

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
2 ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 <u>240 mg</u> を 2 週間間隔で点滴静注する。	2 ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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 オブジーボ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 <u>100 mg</u>（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。（略） 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）	3 ページ	2. 本剤の特徴、作用機序 オブジーボ点滴静注 20 mg／100 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。（略） 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）

4 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）（N Engl J Med 2015； 373： 123-35） （略） （図 略） 図 1 OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線（無作為化された集団）	4 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）（N Engl J Med 2015； 373： 123-35） （略） （図 略） OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線（無作為化された集団）
5 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（N Engl J Med 2015； 373： 1627-39） （略） （図 略） 図 2 OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線（無作為化された集団）	5 ページ	②海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）（N Engl J Med 2015； 373： 1627-39） （略） （図 略） OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線（無作為化された集団）
6 ページ	<u>（PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性）</u> 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。 （略） （図 略）	6 ページ	<u>（参考情報）</u> 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。 （略） （図 略）

	図 3 CA209057 試験の PD-L1 発現率別での OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (左図 : PD-L1 < 1% の患者集団、右図 : PD-L1 ≥ 1% の患者集団)		CA209057 試験の PD-L1 発現率別での OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (左図 : PD-L1 < 1% の患者集団、右図 : PD-L1 ≥ 1% の患者集団)
7 ページ	【安全性】 〈扁平上皮癌〉 ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) 表 1 発現率が 5%以上の副作用 (表 略) なお、間質性肺疾患 2 例 (5.7%)、大腸炎・重度の下痢 2 例 (5.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 3 例 (8.6%)、肝機能障害 2 例 (5.7%)、甲状腺機能障害 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%) 及び infusion reaction 2 例 (5.7%) 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、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。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	【安全性】 〈扁平上皮癌〉 ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) 発現率が 5%以上の副作用 (表 略) なお、間質性肺疾患 2 例 (5.7%)、大腸炎・重度の下痢 2 例 (5.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 3 例 (8.6%)、肝機能障害は 2 例 (5.7%)、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) は 1 例 (2.9%) 及び infusion reaction は 2 例 (5.7%) 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。
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

9 ページ	2015; 373: 123-35) <u>表 2</u> 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。<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) を含む集計結果を示す。</u> 〈非扁平上皮癌〉 ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) <u>表 3</u> 発現率が 5%以上の副作用 (表 略) 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 (ONO-4538-06 試験) 発現率が 5%以上の副作用 (表 略) 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%)、
-------	--	---

10 ページ	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%) 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、1 型糖尿病、腓炎、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 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</u> ②海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) (N Engl J Med 2015; 373: 1627-39) <u>表 4</u> 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、腓炎、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、腓炎、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、腓炎、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。</u>		力症、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。																					
11 ページ	【用法・用量】 <u>本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。</u> 表 5 本剤の薬物動態パラメータ <table><tr><th>用法・用量</th><th>$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)</th><th>C_{mind14} ($\mu\text{g/mL}$)</th><th>C_{avgd14} ($\mu\text{g/mL}$)</th><th>$C_{\max, \text{ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)</th><th>$C_{\min, \text{ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)</th><th>$C_{\text{avg, ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)</th></tr><tr><td></td><td>〓</td><td>〓</td><td>〓</td><td>〓</td><td>〓</td><td>〓</td></tr><tr><td>3mg/kg</td><td>51.6</td><td>16.6</td><td>24.3</td><td>113</td><td>62.1</td><td>77.6</td></tr></table>	用法・用量	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	C_{mind14} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avgd14} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\max, \text{ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\min, \text{ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{avg, ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)		〓	〓	〓	〓	〓	〓	3mg/kg	51.6	16.6	24.3	113	62.1	77.6		（【用法・用量】の項目追加）
用法・用量	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	C_{mind14} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avgd14} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\max, \text{ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\min, \text{ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{avg, ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)																		
	〓	〓	〓	〓	〓	〓																		
3mg/kg	51.6	16.6	24.3	113	62.1	77.6																		

