

薬生薬審発 0606 第 1 号
令和元年 6 月 6 日

各 { 都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区 } 衛生主管部（局）長 殿



厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（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

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、胃癌及び悪性胸膜中皮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（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」（平成 30 年 1 月 28 日付け薬生薬審発 1128 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）製剤の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」（令和元年 6 月 4 日付け薬生安発 0604 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）等により指示されたことを踏まえ、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)
3 ページ	オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg 及び同点滴静注 240mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」という。）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。	3 ページ	オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg 及び同点滴静注 240mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。
4 ページ	図 1 OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (CA209017 試験) (無作為化された集団)	4 ページ	図 1 OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (無作為化された集団)
5 ページ	図 2 OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (CA209057 試験) (無作為化された集団)	5 ページ	図 2 OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (無作為化された集団)
6 ページ	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、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (以下、「PD-L1 発現率」という。) に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。	6 ページ	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、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (以下、「PD-L1 発現率」) に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。
7 ページ	表 1 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-05 試	7 ページ	表 1 発現率が 5%以上の副作用

	験)		
8 ページ	表2 発現率が5%以上の副作用 (CA209017 試験) (略) 表3 発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-06 試験)	8 ページ	表2 発現率が5%以上の副作用 (略) 表3 発現率が5%以上の副作用
9 ページ	表4 発現率が5%以上の副作用 (CA209057 試験)	9 ページ	表4 発現率が5%以上の副作用
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、重度の下痢、1型糖尿病、 <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 (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、<u>重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、過度の免疫反応、</u>胚胎児毒性、心臓障害 (心房細動・徐脈・心室性期外収縮等) 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。</u>	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、重度の下痢、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)、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、 <u>免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、過度の免疫反応、</u> 胚胎児毒性、心臓障害 (心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、 <u>溶血性貧血等</u>) 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。
15 ページ	【安全性に関する事項】 (① 略)	15 ページ	【安全性に関する事項】 (① 略)

	<p>② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 ・ 結核の感染又は既往を有する患者 ・ ECOG Performance Status 3-4 ^(注1) の患者 		<p>② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 ・ ECOG Performance Status 3-4 ^(注1) の患者
16 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (①～③ 略)</p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害</u>があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に<u>内分泌機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)</u> を実施すること。 	16 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (①～③ 略)</p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に<u>甲状腺機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定)</u> を実施すること。 (略)

(略) (⑤ 略)		(⑤ 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		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
3 ページ	<p>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（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。</p>	3 ページ	<p>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」）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。</p>
4 ページ	<p>① 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験） ダカルバジン（以下、「DTIC」という。）による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）35 例を対象に、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。 (略) (② 略) ③ 海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）¹⁾ v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ</p>	4 ページ	<p>① 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験） ダカルバジン（以下、「DTIC」）による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）35 例を対象に、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。 (略) (② 略) ③ 海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）¹⁾ v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ</p>

	<p>B1 (以下、「BRAf」という。) V600 変異のない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) 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」という。) (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、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)。</p>		<p>B1 (以下、「BRAf」) V600 変異のない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) 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]) の中間解析結果は、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)。</p>
5 ページ	<p>図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209066 試験) 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」という。) 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</p>	5 ページ	<p>図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 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</p>

	<p>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。</p> <p>(略)</p> <p>⑤ 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17 試験)</p> <p>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」という。) *投与した。</p> <p>(略)</p>		<p>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。</p> <p>(略)</p> <p>⑤ 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-17 試験)</p> <p>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。</p> <p>(略)</p>
6 ページ	図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209067 試験)	6 ページ	図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線
7 ページ	海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験) に組み入れられた患者のデータに基づき、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 (以下、「PD-L1 発現率」という。) 別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。	7 ページ	海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験) に組み入れられた患者のデータに基づき、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 (以下、「PD-L1 発現率」) 別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。
8 ページ	図 4 無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-21/CA209238 試験)	8 ページ	図 4 無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線
9 ページ	表 1 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-02 試験)	9 ページ	表 1 発現率が 5%以上の副作用
10 ページ	表 2 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-08 試験)	10 ページ	表 2 発現率が 5%以上の副作用
11 ページ	表 3 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用	11 ページ	表 3 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用

