別記関係団体 御中

厚生労働省保険局医療課

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂等 に伴う留意事項の一部改正について

標記について、別添のとおり地方厚生(支)局医療課長、都道府県民生主管部(局)国 民健康保険主管課(部)長及び都道府県後期高齢者医療主管部(局)後期高齢者医療主管 課(部)長あて通知しましたのでお知らせいたします。

「別記」

公益社団法人 日本医師会 公益社団法人 日本歯科医師会 公益社団法人 日本薬剤師会 一般社団法人 日本病院会 公益社団法人 全日本病院協会 公益社団法人 日本精神科病院協会 一般社団法人 日本医療法人協会 公益社団法人 全国自治体病院協議会 一般社団法人 日本私立医科大学協会 一般社団法人 日本私立歯科大学協会 一般社団法人 日本病院薬剤師会 公益社団法人 日本看護協会 一般社団法人 全国訪問看護事業協会 公益財団法人 日本訪問看護財団 一般社団法人 日本慢性期医療協会 公益社団法人 国民健康保険中央会 公益財団法人 日本医療保険事務協会 独立行政法人 国立病院機構本部企画経営部 独立行政法人 国立がん研究センター 独立行政法人 国立循環器病研究センター 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 独立行政法人 国立国際医療研究センター 独立行政法人 国立成育医療研究センター 独立行政法人 国立長寿医療研究センター 独立行政法人 地域医療機能推進機構 独立行政法人 労働者健康福祉機構 健康保険組合連合会 全国健康保険協会 社会保険診療報酬支払基金 各都道府県後期高齢者医療広域連合(47カ所)

財務省主計局給与共済課 文部科学省高等教育局医学教育課 文部科学省初等中等教育局財務課 文部科学省高等教育局私学部私学行政課 総務省自治行政局公務員部福利課 総務省自治財政局地域企業経営企画室 警察庁長官官房給与厚生課 防衛省人事教育局 大臣官房地方課 医政局医療経営支援課 保険局保険課 労働基準局補償課 労働基準局労災管理課

保医発 0821 第 2 号 平成 30 年 8 月 21 日

地方厚生(支)局医療課長 都道府県民生主管部(局) 国民健康保険主管課(部)長 都道府県後期高齢者医療主管部(局) 後期高齢者医療主管課(部)長

厚生労働省保険局医療課長 (公印省略)

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂等 に伴う留意事項の一部改正について

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤「オプジーボ点滴静注」については、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」(平成 29 年 2 月 14 日付け保医発 0214 第 4 号。以下「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知」という。)において、保険適用上の取扱いに係る留意事項を通知しているところです。

今般、「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(悪性胸膜中皮腫)の作成及び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及び胃癌)の一部改正について」(別添:平成30年8月21日付け薬生薬審発0821第5号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)のとおり、最適使用推進ガイドラインが策定及び改訂されたことに伴い、本製剤に係る留意事項を下記のとおり改正するので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

1 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知の記の 1 (2) 中、「(2) 根治切除不能な悪性 黒色腫」を「(2) 悪性黒色腫」に、「① 本製剤を根治切除不能な悪性黒色腫の治療に用 いる場合は」を「① 本製剤を悪性黒色腫の治療に用いる場合は」に、「② 本製剤とイ ピリムマブの併用を化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者であって」を「② 本製剤とイピリムマブの併用を根治切除不能な悪性黒色腫患者であって」にそれぞれ改め

- 2 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知の記の1 (5) の②を③に改め、①の次に次のように加える。
 - ② 本製剤の使用上の注意において、「化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、IMDC リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること。」と記載されているため、本製剤とイピリムマブの併用を化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者に投与する場合は、次のいずれに該当するかを診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。(「患者要件ア」又は「患者要件イ」と記載)

ア IMDC リスク分類: intermediate リスク

イ IMDC リスク分類: poor リスク

- 3 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知の記の1に次のように加える。
 - (8) がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 本製剤をがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の治療 に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
 - 1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載)
 - ア 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)
 - イ 特定機能病院
 - ウ 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)
 - エ 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
 - オ 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
 - 2)次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載)
 - ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に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。
 - イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、悪性胸膜中皮腫のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。

薬生薬審発 0821 第 5 号 平成 30 年 8 月 21 日

都 道 府 県 各 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 (悪性胸膜中皮腫)の作成及び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 ンリンパ腫及び胃癌)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。

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 及び同点滴静注 100mg)について、悪性胸膜中皮腫に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、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。

また、ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤を非小細胞肺癌及び悪性黒色腫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)製剤及びペムブロリズマブ(遺伝子組換え)製剤の最適使用推進ガイドライン(非小細胞肺癌及び悪性黒色腫)について」(平成 29 年 2 月 14 日付け薬生薬審発 0214 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)、頭頸部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(頭頸部癌)について」(平成 29 年 3 月 24 日付け薬生薬審発 0324 第 11 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長)、腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫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(腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫)について」(平成

29年4月18日付け薬生薬審発0418 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)、胃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(胃癌)の作成及び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、腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫)の一部改正について」(平成29年9月22日付け薬生薬審発0922 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、それぞれ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及び胃癌における効能又は効果並びに用法及び用量の一部変更が承認されたことに伴い、当該留意事項を、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)

別紙

	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:	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		通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)とし
	て、1回 <u>240 mg</u> を2週間間隔で点滴静注する。		て、1回 3mg/kg(体重) を2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	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 <u>及び同点滴静注</u> 100 mg		オプジーボ点滴静注 20 mg ∕100 mg (一般名:ニ
	(一般名:ニボルマブ(遺伝子組換え)、以下、「本		ボルマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。)
	剤」) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社		は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社(現
	(現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が
	が開発したヒトPD-1 (Programmed cell death-1)		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。		に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。
	(略)		(略)
	また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生		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		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		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		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		相関関係があるとの報告もある(Sci Transl Med
	2012 <u>;</u> 28: 127 <u>-</u> 37)。		2012÷28:127 ra 37)。
	(略)		(略)

4ページ	②海外第Ⅲ相試験(CA209017 試験)(N Engl J Med	4ページ	②海外第Ⅲ相試験(CA209017試験)(N Engl J Med
	2015; 373: 123-35)		2015; 373: 123–35)
	(略)		(略)
	(図 略)		(図 略)
	図1 OSの中間解析の Kaplan-Meier 曲線(無作		OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線(無作為化さ
	為化された集団)		れた集団)
5ページ	②海外第Ⅲ相試験(CA209057 試験)(N Engl J Med	5ページ	②海外第Ⅲ相試験(CA209057 試験)(N Engl J Med
	2015; 373: 1627-39)		2015; 373: 1627-39)
	(略)		(略)
	(図 略)		(図 略)
	<u>図2</u> OSの中間解析の Kaplan-Meier 曲線(無作		OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線(無作為化さ
	為化された集団)		れた集団)
6ページ	<u>(</u> PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性 <u>)</u>	6ページ	(参考情報)
			PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性
	海外第Ⅲ相試験(CA209017 試験及び CA209057 試		海外第Ⅲ相試験(CA209017 試験及び CA209057 試
	験)に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織にお		験)に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織にお
	いて PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合(以		いて PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合(以
	下 <u>、</u> 「PD-L1 発現率」)に関する情報が得られた一		下「PD-L1 発現率」 という。)に関する情報が得ら
	部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探		れた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率
	索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以		別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結
	下のとおりであった。		果は以下のとおりであった。
	(略)		(略)
	(図 略)		(図 略)

	図3 CA209057 試験の PD-L1 発現率別での OS の		CA209057 試験の PD-L1 発現率別での 0S の中間解
	中間解析の Kaplan-Meier 曲線		析の Kaplan-Meier 曲線
	(左図: PD-L1<1%の患者集団、右図: PD-L1≥1%		(左図: PD-L1<1%の患者集団、右図: PD-L1≥1%
	の患者集団)		の患者集団)
7ページ	【安全性】	7ページ	【安全性】
	〈扁平上皮癌〉		〈扁平上皮癌〉
	①国内第Ⅱ相試験 (0N0-4538-05 試験)		①国内第Ⅱ相試験(0N0-4538-05 試験)
	表1 発現率が 5%以上の副作用		発現率が 5%以上の副作用
	(表略)		(表略)
	なお、間質性肺疾患2例(5.7%)、大腸炎・重度		なお、間質性肺疾患2例(5.7%)、大腸炎・重度の
	の下痢 2 例 (5.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症		下痢2例(5.7%)、神経障害(ギラン・バレー症候
	候群等) 3 例 (8.6%)、肝機能障害 2 例 (5.7%)、		群等) 3 例 (8.6%)、肝機能障害は 2 例 (5.7%)、
	甲状腺機能障害3例(8.6%)、副腎機能障害1例		甲状腺機能障害は3例(8.6%)、副腎機能障害1例
	(2.9%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)1例		(2.9%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)は1
	(2.9%) 及び infusion reaction 2例 (5.7%) <u>が</u>		例 (2.9%) 及び infusion reaction は 2 例 (5.7%)
	認められた。また、重度の皮膚障害(皮膚粘膜眼		ご 認められた。また、重度の皮膚障害(皮膚粘膜
	症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、		眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障
	1型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、		害、1型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄
	ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。 <u>本副</u>		膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。
	作用発現状況は当該事象の関連事象(臨床検査値		
	異常を含む)を含む集計結果を示す。		
8ページ	②海外第Ⅲ相試験(CA209017 試験)(N Engl J Med	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

(表 略)

