

薬生薬審発 1127 第 1 号
令和 2 年 11 月 27 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（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2月21日付け薬生薬審発 0925 第 13 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、非小細胞肺癌に対する用

法及び用量の一部変更が承認されたこと、添付文書の使用上の注意を改めるよう「「使用上の注意」の改訂について」（令和2年 11 月 5 日付け薬生安発 1105 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）により指示されたこと等に伴い、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、<u>オプジーボ点滴静注 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg</u>（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）） （略） 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>	2 ページ	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）） （略） 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。
3 ページ	2. 本剤の特徴、作用機序 <u>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</u>（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istol・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	3 ページ	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istol・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

	るヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。		モノクローナル抗体である。
4 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 123-35） プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）272 例（本剤群 135 例、ドセタキセル群 137 例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 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全生存期間（以下、「OS」という。）（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤群で 9.23 [7.33～13.27] カ月、ドセタキセル群で 6.01 [5.13～7.33] カ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.59 [96.85%信頼区間：0.43～0.81]、p=0.0002 [層別 log-rank 検定]）。	4 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 123-35） プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）272 例（本剤群 135 例、ドセタキセル群 137 例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 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全生存期間（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤群で 9.23 [7.33～13.27] カ月、ドセタキセル群で 6.01 [5.13～7.33] カ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.59 [96.85%信頼区間：0.43～0.81]、p=0.0002 [層別 log-rank 検定]）。
5 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39） プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）582 例（本剤群 292 例、ドセタキセル群 290 例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 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 OS（中央値 [95%信	5 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39） プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）582 例（本剤群 292 例、ドセタキセル群 290 例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 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全生存期間（中央値

	頼区間]) は、本剤群で 12.19 [9.66～14.98] カ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05～10.68] カ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.73 [95.92%信頼区間 : 0.59～0.89]、p=0.0015 [層別 log-rank 検定])。		[95%信頼区間]) は、本剤群で 12.19 [9.66～14.98] カ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05～10.68] カ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.73 [95.92%信頼区間 : 0.59～0.89]、p=0.0015 [層別 log-rank 検定])。
7 ページ	<u>〈扁平上皮癌及び非扁平上皮癌〉</u> <u>① 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-77/CA2099LA 試験)</u> <u>化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 719 例 (日本人患者 50 例を含む。本剤とイピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与 (以下、「NIVO/IPI/Chemo」という。)*¹群 361 例、対照群 358 例) を対象に、プラチナ製剤を含む化学療法の併用投与*²を対照として、NIVO/IPI/Chemo 群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である OS (中央値 [95%信頼区間]) は、NIVO/IPI/Chemo 群で 14.13 [13.24～16.16] カ月、対照群で 10.74 [9.46～12.45] カ月であり、NIVO/IPI/Chemo 投与はプラチナ製剤を含む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 0.69 [96.71%信頼区間 : 0.55～0.87]、p=0.0006 [層別 log-rank 検定])。なお、探索的な解析結果であるが、組織型別の</u>		(〈扁平上皮癌及び非扁平上皮癌〉 追加)

8 ページ	<u>NIVO/IPI/Chemo 群と対照群の OS のハザード比 [95% 信頼区間] は、扁平上皮癌で 0.65 [0.46～0.93]、非扁平上皮癌で 0.72 [0.55～0.93] であった。</u> <u>*1：本剤 360 mg を 3 週間間隔、イピリムマブ 1 mg/kg を 6 週間間隔及び化学療法を 3 週間間隔で点滴静注した。化学療法は、組織型（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）に基づいた化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン及びパクリタキセル、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）を、3 週間を 1 サイクルとして 2 サイクル実施した。2 サイクル完了後、本剤及びイピリムマブを点滴静注した。</u> <u>*2：組織型（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）に基づき、NIVO/IPI/Chemo 群と同じ化学療法を、3 週間を 1 サイクルとして 4 サイクル実施し、非扁平上皮癌については、4 サイクルの化学療法実施後にペメトレキセドによる維持療法も実施可能とした。</u> <u>(図 略)</u> <u>図 4 OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-77/CA2099LA 試験) (無作為化された集団)</u> <u>②国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-27/CA209227 試</u>		
--------------	--	--	--

