別添１

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～高頻度マイクロサテライト不安定性（**MSI-High**）

を有する結腸・直腸癌～

令和２年２月

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 本剤の特徴、作用機序 P3
3. 臨床成績 P4
4. 施設について P8
5. 投与対象となる患者 P10
6. 投与に際して留意すべき事項 P11

1. はじめに

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

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

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

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

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

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3．臨床成績

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

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

【有効性】

国際共同第Ⅱ相試験（CA209142 試験）[注2]

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

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

[注2] CA209142 試験の 3 つのコホートのうち、化学治療歴のある MSI-High を有する結腸・直腸癌を対象としたコホートにおける本剤単独投与群の結果について記載。

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

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

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

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

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

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

【安全性】

国際共同第Ⅱ相試験（CA209142試験）[注2]

有害事象は 71/74 例（95.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 51/74 例（68.9%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は表 2 のとおりであった。

表 **2**　発現率が **5%**以上の副作用（**CA209142** 試験）（安全性解析対象集団）

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

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

【用法・用量】

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

表 **3**　本剤の薬物動態パラメータ

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

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

4. 施設について

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）（令和元年 7 月 1 日時点：436 施設）

(2) 特定機能病院（平成 31 年 4 月 1 日時点：86 施設）

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

(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 30 年 7 月 1 日時点：2516 施設）

(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 30 年 7 月 1 日時点：1297 施設）

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③**-1** 施設体制に関する要件

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

③**-2** 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③**-3** 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。

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

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

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

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

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

(注6) ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

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

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