

医薬審発 1124 第 4 号
令和 5 年 11 月 24 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（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、胃癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、食道癌及び尿路上皮癌）の簡略版への切替えについて

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ことを目的に「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）製剤について、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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、その使用にあたっては、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、頭頸部癌、腎細胞癌、胃癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、食道癌及び尿路上皮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、食道癌、原発不明癌及び尿路上皮癌）の一部改正について」（令和 5 年 3 月 27 日付け薬生薬審発 0327 第 8 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、「最適使用推進ガイドライン」として示してきたところです。

今般、ニボルマブ（遺伝子組換え）に係る一部の効能又は効果について、再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当

しないと判断されたこと等から、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の非小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、胃癌、高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、食道癌及び尿路上皮癌に係る最適使用推進ガイドラインについて、別紙のとおり改正し、一部の説明を省略したガイドライン（簡略版ガイドライン）に切り替えましたので、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。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。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。

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）

（傍線部は改正部分）

新	旧
<p>1. はじめに</p> <p>本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から、<u>ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。</u></p> <p><u>※ 本効能又は効果のうち、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和5年6月）。電子化された添付文書やRMPで作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和5年11月）。</u></p> <p>（略）</p> <p>対象となる医薬品：ニボルマブ（遺伝子組換え）</p>	<p>1. はじめに</p> <p><u>医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、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）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。</u></p> <p><u>新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。</u></p> <p><u>したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。</u></p> <p>（略）</p> <p>対象となる医薬品：<u>オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ</u></p>

<p>(略)</p>	<p>点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 120 mg、オブジーボ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))</p> <p>(略)</p> <p>製造販売業者：小野薬品工業株式会社</p>
<p>(削除)</p>	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>(略)</p>
<p>(削除)</p>	<p>3. 臨床成績</p> <p>(略)</p>
<p>2. 施設について</p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p><u>本剤の電子化された添付文書において注意喚起されている副作用に対して、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></p>	<p>4. 施設について</p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p><u>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、重度の胃炎、ぶどう膜炎、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)、赤芽球癆、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。</u></p>
<p>3. 投与対象となる患者</p>	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p><u>【有効性に関する事項】</u></p>

①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。

- ・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下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

③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。

- ・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

①本剤の単独投与は下記の患者において有効性が検証されている。

- ・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
- ・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

なお、非扁平上皮癌でEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子陽性患者においては、原則としてEGFRチロキシンキナーゼ阻害剤又はALKチロキシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者。

②本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。

- ・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
- ・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
- ・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^{*1}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

・ ベバシズマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法（カルボプラチン及びパクリタキセル）との併用投与：化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び ROS1 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者

・ プラチナ製剤を含む化学療法（扁平上皮癌：シスプラチン（又はカルボプラチン）及びゲムシタビン、カルボプラチン及びパクリタキセル、非扁平上皮癌：シスプラチン（又はカルボプラチン）及びペメトレキセド、カルボプラチン及びパクリタキセル）との併用投与：臨床病期 I B（腫瘍径が 4 cm 以上）、II 又は III A の非小細胞肺癌（ただし、EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は除く）の術前患者^{*2}

*1：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。

*2：臨床病期は American Joint Committee on Cancer（AJCC）/Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第7版）に基づく。

③ 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。

- ・ 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。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、本剤の投与にあたっては、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）}

⑤化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者において、ベバシズマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法（カルボプラチン及びパクリタキセル）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、本剤とベバシズマブ及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用投与を考慮することができる。

⑥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歳以上の扁平上皮癌、

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、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、本剤の単剤投与を考慮できる。

⑦ 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剤投与は海外第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判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非扁平上皮癌患者においては、原則、ドセタキセル等の本剤以外の抗悪性腫瘍剤の投与を優先する。^(注3)

・ ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」）により PD-L1 発現率を確認した非扁平上皮癌の患者であつて、本剤の診断薬（販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」）による再検査が困難な場合には、以下の文献等を参考に本剤の投与の可否を検討できる。