	験) (N Engl J Med 2019; 381:2020-31) (Part 1a) 化学療法未治療で PD-L1 発現率が 1 %以上かつ EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 793 例 (日本人患者 89 例を含む。本剤とイピリムマブとの併用投与 (以下、「NIVO/IPI」という。)*¹群 396 例、対照群 397 例) を対象に、プラチナ製剤を含む化学療法の併用投与*²を対照として、NIVO/IPI 群の有効性及び安全性を検討した。本試験の主要評価項目である OS (中央値 [95%信頼区間]) は、NIVO/IPI 群で 17.08 [14.95～20.07] カ月、対照群で 14.88 [12.71～16.72] カ月であり、NIVO/IPI 投与はプラチナ製剤を含む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 0.79 [97.72%信頼区間:0.65～0.96]、p=0.0066 [層別 log-rank 検定])。 *1 : 本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔、イピリムマブ 1 mg/kg を 6 週間間隔で点滴静注した。 *2 : 組織型 (扁平上皮癌又は非扁平上皮癌) に基づいた化学療法 (扁平上皮癌 : カルボプラチ又はシスプラチン及びゲムシタビン、非扁平上皮癌 : カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド) を、3 週間を 1 サイクルとして 4 サイクル		
--	--	--	--

9 ページ	<u>実施し、非扁平上皮癌については、4 サイクルの化学療法実施後にペメトレキセドによる維持療法も実施可能とした。</u> <u>(図 略)</u> <u>図 5 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ON0-4538-27/CA209227 試験 Part 1a) (無作為化された集団)</u> <u>(Part 1b)</u> <u>化学療法未治療で PD-L1 発現率が 1 %未満かつ EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 550 例 (日本人患者 79 例を含む。本剤とプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与 (以下、「NIVO/Chemo」という。)*¹群 177 例、NIVO/IPI 群 187 例、対照群 186 例) を対象に、プラチナ製剤を含む化学療法の併用投与*²を対照として、NIVO/Chemo 群及び NIVO/IPI 群の有効性及び安全性を検討した。本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である NIVO/Chemo 群と対照群の無増悪生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、NIVO/Chemo 群で 5.55 [4.63~6.90] カ月、対照群で 4.70 [4.21~5.59] カ月であり、NIVO/Chemo 投与はプラチナ製剤を含む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 0.73 [97.72%信頼区間:0.56~0.95]、p=0.0070 [層別 log-rank 検定])。</u>		
--------------	---	--	--

なお、探索的な解析結果であるが、組織型別の NIVO/Chemo 群と対照群の PFS のハザード比 [95%信頼区間] は、扁平上皮癌で 0.94 [0.56～1.56]、非扁平上皮癌で 0.66 [0.49～0.90] であった。

*1：本剤 360 mg を 3 週間間隔及び化学療法を 3 週間間隔で点滴静注した。化学療法は、組織型（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）に基づいた化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びゲムシタビン、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）を、3 週間を 1 サイクルとして 4 サイクル実施し、非扁平上皮癌については、4 サイクルの化学療法実施後にペメトレキセドによる維持療法も実施可能とした。

(図 略)

図 6 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-27/CA209227 試験 Part 1b) (無作為化された集団、NIVO/Chemo 群と対照群との比較)

また、統計学的な検定対象とはされなかったものの、PD-L1 発現率が 1%未満の患者において NIVO/IPI 群と対照群の OS (中央値 [95%信頼区間]) は、NIVO/IPI 群で 17.15 [12.85～22.05] カ月、対照群で 12.19 [9.17～14.32] カ月であり、NIVO/IPI 投与はプラ

	チナ製剤を含む化学療法に対し延長傾向を示した (ハザード比 0.62 [95%信頼区間：0.48～0.78]、探索的な解析結果)。		
10 ページ	【安全性】 〈扁平上皮癌〉 ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) 有害事象は 33/35 例 (94.3%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 24/35 例 (68.6%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 表 1 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-05 試験) (表 略)	7 ページ	【安全性】 〈扁平上皮癌〉 ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) 表 1 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-05 試験) (表 略)
11 ページ	②海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) (N Engl J Med 2015; 373: 123-35) 有害事象は本剤群 127/131 例 (96.9%)、ドセタキセル群 125/129 例 (96.9%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 76/131 例 (58.0%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 表 2 発現率が 5%以上の副作用 (CA209017 試験) (表 略) (略) 〈非扁平上皮癌〉	8 ページ	②海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) (N Engl J Med 2015; 373: 123-35) 表 2 発現率が 5%以上の副作用 (CA209017 試験) (表 略) (略) 〈非扁平上皮癌〉 ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