	<table><tr><td>Q2W</td><td>(35. 2, 70. 8)</td><td>(10. 7, 24. 5)</td><td>(17. 1, 33. 9)</td><td>(75. 0, 171)</td><td>(27. 1, 107)</td><td>(42. 1, 127)</td></tr><tr><td>240 mg Q2W</td><td>72. 7 (51. 1, 103)</td><td>23. 5 (15. 2, 34. 6)</td><td>34. 1 (25. 1, 47. 8)</td><td>159 (102, 254)</td><td>87. 8 (41. 5, 158)</td><td>109 (62. 1, 187)</td></tr><tr><td>10mg/kg Q2W</td><td>191 (147, 219)</td><td>61. 3 (51. 2, 79. 2)</td><td>90. 8 (79. 0, 114)</td><td>398 (331, 532)</td><td>217 (184, 313)</td><td>278 (237, 386)</td></tr></table> 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_{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清中濃度	Q2W	(35. 2, 70. 8)	(10. 7, 24. 5)	(17. 1, 33. 9)	(75. 0, 171)	(27. 1, 107)	(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)		
Q2W	(35. 2, 70. 8)	(10. 7, 24. 5)	(17. 1, 33. 9)	(75. 0, 171)	(27. 1, 107)	(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	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） （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、	10 ページ	①施設について ①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 (1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） （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 <u>28</u> 年 7 月 1 日時点: <u>2540</u> 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)		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 27 年 7 月 1 日時点: 1284 施設)
14 ページ	【有効性に関する事項】 (① 略)	12 ページ	【有効性に関する事項】 (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用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 - 化学療法未治療の患者 - 術後補助療法 - 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者 (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。― - 術後補助化学療法。― - 他の抗悪性腫瘍剤との併用。― (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)
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

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

	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）。	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 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）。
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験の成績を示す。	4 ページ	3. 臨床成績 根治切除不能な悪性黒色腫の承認時に評価を行っ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⁾ v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ 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	4 ページ	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 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

5 ページ	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]、<u>2014年6月24日データカットオフ</u>)。 <u>*: 推定不能(以下、同様)</u> (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) <u>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</u>、本剤群で31.7%(95%信頼区間:23.5～40.8%、<u>2014年</u>	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) <u>は、本剤が投与された最初の120例が解析対象集団とされ</u>、本剤群で31.7%(95%信頼区間:23.5～40.8%)であった。なお、事前に奏効率の関
--------------	---	--

6 ページ	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 OS (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]、<u>2014 年 11 月 12 日データカットオフ</u>)。 ⑤国内第Ⅱ相試験 (ONO-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。 * : <u>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</u>	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 OS (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 (ONO-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。
--------------	---	---

	<u>で点滴静注した。併用投与時には、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。</u> 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) <u>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。</u>		(図 2 略)
7 ページ	<u>(PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性)</u> (略) 図 3 CA209067 試験の PD-L1 発現率別での OS の Kaplan-Meier 曲線	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	<u>⑦国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238 試験)</u> <u>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</u>		(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 日データカットオフ)。 * : 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 10 ページ	【安全性】 ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験) (略) (表 1 略) 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%)、重度の皮膚障害 1 例 (2.9%) 及びぶどう膜炎 1 例 (2.9%) が認められた。また、下垂体機能障害、infusion reaction、1 型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋	6 ページ 7 ページ 8 ページ	【安全性】 ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験) (略) (表 1 略) 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%)、重度の皮膚障害 1 例 (2.9%) 及びぶどう膜炎 1 例 (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、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋

11 ページ	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（ONO-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%）、下垂体機能障害 1 例（4.2%）及び甲状腺機能障害 7 例（29.2%）<u>が</u>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（ONO-4538-08 試験） 有害事象は 22/24 例（91.7%）に認められ、<u>治験薬</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%）、下垂体機能障害 1 例（4.2%）及び甲状腺機能障害 7 例（29.2%）<u>で</u>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
---------------	--	---

12 ページ	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%）<u>が</u>認められた。また、副腎障害、腓炎、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%）、	9 ページ 10 ページ	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%）<u>で</u>認められた。また、副腎障害、腓炎、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%）、膝炎 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。		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%）、膝炎 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。
14 ページ	⑤国内第Ⅱ相試験（ONO-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） 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	11 ページ	⑤国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験） 有害事象は全例（100%）に認められ、<u>治験薬</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） 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

15 ページ	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%) 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） 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	12 ページ	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。 <u>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。</u>		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。
16 ページ	⑦国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238 試		(⑦の追加)

