

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： <del>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</del></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 <del>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。</del> 【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。)  $\geq 5$  集団における無増悪生存期間 (以下、「PFS」という。) 及び CPS  $\geq 5$  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  $\geq 1$  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/m<sup>2</sup> (体表面

積)を3週間間隔で点滴静注し、カペシタビン 1000 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (体表面積)、ホリナートカルシウム 1回 400 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) 及びフルオロウラシル 1回 400 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (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]、<math>p=0.0007</math> [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]、<math>p=0.257</math> [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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (体表面積) 又はカペシタビン 1000 mg/m<sup>2</sup> (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><b>【安全性】</b></p> <p>①国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12 試験)</p>	5 ページ	<p><b>【安全性】</b></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。		
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><b>【安全性】</b></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><b>【安全性】</b></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 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-43/CA209577 試験) (表 略)</u></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"> <li>・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</li> <li>・<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></li> </ul> <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"> <li>・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></li> <li>・<u>術前補助療法としての投与</u></li> <li>・<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></li> <li>・他の抗悪性腫瘍剤との併用投与</li> </ul>		<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"> <li>・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</li> </ul> <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"> <li>・一次治療を受けていない患者</li> <li>・<del>手術の補助療法</del></li> <li>・他の抗悪性腫瘍剤との併用投与</li> </ul>
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>		
--	---	--	--