	①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験） <u>有害事象は 75/76 例（98.7%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 64/76 例（84.2%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。</u>		
12 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39） <u>有害事象は本剤群 280/287 例（97.6%）、ドセタキセル群 265/268 例（98.9%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 199/287 例（69.3%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。</u>	9 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39）
13 ページ 14 ページ	〈扁平上皮癌及び非扁平上皮癌〉 <u>①国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-77/CA2099LA 試験） 有害事象は本剤併用（NIVO/IPI/Chemo）群 355/358 例（99.2%）、対照群 341/349 例（97.7%）に認められた。本剤併用（NIVO/IPI/Chemo）との因果関係が否定できない有害事象は 322/358 例（89.9%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。</u> <u>表 5 発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-77/CA2099LA 試験）</u> <u>（表 略）</u>		（〈扁平上皮癌及び非扁平上皮癌〉 追加）

	<u>なお、甲状腺機能障害 74 例 (20.7%)、神経障害 51 例 (14.2%)、横紋筋融解症/ミオパチー50 例 (14.0%)、肝機能障害 48 例 (13.4%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 26 例 (7.3%)、腎機能障害 25 例 (7.0%)、重度の皮膚障害 21 例 (5.9%)、間質性肺疾患 19 例 (5.3%)、infusion reaction 17 例 (4.7%)、副腎機能障害 12 例 (3.4%)、下垂体機能障害 7 例 (2.0%)、心臓障害 7 例 (2.0%)、肝炎 6 例 (1.7%)、膵炎 4 例 (1.1%) 及び静脈血栓塞栓症 1 例 (0.3%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1 型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、硬化性胆管炎、脳炎・髄膜炎、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。</u> <u>②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227 試験）</u> <u>（本剤とイピリムマブとの併用投与）</u> <u>有害事象は本剤併用（NIVO/IPI）群 568/576 例 (98.6%)、対照群 554/570 例 (97.2%) に認められた。本剤併用（NIVO/IPI）との因果関係が否定できない有害事象は 442/576 例 (76.7%) に認められた。発現率が 5 %以上の副作用は下表のとおりであった。</u>		
--	--	--	--

15 ページ	表6 発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-27/CA209227 試験 Part 1a 及び 1b) (表 略) なお、甲状腺機能障害 115 例 (20.0%)、肝機能障害 91 例 (15.8%)、神経障害 51 例 (8.9%)、間質性肺疾患 50 例 (8.7%)、横紋筋融解症/ミオパチー38 例 (6.6%)、重度の皮膚障害 27 例 (4.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 25 例 (4.3%)、腎機能障害 25 例 (4.3%)、infusion reaction 23 例 (4.0%)、下垂体機能障害 19 例 (3.3%)、副腎機能障害 19 例 (3.3%)、肝炎 13 例 (2.3%)、心臓障害 9 例 (1.6%)、膵炎 6 例 (1.0%)、1 型糖尿病 4 例 (0.7%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.3%)、心筋炎 1 例 (0.2%)、筋炎 1 例 (0.2%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.2%) 及び静脈血栓塞栓症 1 例 (0.2%) が認められた。また、重症筋無力症、劇症肝炎、肝不全、硬化性胆管炎、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、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。 (本剤とプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与 (PD-L1 発現率 1%未満の患者集団)) 有害事象は本剤併用 (NIVO/Chemo) 群 172/172 例 (100%)、対照群 174/183 例 (95.1%) に認められた。		
--------	---	--	--

16 ページ	本剤併用（NIVO/Chemo）との因果関係が否定できない有害事象は 159/172 例（92.4%）に認められた。発現率が 5 %以上の副作用は下表のとおりであった。 表 8 発現率が 5 %以上の副作用（ON0-4538-27/CA209227 試験 Part 1b） （表 略） なお、神経障害 26 例（15.1%）、横紋筋融解症/ミオパチー22 例（12.8%）、肝機能障害 21 例（12.2%）、甲状腺機能障害 16 例（9.3%）、腎機能障害 14 例（8.1%）、間質性肺疾患 8 例（4.7%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢5 例（2.9%）、心臓障害 5 例（2.9%）、infusion reaction 4 例（2.3%）、重度の皮膚障害 2 例（1.2%）、心筋炎 1 例（0.6%）、筋炎 1 例（0.6%）、1 型糖尿病 1 例（0.6%）、肝炎 1 例（0.6%）、副腎機能障害 1 例（0.6%）及び静脈血栓塞栓症 1 例（0.6%）が認められた。また、重症筋無力症、劇症肝炎、肝不全、硬化性胆管炎、下垂体機能障害、脳炎・髄膜炎、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、脾炎、ぶどう膜炎、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。		
17 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	11 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。また、<u>非小細胞肺癌患者におけるデータに基づき構築した曝露反応モデルを利用して、本剤 3 mg/kg (2 週間間隔で投与)、240 mg (2 週間間隔で投与) 又は 360 mg (3 週間間隔で投与) とイピリムマブ 1 mg/kg (6 週間間隔で投与) を併用した際の安全性を検討した結果、上記の用法・用量の間で安全性に明確な差異はないと予測された。</u> 表 9 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)	12 ページ	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 5 本剤の薬物動態パラメータ (表 略) (略) 表 6 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)
--	--------	--

