

薬生薬審発 0925 第 13 号
令和 2 年 9 月 25 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（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

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 及び同点滴静注 240mg）を非小細胞肺癌、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（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）の作成及びニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（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、胃癌及び悪性胸膜中皮腫）の一部改正について」（令和2年2月21日付け薬生薬審発 0221 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）製剤について、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・直腸癌及び食道癌に対する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。

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	対象となる用法及び用量：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	2 ページ	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
11 ページ	【用法・用量】 (略) 表 5 本剤の薬物動態パラメータ (表 略) <u>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</u>	11 ページ	【用法・用量】 (略) 表 5 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)

12 ページ	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6 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)		
13 ページ	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）	12 ページ	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、

	(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		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)―
14 ページ	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、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、脾炎、過度の免疫反応、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。	13 ページ	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、脾炎、過度の免疫反応、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。

17 ページ	⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から 9 週目、それ以降は、投与開始から 1 年間は <u>6 週間</u> 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。	16 ページ	⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から 9 週目、それ以降は、投与開始から 1 年間は 3 回 投与終了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。
--------	---	--------	--

悪性黒色腫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	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、悪性黒色腫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。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）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 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、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。	2 ページ	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。ただし、悪性黒色腫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。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）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 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、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。
18 ページ	【用法・用量】 （略）	18 ページ	【用法・用量】 （略）

表 8 本剤の薬物動態パラメータ (表 略) 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	表 8 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)
---	-----------------------------------

19 ページ	<u>確な差異はないと予測された。</u> <u>表 9 本剤の薬物動態パラメータ</u> <u>(表 略)</u>		
20 ページ	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	19 ページ	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)—
21 ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して	20 ページ	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、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、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。		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、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。
26 ページ	⑥ 完全切除後の悪性黒色腫患者への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、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 カ月までとすること。	25 ページ	⑥ 完全切除後の悪性黒色腫患者への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、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 カ月までとすること。

頭頸部癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	対象となる用法及び用量：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	2 ページ	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
7 ページ	【用法・用量】 (略) 表 2 本剤の薬物動態パラメータ (表 略) 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	7 ページ	【用法・用量】 (略) 表 2 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)

8 ページ	<u>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。</u> <u>表 3 本剤の薬物動態パラメータ</u> <u>（表 略）</u>		
9 ページ	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	8 ページ	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

	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 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)—
10 ページ	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、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、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。	9 ページ	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、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、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。

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	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。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細 胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）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 3 週間間隔で 4 回点 滴静注する。その後、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。	2 ページ	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。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細 胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）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 3 週間間隔で 4 回点 滴静注する。その後、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。
11 ページ	【用法・用量】 (略) 表 3 本剤の薬物動態パラメータ (表 略) 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	11 ページ	【用法・用量】 (略) 表 3 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)

12 ページ	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 4 本剤の薬物動態パラメータ （表 略）		
13 ページ	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	12 ページ	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		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)—
14 ページ	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、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	13 ページ	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）、

	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。		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。
--	---	--	--

古典的ホジキンリンパ腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
2 ページ	対象となる用法及び用量：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	2 ページ	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
7 ページ	【用法・用量】 （略） 表 3 本剤の薬物動態パラメータ （表 略） <u>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</u>	7 ページ	【用法・用量】 （略） 表 3 本剤の薬物動態パラメータ （表 略）

8 ページ	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 4 本剤の薬物動態パラメータ （表 略）		
9 ページ	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	8 ページ	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		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)—
10 ページ	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、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	9 ページ	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）、

	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。		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。
--	---	--	--

胃癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
2 ページ	対象となる用法及び用量：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	2 ページ	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
6 ページ	【用法・用量】 （略） 表 2 本剤の薬物動態パラメータ （表 略） <u>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</u>	6 ページ	【用法・用量】 （略） 表 2 本剤の薬物動態パラメータ （表 略）

7 ページ	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 3 本剤の薬物動態パラメータ （表 略）		
8 ページ	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	7 ページ	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		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)—
9 ページ	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、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	8 ページ	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）、

	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。		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。
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。	10 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。

悪性胸膜中皮腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
2 ページ	対象となる用法及び用量：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	2 ページ	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
6 ページ	<u>【用法・用量】</u> 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		（用法・用量 追加）

	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 （表 略）		
7 ページ	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	6 ページ	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		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)—
8 ページ	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、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	7 ページ	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

	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。		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。
10 ページ	④ 本剤の臨床試験において、6 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。	9 ページ	④ 本剤の臨床試験において、3 回投与ごと（6 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。

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
の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
2 ページ	対象となる用法及び用量：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>イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、</u> <u>通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、</u> <u>1 回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。そ</u> <u>の後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240</u>	2 ページ	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