	(CA209066 試験)		
12 ページ	表 4 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (CA209037 試験)	12 ページ	表 4 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用
13 ページ	表 5 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-17 試験)	13 ページ	表 5 発現率が 5%以上の副作用
14 ページ	表 6 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (CA209067 試験)	14 ページ	表 6 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用
16 ページ	表 7 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-21/CA209238 試験)	16 ページ	表 7 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用
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、重度の下痢、1 型糖尿病、 <u>肝不全</u> 、 <u>肝機能障害</u> 、 <u>肝炎</u> 、 <u>硬化性胆管炎</u> 、 <u>甲状腺機能障害</u> 、 <u>下垂体機能障害</u> 、 <u>神経障害</u> 、 <u>腎障害 (腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)</u> 、 <u>副腎障害</u> 、 <u>脳炎</u> 、 <u>重度の皮膚障害</u> 、 <u>静脈血栓塞栓症</u> 、 <u>infusion reaction</u> 、 <u>重篤な血液障害</u> 、 <u>血球貪食症候群</u> 、 <u>結核</u> 、 <u>過度の免疫反応</u> 、 <u>胚胎児毒性</u> 、 <u>心臓障害 (心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)</u> 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	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、重度の下痢、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)、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病 (ITP) 、 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) 、 溶血性貧血等) 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。

	こと。		
22 ページ	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 ・ <u>結核の感染又は既往を有する患者</u> ・ ECOG Performance Status 3-4 ^(注2) の患者 	22 ページ	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 ・ ECOG Performance Status 3-4 ^(注2) の患者
23 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>(①～③ 略)</p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害</u>があらわれることがあるので、本剤の投与 	23 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>(①～③ 略)</p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期

	<p>開始前及び投与期間中は定期的に<u>内分泌機能検査</u> (TSH、遊離 T3、遊離 T4、<u>ACTH</u>、<u>血中コルチゾール</u>等の測定) を実施すること。</p> <p>(略)</p> <p>(⑤ 略)</p>		<p>的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定) を実施すること。</p> <p>(略)</p> <p>(⑤ 略)</p>
--	---	--	--

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)
3 ページ	<p>オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg 及び同点滴静注 240mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「<u>本剤</u>」<u>という。</u>) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。</p>	3 ページ	<p>オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg 及び同点滴静注 240mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。</p>
4 ページ	<p>国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験) (略)</p> <p>主要評価項目である全生存期間 (以下、「OS」<u>という。</u>) (中央値 [95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で 7.49 [5.49~9.10] カ月、対照群で 5.06 [4.04~6.05] カ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示</p>	4 ページ	<p>国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験) (略)</p> <p>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]) の中間解析結果は、本剤群で 7.49 [5.49~9.10] カ月、対照群で 5.06 [4.04~6.05] カ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した</p>

	<p>した (ハザード比 0.70 [97.73%信頼区間:0.51~0.96]、p=0.0101 [層別 log-rank 検定])。</p> <p>(図 略)</p> <p>図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-11/CA209141 試験)</p>		<p>(ハザード比 0.70[97.73%信頼区間:0.51~0.96]、p=0.0101 [層別 log-rank 検定])。</p> <p>(図 略)</p> <p>図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線</p>
5 ページ	<p>国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験) 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 (以下、「PD-L1 発現率」という。) に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。</p>	5 ページ	<p>国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験) 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 (以下、「PD-L1 発現率」) に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。</p>
6 ページ	<p>表 1 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-11/CA209141 試験) (安全性解析対象集団)</p>	6 ページ	<p>表 1 発現率が 5%以上の副作用 (安全性解析対象集団)</p>
9 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p>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、1 型糖尿病、肝不全、肝機能障害、<u>肝炎</u>、<u>硬化性胆管炎</u>、<u>甲状腺機能障害</u>、<u>下垂体機能障害</u>、<u>神経障害</u>、<u>腎障害 (腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)</u>、<u>副腎障害</u>、<u>脳炎</u>、<u>重度の皮膚障害</u>、<u>静脈血栓塞栓症</u>、<u>infusion reaction</u>、<u>重篤な血液障害</u>、<u>血球貪食症候群</u>、<u>結核</u>、<u>過度の免疫反応</u>、<u>胚胎児毒性</u>、</p>	9 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p>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、1 型糖尿病、肝機能障害、<u>甲状腺機能障害</u>、<u>神経障害</u>、<u>腎障害 (腎不全・尿細管間質性腎炎を含む)</u>、<u>副腎障害</u>、<u>脳炎</u>、<u>重度の皮膚障害</u>、<u>静脈血栓塞栓症</u>、<u>infusion reaction</u>、<u>免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)</u>、<u>過度の免疫反応</u>、<u>胚胎児毒性</u>、<u>心臓障害 (心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)</u>、<u>溶血性</u></p>