なお、間質性肺疾患 6 例 (4.6%)、大腸炎・重度の下痢 11 例 (8.4%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 13 例 (9.9%)、肝機能障害 4 例 (3.1%)、甲状腺機能障害 5 例 (3.8%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 4 例 (3.1%)、重症筋無力症 1 例 (0.8%) 及び infusion reaction 1 例 (0.8%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、膵炎、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

〈非扁平上皮癌〉

①国内第Ⅱ相試験(0N0-4538-06 試験)

表3 発現率が5%以上の副作用

(表略)

9ページ

なお、間質性肺疾患 4 例 (5.3%)、大腸炎・重度 の下痢 5 例 (6.6%)、神経障害 (ギラン・バレー症 候群等) 10 例 (13.2%)、肝機能障害 5 例 (6.6%)、 2015; 373: 123-35)

発現率が 5%以上の副作用

(表略)

なお、間質性肺疾患 6 例 (4.6%)、大腸炎・重度の下痢 11 例 (8.4%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 13 例 (9.9%)、肝機能障害は 4 例 (3.1%)、甲状腺機能障害は 5 例 (3.8%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) は 4 例 (3.1%)、重症筋無力症 1 例 (0.8%)、及び infusion reaction は 1 例 (0.8%)で認められた。また、重度の皮膚障害(皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、膵炎、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。

〈非扁平上皮癌〉

①国内第Ⅱ相試験(0N0-4538-06 試験) 発現率が5%以上の副作用

(表略)

9ページ

なお、間質性肺疾患 4 例 (5.3%)、大腸炎・重度の 下痢 5 例 (6.6%)、神経障害 (ギラン・バレー症候 群等) 10 例 (13.2%)、肝機能障害は 5 例 (6.6%)、 甲状腺機能障害 10 例 (13.2%)、副腎機能障害 1 例 (1.3%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 4 例 (5.3%) 及び infusion reaction 3 例 (3.9%) <u>が</u> 認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、1 型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。<u>本副作用発現状況は当該事象の関連事象(臨床検査値</u>異常を含む)を含む集計結果を示す。

②海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) (N Engl J Med 2015; 373: 1627-39)

表4 発現率が5%以上の副作用

(表略)

なお、間質性肺疾患 10 例 (3.5%)、大腸炎・重度の下痢 22 例 (7.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 26 例 (9.1%)、肝機能障害 15 例 (5.2%)、甲状腺機能障害 27 例 (9.4%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 7 例 (2.4%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.3%) 及び infusion reaction 8 例 (2.8%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、

甲状腺機能障害は10例(13.2%)、副腎機能障害1例(1.3%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)は4例(5.3%)及びinfusion reaction は3例(3.9%)で認められた。また、重度の皮膚障害(皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、1型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。

②海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) (N Engl J Med 2015; 373: 1627-39)

発現率が 5%以上の副作用

(表略)

なお、間質性肺疾患 10 例 (3.5%)、大腸炎・重度の下痢 22 例 (7.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 26 例 (9.1%)、肝機能障害は 15 例 (5.2%)、甲状腺機能障害は 27 例 (9.4%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) は 7 例 (2.4%)、脳炎・髄膜炎1 例 (0.3%) 及び infusion reaction は 8 例 (2.8%)で認められた。また、重度の皮膚障害(皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、膵炎、重症筋無

	ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。 <u>本副</u>	力症、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。
	作用発現状況は当該事象の関連事象(臨床検査値	
	異常を含む)を含む集計結果を示す。	
11ページ	【用法・用量】	(【用法・用量】の項目追加)
	本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュ	
	<u>レーションにより、本剤 3 mg/kg(体重)又は 240</u>	
	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	
	<u>量と比較して高値を示すと予測されたものの、日</u>	
	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	
	<u>に基づき、本剤3 mg/kg(体重)又は240 mgを2</u>	
	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	
	円法・用量	
	3mg/kg 51.6 16.6 24.3 113 62.1 77.6	

	Q2W (35.2, (10.7, (17.1, (75.0, (27.1, (42.1, 70.8) 24.5) 33.9) 171) 107) 127) 70.8) 24.5) 33.9) 171) 107) 127) 240 mg Q2W (51.1, (15.2, (25.1, (102, (41.5, (62.1, 103) 34.6) 47.8) 254) 158) 187) 10mg/kg 191 61.3 90.8 (331, (184, (237, 219) 79.2) 114) 532) 313) 386) 中央値(5%点, 95%点)、Q2W: 2 週間間隔、C _{max} :初回投与後 14 日目における最低血清中濃度、C _{mind14} :初回投与後 14 日目までの平均血清中濃度、C _{min,ss} :定常状態における最低血清中濃度、C _{min,ss} :定常状態における最低血清中濃度、C _{min,ss} :定常状態における最低血清中濃度、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 積圧濃度 大ける最高血清中濃度、C _{avg,ss} :定常状態における平均血清中濃度		
12 ページ	①施設について	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。		①-1 下記の(1)~(5)のいずれかに該当する 施設であること。
	院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域が		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)		ん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)
	(平成 <u>30</u> 年 <u>4</u> 月 1 日時点: <u>437</u> 施設)		(平成 28 年 10 月 1 日時点: 427 -施設)
	(2)特定機能病院(平成 <u>29</u> 年 <u>6</u> 月 1 日時点: <u>85</u> 施		(2)特定機能病院(平成 28-年 9-月 1 日時点:84-施
	設)		設)
	(3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院(が		(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、		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)		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		(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		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 <u>28</u> 年7月1日時点:		出を行っている施設(平成 27 年 7 月 1 日時点:
	<u>2540</u> 施設)		2538-施設)
	(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る		(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 <u>28</u> 年7月1日時		届出を行っている施設(平成 27 年 7 月 1 日時
	点: <u>1290</u> 施設)		点: 1284 施設)
14ページ	【有効性に関する事項】	12ページ	【有効性に関する事項】
	(① 略)		(① 略)
15 ページ	②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使		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		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。		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		化学療法未治療の患者。
	• 術後補助療法		• 術後補助 化学 療法 。
	• 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される		他の抗悪性腫瘍剤との併用。
	<u>患者</u>		(略)
	(略)		

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		田
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	対象となる効能又は効果:悪性黒色腫	2ページ	対象となる効能又は効果:根治切除不能な悪性黒

		La mer
		色腫
	対象となる用法及び用量:	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	<化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患
	て、1回 <u>240 mg</u> を2週間間隔で点滴静注する。 <u>た</u>	者の場合>
	だし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、	通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)とし
	投与期間は12カ月間までとする。	て、1回 3 mg/kg (体重) を2週間間隔で点滴静注
	根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ	する。
	(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人	イピリムマブ(遺伝子組換え)と の併用において、
	にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 <u>80 mg</u>	通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)とし
	を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボ	て、1回 1mg/kg(体重) を3週間間隔で4回点滴
	ルマブ (遺伝子組換え) として、1回 <u>240 mg</u> を 2	静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)
	週間間隔で点滴静注する。	として、1回3mg/kg (<u>体重)</u> を2週間間隔で点滴
		静注する。
		< 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患
		者の場合>
		通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)とし
		て、1回3 mg/kg (体重) を2週間間隔又は1回2
		mg/kg(体重)を3週間間隔で点滴静注する。
2ページ	_(参考)	(参考の追加)
	悪性黒色腫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:根治切除不能な悪性黒色腫	

	用法及び用量:通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3 mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換		
	<u>場別と併用する場合は、一ポルマク(退仏子組換</u> え)と併用すること。		
3ページ	また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生	3ページ	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		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		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		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		相関関係があるとの報告もある(Sci Transl Med
	2012 <u>;</u> 28: 127 <u>-</u> 37) _°		2012÷28:127 ra 37)。
4ページ	3. 臨床成績	4ページ	3. 臨床成績
	悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試		根治切除不能な悪性黒色腫の承認時に評価を行っ
	験の成績を示す。		た主な臨床試験の成績を示す。
4ページ	③海外第Ⅲ相試験(CA209066 試験) ¹⁾	4ページ	③海外第Ⅲ相試験(CA209066 試験) ¹⁾
	v-raf マウス肉腫ウィルス癌遺伝子産物ホモロ		v-raf マウス肉腫ウィルス癌遺伝子産物ホモログ
	グB1(以下、「BRAF」) V600 変異のない化学療法		B1(以下、「BRAF」) V600 変異のない化学療法未
	未治療の根治切除不能なIII期/IV期又は再発の悪		治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性
	性黒色腫患者(ECOG Performance Status 0 及び 1)		黒色腫患者 (ECOG Performance Status 0及び1)
	418 例(本剤群 210 例、DTIC 群 208 例)を対象に、		418 例(本剤群 210 例、DTIC 群 208 例)を対象に、
	DTIC を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点		DTIC を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点
	滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。		滴静注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全生存期間(以下、「OS」)(中		主要評価項目である全生存期間(以下、「OS」)(中

央値 [95%信頼区間]) <u>の中間解析結果</u>は、本剤群は NE*[NE~NE] カ月、DTIC 群で 10.84[9.33~12.09] カ月であり、本剤は DTIC に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.42 [99.79%信頼区間: 0.25~0.73]、p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、2014年6月24日データカットオフ)。

*:推定不能(以下、同様)

5ページ (図1 略)