文献等)

	<p>• <u>Marianne J. Ratcliffe et al. Clin Cancer Res. 2017; 23: 3585-91</u></p> <p>• <u>Ming S. Tsao et al. : J Thorac. Oncol. 2018; 13: 1302-11</u></p> <p>【安全性に関する事項】</p> <p>① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <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 ・ 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
(削除)	6. 投与に際して留意すべき事項 (略)
(削除)	(注3) 別紙 (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）

（傍線部は改正部分）

新	旧
<p>1. はじめに</p> <p>本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から、<u>ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。</u></p> <p>※ <u>本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 5 年 6 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和 5 年 11 月）。</u></p> <p>（略）</p> <p>対象となる医薬品：ニボルマブ（遺伝子組換え）</p>	<p>1. はじめに</p> <p><u>医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、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）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。</u></p> <p><u>新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。</u></p> <p><u>したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。</u></p> <p>（略）</p> <p>対象となる医薬品：<u>オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注</u></p>

<p>(略)</p>	<p>120 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))</p> <p>(略)</p> <p>製造販売業者：小野薬品工業株式会社</p>
<p>(削除)</p>	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>(略)</p>
<p>(削除)</p>	<p>3. 臨床成績</p> <p>(略)</p>
<p>2. 施設について</p> <p>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。</p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p>本剤の電子化された添付文書において注意喚起されている副作用に対して、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>4. 施設について</p> <p><u>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。</u>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。</p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p><u>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、重度の胃炎、ぶどう膜炎、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）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔等）</u>に対して、当該施設又は近隣医療機関の専</p>

	<p>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>3. 投与対象となる患者</p> <p>① 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者 ・ 術後補助療法 ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者 <p>② 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <p>③ 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>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>① <u>プラチナ製剤を含む化学療法歴のある患者において本剤の有効性が示されている。</u></p> <p>② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者 ・ 術後補助療法 ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者 <p>③ <u>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、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。</u></p> <p style="text-align: center;"><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></p> <p>【安全性に関する事項】</p> <p>① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

	<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 ・ 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
(削除)	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (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）

（傍線部は改正部分）

新	旧
<p>1. はじめに</p> <p>本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から、<u>ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。</u></p> <p>※ <u>本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和5年6月）。電子化された添付文書やRMPで作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和5年11月）。</u></p> <p>（略）</p> <p>対象となる医薬品：ニボルマブ（遺伝子組換え）</p>	<p>1. はじめに</p> <p><u>医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、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）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。</u></p> <p><u>新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。</u></p> <p><u>したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。</u></p> <p>（略）</p> <p>対象となる医薬品：<u>オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注</u></p>

<p>(略)</p>	<p>120 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))</p> <p>(略)</p> <p>製造販売業者：小野薬品工業株式会社</p> <p>(参考)</p> <p>腎細胞癌に関するカボメテイクス錠 20 mg (一般名：カボザンチニブリンゴ酸塩) 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癌 用法及び用量：ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>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癌 用法及び用量：ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として 1 回 1 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。</p>
<p>(削除)</p>	<p>2. 本剤の特徴、作用機序 (略)</p>
<p>(削除)</p>	<p>3. 臨床成績 (略)</p>
<p>2. 施設について 本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与によ</p>	<p>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</p>

<p>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。</p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p><u>本剤の電子化された添付文書において注意喚起されている副作用</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。</p>	<p><u>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。</u></p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p><u>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、重度の胃炎、ぶどう膜炎、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）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔等）</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。</p>
<p>3. <u>投与対象となる患者</u></p> <p>① <u>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</u></p>	<p>5. <u>投与対象となる患者</u></p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>① <u>下記の患者において本剤の有効性が検証されている。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニ</u>

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に対する本剤単独投与
- ・術後補助療法

②下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

③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。

- ・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1)の患者

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）

・化学療法未治療の IMDC リスク分類が Intermediate 又は Poor リスク^(注1)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）