	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。 (略) (参考) MSI-High を有する結腸・直腸癌に関するヤーボイ点滴静注液 50 mg (一般名：イピリムマブ (遺伝子組換え)) の効能又は効果、用法及び用量 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 用法及び用量：ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として 1 回 1 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。		
4 ページ	3. 臨床成績 (略) 【有効性】 海外第Ⅱ相試験 (CA209142 試験) ^(注2) (本剤単独投与) 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	4 ページ	3. 臨床成績 (略) 【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

	(RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験責任医師判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)) の結果は、31.1% (95%信頼区間 : 20.8~42.9%) であった。 (注 2) CA209142 試験の<u>複数の</u>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及び本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与群の結果について記載。 (注 3~5 略)		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 2) CA209142 試験の<u>3つの</u>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について記載。当該コホートにおいて日本人患者は対象とされなかった。 (注 3~5 略)
5 ページ	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、治験責任医師判定、2016 年 8 月 10 日データカットオフ) (表 略) <u>(本剤とイピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与)</u> <u>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 119 例を対象に、本剤 3 mg/kg 及びイピリムマブ (遺伝子組換え) 1 mg/kg を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、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</u> <u>(RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験責任医師</u>	5 ページ	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) (表 略)

	判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の結果は、54.6%（95%信頼区間：45.2～63.8%）であった。 <u>表 2 最良総合効果及び奏効率（CA209142 試験）</u> （RECIST ver. 1.1、有効性解析対象集団、治験医師判定、2017 年 7 月 6 日データカットオフ） （表 略）		
6 ページ	【安全性】 <u>海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）</u> <u>（本剤単独投与）</u> 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<u>下表</u>のとおりであった。 <u>表 3 発現率が 5%以上の副作用（CA209142 試験）</u> （安全性解析対象集団） （表 略） （略） <u>（本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与）</u> 有害事象は 118/119 例（99.2%）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 87/119 例（73.1%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用	5 ページ	【安全性】 国際共同第Ⅱ相試験（CA209142 試験） 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<u>表 2</u>のとおりであった。 <u>表 2 発現率が 5%以上の副作用（CA209142 試験）</u> （安全性解析対象集団） （表 略） （略）

7 ページ	用は下表のとおりであった。 <u>表 4 発現率が 5 %以上の副作用 (CA209142 試験)</u> <u>(安全性解析対象集団)</u> (表 略) <u>なお、甲状腺機能障害 24 例 (20.2%)、肝機能障害 23 例 (19.3%)、神経系障害 16 例 (13.4%)、横紋筋融解症/ミオパチー13 例 (10.9%)、間質性肺疾患 7 例 (5.9%)、腎機能障害 6 例 (5.0%)、副腎機能障害 6 例 (5.0%)、重度の皮膚障害 5 例 (4.2%)、infusion reaction 4 例 (3.4%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 4 例 (3.4%)、下垂体機能障害 3 例 (2.5%)、肝炎 3 例 (2.5%)、心臓障害 1 例 (0.8%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.8%) 及び膵炎 1 例 (0.8%) が認められた。</u> <u>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、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、腫瘍出血、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。</u>		
8 ページ	【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	7 ページ	【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

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。<u>また、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者のデータを含めた母集団薬物動態モデル、腎細胞癌患者のデータに基づき構築された曝露反応モデルを用いた検討を踏まえ、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg とイピリムマブ 1 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で投与した際の安全性に明確な差異は生じないと推測された。</u> 表 5 本剤の薬物動態パラメータ <u>また、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者のデータを含めた母集団薬物動態モデル、腎細胞癌患者のデータに基づき構築された曝露反応モデルを用いた</u>	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 （表 略）
--	--

	検討を踏まえ、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240 mg とイピリムマブ 1 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で投与した際の安全性に明確な差異は生じないと推測された。 (表 略) さらに、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		
--	---	--	--

9 ページ	<u>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。</u> <u>表 6 本剤の薬物動態パラメータ</u> (表 略)		
10 ページ	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	9 ページ	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)—
11 ページ	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、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、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。	10 ページ	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、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。
12 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ① 下記の患者において本剤単独投与及び本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与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	11 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ① 下記の患者において本剤単独投与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

	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 ・ <u>イピリムマブ（遺伝子組換え）</u> 以外の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者		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
13 ページ	④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 24 週間は 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。	12 ページ	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。

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	対象となる用法及び用量：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	2 ページ	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
7 ページ	【用法・用量】 <u>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</u>		(用法・用量 追加)

	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。 <u>表 2 本剤の薬物動態パラメータ</u> <u>(表 略)</u>		
8 ページ	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	7 ページ	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)—
9 ページ	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、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。	8 ページ	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。
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。	10 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。