④海外第Ⅲ相試験(CA209037 試験)²⁾

イピリムマブ(遺伝子組換え)(以下、「イピリムマブ」)又はBRAF 阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/IV期又は再発の悪性黒色腫患者(ECOG Performance Status 0 及び 1)405例(本剤群 272 例、化学療法(DTIC 又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用)群133 例)を対象に、化学療法を対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注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奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR 又はPR)について本剤が投与された最初の120例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で31.7%(95%信頼区間:23.5~40.8%、2014年

央値 [95%信頼区間]) は、本剤群はNE [NE~NE] カ月、DTIC 群で10.84 [9.33~12.09] カ月であり、 本剤はDTIC に対し統計学的に有意な延長を示し た (ハザード比 0.42 [99.79%信頼区間:0.25~ 0.73]、p<0.0001 [層別 log-rank 検定])。

5ページ (図1 略)

④海外第Ⅲ相試験(CA209037 試験)²⁾
イピリムマブ(遺伝子組換え)(以下、「イピリムマブ」)又はBRAF 阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/IV期又は再発の悪性黒色腫患者(ECOG Performance Status 0 及び 1)405例(本剤群 272 例、化学療法(DTIC 又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用)群 133 例)を対象に、化学療法を対照として本剤 3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注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奏効率(RECISTガイドライン 1.1版に基づく中央判定による CR 又は PR)は、本剤が投与された最初の 120 例が解析対象集団とされ、本剤群で 31.7%(95%信頼区間:23.5~40.8%)であった。なお、事前に奏効率の閾

3月10日データカットオフ)であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である 0S (中央値 [95%信頼区間])について182例のイベント(死亡)数にて中間解析を行った結果、本剤群で15.47 [12.39~NE]カ月、化学療法群で13.67 [11.50~NE]カ月であり、本剤は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0.93 [95%信頼区間:0.68~1.26]、p=0.6299 [層別 log-rank 検定]、2014年11月12日データカットオフ)。

⑤国内第Ⅱ相試験(0N0-4538-17 試験) 化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は 再発の悪性黒色腫患者(ECOG Performance Status 0及び1)30例を対象に、本剤とイピリムマブを 併用(以下、「本剤+イピリムマブ」)*投与した。 主要評価項目である奏効率(RECIST ガイドライン 1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は33.3% (95%信頼区間:17.3~52.8%)であった。なお、 事前に設定した閾値は23.8%であった。

*: 本剤 1 mg/kg (体重) とイピリムマブ 3 mg/kg (体重) を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注 した後、本剤 3 mg/kg (体重) を 2 週間間隔 値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である 0S (中央値 [95%信頼区間]) について 182 例のイベント (死亡) 数にて中間解析を行った結果、本剤群は15.47 [12.39~NE] カ月、化学療法群で 13.67 [11.50~NE] カ月であり、本剤は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 0.93 [95%信頼区間: 0.68~1.26]、p=0.6299 [層別 log-rank 検定])。

⑤国内第Ⅱ相試験(0N0-4538-17 試験) 化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/IV期又は 再発の悪性黒色腫患者(ECOG Performance Status 0及び1)30例を対象に、本剤とイピリムマブを 併用(以下、「本剤+イピリムマブ」)*投与した。 主要評価項目である奏効率(RECIST ガイドライン 1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)は33.3% (95%信頼区間:17.3~52.8%)であった。なお、 事前に設定した閾値は23.8%であった。

で点滴静注した。併用投与時においては、本 剤を最初に投与し、イピリムマブは本剤の投 与終了から30分以上の間隔をおいて投与を 開始した。

⑥海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験)

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の 悪性黒色腫患者(ECOG Performance Status 0及 び1)945 例(本剤+イピリムマブ*群314 例、本 剤群 316 例、イピリムマブ群 315 例)を対象に、 イピリムマブ投与を対照として本剤+イピリムマ ブ投与及び本剤投与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])の最終解析結果は、本剤+イピリムマブ群で NE「NE~NE]カ月、本剤群でNE「29.08~NE]カ 月、イピリムマブ群で19.98「17.08~24.61〕カ 月であり、本剤+イピリムマブ投与及び本剤投与 はイピリムマブ投与に対し統計学的に有意な延長 を示した(本剤+イピリムマブ投与:ハザード比 0.55 「98%信頼区間:0.42~0.72]、p<0.0001「層 別 log-rank 検定]、本剤投与:ハザード比 0.63 [98%] 信頼区間: 0.48~0.81]、p<0.0001 「層別 log-rank 検定]、2016年8月1日データカットオフ)。

6ページ

⑥海外第Ⅲ相試験(CA209067 試験)

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪 性黒色腫患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 945 例(本剤+イピリムマブ*群314 例、本剤群 316 例、イピリムマブ群 315 例) を対象に、イピ リムマブ投与を対照として本剤+イピリムマブ投 与及び本剤投与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]) の最終解析結果は、本剤+イピリムマブ群で NE[NE ~NE]カ月、本剤群でNE「NE~NE]カ月、イピリ ムマブ群で19.98「17.08~24.61〕カ月であり、 本剤+イピリムマブ投与及び本剤投与はイピリム マブ投与に対し統計学的に有意な延長を示した (本剤+イピリムマブ投与:ハザード比 0.55 [98%] 信頼区間: 0.42~0.72]、p<0.0001 「層別 log-rank 検定]、本剤投与:ハザード比0.63 [98%信頼区間: 0.48~0.81]、p<0.0001 「層別 log-rank 検定])。

7ページ	(図2 略) なお、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に 本剤+イピリムマブ投与について検討した海外第 I 相試験 (CA209004 試験) のコホート8における 奏効率 (modified WHO 基準に基づく CR 又は PR) は、化学療法未治療患者で46.4% (13/28 例、95% 信頼区間:27.5~66.1%)、化学療法既治療患者で 38.5% (5/13 例、95%信頼区間:13.9~68.4%) であった。		(図 2 略)
7ページ		14 ページ	(参考情報) PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性 (略) 図4 CA209067 試験の PD-L1 発現率別での OS の Kaplan-Meier 曲線
8ページ	①国際共同第Ⅲ相試験 (0N0-4538-21/CA209238 試験) 完全切除後のⅢb/c 期/IV期*の悪性黒色腫患者 906 例 (日本人患者 28 例を含む。本剤群 453 例、イピリムマブ(遺伝子組換え)群 453 例)を対象に、イピリムマブを対照として本剤 3 mg/kgを 2 週間間隔で点滴静注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再発生存期間		(⑦の追加)

	(中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本		
	剤群でNE [NE~NE] カ月、イピリムマブ群でNE		
	[16.56~NE] カ月であり、本剤はイピリムマブに		
	対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比		
	0.65 [97.56%信頼区間:0.51~0.83]、p<0.0001		
	 [層別 log-rank 検定]、2017 年 6 月 12 日データ		
	<u>カットオフ)。</u>		
	*: AJCC (American Joint Committee on Cancer)		
	病期分類(第7版)に基づく評価。		
	(図4 略)		
	図4 無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線		
9ページ	【安全性】	6ページ	【安全性】
	①国内第Ⅱ相試験(0N0-4538-02 試験)		①国内第Ⅱ相試験(0N0-4538-02 試験)
	(略)		(略)
10 ページ	(表 1 略)	7ページ	(表 1 略)
	なお、間質性肺疾患1例(2.9%)、大腸炎・重度	8ページ	なお、間質性肺疾患1例(2.9%)、大腸炎・重度
	の下痢1例(2.9%)、神経障害4例(11.4%)、肝機		の下痢 1 例(2.9%)、神経障害 4 例(11.4%)、肝機
	能障害 5 例(14.3%)、腎機能障害 2 例(5.7%)、甲		能障害 5 例 (14.3%)、腎機能障害 2 例 (5.7%)、甲
	状腺機能障害 8 例 (22.9%)、副腎障害 1 例 (2.9%)、		状腺機能障害 8 例 (22.9%)、副腎障害 1 例 (2.9%)、
	重度の皮膚障害1例(2.9%)及びぶどう膜炎1例		重度の皮膚障害 1 例(2.9%)及びぶどう膜炎 1 例
	(2.9%) <u>が</u> 認められた。また、下垂体機能障害、		(2.9%) で認められた。また、下垂体機能障害、
	infusion reaction、1型糖尿病、膵炎、重症筋無		infusion reaction、1型糖尿病、膵炎、重症筋無
	力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋		力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋

筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、 当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を 含む集計結果を示す。

②国内第 II 相試験 (0N0-4538-08 試験) 有害事象は 22/24 例 (91.7%) に認められ、<u>本剤</u>と の因果関係が否定できない有害事象は 18/24 例 (75.0%) 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 略)

なお、大腸炎・重度の下痢 2 例 (8.3%)、肝機能障害 1 例 (4.2%)及び甲状腺機能障害 7 例 (29.2%) が認められた。また、間質性肺疾患、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、副腎障害、infusion reaction、1型糖尿病、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を

筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、 当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を 含む集計結果を示す。

②国内第Ⅱ相試験(0N0-4538-08 試験)

有害事象は22/24 例 (91.7%) 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18/24 例 (75.0%) 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 略)

なお、大腸炎・重度の下痢 2 例 (8.3%)、肝機能障害 1 例 (4.2%)、下垂体機能障害 1 例 (4.2%)及び甲状腺機能障害 7 例 (29.2%) で認められた。また、間質性肺疾患、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、副腎障害、infusion reaction、1 型糖尿病、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を

示す。

③海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験) 1) (略)

(表3 略)