・化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（カボザンチニブとの併用投与）

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に対する本剤単独投与
- ・術後補助療法

【安全性に関する事項】

①下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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。

- ・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

	<p>自己免疫疾患の既往歴のある患者</p> <ul style="list-style-type: none">・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
(削除)	6. 投与に際して留意すべき事項 (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）

（傍線部は改正部分）

新	旧
<p>1. はじめに</p> <p>本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から、<u>ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。</u></p> <p>※ <u>本効能又は効果のうち、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 5 年 6 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和 5 年 11 月）。</u></p> <p>（略）</p> <p>対象となる医薬品：ニボルマブ（遺伝子組換え）</p>	<p>1. はじめに</p> <p><u>医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、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）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。</u></p> <p><u>新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。</u></p> <p><u>したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。</u></p> <p>（略）</p> <p>対象となる医薬品：<u>オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注</u></p>

<p>(略)</p>	<p>120 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))</p> <p>(略)</p> <p>製造販売業者：小野薬品工業株式会社</p>
<p>(削除)</p>	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>(略)</p>
<p>(削除)</p>	<p>3. 臨床成績</p> <p>(略)</p>
<p>2. 施設について</p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p><u>本剤の電子化された添付文書において注意喚起されている副作用</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。</p>	<p>4. 施設について</p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p><u>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、重度の胃炎、ぶどう膜炎、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）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔等）</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。</p>
<p>3. 投与対象となる患者</p> <p>① 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</p>	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p><u>【有効性に関する事項】</u></p> <p>① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。</p>

いては、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- ・一次治療及び二次治療を受けていない患者に対する本剤の単独投与
- ・HER2 陽性の患者に対する化学療法との併用投与
- ・術後補助療法としての投与

②下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

③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。

- ・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

・2つ以上の化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発胃癌患者（本剤単独投与）

・化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌患者（化学療法*との併用投与）

*：(i) オキサリプラチン及びカペシタビン、(ii) オキサリプラチン、ホリナートカルシウム及びフルオロウラシル、又は(iii) オキサリプラチン及びテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37 試験）において、対照薬（化学療法又はプラセボ＋化学療法）と比較して、本剤＋化学療法の有効性が示されている。ただし、本剤の上乗せにより有害事象の発現率が高くなる傾向が認められ（p11～15 参照）、また、PD-L1 発現状況（CPS）により本剤の上乗せ効果が異なる傾向が示唆されている（p7～8 参照）。原則として、これらを踏まえ、PD-L1 発現率*が5%未満（CPS5 未満）であることが確認された患者においては、化学療法単独による治療についても考慮する。

*：本剤の診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDX「ダコ」が承認されている。

③下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- ・一次治療及び二次治療を受けていない患者に対する本剤の単独投与
- ・HER2 陽性の患者に対する化学療法との併用投与

	<ul style="list-style-type: none"> ・①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 ・術後補助療法としての投与 <p>【安全性に関する事項】</p> <p>① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <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 ・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
(削除)	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (略)</p>

高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌の
最適使用推進ガイドラインの改訂箇所 (新旧対照表)

(傍線部は改正部分)

新	旧
<p>1. はじめに</p> <p>本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から、<u>ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。</u></p> <p><u>※ 本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 5 年 6 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和 5 年 11 月）。</u></p> <p>（略）</p> <p>対象となる医薬品：ニボルマブ（遺伝子組換え）</p>	<p>1. はじめに</p> <p><u>医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、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）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。</u></p> <p><u>新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。</u></p> <p><u>したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。</u></p> <p>（略）</p> <p>対象となる医薬品：<u>オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ</u></p>