17 ページ	験) <u>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。</u> <u>(表 7 略)</u> <u>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%)、重度の皮膚障害 5 例 (1.1%)、1 型糖尿病 1 例 (0.2%)、膵炎 3 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。</u>		
18 ページ	<u>【用法・用量】</u>		(【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 本剤の薬物動態パラメータ

	<table><tr><th>用法・用量</th><th>$\frac{C_{\max}}{(\mu\text{g/mL})}$</th><th>$\frac{C_{\min 14}}{(\mu\text{g/mL})}$</th><th>$\frac{C_{\text{avgd}14}}{(\mu\text{g/mL})}$</th><th>$\frac{C_{\max, \text{ss}}}{(\mu\text{g/mL})}$</th><th>$\frac{C_{\min, \text{ss}}}{(\mu\text{g/mL})}$</th><th>$\frac{C_{\text{avg, ss}}}{(\mu\text{g/mL})}$</th></tr><tr><td></td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>3mg/kg Q2W</td><td>$\frac{51.6}{(35.2, 70.8)}$</td><td>$\frac{16.6}{(10.7, 24.5)}$</td><td>$\frac{24.3}{(17.1, 33.9)}$</td><td>$\frac{113}{(75.0, 171)}$</td><td>$\frac{62.1}{(27.1, 107)}$</td><td>$\frac{77.6}{(42.1, 127)}$</td></tr><tr><td>240 mg Q2W</td><td>$\frac{72.7}{(51.1, 103)}$</td><td>$\frac{23.5}{(15.2, 34.6)}$</td><td>$\frac{34.1}{(25.1, 47.8)}$</td><td>$\frac{159}{(102, 254)}$</td><td>$\frac{87.8}{(41.5, 158)}$</td><td>$\frac{109}{(62.1, 187)}$</td></tr><tr><td>10mg/kg Q2W</td><td>$\frac{191}{(147, 219)}$</td><td>$\frac{61.3}{(51.2, 79.2)}$</td><td>$\frac{90.8}{(79.0, 114)}$</td><td>$\frac{398}{(331, 532)}$</td><td>$\frac{217}{(184, 313)}$</td><td>$\frac{278}{(237, 386)}$</td></tr></table> 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、$C_{\min 14}$：初回投与後 14 日目における最低血清中濃度、$C_{\text{avgd}14}$：初回投与後 14 日目までの平均血清中濃度 $C_{\max, \text{ss}}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{\min, \text{ss}}$：定常状態における最低血清中濃度、$C_{\text{avg, ss}}$：定常状態における平均血清中濃度	用法・用量	$\frac{C_{\max}}{(\mu\text{g/mL})}$	$\frac{C_{\min 14}}{(\mu\text{g/mL})}$	$\frac{C_{\text{avgd}14}}{(\mu\text{g/mL})}$	$\frac{C_{\max, \text{ss}}}{(\mu\text{g/mL})}$	$\frac{C_{\min, \text{ss}}}{(\mu\text{g/mL})}$	$\frac{C_{\text{avg, ss}}}{(\mu\text{g/mL})}$		2	2	2	2	2	2	3mg/kg Q2W	$\frac{51.6}{(35.2, 70.8)}$	$\frac{16.6}{(10.7, 24.5)}$	$\frac{24.3}{(17.1, 33.9)}$	$\frac{113}{(75.0, 171)}$	$\frac{62.1}{(27.1, 107)}$	$\frac{77.6}{(42.1, 127)}$	240 mg Q2W	$\frac{72.7}{(51.1, 103)}$	$\frac{23.5}{(15.2, 34.6)}$	$\frac{34.1}{(25.1, 47.8)}$	$\frac{159}{(102, 254)}$	$\frac{87.8}{(41.5, 158)}$	$\frac{109}{(62.1, 187)}$	10mg/kg Q2W	$\frac{191}{(147, 219)}$	$\frac{61.3}{(51.2, 79.2)}$	$\frac{90.8}{(79.0, 114)}$	$\frac{398}{(331, 532)}$	$\frac{217}{(184, 313)}$	$\frac{278}{(237, 386)}$		
用法・用量	$\frac{C_{\max}}{(\mu\text{g/mL})}$	$\frac{C_{\min 14}}{(\mu\text{g/mL})}$	$\frac{C_{\text{avgd}14}}{(\mu\text{g/mL})}$	$\frac{C_{\max, \text{ss}}}{(\mu\text{g/mL})}$	$\frac{C_{\min, \text{ss}}}{(\mu\text{g/mL})}$	$\frac{C_{\text{avg, ss}}}{(\mu\text{g/mL})}$																																
	2	2	2	2	2	2																																
3mg/kg Q2W	$\frac{51.6}{(35.2, 70.8)}$	$\frac{16.6}{(10.7, 24.5)}$	$\frac{24.3}{(17.1, 33.9)}$	$\frac{113}{(75.0, 171)}$	$\frac{62.1}{(27.1, 107)}$	$\frac{77.6}{(42.1, 127)}$																																
240 mg Q2W	$\frac{72.7}{(51.1, 103)}$	$\frac{23.5}{(15.2, 34.6)}$	$\frac{34.1}{(25.1, 47.8)}$	$\frac{159}{(102, 254)}$	$\frac{87.8}{(41.5, 158)}$	$\frac{109}{(62.1, 187)}$																																
10mg/kg Q2W	$\frac{191}{(147, 219)}$	$\frac{61.3}{(51.2, 79.2)}$	$\frac{90.8}{(79.0, 114)}$	$\frac{398}{(331, 532)}$	$\frac{217}{(184, 313)}$	$\frac{278}{(237, 386)}$																																
19 ページ	4. 施設について <u>根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する場合</u>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、<u>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</u>	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】 ① <u>下記の患者において本剤の有効性が示されている。</u> ・ <u>化学療法未治療及び既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</u> ・ <u>完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期^(注2)の悪性黒色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。 <u>^(注2) AJCC (American Joint Committee on Cancer) 病期分類 (第7版) に基づく評価</u>	17 ページ	【有効性に関する事項】 ① 化学療法歴のない患者及び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。 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。 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。 ・ 術後補助化学療法。
22 ページ	② <u>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</u>	18 ページ	③ <u>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</u>

