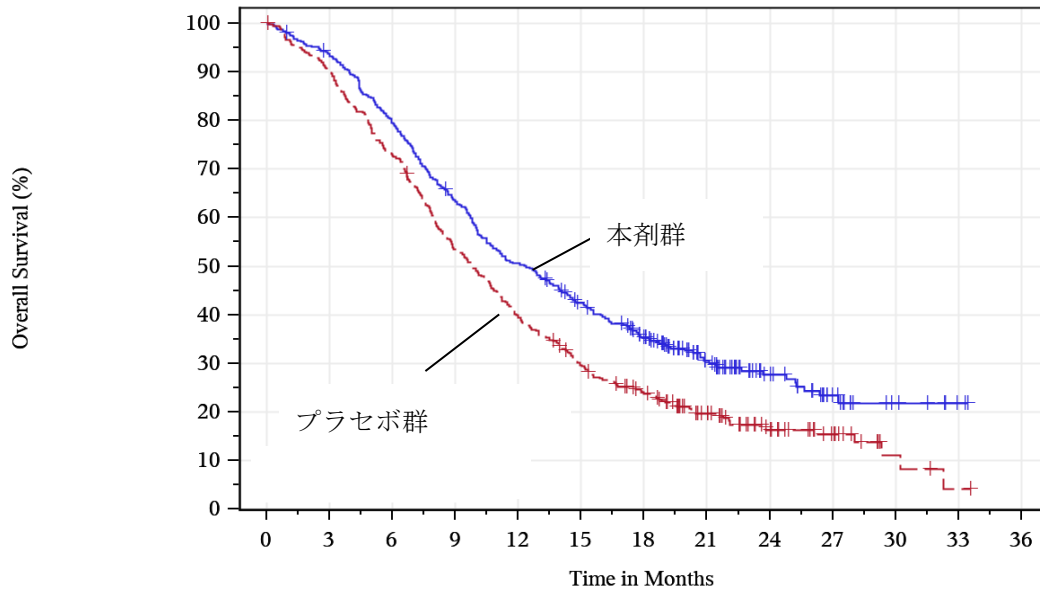
*2：本剤200 mg、シスプラチン80 mg/m²及び5-FU 800 mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順にQ3Wで6コース投与後、本剤200 mg及び5-FU 800 mg/m²/day（5日間持続点滴投与）をQ3Wで投与された。

*3：プラセボ、シスプラチン80 mg/m²及び5-FU 800 mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順にQ3Wで6コース投与後、プラセボ及び5-FU 800 mg/m²/day（5日間持続点滴投与）をQ3Wで投与された。

表3 有効性成績（KEYNOTE-590 試験）

		本剤群 (373例)	プラセボ群 (376例)
OS*1	中央値（月） [95%CI]	12.4 [10.5, 14.0]	9.8 [8.8, 10.8]
	ハザード比*2 [95%CI] P値*3	0.73 [0.62, 0.86] <0.0001	—
PFS*1	中央値（月） [95%CI]	6.3 [6.2, 6.9]	5.8 [5.0, 6.0]
	ハザード比*2 [95%CI] P値*3	0.65 [0.55, 0.76] <0.0001	—