<p>(略)</p>	<p><u>点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 120 mg、オブジーボ点滴静注 240 mg (一般名：ニボルマブ (遺伝子組換え))</u></p> <p>(略)</p> <p><u>製造販売業者：小野薬品工業株式会社</u></p> <p><u>(参考)</u></p> <p><u>MSI-High を有する結腸・直腸癌に関するヤーボイ点滴静注液 50 mg (一般名：イピリムマブ (遺伝子組換え)) の効能又は効果、用法及び用量</u></p> <p><u>効能又は効果：がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌</u></p> <p><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。</u></p>
<p>(削除)</p>	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>(略)</p>
<p>(削除)</p>	<p>3. 臨床成績</p> <p>(略)</p>
<p><u>2. 施設について</u></p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p><u>本剤の電子化された添付文書において注意喚起されている副作用に対して、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</u></p>	<p><u>4. 施設について</u></p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p><u>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、</u></p>

<p>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>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、重度の胃炎、ぶどう膜炎、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）、赤芽球癆、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。</p>
<p>3. 投与対象となる患者</p> <p>① 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者 ・術後補助療法 <p>② 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <p>③ 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 	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>① 下記の患者において本剤単独投与及び本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与の有効性が示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌患者 <p>なお、MSI-Highを有することについては、ニボルマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断（販売名：MSI 検査キット（FALCO）、FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル、Guardant360 CDx がん遺伝子パネル又は Idylla MSI Test 「ニチレイバイオ」）を用いて確認すること。</p> <p>② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患

<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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>者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・術後補助療法 ・<u>イピリムマブ（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者</u> <p>【安全性に関する事項】</p> <p>① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <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 ・結核の感染又は既往を有する患者 ・ECOG Performance Status 3-4^(注2)の患者
<p>(削除)</p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (略)</p>

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）

（傍線部は改正部分）

新	旧
<p>1. はじめに</p> <p>本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から、<u>ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。</u></p> <p>※ <u>本効能又は効果のうち、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和5年6月）。電子化された添付文書やRMPで作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和5年11月）。</u></p> <p>（略）</p> <p>対象となる医薬品：ニボルマブ（遺伝子組換え）</p>	<p>1. はじめに</p> <p><u>医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、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）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。</u></p> <p><u>新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。</u></p> <p><u>したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。</u></p> <p>（略）</p> <p>対象となる医薬品：<u>オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注</u></p>

<p>(略)</p>	<p>120 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))</p> <p>(略)</p> <p>製造販売業者：小野薬品工業株式会社</p>
<p>(削除)</p>	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>(略)</p>
<p>(削除)</p>	<p>3. 臨床成績</p> <p>(略)</p>
<p>2. 施設について</p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p><u>本剤の電子化された添付文書において注意喚起されている副作用</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。</p>	<p>4. 施設について</p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p><u>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、重度の胃炎、ぶどう膜炎、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）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔等）</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。</p>
<p>3. 投与対象となる患者</p> <p>① 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</p>	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p><u>【有効性に関する事項】</u></p> <p>① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。</p>

いては、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- ・一次治療を受けていない根治切除不能な進行又は再発の患者に対する本剤単独投与
- ・術前補助療法としての投与
- ・術前補助療法により pCR が認められた患者に対する術後補助療法としての投与
- ・術後補助療法としての他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

②下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

③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。

- ・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

- ・フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用化学療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行又は再発の食道癌患者（本剤単独投与）
- ・術前化学放射線療法により pCR が認められなかった食道癌の術後患者（本剤単独投与）
- ・化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者（NIVO/IPI 投与又はNIVO/Chemo 投与）

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648 試験）において、対照とされた化学療法（Chemo）単独と比較して、NIVO/IPI 投与又は NIVO/Chemo 投与の有効性が示されている。ただし、NIVO/IPI 投与又は NIVO/Chemo 投与のいずれにおいても、化学療法単独と比較して重篤な有害事象の発現率が高くなる傾向が認められ（p11 参照）、また PD-L1 発現状況（TPS）により、有効性が異なる傾向が示唆されていること（p6～8 参照）から、PD-L1 発現率*も確認した上で本剤投与の可否を判断することが望ましい。PD-L1 発現率が 1%未満（TPS<1%）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。

*本剤の診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDX「ダコ」が承認されている。

③下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- ・一次治療を受けていない根治切除不能な進行又は再発の患者に対する本剤単独投与
- ・術前補助療法としての投与