	いる。ただし、本剤＋イピリムマブ投与と本剤単独投与を比較した探索的な検討においては、PD-L1 発現状況によりイピリムマブの上乗せ効果が異なる傾向が示唆される結果が得られている（7p 参照）。そのため、根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とイピリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1 発現率*を確認することが望ましい。PD-L1 発現率が 1%以上であることが確認された患者においては、原則、本剤単独投与を優先する。<u>なお、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第 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との間で本剤＋イピリムマブ投与の有効性に明確な差異は認められていない。</u> <u>*本剤の診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」が承認されている。</u>		いる。ただし、本剤＋イピリムマブ投与と本剤単独投与を比較した探索的な検討においては、PD-L1 発現状況によりイピリムマブの上乗せ効果が異なる傾向が示唆される結果が得られている（14p 参照）。そのため、化学療法未治療根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とイピリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1 発現率を確認することが望ましい。PD-L1 発現率が 1%以上であることが確認された患者においては、原則、本剤単独投与を優先する。
24 ページ	<u>⑤根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から 3 カ月以内、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。</u> <u>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、</u>	20 ページ	⑤本剤の臨床試験において、投与開始から 3 カ月以内、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。

	12 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。 なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は 12 カ月までとすること。		
--	---	--	--

頭頸部癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
2 ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 <u>240 mg</u> を 2 週間間隔で点滴静注する。	2 ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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 オプジーボ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 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。 （略） 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	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 100 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。 （略） 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)		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)
5 ページ	<u>(PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性)</u> (略) (図 略) ONO-4538-11/CA209141 試験の PD-L1 発現率別での OS の中間解析後 2 年フォローアップデータの Kaplan-Meier 曲線 (左図 : PD-L1 ≥ 1% の患者集団、右図 : PD-L1 < 1% の患者集団)	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) (図 略) ONO-4538-11/CA209141 試験の PD-L1 発現率別での OS の中間解析後 4 年フォローアップデータの Kaplan-Meier 曲線 (左図 : PD-L1 ≥ 1% の患者集団、右図 : PD-L1 < 1% の患者集団)
6 ページ	【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験) (略) 表 1 発現率が 5% 以上の副作用 (安全性解析対象集団) (表 略) なお、間質性肺疾患 7 例 (3.0%)、横紋筋融解症 / ミオパチー 5 例 (2.1%)、肝機能障害 5 例 (2.1%)、甲状腺機能障害 17 例 (7.2%)、神経障害 7 例 (3.0%)、	5 ページ	【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-11/CA209141 試験) (略) 表 発現率が 5% 以上の副作用 (安全性解析対象集団) (表 略) なお、間質性肺疾患 7 例 (3.0%)、横紋筋融解症 5 例 (2.1%)、肝機能障害 5 例 (2.1%)、甲状腺機能障害 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%) 及び infusion reaction 3 例 (1.3%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、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。 <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）を含む集計結果を示す。</u>		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%)、infusion reaction 3 例 (1.3%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、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。
7 ページ	【用法・用量】 <u>本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 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</u>		（【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	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	C_{mind14} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avgd14} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\max, \text{ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\min, \text{ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{avg, ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)
	〓	〓	〓	〓	〓	〓
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、 $C_{\max}$: 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、 $C_{\max, \text{ss}}$: 定常状態における最高血清中濃度、 $C_{\min, \text{ss}}$: 定常状態における最低血清中濃度、 $C_{\text{avg, ss}}$: 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
①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。

7 ページ

①施設について
①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。