	心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）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。		貧血等）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	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 ・ 結核の感染又は既往を有する患者 ・ ECOG Performance Status 3-4^(注1)の患者 	10 ページ	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 ・ ECOG Performance Status 3-4^(注1)の患者
11 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項	11 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項

	<p>(①～③ 略)</p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に<u>内分泌機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等</u>の測定) を実施すること。 <p>(略)</p> <p>(⑤ 略)</p>		<p>(①～③ 略)</p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に<u>甲状腺機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定)</u> を実施すること。 <p>(略)</p> <p>(⑤ 略)</p>
--	---	--	--

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)
3 ページ	<p>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、「<u>本剤</u>」<u>という。</u>) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現 Bristol-Myers Squibb (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。</p>	3 ページ	<p>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、「<u>本剤</u>」) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現 Bristol-Myers Squibb (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。</p>
4 ページ	①国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験)	4 ページ	①国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験)

	<p>(略)</p> <p>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 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]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ）。</p> <p>(図 略)</p> <p>図 1 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-03/CA209025 試験)</p>		<p>(略)</p> <p>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]、p=0.0018 [層別 log-rank 検定]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ）。</p> <p>(図 略)</p> <p>図 1 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線</p>
5 ページ	<p>図 2 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-03/CA209025 試験)</p>	5 ページ	<p>図 2 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線</p>
6 ページ	<p>②国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験)</p> <p>化学療法未治療^{*1}の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 1,096 例(日本人患者 72 例を含む。イピリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (以下、「本剤＋イピリムマブ」という。)*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</p>	6 ページ	<p>②国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験)</p> <p>化学療法未治療^{*1}の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 1,096 例(日本人患者 72 例を含む。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</p>

<p>Metastatic RCC Database Consortium (以下、「IMDC」という。) 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)。</p> <p>*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。</p> <p>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」という。) 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</p> <p>(略)</p> <p>図 3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-16/CA209214 試験)</p>		<p>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)。</p> <p>*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。</p> <p>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</p> <p>(略)</p> <p>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</p>
--	--	--

	解析対象集団：Intermediate 及び Poor リスク患者		
7 ページ	図 4 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-16/CA209214 試験) 解析対象集団：Favorable リスク患者	7 ページ	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	表 1 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-03/CA209025 試験)	8 ページ	表 1 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用
9 ページ	表 2 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-16/CA209214 試験)	9 ページ	表 2 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用
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、重度の下痢、1 型糖尿病、 <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（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、<u>重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、過度の免疫反応、</u>胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）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</u>	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、重度の下痢、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）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、 <u>免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、過度の免疫反応、</u> 胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等） <u>、溶血性貧血等</u> ）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。

	こと。		
15 ページ	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 ・ 結核の感染又は既往を有する患者 ・ Karnofsky Performance Status 70%未満^(注2)の患者 	15 ページ	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 ・ Karnofsky Performance Status 70%未満^(注2)の患者
16 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>(①～② 略)</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障 	16 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>(①～② 略)</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺機能障害があらわれることがあるの

	<p>害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に<u>内分泌機能検査</u>（TSH、遊離 T3、遊離 T4、<u>ACTH、血中コルチゾール</u>等の測定）を実施すること。</p> <p>(略)</p> <p>(④ 略)</p>		<p>で、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4等の測定）を実施すること。</p> <p>(略)</p> <p>(④ 略)</p>
--	--	--	---

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)
3 ページ	<p>オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg 及び同点滴静注 240mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「<u>本剤</u>」<u>という。</u>）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。</p>	3 ページ	<p>オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg 及び同点滴静注 240mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。</p>
4 ページ	<p>自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（以下、「<u>ブレンツキシマブ</u>」<u>という。</u>）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）17 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である</p>	4 ページ	<p>自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（以下、「ブレンツキシマブ」）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）17 例を対象に、本剤 3mg/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</p>