なお、本剤群において間質性肺疾患 3 例 (1.5%)、 大腸炎・重度の下痢 6 例 (2.9%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 28 例 (13.6%)、肝機能障害 7 例 (3.4%)、腎機能障害 4 例 (1.9%)、下垂体機能障害 4 例 (1.9%)、甲状腺機能障害 13 例 (6.3%)、infusion reaction 15 例 (7.3%)、1型糖尿病 1 例 (0.5%)、重度の皮膚障害 3 例 (1.5%)及びぶどう膜炎 1 例 (0.5%)が認められた。また、副腎障害、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

12 ページ

④海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験) ²⁾

(略)

(表4 略)

なお、本剤群において間質性肺疾患8例(3.0%)、

示す。

9ページ

10 ページ

③海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験) 1)

(略)

(表3 略)

なお、本剤群において間質性肺疾患 3 例 (1.5%)、 大腸炎・重度の下痢 6 例 (2.9%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 28 例 (13.6%)、肝機能障害 7 例 (3.4%)、腎機能障害 4 例 (1.9%)、下垂体機能障害 4 例 (1.9%)、甲状腺機能障害 13 例 (6.3%)、infusion reaction 15 例 (7.3%)、1型糖尿病 1 例 (0.5%)、重度の皮膚障害 3 例 (1.5%)及びぶどう膜炎 1 例 (0.5%) で認められた。また、副腎障害、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

④海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験)²⁾

(略)

(表4 略)

なお、本剤群において間質性肺疾患8例(3.0%)、

13ページ

大腸炎・重度の下痢 4 例 (1.5%)、神経障害 33 例 (12.3%)、肝機能障害 22 例 (8.2%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 5 例 (1.9%)、甲状腺機能障害 23 例 (8.6%)、副腎障害 1 例 (0.4%)、infusion reaction 10 例 (3.7%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.4%)、膵炎 2 例 (0.7%) 及びぶどう膜炎 3 例 (1.1%) が認められた。また、下垂体機能障害、1 型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

⑤国内第Ⅱ相試験(0N0-4538-17試験)

有害事象は全例(100%)に認められ、<u>本剤</u>との 因果関係が否定できない有害事象も全例(100%) 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5 略)

14ページ

なお、神経障害 9 例 (30.0%)、肝機能障害 14 例 (46.7%)、甲状腺機能障害 7 例 (23.3%)、間質性肺疾患 3 例 (10.0%)、大腸炎・重度の下痢 3 例 (10.0%)、重度の皮膚障害 3 例 (10.0%)、下垂体

大腸炎・重度の下痢4例(1.5%)、神経障害33例(12.3%)、肝機能障害22例(8.2%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)5例(1.9%)、甲状腺機能障害23例(8.6%)、副腎障害1例(0.4%)、infusion reaction 10例(3.7%)、重度の皮膚障害1例(0.4%)、膵炎2例(0.7%)及びぶどう膜炎3例(1.1%)で認められた。また、下垂体機能障害、1型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

11 ページ

ジ | ⑤国内第Ⅱ相試験(0N0-4538-17 試験)

有害事象は全例(100%)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も全例(100%) 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5 略)

なお、神経障害 9 例 (30.0%)、肝機能障害 14 例 (46.7%)、甲状腺機能障害 7 例 (23.3%)、間質性 肺疾患 3 例 (10.0%)、大腸炎・重度の下痢 3 例 (10.0%)、重度の皮膚障害 3 例 (10.0%)、下垂体

機能障害 2 例 (6.7%)、ぶどう膜炎 1 例 (3.3%)、 横紋筋融解症/ミオパチー2例(6.7%)及び静脈血 12ページ 栓塞栓症 1 例(3.3%)が認められた。また、腎機 能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、膵炎、重症 筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、心 筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病及び肝炎 は認められなかった。本副作用発現状況は、当該 事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む 集計結果を示す。

⑥海外第Ⅲ相試験(CA209067 試験)

(略)

(表6 略)

15ページ

なお、本剤+イピリムマブ群において神経障害 13ページ 86 例 (27.5%)、肝機能障害 102 例 (32.6%)、甲状 腺機能障害 87 例(27.8%)、腎機能障害 21 例(6.7%)、 間質性肺疾患 25 例 (8.0%)、大腸炎・重度の下痢 60例(19.2%)、重度の皮膚障害21例(6.7%)、下 垂体機能障害 27 例 (8.6%)、副腎機能障害 14 例 (4.5%)、膵炎3例(1.0%)、脳炎・髄膜炎2例(0.6%)、 infusion reaction 13 例 (4.2%)、ぶどう膜炎 3 例(1.0%)、筋炎3例(1.0%)、横紋筋融解症/ミオ パチー50 例 (16.0%)、肝炎 14 例 (4.5%) 及び静

機能障害 2 例 (6.7%)、ぶどう膜炎 1 例 (3.3%)、 横紋筋融解症/ミオパチー2例(6.7%)及び静脈血 栓塞栓症 1 例 (3.3%) で認められた。また、腎機 能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、膵炎、重症 筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、心 筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病及び肝炎 は認められなかった。本副作用発現状況は、当該 事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む 集計結果を示す。

⑥海外第Ⅲ相試験(CA209067試験)

(略)

(表6 略)

なお、本剤+イピリムマブ群において神経障害 86 例 (27.5%)、肝機能障害 102 例 (32.6%)、甲状 腺機能障害 87 例(27.8%)、腎機能障害 21 例(6.7%)、 間質性肺疾患 25 例 (8.0%)、大腸炎・重度の下痢 60 例(19.2%)、重度の皮膚障害 21 例(6.7%)、下 垂体機能障害 27 例 (8.6%)、副腎機能障害 14 例 (4.5%)、膵炎 3 例(1.0%)、脳炎・髄膜炎 2 例(0.6%)、 infusion reaction 13 例 (4.2%)、ぶどう膜炎 3 例(1.0%)、筋炎3例(1.0%)、横紋筋融解症/ミオ パチー50 例(16.0%)、肝炎 14 例(4.5%)及び静

脈血栓塞栓症 2 例(0.6%)が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、心筋炎及び免疫性血小 板減少性紫斑病は認められなかった。本剤群にお いて神経障害 66 例 (21.1%)、肝機能障害 24 例 (7.7%)、甲状腺機能障害 47 例(15.0%)、腎機能 障害 3 例(1.0%)、間質性肺疾患 5 例(1.6%)、大 腸炎・重度の下痢 16 例 (5.1%)、重度の皮膚障害 8 例 (2.6%)、下垂体機能障害 3 例 (1.0%)、副腎 機能障害 3 例 (1.0%)、膵炎 3 例 (1.0%)、infusion reaction 14 例 (4.5%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.6%)、 横紋筋融解症/ミオパチー28 例 (8.9%)、肝炎 2 例 (0.6%) 及び静脈血栓塞栓症1例(0.3%)が認め られた。また、1型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・ 髄膜炎、心筋炎、筋炎及び免疫性血小板減少性紫 斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、 当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を 含む集計結果を示す。

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に本剤+ イピリムマブ投与を検討した海外第 I 相試験 (CA209004 試験) のコホート8 において、化学療 法未治療患者 28 例と化学療法既治療患者 13 例と の間で、安全性に明確な差異は認められなかった。

⑦国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238 試

脈血栓塞栓症 2 例 (0.6%) で認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、心筋炎及び免疫性血小 板減少性紫斑病は認められなかった。本剤群にお いて神経障害 66 例 (21.1%)、肝機能障害 24 例 (7.7%)、甲状腺機能障害 47 例(15.0%)、腎機能 障害 3 例(1.0%)、間質性肺疾患 5 例(1.6%)、大 腸炎・重度の下痢 16 例 (5.1%)、重度の皮膚障害 8 例 (2.6%)、下垂体機能障害 3 例 (1.0%)、副腎 機能障害 3 例 (1.0%)、膵炎 3 例 (1.0%)、infusion reaction 14 例 (4.5%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.6%)、 横紋筋融解症/ミオパチー28 例 (8.9%)、肝炎 2 例 (0.6%) 及び静脈血栓塞栓症 1 例(0.3%) で認め られた。また、1型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・ 髄膜炎、心筋炎、筋炎及び免疫性血小板減少性紫 斑病は認められなかった。本副作用発現状況は、 当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を 含む集計結果を示す。

(⑦の追加)

	験)		
			
	有害事象は本剤群 438/452 例 (96.9%)、イピリ		
	ムマブ群 446/453 例(98.5%)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		
	385/452 例(85.2%)、イピリムマブ群 434/453 例		
	_(95.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が		
	5%以上の副作用は下表のとおりであった。		
	(表7 略)		
	なお、本剤群において間質性肺疾患 11 例		
	(2.4%)、横紋筋融解症/ミオパチー48例(10.6%)、		
	肝機能障害 40 例(8.8%)、甲状腺機能障害 91 例		
	(20.1%)、神経障害 83 例 (18.4%)、腎機能障害 6		
	例(1.3%)、副腎機能障害6例(1.3%)、下垂体機		
	能障害8例(1.8%)、infusion reaction11例(2.4%)、		
	大腸炎・重度の下痢 21 例(4.6%)、重度の皮膚障		
	<u> 害 5 例 (1.1%)、1 型糖尿病 1 例 (0.2%)、膵炎 3</u>		
	例 (0.7%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.4%)、肝炎 3 例 (0.7%)		
	が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋		
17 ページ	炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎·髄膜炎、		
	静脈血栓塞栓症及び硬化性胆管炎は認められなか		
	った。本副作用発現状況は当該事象の関連事象(臨		
	床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。		
18ページ	【用法・用量】	(【用法・用量】の項目追加)	