	(1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 <u>30</u> 年 <u>4</u> 月 1 日時点：<u>437</u>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 <u>28</u> 年 7 月 1 日時点：<u>2540</u>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）		(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）（平成 28 年 10 月 1 日時点：<u>427</u>施設） (2)特定機能病院（平成 28 年 9 月 1 日時点：<u>84</u>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 <u>27</u> 年 7 月 1 日時点：<u>2538</u>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>27</u> 年 7 月 1 日時点：<u>1284</u>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。 ・プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者	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。 ・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 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>*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>	・術後補助化学療法。 ・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。
---	---

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： 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。 <u>化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝</u>	2 ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 <u>3mg/kg（体重）</u> を 2 週間間隔で点滴静注する。

	<u>子組換え)として、1回240 mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。</u>		
2 ページ	<u>(参考)</u> <u>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</u> <u>効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</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。</u>		(参考の追加)
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 100 mg</u> (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istol・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社)が開発したヒトPD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。 (略)	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100 mg (一般名：ニボルマブ(遺伝子組換え)、以下「本剤」という。)は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社(現ブリistol・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社)が開発したヒトPD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。 (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: 127-37）。 （略）
4 ページ	【有効性】 ①国際共同第Ⅲ相試験（ONO-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	【有効性】 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-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]、

5 ページ	p=0.0018 [層別 log-rank 検定]、<u>2015 年 6 月 18 日データカットオフ</u>。 (図 略) <u>図 1</u> OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 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 <u>OS</u> (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で 27.37 [23.62～NE] カ月、エベロリムス群で NE [NE～NE] カ月であった (ハザード比 1.50 [95%信頼区間: 0.49～4.54])。 *: 推定不能 <u>(以下、同様)</u> (図 略) <u>図 2</u> 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線	5 ページ	p=0.0018 [層別 log-rank 検定])。 (図 略) OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 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 <u>全生存期間</u> (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で 27.37 [23.62～NE*] カ月、エベロリムス群で NE* [NE*～NE*] カ月であった (ハザード比 1.50 [95%信頼区間: 0.49～4.54])。 *: 推定不能 (図 略) 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
6 ページ	<u>②国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験)</u> <u>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</u>		(②の追加)

	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）。 <u>*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。</u> <u>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</u> <u>*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</u>		
--	---	--	--

7 ページ	<u>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。</u> <u>*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。</u> <u>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。</u> <u>(図 略)</u> <u>図 3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線</u> <u>解析対象集団：Intermediate 及び Poor リスク患者</u> <u>なお、国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-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】 ①国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験） 有害事象は本剤群 397/406 例（97.8%）、エベロリムス群 386/397 例（97.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 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 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 （表 略）	6 ページ	【安全性】 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験） 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（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。 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 （表 略）
9 ページ	なお、間質性肺疾患 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%）、大腸炎・重度の下痢 10 例（2.5%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、肝機能障害は 46 例（11.3%）、肝炎 1	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 56 例（13.8%）、大腸炎・重度の下痢 10 例（2.5%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、肝機能障害は 46 例（11.3%）、肝炎 1 例（0.2%）、