	<ul style="list-style-type: none"> ・術前補助療法により pCR が認められた患者に対する術後補助療法としての投与 ・術後補助療法としての他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 <p>【安全性に関する事項】</p> <p>① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <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 ・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
(削除)	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (略)</p>

尿路上皮癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
<p>1. はじめに</p> <p>本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から、<u>ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。</u></p> <p><u>作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。</u></p> <p>※ <u>本効能又は効果において、本剤の他効能（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌）に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和5年6月）。電子化された添付文書やRMPで作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和5年11月）。</u></p>	<p>1. はじめに</p> <p><u>医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、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）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。</u></p> <p><u>新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用する事が重要である。</u></p> <p><u>したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。</u></p>

<p>(略)</p> <p>対象となる医薬品：ニボルマブ（遺伝子組換え）</p> <p>(略)</p>	<p>(略)</p> <p>対象となる医薬品：<u>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：ニボルマブ（遺伝子組換え））</u></p> <p>(略)</p> <p><u>製造販売業者：小野薬品工業株式会社</u></p>
<p>(削除)</p>	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>(略)</p>
<p>(削除)</p>	<p>3. 臨床成績</p> <p>(略)</p>
<p><u>2. 施設について</u></p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p><u>本剤の電子化された添付文書において注意喚起されている副作用に対して、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></p>	<p><u>4. 施設について</u></p> <p>(略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p><u>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、重度の胃炎、ぶどう膜炎、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）、赤芽球癆、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。</u></p>

3. 投与対象となる患者

① 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。

- ・他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- ・術前補助療法としての投与
- ・根治切除不能な患者に対する投与

② 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

③ 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。

- ・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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者において、本剤の有効性が検証されている（臨床試験において対象とされた患者の詳細は p4 参照）。ただし、原発部位により本剤の有効性が異なる傾向が示唆されている（p5～6 参照）ことから、腎盂・尿管癌患者においては、術前補助療法歴を踏まえ、本剤以外の治療選択肢も考慮する。また、CDDP を含む術前補助療法歴のない患者における既存治療と比較した本剤の有効性は不明であることから、CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先する。

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。

- ・他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- ・術前補助療法としての投与
- ・根治切除不能な患者に対する投与

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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。

- ・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

	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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
(削除)	6. 投与に際して留意すべき事項 (略)

別記

公益社団法人日本医師会
日本医学会
一般社団法人日本癌治療学会
公益社団法人日本臨床腫瘍学会
一般社団法人日本臨床内科医会
特定非営利活動法人日本肺癌学会
一般社団法人日本呼吸器学会
公益社団法人日本皮膚科学会
一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会
公益社団法人日本口腔外科学会
公益社団法人日本歯科医師会
一般社団法人日本泌尿器科学会
一般社団法人日本血液学会
一般社団法人日本小児血液・がん学会
一般財団法人日本胃癌学会
特定非営利活動法人日本食道学会
一般社団法人日本内科学会
公益社団法人日本薬剤師会
一般社団法人日本病院薬剤師会
一般社団法人日本臨床腫瘍薬学会
小野薬品工業株式会社
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

別添

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

～悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）～

令和5年11月

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P8
5. 投与対象となる患者	P10
6. 投与に際して留意すべき事項	P11

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、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)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、特定非営利活動法人日本肺癌学会及び一般社団法人日本呼吸器学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：ニボルマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）

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。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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。

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除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負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。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; 4: 127-37）。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている、等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

① 国内第Ⅱ相試験（HCM-002 試験）

悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者 20 例を対象に、本剤 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目とされた中央判定による測定可能病変を有する患者（14 例）^(注1) における奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく CR 又は PR）は 35.7%（95%信頼区間：12.8～64.9%）であった。また、試験において禁止された治療が実施された後に得られた有効性データを解析から除外した場合の全体集団における中央判定による奏効率は、20.0%（95%信頼区間：5.7～43.7%）であった。

