

日 薬 情 発 第 198 号
令和 5 年 2 月 17 日

都道府県薬剤師会担当役員殿

日 本 薬 剤 師 会
副会長 川上 純一

「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、食道癌、原発不明癌及び尿路上皮癌）の一部改正について」
の一部訂正について

平素より、本会会務に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

標記について、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より、別添のとおり事務連絡がありましたのでお知らせいたします。

会務ご多用のところ恐縮ながら、貴会会員にご周知下さるようお願い申し上げます。



事務連絡
令和 5 年 2 月 9 日

各関係団体 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

「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、食道癌、原発不明癌及び尿路上皮癌）の一部改正について」の一部訂正について

今般、標記について、別添写しのとおり都道府県、保健所設置市及び特別区の衛生主管部（局）宛てに事務連絡を発出しましたので、御了知の上、関係者への周知方よろしくをお願いします。

別記

公益社団法人 日本医師会
日本医学会
一般社団法人 日本癌治療学会
公益社団法人 日本臨床腫瘍学会
一般社団法人 日本臨床内科医会
一般社団法人 日本泌尿器科学会
一般社団法人 日本内科学会
公益社団法人 日本薬剤師会
一般社団法人 日本病院薬剤師会
一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会
小野薬品工業株式会社
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P9
5. 投与対象となる患者	P11
6. 投与に際して留意すべき事項	P13

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; 4: 127-37）。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている、等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

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

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

(原発部位別の有効性)

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-33/CA209274 試験) に組み入れられた患者のデータに基づき、DFS について原発部位別に探索的に解析を行った結果は下表のとおりであった。

表 1 原発部位別の DFS の結果 (ONO-4538-33/CA209274 試験)

		投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%信頼区間] (カ月)	ハザード比 [95%信頼区間]
原発部位	膀胱	本剤群	279	129 (46.2)	21.88 [17.35, 40.54]	0.62 [0.49, 0.78] *1
		プラセボ群	281	166 (59.1)	8.41 [7.26, 13.57]	
	腎盂	本剤群	44	24 (54.5)	19.45 [6.41, —]	1.23 [0.67, 2.23] *1
		プラセボ群	52	25 (48.1)	25.95 [8.25, —]	
	尿管	本剤群	30	17 (56.7)	11.10 [5.59, 27.04]	1.56 [0.70, 3.48] *1
		プラセボ群	23	13 (56.5)	8.44 [5.42, —]	

—: 推定不能、*1: 病理学的リンパ節転移 (N+, N0 又は不明かつ摘出リンパ節数 10 個未満、N0 かつ摘出リンパ節数 10 個以上)、PD-L1 発現状況 (≥1%、<1%又は測定不能)、CDDP を含む術前補助療法歴 (有、無) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