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 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 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、悪性黒色腫患者におけるデータに 基づき、本剤 1 mg/kg 又は 80 mg とイピリムマブ 3 mg/kgを3週間間隔で投与した際の本剤の曝露 量と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・用量の間で安全性に明確な差異はな いと予測された。

表8 本剤の薬物動熊パラメータ

	用法・用量 (μg/mL		
19ページ	4. 施設について 根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する場合には、承認条件として使用成績調査(全例調査)が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画(RMP)に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本	15 ページ	4. 施設について 承認条件として使用成績調査(全例調査)が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、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。

	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。		
21 ページ	【有効性に関する事項】	17ページ	【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		①化学療法歴のない患者及び化学療法歴のある患
	いる。		者において本剤の有効性が示されている。
	・化学療法未治療及び既治療の根治切除不能		なお、BRAF 遺伝子変異を有する患者においては、
	なⅢ期/IV期又は再発の悪性黒色腫患者		BRAF 阻害剤による治療も考慮すること。
	・完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期 ^(注2) の悪性黒色		
	<u>腫患者における術後補助療法</u>		
	なお、BRAF 遺伝子変異を有する患者においては、		
	BRAF 阻害剤による治療も考慮すること。		
	(注2) AJCC (American Joint Committee on		
	Cancer)病期分類(第7版)に基づく評価		
			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。
			<u>◆ 術後補助化学療法。</u>
22 ページ	②本剤+イピリムマブ投与は化学療法未治療の根	18ページ	③本剤+イピリムマブ投与は化学療法未治療の根
	治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第		治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第
	Ⅲ相試験(CA209067 試験)において、対照とされ		Ⅲ相試験 (CA209067 試験) において、対照とされ
	たイピリムマブ投与に対して有効性が検証されて		たイピリムマブ投与に対して有効性が検証されて

いる。ただし、本剤+イピリムマブ投与と本剤単 いる。ただし、本剤+イピリムマブ技 独投与を比較した探索的な検討においては、PD-L1 独投与を比較した探索的な検討におい 発現状況によりイピリムマブの上乗せ効果が異な 発現状況によりイピリムマブの上乗せ	ヽては、PD-L1
	•
発現状況によりイピリムマブの上乗せ効果が異な 発現状況によりイピリムマブの上乗せ	け効果が異な
る傾向が示唆される結果が得られている(<u>7p</u> 参 る傾向が示唆される結果が得られてい	\る(14 p参
照)。そのため、根治切除不能な悪性黒色腫患者に 照)。そのため、 化学療法未治療の 根	台切除不能な
おいて、本剤とイピリムマブとの併用投与の可否 悪性黒色腫患者において、本剤とイビ	ピリムマブと
を判断する場合、PD-L1 発現率*を確認することが の併用投与の可否を判断する場合、P	D-L1 発現率
望ましい。PD-L1 発現率が 1%以上であることが確 を確認することが望ましい。PD-L1 発	き現率が 1%以
認された患者においては、原則、本剤単独投与を 上であることが確認された患者におい	ヽては、原則、
優先する。なお、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対 本剤単独投与を優先する。	
象とした海外第 I 相試験 (CA209004 試験) のコホート	
8において、化学療法未治療患者と化学療法既治療患者	
<u>との間で本剤+イピリムマブ投与の有効性に明確な差</u>	
異は認められていない。	
*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。	
24ページ ⑤根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際に 20ページ ⑤本剤の臨床試験において、投与開始	台から3カ月
は、本剤の臨床試験において、投与開始から3カ 以内、それ以降は、投与開始から1年	F間は6週間
月以内、それ以降は、投与開始から1年間は6週 ごとに有効性の評価を行っていたこと	を参考に、
間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考本剤投与中は定期的に効果の確認を行	すうこと。
に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。	
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		IΒ
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:	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		通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)とし
	て、1回 <u>240 mg</u> を2週間間隔で点滴静注する。		て、1回 3 mg/kg(体重) を2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	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 及び <u>同点滴静注</u> 100		オプジーボ点滴静注 20 mg 及び 100 mg (一般名:
	mg (一般名:ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、		ニボルマブ(遺伝子組換え)、以下、「本剤」)は、
	「本剤」)は、小野薬品工業株式会社とメダレック		小野薬品工業株式会社とメダレックス社(現ブリ
	ス社(現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS)		ストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発
	社) が開発したヒトPD-1 (Programmed cell		したヒトPD-1 (Programmed cell death-1) に対
	death-1)に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗		するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。
	体である。		(略)
	(略)		
	また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生		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		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		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		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		相関関係があるとの報告もある(Sci Transl Med
	2012 <u>;</u> 28: 127 <u>-</u> 37)。		2012÷28:127 ra 37)。
	(略)		(略)
5ページ	_(PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性 <u>)</u>	6ページ	(参考情報)
			PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性
	(略)		(略)
	(図 略)		(図 略)
	ONO-4538-11/CA209141 試験の PD-L1 発現率別での		0N0−4538−11/CA209141 試験の PD−L1 発現率別での
	0S の中間解析後 <u>2</u> 年フォローアップデータの		OS の中間解析後 1年フォローアップデータの
	Kaplan-Meier 曲線		Kaplan-Meier 曲線
	(左図:PD-L1≥1%の患者集団、右図:PD-L1<1%		(左図:PD-L1≥1%の患者集団、右図:PD-L1<1%
	の患者集団)		の患者集団)
6ページ	【安全性】	5ページ	【安全性】
	国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-11/CA209141 試験)		国際共同第Ⅲ相試験(0N0-4538-11/CA209141 試験)
	(略)		(略)
	表1 発現率が5%以上の副作用(安全性解析対		表 発現率が 5%以上の副作用(安全性解析対象
	象集団)		集団)
	(表 略)		(表略)
	なお、間質性肺疾患7例(3.0%)、横紋筋融解症		なお、間質性肺疾患 7 例(3.0%)、横紋筋融解症
	<u>/ミオパチー</u> 5 例 (2.1%)、肝機能障害 5 例 (2.1%)、		5 例 (2.1%)、肝機能障害 5 例 (2.1%)、甲状腺機
	甲状腺機能障害 17 例(7.2%)、神経障害 7 例(3.0%)、		能障害 17 例 (7.2%)、神経障害 7 例 (3.0%)、腎機

	腎機能障害1例(0.4%)、副腎障害1例(0.4%)、 下垂体機能障害2例(0.8%)、静脈血栓塞栓症1例 (0.4%) <u>及び</u> infusion reaction 3例(1.3%) <u>が</u> 認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、	能障害1例(0.4%)、副腎障害1例(0.4%)、下野体機能障害2例(0.8%)、静脈血栓塞栓症1例(0.4%)、infusion reaction3例(1.3%)で認識られた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、	5
	大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、免疫性血小板 減少性紫斑病、肝炎、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚 障害、ぶどう膜炎及び重度の皮膚障害は認められ なかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事 象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示 す。	腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、ぶどう膜炎及び重度の皮膚障害は認められたかった。	章
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	(【用法・用量】の項目追加)	

	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		
	用法・用量 $\frac{C_{max}}{(\mu g/mL)}$ $\frac{C_{mind14}}{(\mu g/mL)}$ $\frac{C_{avgd14}}{(\mu g/mL)}$ $\frac{C_{max, ss}}{(\mu g/mL)}$ $\frac{C_{min, ss}}{(\mu g/mL)}$ $\frac{C_{avg, ss}}{(\mu $		
	中央値(5%点, 95%点)、Q2W:2週間間隔、C _{max} :初 回かち後の是真血法中連度 C ・初回かち後 14		
	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		
	<u>清中濃度</u>		
3ページ	①施設について	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		①-1 下記の(1)~(5)のいずれかに該当す
	施設であること。		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		(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		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)		ん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)
	(平成 <u>30</u> 年 <u>4</u> 月 1 日時点: <u>437</u> 施設)		(平成 28-年 10- 月 1 日時点: 427- 施設)
	(2)特定機能病院(平成 29年 6月1日時点:85施		(2)特定機能病院(平成 28年 9月 1 日時点: 84-施
	設)		設)
	(3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院(が		(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、		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)		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		(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		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 <u>28</u> 年7月1日時点:		出を行っている施設(平成 27 年 7 月 1 日時点:
	<u>2540</u> 施設)		2538 施設)
	(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る		(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28年7月1日時		届出を行っている施設(平成27年7月1日時
	点: <u>1290</u> 施設)		点: 1284 施設)
10ページ	【有効性に関する事項】	9ページ	【有効性に関する事項】
	(① 略)		(① 略)
	②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使		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		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。		らず、本剤の投与対象とならない。
	・プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のな		・プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のな
	い患者		い患者 。

• 術後補助療法	・術後補助 化学 療法。
・他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者	・他の抗悪性腫瘍剤と の 併用 。
③本剤は国際共同第Ⅲ相試験において、全体集団	③本剤は国際共同第Ⅲ相試験において、全体集団
において対照群に対して有効性が検証されている	において対照群に対して有効性が検証されている
が、PD-L1 発現率により有効性の傾向が異なるこ	が、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、	とが示唆される結果が得られていることから、
PD-L1 発現率*も確認した上で本剤の投与可否の判	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。PD-L1 発現率が 1%未満	断をすることが望ましい。PD-L1 発現率が 1%未満
であることが確認された患者においては、本剤以	であることが確認された患者においては、本剤以
外の治療選択肢も考慮する。	外の治療選択肢も考慮する。
*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。	