^(注1) 悪性腹膜中皮腫患者及び悪性心膜中皮腫患者がそれぞれ 19 例及び 1 例組み入れられ、主要評価項目の解析対象とされた患者は、それぞれ 13 例及び 1 例であった。データカットオフ日後に改訂された統計解析計画書に基づき、試験において禁止された治療後に得られた有効性データが採用され、部分奏効（PR）と判定された患者 1 例が含まれる。

【安全性】

①国内第Ⅱ相試験（HCM-002 試験）

有害事象は 19/20 例（95.0%）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 16/20 例（80.0%）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 1 発現率が 5%以上の副作用（HCM-002 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.25.0)	例数 (%)				
	20例				
	全Grade		Grade 3-4	Grade 5	
全副作用	16	(80.0)	2	(10.0)	0
心臓障害					
心室性期外収縮	1	(5.0)	0		0
内分泌障害					
副腎機能不全	1	(5.0)	1	(5.0)	0
甲状腺機能低下症	4	(20.0)	0		0
眼障害					
結膜沈着物	1	(5.0)	0		0
胃腸障害					
腹部不快感	1	(5.0)	0		0
便秘	3	(15.0)	0		0
下痢	2	(10.0)	0		0
歯周病	1	(5.0)	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態					
倦怠感	1	(5.0)	0		0
発熱	1	(5.0)	0		0
感染症および寄生虫症					
口腔カンジダ症	1	(5.0)	0		0
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)	0		0
アミラーゼ増加	1	(5.0)	0		0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)	0		0
血中コルチコトロピン減少	1	(5.0)	0		0
コルチゾール減少	1	(5.0)	0		0
好酸球数増加	1	(5.0)	0		0
代謝および栄養障害					
低リン血症	1	(5.0)	0		0
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	1	(5.0)	0		0
多発性関節炎	1	(5.0)	0		0
神経系障害					
視神経炎	1	(5.0)	0		0
味覚障害	1	(5.0)	0		0
腎および尿路障害					
腎機能障害	1	(5.0)	0		0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.25.0)	例数 (%)			
	20例			
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
胸水	1	(5.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	1	(5.0)	0	0
汗腺炎	1	(5.0)	0	0
爪の障害	1	(5.0)	0	0
そう痒症	2	(10.0)	0	0
発疹	5	(25.0)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1	(5.0)	0	0
そう痒性皮疹	1	(5.0)	0	0
皮膚障害	1	(5.0)	1	(5.0)
血管障害				
高血圧	1	(5.0)	0	0

なお、甲状腺機能障害 4 例 (20.0%)、神経障害 2 例 (10.0%)、副腎機能障害 2 例 (10.0%)、横紋筋融解症/ミオパチー 1 例 (5.0%)、肝機能障害 1 例 (5.0%)、重度の皮膚障害 1 例 (5.0%) 及び心臓障害 1 例 (5.0%) が認められた。また、間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝炎、硬化性胆管炎、下垂体機能障害、腎機能障害、脳炎・髄膜炎、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、重度の胃炎、ぶどう膜炎、赤芽球瘍、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。

【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 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度（以下、「 $C_{avg,ss}$ 」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の $C_{avg,ss}$ と類似すると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度（以下、「 $C_{max,ss}$ 」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (86.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2 週間間隔、Q4W：4 週間間隔、 C_{max} ：初回投与後の最高血清中濃度、 C_{mind28} ：初回投与後 28 日目における最低血清中濃度、 C_{avgd28} ：初回投与後 28 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

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。

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 2 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 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。
<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

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、髄膜炎、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、重度の胃炎、ぶどう膜炎、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）、赤芽球癆、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。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。
 - 悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者
- ② 下記に該当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。
 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。
 - 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2)の患者

(注2) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 本剤の投与は重度の **infusion reaction** に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に **infusion reaction** があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、**infusion reaction** を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - 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）を実施すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - 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。
 - 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。
 - ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

- ④ 本剤の臨床試験において、6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。