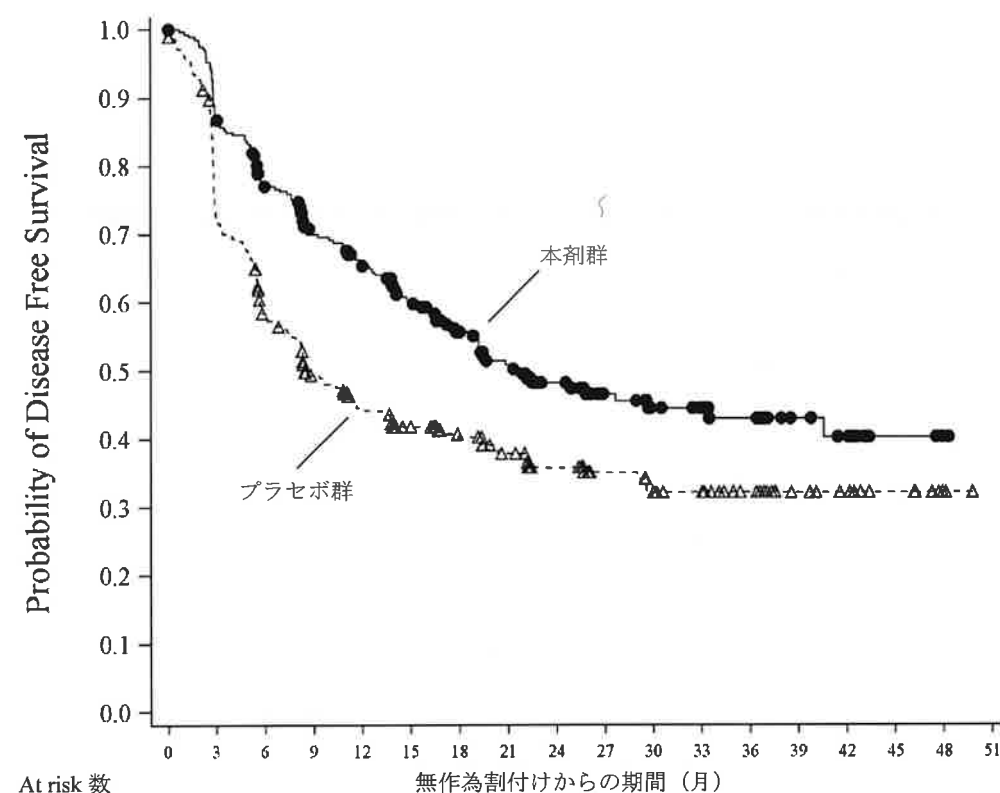


図 2 膀胱癌患者集団における DFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-33/CA209274 試験)

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274 試験）

有害事象は本剤群 347/351 例（98.9%）、プラセボ群 332/348 例（95.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 272/351 例（77.5%）、プラセボ群 193/348 例（55.5%）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 2 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-33/CA209274 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 23.0)	例数 (%)					
	本剤群 351 例			プラセボ群 348 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	272 (77.5)	63 (17.9)	0	193 (55.5)	25 (7.2)	0
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	33 (9.4)	0	0	3 (0.9)	0	0
甲状腺機能低下症	34 (9.7)	0	0	5 (1.4)	0	0
胃腸障害						
下痢	59 (16.8)	3 (0.9)	0	38 (10.9)	1 (0.3)	0
悪心	24 (6.8)	0	0	13 (3.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	24 (6.8)	2 (0.6)	0	17 (4.9)	0	0
疲労	61 (17.4)	1 (0.3)	0	42 (12.1)	0	0
臨床検査						
アミラーゼ増加	33 (9.4)	13 (3.7)	0	20 (5.7)	5 (1.4)	0
血中クレアチニン増加	20 (5.7)	1 (0.3)	0	11 (3.2)	0	0
リパーゼ増加	34 (9.7)	18 (5.1)	0	20 (5.7)	9 (2.6)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	20 (5.7)	2 (0.6)	0	11 (3.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	81 (23.1)	0	0	40 (11.5)	0	0
発疹	53 (15.1)	2 (0.6)	0	19 (5.5)	0	0
斑状丘疹状皮膚疹	19 (5.4)	2 (0.6)	0	4 (1.1)	0	0

なお、本剤群において、甲状腺機能障害 65 例（18.5%）、横紋筋融解症 44 例（12.5%）、肝機能障害 29 例（8.3%）、神経障害 29 例（8.3%）、腎機能障害 25 例（7.1%）、間質性肺疾患 19 例（5.4%）、infusion reaction 16 例（4.6%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 11 例（3.1%）、心臓障害 7 例（2.0%）、重度の皮膚障害 6 例（1.7%）、心筋炎 3 例（0.9%）、重症筋無力症 2 例（0.6%）、副腎機能障害 2 例（0.6%）、筋炎 1 例（0.3%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、肝不全 1 例（0.3%）、膵炎 1 例（0.3%）及びぶどう膜炎 1 例（0.3%）が認められた。また、劇症肝炎、肝炎、硬化性胆管炎、下垂体機能障害、脳炎・髄膜炎、静脈血栓塞栓症、重篤な血液障害、血球食食症候群、結核、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻孔は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用の対応について

③-1 副作用発現時の対応体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者において、本剤の有効性が検証されている（臨床試験において対象とされた患者の詳細は p4 参照）。ただし、原発部位により本剤の有効性が異なる傾向が示唆されている（p5～6 参照）ことから、腎盂・尿管癌患者においては、術前補助療法歴を踏まえ、本剤以外の治療選択肢も考慮する。また、CDDP を含む術前補助療法歴のない患者における既存治療と比較した本剤の有効性は不明であることから、CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先する。
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - 術前補助療法としての投与
 - 根治切除不能な患者に対する投与

【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

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 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 本剤の臨床試験において、投与開始から 96 週目までは 12 週間ごと、96 週目から 160 週目までは 16 週ごと、それ以降は、24 週間ごとに有効性の評価を行っていた