	<p>奏効率（改訂 IWG criteria (2007) に基づく中央判定による complete remission（以下、「CR」という。）又は partial remission（以下、「PR」という。）の割合）は 75.0%（95%信頼区間：47.6～92.7%）であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0%であった。</p> <p>（略）</p> <p>表 1 発現率が 5%以上の副作用（ON0-4538-15 試験）（安全性解析対象集団）</p>		<p>（改訂 IWG criteria (2007) に基づく中央判定による complete remission（以下、「CR」）又は partial remission（以下、「PR」）の割合）は 75.0%（95%信頼区間：47.6～92.7%）であった。なお、事前に設定した閾値は 20.0%であった。</p> <p>（略）</p> <p>表 1 発現率が 5%以上の副作用</p>
6 ページ	表 2 発現率が 5%以上の副作用（CA209205 試験）（All Treated Subjects）	6 ページ	表 2 発現率が 5%以上の副作用（All Treated Subjects）
9 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p>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、1 型糖尿病、<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（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、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）</u>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</p>	9 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p>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、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）、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病（ITP）、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）、溶血性貧血等）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</p>

	と)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。		ること。
10 ページ	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 ・ 結核の感染又は既往を有する患者 ・ ECOG Performance Status 3-4 ^(注1) の患者 	10 ページ	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 ・ ECOG Performance Status 3-4 ^(注1) の患者
11 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>(①～② 略)</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障 	11 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>(①～② 略)</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺機能障害があらわれることがあるの

	<p>害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に<u>内分泌機能検査</u>（TSH、遊離 T3、遊離 T4、<u>ACTH、血中コルチゾール等の測定</u>）を実施すること。</p> <p>(略)</p> <p>(④ 略)</p>		<p>で、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。</p> <p>(略)</p> <p>(④ 略)</p>
--	--	--	--

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)
3 ページ	<p>オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg 及び同点滴静注 240mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」という。）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。</p>	3 ページ	<p>オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg 及び同点滴静注 240mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。</p>
5 ページ	<p>表 1 発現率が 5%以上の副作用 (<u>ONO-4538-12 試験</u>)</p>	5 ページ	<p>表 1 発現率が 5%以上の副作用</p>
8 ページ	<p>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、重度の下痢、1 型糖尿病、<u>肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、</u>甲状腺機能障害、<u>下垂体機能障害、</u>神経</p>	8 ページ	<p>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、重度の下痢、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）、</p>

	<p>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、<u>重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核</u>、過度の免疫反応、<u>胚胎児毒性</u>、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）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。</p>		<p>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病（ITP）、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）、溶血性貧血等）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。</p>
9 ページ	<p>【安全性に関する事項】 (① 略) ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のあ 	9 ページ	<p>【安全性に関する事項】 (① 略) ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のあ

	<p>る患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 結核の感染又は既往を有する患者 ECOG Performance Status 3-4 ^(注1) の患者 		<p>る患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ECOG Performance Status 3-4 ^(注1) の患者
10 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (①～② 略)</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に<u>内分泌機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等)</u>の測定) を実施すること。 <p>(略)</p> <p>(④ 略)</p>	10 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (①～② 略)</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定) を実施すること。 <p>(略)</p> <p>(④ 略)</p>

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)
3 ページ	<p>オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 240mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」という。) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト</p>	3 ページ	<p>オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg 及び同点滴静注 240mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」) は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) が開発したヒト PD-1</p>

	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。		(Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。
4 ページ	表 1 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-41 試験) (安全性解析対象集団)	4 ページ	表 1 発現率が 5%以上の副作用 (安全性解析対象集団)
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、重度の下痢、1 型糖尿病、 <u>肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、</u> 甲状腺機能障害、 <u>下垂体機能障害、</u> 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、 <u>重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、</u> 過度の免疫反応、 <u>胚胎児毒性、</u> 心臓障害 (心房細動・徐脈・心室性期外収縮等) 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。	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、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、 <u>甲状腺機能障害、</u> 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、 <u>免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)、</u> 過度の免疫反応、 <u>胚胎児毒性、</u> 心臓障害 (心房細動・徐脈・心室性期外収縮等)、 <u>溶血性貧血等</u>) 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	【安全性に関する事項】 (① 略) ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治	8 ページ	【安全性に関する事項】 (① 略) ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治

	<p>療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 ・ <u>結核の感染又は既往を有する患者</u> ・ ECOG Performance Status 3-4 ^(注1) の患者 		<p>療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 ・ ECOG Performance Status 3-4 ^(注1) の患者
9 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (①～② 略)</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害</u>があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に<u>内分泌機能検査（TSH、遊離 T 3、遊離 T 4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）</u>を実施すること。 <p>(略)</p> <p>(④ 略)</p>	9 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (①～② 略)</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に<u>甲状腺機能検査（TSH、遊離 T 3、遊離 T 4 等の測定）</u>を実施すること。 <p>(略)</p> <p>(④ 略)</p>