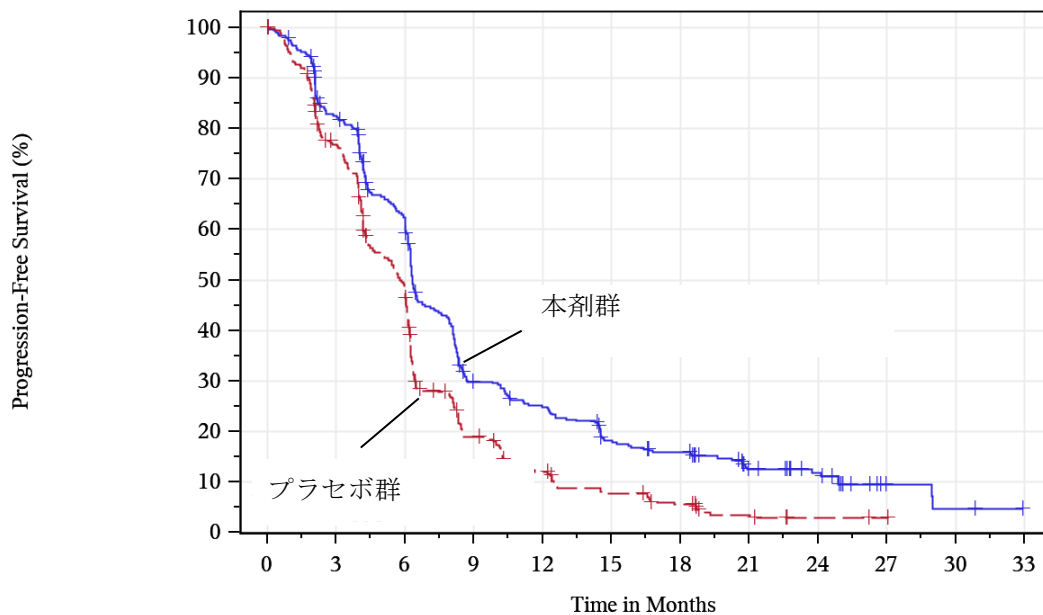
CI：信頼区間、*1：2020年7月2日カットオフ（PFSはRECIST 1.1を用いた治験担当医師による評価）、*2：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較、*3：層別ログランク検定



Number at risk
 本剤群
 プラセボ群

373	348	295	235	187	151	118	68	36	17	7	2	0
376	338	274	200	147	108	82	51	28	15	4	1	0

図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-590試験、2020年7月2日カットオフ)



Number at risk
 本剤群
 プラセボ群

373	289	210	96	79	55	45	25	17	4	2	0
376	278	172	62	36	22	14	6	2	1	0	0

図3 RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価に基づくPFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-590試験、2020年7月2日カットオフ)

【安全性】

①国際共同第III相試験（KEYNOTE-181試験）

PD-L1 陽性（CPS \geq 10）かつ扁平上皮癌の患者において、有害事象は本剤群 81/85 例（95.3%）、化学療法群 78/82 例（95.1%）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、それぞれ 55/85 例（64.7%）及び 67/82 例（81.7%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 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割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-181 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	例数（%）											
	本剤群 85 例					化学療法群 82 例						
	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5				
全副作用	55	(64.7)	19	(22.4)	1	(1.2)	67	(81.7)	32	(39.0)	2	(2.4)
血液およびリンパ系障害												
貧血	4	(4.7)	2	(2.4)	0		22	(26.8)	7	(8.5)	0	
発熱性好中球減少症	0		0		0		8	(9.8)	8	(9.8)	0	
好中球減少症	0		0		0		6	(7.3)	5	(6.1)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能低下症	7	(8.2)	0		0		0		0		0	
胃腸障害												
下痢	4	(4.7)	0		0		13	(15.9)	0		0	
悪心	5	(5.9)	0		0		17	(20.7)	1	(1.2)	0	
口内炎	3	(3.5)	0		0		11	(13.4)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	5	(5.9)	0		0		9	(11.0)	1	(1.2)	0	
疲労	10	(11.8)	0		0		16	(19.5)	0		0	
倦怠感	7	(8.2)	0		0		5	(6.1)	0		0	
発熱	5	(5.9)	0		0		9	(11.0)	0		0	
臨床検査												
好中球数減少	1	(1.2)	1	(1.2)	0		17	(20.7)	7	(8.5)	0	
白血球数減少	0		0		0		22	(26.8)	10	(12.2)	0	
代謝および栄養障害												
食欲減退	10	(11.8)	1	(1.2)	0		16	(19.5)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害												
筋肉痛	0		0		0		8	(9.8)	0		0	
神経系障害												
味覚異常	0		0		0		6	(7.3)	0		0	
末梢性ニューロパチー	1	(1.2)	0		0		5	(6.1)	1	(1.2)	0	
末梢性感覚ニューロパチー	0		0		0		22	(26.8)	1	(1.2)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
肺臓炎	7	(8.2)	0		1	(1.2)	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害												
脱毛症	1	(1.2)	0		0		28	(34.1)	0		0	
発疹	4	(4.7)	0		0		6	(7.3)	0		0	
斑状丘疹状皮疹	2	(2.4)	0		0		6	(7.3)	0		0	

なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例 (9.4%)、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 1 例 (1.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2 例 (2.4%)、肝機能障害 9 例 (10.6%)、甲状腺機能障害 7 例 (8.2%)、1 型糖尿病 1 例 (1.2%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (1.2%) 及び infusion reaction 1 例 (1.2%) が認められた。また、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、下垂体機能障害、副腎機能障害、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、腓炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球瘡、無顆粒球症等)、血球貪食症候群及び結核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 (KEYNOTE-590試験)

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者において、有害事象は本剤群370/370例 (100.0%)、プラセボ群368/370例 (99.5%) 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、それぞれ364/370例 (98.4%) 及び360/370例 (97.3%) に認められた。いずれかの群で発現割合が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割合が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-590 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)											
	本剤群 370 例					プラセボ群 370 例						
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		
全副作用	364	(98.4)	261	(70.5)	9	(2.4)	360	(97.3)	248	(67.0)	5	(1.4)
血液およびリンパ系障害												
貧血	143	(38.6)	46	(12.4)	0		162	(43.8)	54	(14.6)	0	
白血球減少症	24	(6.5)	6	(1.6)	0		28	(7.6)	11	(3.0)	0	
好中球減少症	96	(25.9)	53	(14.3)	0		88	(23.8)	60	(16.2)	0	
血小板減少症	25	(6.8)	5	(1.4)	0		33	(8.9)	10	(2.7)	0	
耳および迷路障害												
耳鳴	33	(8.9)	2	(0.5)	0		25	(6.8)	0		0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	19	(5.1)	0		0		2	(0.5)	0		0	
甲状腺機能低下症	38	(10.3)	0		0		22	(5.9)	0		0	
胃腸障害												
便秘	50	(13.5)	0		0		63	(17.0)	0		0	
下痢	97	(26.2)	11	(3.0)	1	(0.3)	85	(23.0)	7	(1.9)	0	
悪心	233	(63.0)	26	(7.0)	0		220	(59.5)	24	(6.5)	0	
口内炎	96	(25.9)	21	(5.7)	0		93	(25.1)	14	(3.8)	0	
嘔吐	110	(29.7)	23	(6.2)	0		99	(26.8)	18	(4.9)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	45	(12.2)	12	(3.2)	0		35	(9.5)	4	(1.1)	0	
疲労	135	(36.5)	23	(6.2)	0		107	(28.9)	20	(5.4)	0	
倦怠感	43	(11.6)	2	(0.5)	0		39	(10.5)	4	(1.1)	0	
粘膜の炎症	59	(15.9)	12	(3.2)	0		65	(17.6)	13	(3.5)	0	