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	対象となる用法及び用量: 2ペーシ		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		通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)とし
	て、1回 <u>240 mg</u> を2週間間隔で点滴静注する。		て、1回 3mg/kg(体重) を2週間間隔で点滴静注
	化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細		する。
	<u> 胞癌に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併</u>		
	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		
	<u>換え) として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静</u>		
- 0 - 3	注する。		(15 day - 5 day)
2ページ	_(参考)		(参考の追加)
	腎細胞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:根治切除不能又は転移性の腎細胞		
	_ <u> </u>		
	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。		
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
	オプジーボ点滴静注 20 mg <u>及び同点滴静注</u> 100		オプジーボ点滴静注 20 mg∕100 mg(一般名:
	mg (一般名:ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、		ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」 という。)
	「本剤」)は、小野薬品工業株式会社とメダレック		は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社(現
	ス社(現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社)が
	社) が開発したヒトPD-1 (Programmed cell		開発したヒトPD-1 (Programmed cell death-1)
	death-1)に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗		に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。
	体である。		(略)
	(略)		また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生

	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)。 (略)		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 ra 37)。 (略)
4ページ	【有効性】 ①国際共同第Ⅲ相試験(0N0-4538-03/CA209025 試験) 血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤(アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等)を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821 例(日本人患者63 例を含む。本剤群410 例、エベロリムス群411 例)を対象に、エベロリムスを対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注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全生存期間(以下、「OS」)(中央値[95%信頼区間])は、本剤群で25.00[21.75~NE*]カ月、エベロリムス群で19.55[17.64~23.06]カ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.73[98.52%信頼区間:0.57~0.93]、	4ページ	腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (0N0-4538-03/CA209025 試験) 血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤 (アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等)を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821 例 (日本人患者63 例を含む。本剤群410 例、エベロリムス群411例)を対象に、エベロリムスを対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注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全生存期間(中央値[95%信頼区間])は、本剤群で25.00 [21.75~NE*]カ月、エベロリムス群で19.55 [17.64~23.06]カ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.73 [98.52%信頼区間: 0.57~0.93]、

	p=0.0018 [層別 log-rank 検定] <u>、2015 年 6 月 18</u>		p=0.0018 [層別 log-rank 検定])。
	日データカットオフ)。		
	(図 略)		(図 略)
	図1 OSの中間解析時の Kaplan-Meier 曲線		OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
5ページ	また、日本人部分集団 63 例(本剤群 37 例、エ	5ページ	また、日本人部分集団 63 例(本剤群 37 例、エ
	ベロリムス群 26 例) の OS (中央値 [95%信頼区間])		ベロリムス群 26 例)の 全生存期間 (中央値 [95%
	 は、本剤群で 27.37 [23.62~NE] カ月、エベロリ		信頼区間]) は、本剤群で 27.37 [23.62~NE*] カ
	ムス群でNE [NE~NE] カ月であった (ハザード比		月、エベロリムス群で NE* [NE*~NE*] カ月であっ
	1.50 [95%信頼区間:0.49~4.54])。		た (ハザード比 1.50 [95%信頼区間: 0.49~4.54])。
	*:推定不能(以下、同様)		*:推定不能
	(図略)		(図略)
	図2 日本人集団における OS の中間解析時の		日本人集団における OS の中間解析時の
	 Kaplan-Meier 曲線		Kaplan-Meier 曲線
6ページ	②国際共同第Ⅲ相試験(0N0-4538-16/CA209214 試		(②の追加)
	験)		
	む。イピリムマブ(遺伝子組換え)併用(以下、		
	「本剤+イピリムマブ」)* ² 群 550 例、スニチニブ		
	群 546 例)を対象に、スニチニブを対照として本		
	剤+イピリムマブの有効性及び安全性を検討し		
	た。主要評価項目である International		

Metastatic RCC Database Consortium (以下、「IMDC」) リスク分類*3の Intermediate 及び Poor リスクの患者 (本剤+イピリムマブ群 425 例、スニチニブ群 422 例) における OS (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤+イピリムマブ群で NE [28.16~NE] カ月、スニチニブ群で 25.95 [22.08~NE] カ月であり、本剤+イピリムマブ群はスニチニブ群に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.63 [99.8%信頼区間: 0.44~0.89]、p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、2017 年 8 月 7 日データカットオフ)。

*1: 腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない 患者。ただし、以下の場合は当該治療歴に含 めない。

完全切除可能な腎細胞癌に対して1種類の術 前又は術後補助療法[ただし、血管内皮増殖 因子(以下、「VEGF」)又は VEGF 受容体を標 的とした薬剤を除く]が施行され、かつ術前 又は術後補助療法の最終投与から6カ月以上 経過後に再発した場合

*2:本剤 3 mg/kg (体重) とイピリムマブ 1 mg/kg (体重) を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注 した後、本剤 3 mg/kg (体重) を 2 週間間隔 で点滴静注した。併用投与時においては、本 剤を最初に投与し、イピリムマブは本剤の投 与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を 開始した。

*3:以下の①~⑥のいずれにも該当しない場合にはFavorable リスク、1 又は2項目を満たす場合にはIntermediate リスク、3項目以上を満たす場合にはPoor リスクとされた。①腎細胞癌と診断されてから本試験の無作為割付けまで1年未満、②Karnofsky一般状態80%未満、③ヘモグロビン値が基準値下限未満、④補正後のカルシウム値が10 mg/dlを超える、⑤好中球数が基準値上限を超える、⑥血小板数が基準値上限を超える。

(図 略)

図3 OSの中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 解析対象集団: Intermediate 及び Poor リスク患 者

7ページ

なお、国際共同第Ⅲ相試験 (0N0-4538-16/CA209214試験) において、IMDC リ スク分類が Favorable リスクの患者は主要評価項 目の解析対象集団とされなかった。当該試験に組

	<u>み入れられた Favorable リスクの患者のデータに</u>		
	基づき、探索的に解析を行った結果、本剤+イピ		
	リムマブ群と比較してスニチニブ群で良好な結果		
	が得られている (下図)。		
	(図 略)		
	図4 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線		
	解析対象集団: Favorable リスク患者		
8ページ	【安全性】	6ページ	【安全性】
	①国際共同第Ⅲ相試験(0N0-4538-03/CA209025 試		腎細胞癌患者を対象とした 国際共同第Ⅲ相試験
	験)		(0NO-4538-03/CA209025 試験)
	有害事象は <u>本剤</u> 群 397/406 例 (97.8%)、エベロリ		有害事象は 本薬 群 397/406 例(97.8%)、エベロリ
	ムス群 386/397 例(97.2%)に認められ、治験薬と		ムス群 386/397 例(97.2%)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 <u>本剤</u> 群		の因果関係が否定できない有害事象は 本薬 群
	319/406 例(78.6%)、エベロリムス群 349/397 例		319/406 例(78.6%)、エベロリムス群 349/397 例
	(87.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が		(87.9%) 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。		5%以上の副作用は下表のとおりであった。
	表 1 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用		いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用
	(表略)		(表略)
	(2X MI)		(2X MI)
9ページ	 なお、間質性肺疾患 19 例(4.7%)、筋炎 1 例	7ページ	なお、間質性肺疾患 19 例(4.7%)、筋炎 1 例
	(0.2%)、横紋筋融解症/ミオパチー56 例 (13.8%)、	•	(0.2%)、横紋筋融解症 56 例 (13.8%)、大腸炎・
	大腸炎・重度の下痢 10 例 (2.5%)、1 型糖尿病 1		重度の下痢10例(2.5%)、1型糖尿病1例(0.2%)、
	例 (0.2%)、肝機能障害は 46 例 (11.3%)、肝炎 1		重度の 株 10 内 (2.3%)、1 生福水州 1 内 (0.2%)、 肝機能障害は 46 例 (11.3%)、肝炎 1 例 (0.2%)、
	アクリ (0.4%)、川機肥悍音は40 ヤクリ(11.3%)、肝炎 1		川

	例(0.2%)、甲状腺機能障害34例(8.4%)、神経障害55例(13.5%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)28例(6.9%)、副腎機能障害6例(1.5%)、infusion reaction 21例(5.2%)、重度の皮膚障	甲状腺機能障害 34 例 (8.4%)、神経障害 55 例 (13.5%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)28 例 (6.9%)、副腎機能障害 6 例 (1.5%)、infusion reaction 21 例 (5.2%)、重度の皮膚障害 4 例
	害 4 例 (1.0%)、下垂体機能障害 2 例 (0.5%)、膵	(1.0%)、下垂体機能障害2例(0.5%)、膵炎1例
	炎 1 例 (0.2%) 及びぶどう膜炎 1 例 (0.2%) <u>が</u> 認	(0.2%) 及びぶどう膜炎1例(0.2%) ぞ認められ
	められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性	た。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板
	血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎及び静脈血栓	減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎及び静脈血栓塞栓症
	塞栓症は認められなかった。 本副作用発現状況は	は認められなかった。
	当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を	
	<u>含む集計結果を示す。</u>	
9ページ	②国際共同第Ⅲ相試験(0N0-4538-16/CA209214 試	(②の追加)
	<u>験)</u>	
	有害事象は本剤+イピリムマブ群 544/547 例	
	(99.5%)、スニチニブ群 532/535 例 (99.4%) 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+イピリムマブ群 509/547 例 (93.1%)、	
	スニチニブ群 521/535 例 (97.4%) 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 (表略)	