18 ページ	(略) 表 10 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)		
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、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）、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。	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。
21 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ① <u>本剤の単独投与は</u> 下記の患者において有効性が検証されている。 (略) ② <u>本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の</u>	15 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 <u>本剤</u> の有効性が検証されている。 (略) ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使

	<u>患者において有効性が示されている。</u> ・ <u>イピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン及びパクリタキセル、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）との併用投与：化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者</u> ・ <u>イピリムマブとの併用投与：化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者</u> ・ <u>プラチナ製剤を含む化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びゲムシタビン、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）との併用投与：化学療法歴のない、PD-L1 発現率*が1%未満かつ EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者</u> <u>*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。</u> ③ <u>下記に該当する非小細胞肺癌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。</u>	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。 ・ 化学療法未治療の患者 ・ 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 ③ <u>肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）において、ECOG Performance Status 0～1^{（注1）}で75歳以上、又は ECOG Performance Status 2^{（注1）}の患者では、第3世代抗癌剤（ドセタキセル等）の単剤投与が推奨されており、プラチナ製剤の使用推奨度は低いため使用されないケースがある。この場合、プラチナ製剤の前治療がなくとも第3世代抗癌剤単剤での治療歴を有する患者においては、本剤の投与を考慮できる。</u> ④ <u>本剤は海外第Ⅲ相試験において、扁平上皮癌及び非扁平上皮癌のいずれの患者においてもドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、非扁平上皮癌の患者では、PD-L1 発現率により有効性の傾向が異なることが示唆される結果が得られていることから、非扁平上皮癌の患者においてはPD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。</u> （略）
--	---	--

22 ページ	・術後補助療法に対する本剤の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 ・化学療法歴のない患者に対する本剤の単独投与 ・②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 ④ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、イピリムマブとの併用投与に対する忍容性に問題がないと考えられる患者においては、本剤とイピリムマブとの併用投与を考慮すべきである。また、イピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン及びパクリタキセル、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）との併用投与に対する忍容性に問題がないと考えられる患者においては、本剤とイピリムマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与、PD-L1 発現率が1%未満かつイピリムマブに対する忍容性に問題があると考えられる患者においては、本剤とプラチナ製剤を含む化学療法（扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びゲムシタビン、非扁平上皮癌：カルボプラチン又はシスプラチン及びペメトレキセド）との併用投与を考慮することができる。なお、本剤の投与にあ	((注1) 略)
--------	---	----------

	<u>たつては、肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）等を参照すること^{（注1）}。</u> ⑤ 肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）において、ECOG Performance Status 0～1^{（注2）}で75歳以上の<u>扁平上皮癌</u>、又は ECOG Performance Status 2^{（注2）}の患者では、第3世代抗癌剤（ドセタキセル等）の単剤投与が推奨されており、プラチナ製剤の使用推奨度は低いため使用されないケースがある。この場合、<u>化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、プラチナ製剤の前治療がなくとも第3世代抗癌剤単剤での治療歴を有する患者においては、本剤の単独投与を考慮できる。</u> ⑥ <u>プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する本剤の単独投与は海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及びCA209057 試験）において、扁平上皮癌及び非扁平上皮癌のいずれの患者においてもドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、非扁平上皮癌の患者では、PD-L1 発現率により有効性の傾向が異なることが示唆される結果が得られていることから、非扁平上皮癌の患者においてはPD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否の</u>	
--	---	--

	判断をすることが望ましい。 (略) (注1) <u>例えば、肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）において、ドライバー遺伝子変異/転座陰性かつ①ECOG Performance Status 0～1^(注2)で75歳以上の扁平上皮癌、又は②ECOG Performance Status 2^(注2)の患者では、第3世代抗癌剤（ドセタキセル等）の単剤投与が推奨されており、このような患者では、標準化学療法に対する忍容性に問題があると考えられる。</u> ((注2) 略)		
24 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項 (①及び② 略) ③ <u>プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する非扁平上皮癌においては、PD-L1 発現率も確認した上で本剤の単剤投与の可否を判断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、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。</u> ④ 主な副作用のマネジメントについて (略) ・ 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	17 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項 (①及び② 略) ③ 非扁平上皮癌においては、PD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否を判断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、本剤の使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 (略) ・ 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