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)									
	本剤群 370 例					プラセボ群 370 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
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	18	(4.9)	3	(0.8)	0	19	(5.1)	2	(0.5)	0
血中クレアチニン増加	67	(18.1)	5	(1.4)	0	70	(18.9)	1	(0.3)	0
リンパ球数減少	21	(5.7)	7	(1.9)	0	20	(5.4)	5	(1.4)	0
好中球数減少	135	(36.5)	84	(22.7)	0	109	(29.5)	62	(16.8)	0
血小板数減少	61	(16.5)	7	(1.9)	0	56	(15.1)	17	(4.6)	0
体重減少	43	(11.6)	4	(1.1)	0	47	(12.7)	8	(2.2)	0
白血球数減少	89	(24.1)	32	(8.6)	0	69	(18.6)	18	(4.9)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	145	(39.2)	13	(3.5)	0	119	(32.2)	16	(4.3)	0
脱水	20	(5.4)	8	(2.2)	0	16	(4.3)	8	(2.2)	0
低カリウム血症	34	(9.2)	17	(4.6)	0	41	(11.1)	19	(5.1)	0
低マグネシウム血症	21	(5.7)	2	(0.5)	0	14	(3.8)	3	(0.8)	0
低ナトリウム血症	32	(8.6)	20	(5.4)	0	40	(10.8)	20	(5.4)	0
神経系障害										
味覚不全	34	(9.2)	0		0	32	(8.6)	0		0
末梢性ニューロパチー	32	(8.6)	1	(0.3)	0	32	(8.6)	0		0
末梢性感覚ニューロパチー	34	(9.2)	1	(0.3)	0	29	(7.8)	1	(0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
しゃっくり	40	(10.8)	0		0	33	(8.9)	0		0
肺臓炎	20	(5.4)	6	(1.6)	1	(0.3)	0	0		0
皮膚および皮下組織障害										
脱毛症	51	(13.8)	0		0	39	(10.5)	0		0
そう痒症	23	(6.2)	1	(0.3)	0	8	(2.2)	0		0
発疹	29	(7.8)	0		0	18	(4.9)	1	(0.3)	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 22 例 (5.9%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 20 例 (5.4%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 45 例 (12.2%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等、糸球体腎炎等) 18 例 (4.9%)、下垂体機能障害 3 例 (0.8%)、甲状腺機能障害 50 例 (13.5%)、副腎機能障害 4 例 (1.1%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.3%)、膝炎 2 例 (0.5%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 32 例 (8.6%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.3%) 及び infusion reaction 6 例 (1.6%) が認められた。また、ぶどう膜炎、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、血球貪食症候群及び結核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 200 mg を Q3W、400 mg を 6 週間間隔（以下「Q6W」という。）又は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔（以下「Q2W」という。）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 400 mg を Q6W で投与した際の本剤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 200 mg を Q3W 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 400 mg を Q6W で投与した際の本剤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 200 mg を Q3W 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・用量である本剤 10 mg/kg（体重）を Q2W で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して低値を示すと予測された（下表）。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤 400 mg を Q6W で投与した海外第I相試験（KEYNOTE-555 試験）より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数の癌腫における臨床試験成績に基づき、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、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、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} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
200 mg Q3W [†]	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1 (17.8, 18.3)	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
400 mg Q6W [†]	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6 (10.4, 10.8)	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)
400 mg Q6W (実測値)	136.0 [‡] (135.6, 136.4)	NA	14.9 [§] (14.4, 15.4)	NA	NA	NA
10 mg/kg Q2W [†]	220 (218, 223)	144 (143, 145)	119 (117, 121)	428 (424, 433)	279 (276, 282)	197 (193, 200)

† : n=2,993、100 回のシミュレーションにより算出された幾何平均値の中央値 (2.5%点, 97.5%点)、 C_{max} : 初回投与後の最高血清中濃度、 C_{avg} : 初回投与後の平均血清中濃度、 C_{min} : 初回投与後 (サイクル 2 投与前) の最低血清中濃度、 $C_{max,ss}$: 定常状態における最高血清中濃度、 $C_{avg,ss}$: 定常状態における平均血清中濃度、 $C_{min,ss}$: 定常状態における最低血清中濃度

‡ : 56 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

§ : 41 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

NA : 該当なし

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

<ul style="list-style-type: none">• 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。
<ul style="list-style-type: none">• 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。
<ul style="list-style-type: none">• 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、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、結核等）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 下記に該当する患者において、本剤の有効性が検証されている。
 - がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性*（CPS \geq 10）の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌の患者（本剤単独投与）
*：本剤のコンパニオン診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」が承認されている。
 - 化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者（本剤、5-FU及びシスプラチンの併用投与）
- 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。
 - 手術の補助療法

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
 - 間質性肺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、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）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。
 - infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
 - 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
 - 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 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。