10ページ	なお、本剤+イピリムマブ群において、神経障	
	害 136 例(24. 9%)、肝機能障害 98 例(17. 9%)、甲	
	表	
	(8.4%)、間質性肺疾患 35 例 (6.4%)、大腸炎・重	
	度の下痢 36 例 (6.6%)、重度の皮膚障害 20 例	
	(3.7%)、下垂体機能障害 24 例 (4.4%)、副腎機能	
	障害 32 例 (5.9%)、1 型糖尿病 5 例 (0.9%)、膵炎	
	7例(1.3%)、重症筋無力症1例(0.2%)、脳炎・髄	
	膜炎 2 例 (0.4%)、infusion reaction 22 例 (4.0%)、	
	<u> ぶどう膜炎 2 例(0.4%)、心筋炎 1 例(0.2%)、筋</u>	
	<u>炎 2 例 (0.4%)、横紋筋融解症/ミオパチー102 例</u>	
	_(18.6%)、肝炎 7 例 (1.3%) 及び静脈血栓塞栓症 2	
	例(0.4%)が認められた。また、免疫性血小板減	
	少性紫斑病及び硬化性胆管炎は認められなかっ	
	た。本副作用発現状況は当該事象の関連事象(臨	
	床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。	
11ページ	【用法・用量】	(【用法・用量】の項目追加)
	本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュ	
	<u>レーションにより、本剤 3 mg/kg 又は 240 mg を 2</u>	
	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 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、悪性黒色腫患者におけるデータに基づき、本剤 1 mg/kg 又は 80 mg とイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と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	$\frac{\frac{C_{\text{max}}}{(\mu g/\text{mL}}}{)}$	$\frac{\frac{C_{\text{mind14}}}{(\mu g/\text{mL}}}{)}$	$\frac{\frac{C_{avgd14}}{(\mu g/mL}})$	$\frac{\frac{C_{\text{max, ss}}}{(\mu g/\text{mL}}}$	$\frac{\frac{C_{\text{min, ss}}}{(\mu g/mL}}{)}$	$\frac{\frac{C_{\rm avg, ss}}{(\mu g/mL}}{)}$
3mg/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)
10mg/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)

12 ページ	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 _{mindl4} :初回投与後14日目における最低血清中濃度、C _{avgdl4} :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 化学療法既治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に使用する場合には、承認条件として使用成績調査(全例調査)が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画(RMP)に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、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。	8ページ	4. 施設について 承認条件として使用成績調査(全例調査)が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、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。
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	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

,		Ţ
ん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)		ん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)
(平成 <u>30</u> 年 <u>4</u> 月 1 日時点: <u>437</u> 施設)		(平成 28- 年 10- 月 1 日時点: 427- 施設)
(2)特定機能病院(平成 <u>29</u> 年 <u>6</u> 月 1 日時点: <u>85</u> 施		(2)特定機能病院(平成 28 年 9 月 1 日時点: 84 施
設)		設)
(3)都道府県知事が指定するがん診療連携病院(が		(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、		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)		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		(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		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 <u>28</u> 年7月1日時点:		出を行っている施設(平成27年7月1日時点:
<u>2540</u> 施設)		2538 施設)
(5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る		(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 <u>28</u> 年7月1日時		届出を行っている施設(平成27年7月1日時
点: <u>1290</u> 施設)		点: 1284 施設)
【有効性に関する事項】	10 ページ	【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		①下記の患者において本剤の有効性が検証されて
いる。		いる。
● 血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤		■ 血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤
(アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニ		(アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニ
ブ、パゾパニブ等)を含む化学療法歴を有		ブ、パゾパニブ等)を含む化学療法歴を有
する根治切除不能又は転移性の腎細胞癌		する根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
患者(本剤単独投与)		
化学療法未治療の IMDC リスク分類が		
	(平成 30 年 4 月 1 日時点: 437 施設) (2) 特定機能病院(平成 29 年 6 月 1 日時点: 85 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 28 年 7 月 1 日時点: 2540 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 28 年 7 月 1 日時点: 1290 施設) 【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。 ・ 血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤(アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等)を含む化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者(本剤単独投与)	(平成 30 年 4 月 1 日時点: 437 施設) (2) 特定機能病院(平成 29 年 6 月 1 日時点: 85 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 28 年 7 月 1 日時点: 2540 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 28 年 7 月 1 日時点: 1290 施設) 【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。 ・ 血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤(アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等)を含む化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者(本剤単独投与)

Intermediate 又は Poor リスク (注2) の根治 切除不能又は転移性の腎細胞癌患者 (イピリムマブとの併用投与)

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。

- ・ 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤の みの治療歴を有する患者<u>に対する本剤単独投</u> 与。
- 術後補助療法。

(注2) 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16/CA209214試験)において、以下の①~⑥のいずれにも該当しない場合には Favorable リスク、1 又は 2 項目を満たす場合には Intermediate リスク、3 項目以上を満たす場合には Poor リスクとされた。(6ページ参照)

- ① 腎細胞癌と診断されてから本試験の無作 為割付けまで1年未満
- ② Karnofsky 一般状態 80%未満
- ③ ヘモグロビン値が基準値下限未満
- ④ 補正後のカルシウム値が 10 mg/dl を超え

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。

- 化学療法未治療の患者及びサイトカイン 製剤のみの治療歴を有する患者。
- 術後補助化学療法。
- ◆ 他の抗悪性腫瘍剤 (サイトカイン製剤を含む) との併用。

	<u>る</u> <u>⑤</u> 好中球数が基準値上限を超える <u>⑥</u> 血小板数が基準値上限を超える		
16 ページ	④本剤の臨床試験において、 <u>化学療法既治療患者</u> における単剤投与では投与開始から1年間は8週間ごと、化学療法未治療患者におけるイピリムマブ併用投与では投与開始から1年間は6週間ごと(初回は12週間後)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。	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8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。

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:	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		通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)とし
	て、1回 <u>240 mg</u> を2週間間隔で点滴静注する。		て、1回 3mg/kg (体重) を2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	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 <u>及び同点滴静注</u> 100		オプジーボ点滴静注 20 mg≠100 mg(一般名:
	mg (一般名:ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、		ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」 という。)
	「本剤」)は、小野薬品工業株式会社とメダレック		は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社(現
	ス社(現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が

	サレ ユ2月日 マジュ キュ・1 DD 1 /D 1 11		
	社)が開発したヒトPD-1 (Programmed cell		開発したヒトPD-1 (Programmed cell death-1)
	death-1)に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗		に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。
	体である。		(略)
	(略)		また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生
	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
	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
	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
	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
	相関関係があるとの報告もある(Sci Transl Med		2012÷28:127 ra 37)。
	2012 <u>;</u> 28: 127 <u>-</u> 37) _°		(略)
	(略)		
4ページ	【安全性】	4ページ	【安全性】
	①国内第Ⅱ相試験(0N0-4538-15 試験)		①国内第Ⅱ相試験(0N0-4538-15 試験)
	有害事象は全例に認められ、本 <u>剤</u> との因果関係		有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係
	が否定できない有害事象も全例に認められた。発		が否定できない有害事象も全例に認められた。発
	現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。		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(安全性解析対象		発現率が 5%以上の副作用(安全性解析対象集団)
	集団)		
5ページ	(表 略)	5ページ	(表略)
	なお、間質性肺疾患1例(5.9%)、横紋筋融解症		なお、間質性肺疾患1例(5.9%)、横紋筋融解症
	<u>/ミオパチー</u> 2 例(11.8%)、大腸炎・重度の下痢 1		2例(11.8%)、大腸炎・重度の下痢1例(5.9%)、
	例 (5.9%)、肝機能障害 1 例 (5.9%)、甲状腺機能		肝機能障害 1 例 (5.9%)、甲状腺機能障害 3 例
	障害 3 例 (17.6%)、神経障害 3 例 (17.6%) 及び		(17.6%)、神経障害 3 例(17.6%)及び infusion

infusion reaction 1 例(5.9%)<u>が</u>認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1 型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、肝炎、腎機能障害、副腎障害、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、下垂体機能障害、膵炎及びぶどう膜炎は認められなかった。<u>本副作用発現状況は当該事象の関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集</u>計結果を示す。

②海外第Ⅱ相試験(CA209205 試験)

有害事象は238/243 例 (97.9%) に認められ、本 <u>剤</u>との因果関係が否定できない有害事象は 185/243 例 (76.1%) 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>表 2</u> 発現率が 5%以上の副作用 (All Treated Subjects)

(表略)

なお、間質性肺疾患 15 例 (6.2%)、横紋筋融解症/ミオパチー19 例 (7.8%)、大腸炎・重度の下痢6 例 (2.5%)、肝機能障害 22 例 (9.1%)、肝炎 5 例 (2.1%)、甲状腺機能障害 28 例 (11.5%)、神経障害 40 例 (16.5%)、腎機能障害 4 例 (1.6%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.4%)、重度の皮膚障害 3 例 (1.2%)、静脈血栓塞栓症 1 例 (0.4%)、infusion reaction 38

reaction 1 例 (5.9%) で認められた。また、重症 筋無力症、心筋炎、筋炎、1 型糖尿病、免疫性血 小板減少性紫斑病、肝炎、腎機能障害、副腎障害、 脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、 下垂体機能障害、膵炎及びぶどう膜炎は認められ なかった。

6ページ

②海外第Ⅱ相試験(CA209205 試験)