25 ページ	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。 ・ <u>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。</u> ⑤ 本剤の臨床試験において、<u>以下のタイミング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</u> ・ <u>ON0-4538-05 試験及び ON0-4538-06 試験：6週間ごと</u> ・ <u>CA209017 試験及び CA209057 試験：投与開始から9週目、その後、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</u> ・ <u>ON0-4538-77/CA2099LA 試験 及び ON0-4538-27/CA209227 試験：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</u>		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。 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。
--------	--	--	---

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	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、 <u>オプジーボ点滴静注 120 mg</u> 、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））	2 ページ	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））
3 ページ	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、 <u>同点滴静注 120 mg</u> 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istol・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。	3 ページ	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istol・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。
21 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、 <u>劇症肝炎</u> 、肝不全、肝機能障害、 <u>肝炎</u> 、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、 <u>胎児毒性</u> 、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	21 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、 <u>肝炎</u> 、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、 <u>胎児毒性</u> 、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

	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。
25 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項 （①～③ 略） ④ 主な副作用のマネジメントについて （略） ・ 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。 ・ <u>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。</u> （略）	17 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項 （①～③ 略） ④ 主な副作用のマネジメントについて （略） ・ 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。 （略）

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	対象となる医薬品：オプジーボ点滴静注 20 mg、オ	2 ページ	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、<u>オプジーボ点滴静注 120 mg</u>、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））		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））
3 ページ	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、<u>同点滴静注 120 mg</u> 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istol・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。	3 ページ	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istol・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。
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、<u>劇症肝炎</u>、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	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

	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。		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	6. 投与に際して留意すべき事項 (①～③ 略) ④ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 <u>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。</u> (略)	12 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項 (①～③ 略) ④ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 (略)

腎細胞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、 <u>オプジーボ点滴静注 120</u>	2 ページ	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、 <u>オプジーボ点滴静注 240</u>

	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））		mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））
3 ページ	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、 <u>同点滴静注 120 mg</u> 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istol・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。	3 ページ	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istol・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。
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、 <u>劇症肝炎</u> 、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	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、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

	置ができる体制が整っていること。		体制が整っていること。
17 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項 (①及び② 略) ③ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 <u>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。</u> (略)	17 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項 (①及び② 略) ③ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 (略)

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	2 ページ	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))

	ブ（遺伝子組換え）		
3 ページ	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、<u>同点滴静注 120 mg</u> 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istol・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。	3 ページ	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istol・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。
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、<u>劇症肝炎</u>、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、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	6. 投与に際して留意すべき事項 (①及び② 略) ③ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 <u>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。</u> (略)	12 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項 (①及び② 略) ③ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 (略)
--------	--	--------	--

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 <u>mg</u> 、オプジーボ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマ	2 ページ	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))

	ブ（遺伝子組換え）		
3 ページ	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、<u>同点滴静注 120 mg</u> 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istol・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。	3 ページ	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istol・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。
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、<u>劇症肝炎</u>、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。

11 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項 (①及び② 略) ③ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 <u>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。</u> (略)	11 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項 (①及び② 略) ③ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 (略)
--------	--	--------	--

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、 <u>オプジーボ点滴静注 120 mg</u> 、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))	2 ページ	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))

3 ページ	2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、<u>同点滴静注 120 mg</u> 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istol・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。	3 ページ	2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注 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istol・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。
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、<u>劇症肝炎</u>、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。	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	6. 投与に際して留意すべき事項	10 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項

	(①及び② 略) ③ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 <u>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。</u> (略)		(①及び② 略) ③ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 (略)
--	---	--	---

高頻度マイクロサテライト不安定性(MS I-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、 <u>オプジーボ点滴静注 120 mg</u> 、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))	2 ページ	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))

3 ページ	2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、<u>同点滴静注 120 mg</u> 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istol・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。	3 ページ	2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注 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istol・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。
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、<u>劇症肝炎</u>、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。	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。
13 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項	13 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項

	(①及び② 略) ③ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 <u>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。</u> (略)		(①及び② 略) ③ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 (略)
--	---	--	---

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	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、 <u>オプジーボ点滴静注 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg</u> (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))	2 ページ	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))
3 ページ	2. 本剤の特徴、作用機序	3 ページ	2. 本剤の特徴、作用機序

	オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、<u>同点滴静注 120 mg</u> 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istol・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。		オブジーボ点滴静注 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istol・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。
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、<u>劇症肝炎</u>、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。	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。
11 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項 （①及び② 略）	11 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項 （①及び② 略）

	③ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 <u>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。</u> (略)		③ 主な副作用のマネジメントについて (略) 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。 (略)
--	---	--	---