有害事象は238/243例(97.9%)に認められ、本 薬との因果関係が否定できない有害事象は 185/243例(76.1%)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。

発現率が 5%以上の副作用(All Treated Subjects)

(表略)

なお、間質性肺疾患 15 例 (6.2%)、横紋筋融解症 19 例 (7.8%)、大腸炎・重度の下痢 6 例 (2.5%)、 肝機能障害 22 例 (9.1%)、肝炎 5 例 (2.1%)、甲状腺機能障害 28 例 (11.5%)、神経障害 40 例 (16.5%)、腎機能障害 4 例 (1.6%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.4%)、重度の皮膚障害 3 例 (1.2%)、静脈血栓塞栓症 1 例 (0.4%)、infusion reaction 38 例 (15.6%)、膵炎

6ページ

	例(15.6%)、膵炎 2 例(0.8%)及びぶどう膜炎 2	2例(0.8%)及びぶどう膜炎2例(0.8%)で認めら
	例 (0.8%) <u>が</u> 認められた。また、重症筋無力症、	れた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1型糖
	心筋炎、筋炎、1型糖尿病、免疫性血小板減少性紫	尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、副腎障害及び
	斑病、副腎障害及び下垂体機能障害は認められな	下垂体機能障害は認められなかった。
	かった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象	
	(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。	
7ページ	【用法・用量】	(【用法・用量】の項目追加)
	本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュ	
	<u>レーションにより、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240</u>	
	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	
	<u>に基づき、本剤3 mg/kg(体重)又は240 mgを2</u>	
	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		
	Q2W 70.8) 24.5) 33.9) 171) 107) 127) 240 mg Q2W (51.1, (15.2, (25.1, (102, (41.5, (62.1, 103)))) 10.0 (4.15.) 10.0 (
	10mg/kg (147, (51.2, (79.0, (331, (184, (237, 219) (144) (144, (237, 219) (144, (234, 214) (144, (234, 214) (144, (234, (144, (234, (144, (
	回投与後の最高血清中濃度、C _{mindl4} :初回投与後 14 日目における最低血清中濃度、C _{avgdl4} :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		
8ページ	①施設について	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		①-1 下記の(1)~(5)のいずれかに該当する
	施設であること。		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		(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		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)		ん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)
	(平成 <u>30</u> 年 <u>4</u> 月 1 日時点: <u>437</u> 施設)		(平成 28 年 10 月 1 日時点: 427 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28年7月1日時点:2540施設) (5)抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る		 (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27年7月1日時点:2538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 <u>28</u> 年7月1日時 点: <u>1290</u> 施設)		届出を行っている施設(平成 27 年 7 月 1 日時 点: 1284 施設)
10ページ	 【有効性に関する事項】 (① 略) 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。 ・ 化学療法未治療の患者 ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者 (略) 	9ページ	【有効性に関する事項】 (① 略) 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。 ・ 化学療法未治療の患者。 ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用。 (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	対象となる用法及び用量:	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		通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)とし
	て、1回 <u>240 mg</u> を2週間間隔で点滴静注する。		て、1回 3mg/kg (体重) を2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	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 <u>及び同点滴静注</u> 100		オプジーボ点滴静注 20 mg≠100 mg(一般名:
	mg (一般名:ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、		ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下 「本剤」 という。)
	「本剤」) は、小野薬品工業株式会社とメダレック		は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社(現
	ス社(現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が
	社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell		開発したヒトPD-1 (Programmed cell death-1)
	death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗		に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。
	体である。		(略)
	(略)		また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生
	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
	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
	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
	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
	相関関係があるとの報告もある(Sci Transl Med		2012÷28:127 ra 37)。
	2012 <u>;</u> 28: 127 <u>-</u> 37) _°		(略)
	(略)		

4ページ

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験(0N0-4538-12試験)

2 つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応 又は不耐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 493 例(日本 人患者 226 例を含む。本剤群 330 例、プラセボ群 163 例)を対象に、プラセボを対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性 及び安全性を検討した。主要評価項目である全生 存期間(中央値 [95%信頼区間])は、本剤群で 5. 26 [4.60~6.37] カ月、プラセボ群で 4.14 [3.42~ 4.86] カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学 的に有意な延長を示した(ハザード比 0.63 [95% 信頼区間: 0.51~0.78]、p<0.0001 [層別 log-rank 検定])。

(図 略)

5ページ

【安全性】

①国内第Ⅲ相試験 (0N0-4538-12 試験)

有害事象は本剤群 300/330 例 (90.9%)、プラセ ボ群 135/161 例 (83.9%) に認められ、治験薬との

4ページ

【有効性】

・胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (0N0-4538-12 試験)

2 つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐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 493 例(日本人患者 226 例を含む。本剤群 330 例、プラセボ群 163 例)を対象に、プラセボを対照として本剤 3 mg/kgを 2 週間間隔で点滴静注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全生存期間(中央値[95%信頼区間])は、本剤群で 5. 26 [4. 60~6. 37] カ月、プラセボ群で 4. 14 [3. 42~4. 86] カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比 0. 63 [95%信頼区間: 0.51~0.78]、p<0.0001 [層別 log-rank 検定])。

(図 略)

5ページ

【安全性】

①国内第Ⅲ相試験(0N0-4538-12試験)

有害事象は本剤群 300/330 例 (90.9%)、プラセ ボ群 135/161 例 (83.9%) 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本<u>利</u>群 141/330 例 (42.7%)、プラセボ群 43/161 例 (26.7%) 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。

<u>表1</u> いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (表略)

なお、本剤群において間質性肺疾患 7 例 (2.1%)、 横紋筋融解症/ミオパチー9 例 (2.7%)、大腸炎・重 度の下痢 4 例 (1.2%)、1型糖尿病 3 例 (0.9%)、肝 機能障害 18 例 (5.5%)、肝炎 1 例 (0.3%)、甲状腺 機能障害 13 例 (3.9%)、神経障害 10 例 (3.0%)、 腎機能障害 1 例 (0.3%)、下垂体機能障害 1 例 (0.3%)、静脈血栓塞栓症 1 例 (0.3%)及び infusion reaction 1 例 (0.3%)が認められた。また、重症 筋無力症、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫 斑病、副腎障害、重度の皮膚障害、脳炎・髄膜炎、 膵炎及びぶどう膜炎は認められなかった。本副作 用発現状況は当該事象の関連事象(臨床検査値異 常を含む)を含む集計結果を示す。 因果関係が否定できない有害事象は本薬群 141/330 例 (42.7%)、プラセボ群 43/161 例 (26.7%) 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。

いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (表略)

なお、本剤群において間質性肺疾患 7 例 (2.1%)、 横紋筋融解症 9 例 (2.7%)、大腸炎・重度の下痢 4 例 (1.2%)、1 型糖尿病 3 例 (0.9%)、肝機能障害 18 例 (5.5%)、肝炎 1 例 (0.3%)、甲状腺機能障害 13 例 (3.9%)、神経障害 10 例 (3.0%)、腎機能障害 1 例 (0.3%)、下垂体機能障害 1 例 (0.3%)、静脈血 栓塞栓症 1 例 (0.3%)、及び infusion reaction 1 例 (0.3%)が認められた。また、重症筋無力症、 心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、副腎 障害、重度の皮膚障害、脳炎・髄膜炎、膵炎、及 びぶどう膜炎は認められなかった。

6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

(【用法・用量】の項目追加)

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 2 本剤の薬物動態パラメータ

用法·用量	$\frac{\frac{C_{\text{max}}}{(\mu g/\text{mL}}}{)}$	$\frac{\frac{C_{\text{mind14}}}{(\mu g/\text{mL}}}{)}$	$\frac{\frac{C_{avgd14}}{(\mu g/mL}})$	$\frac{\frac{C_{\text{max, ss}}}{(\mu g/\text{mL}}}$	$\frac{\frac{C_{\text{min, ss}}}{(\mu g/mL}}{)}$	$\frac{\frac{C_{\rm avg, ss}}{(\mu g/mL}}{)}$
3mg/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)
10mg/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、 $Cmax:$ 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低血清中濃度、 $C_{min,ss}:$ 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		
7ページ	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、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院(で平成30年4月1日時点:437施設) (2)特定機能病院(平成29年6月1日時点:85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28年7月1日時点:2540施設)	6~~~>>	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など)(平成28年10月1日時点:427-施設)(2)特定機能病院(平成28年9月1日時点:84-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27年7月1日時点:2538-施設)

	(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る		(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28年7月1日時		届出を行っている施設(平成 27 年 7 月 1 日時
	点: <u>1290</u> 施設)		点: 1284 施設)
8ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して	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		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、重度の下痢、		筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、
	1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経		1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経
	障害、腎障害 (腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)、		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		副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓
	症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑		症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑
	病(ITP) <u>、</u> 過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障		病(ITP)過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害
	害(心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、溶血性		(心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、溶血性貧
	貧血等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の		血等)に対して、当該施設又は近隣医療機関の専
	専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対		門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応
	応に関して指導及び支援を受けられる条件にある		に関して指導及び支援を受けられる条件にあるこ
	こと)、直ちに適切な処置ができる体制が整ってい		と)、直ちに適切な処置ができる体制が整っている
	ること。		こと。
9ページ	【有効性に関する事項】	8ページ	【有効性に関する事項】
	(① 略)		(① 略)
	②下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使		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		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。		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		• 一次治療及び二次治療を受けていない患

・ 術後補助療法	• 術後補助 化学 療法。
他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者(略)	他の抗悪性腫瘍剤との併用。(略)