	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%)、重度の皮膚障害 4 例 (1.0%)、下垂体機能障害 2 例 (0.5%)、腭炎 1 例 (0.2%) 及びぶどう膜炎 1 例 (0.2%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎及び静脈血栓塞栓症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) を含む集計結果を示す。</u>		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 (1.0%)、下垂体機能障害 2 例 (0.5%)、腭炎 1 例 (0.2%) 及びぶどう膜炎 1 例 (0.2%) で認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎及び静脈血栓塞栓症は認められなかった。
9 ページ	<u>②国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験)</u> <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。</u> <u>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> <u>表 2 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (表 略)</u>		(②の追加)

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%)、甲状腺機能障害 147 例 (26.9%)、腎機能障害 46 例 (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%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.4%)、心筋炎 1 例 (0.2%)、筋炎 2 例 (0.4%)、横紋筋融解症/ミオパチー102 例 (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】 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		(【用法・用量】の項目追加)

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	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{mind14} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avgd14} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
	—	—	—	—	—	—
3mg/kg Q2W	<u>51.6</u> (35.2, 70.8)	<u>16.6</u> (10.7, 24.5)	<u>24.3</u> (17.1, 33.9)	<u>113</u> (75.0, 171)	<u>62.1</u> (27.1, 107)	<u>77.6</u> (42.1, 127)
240 mg Q2W	<u>72.7</u> (51.1, 103)	<u>23.5</u> (15.2, 34.6)	<u>34.1</u> (25.1, 47.8)	<u>159</u> (102, 254)	<u>87.8</u> (41.5, 158)	<u>109</u> (62.1, 187)
10mg/kg Q2W	<u>191</u> (147, 219)	<u>61.3</u> (51.2, 79.2)	<u>90.8</u> (79.0, 114)	<u>398</u> (331, 532)	<u>217</u> (184, 313)	<u>278</u> (237, 386)

	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、$C_{\min 14}$: 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 $C_{\max, \text{ss}}$: 定常状態における最高血清中濃度、$C_{\min, \text{ss}}$: 定常状態における最低血清中濃度、$C_{\text{avg, ss}}$: 定常状態における平均血清中濃度		
12 ページ	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

	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) (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 <u>28</u> 年 7 月 1 日時点 : <u>2540</u> 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)		ん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (平成 28 年 10 月 1 日時点 : 427 施設) (2) 特定機能病院 (平成 28 年 <u>9</u> 月 1 日時点 : <u>84</u> 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 <u>27</u> 年 7 月 1 日時点 : <u>2538</u> 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>27</u> 年 7 月 1 日時点 : <u>1284</u> 施設)
15 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) - 化学療法未治療の IMDC リスク分類が	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

	<u>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）</u> 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。 <u>（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）</u> ① <u>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</u> ② <u>Karnofsky 一般状態 80%未満</u> ③ <u>ヘモグロビン値が基準値下限未満</u> ④ <u>補正後のカルシウム値が 10 mg/dl を超え</u>		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> 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</u>		
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</u>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： 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。	2 ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 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 オプジーボ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 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）	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／100 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

	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。 (略) 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)		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。 (略) 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)
4 ページ	【安全性】 ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験) 有害事象は全例に認められ、本剤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 (安全性解析対象集団)	4 ページ	【安全性】 ①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験) 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 (安全性解析対象集団)
5 ページ	(表 略) なお、間質性肺疾患 1 例 (5.9%)、横紋筋融解症 / ミオパチー 2 例 (11.8%)、大腸炎・重度の下痢 1 例 (5.9%)、肝機能障害 1 例 (5.9%)、甲状腺機能障害 3 例 (17.6%)、神経障害 3 例 (17.6%) 及び	5 ページ	(表 略) なお、間質性肺疾患 1 例 (5.9%)、横紋筋融解症 2 例 (11.8%)、大腸炎・重度の下痢 1 例 (5.9%)、肝機能障害 1 例 (5.9%)、甲状腺機能障害 3 例 (17.6%)、神経障害 3 例 (17.6%) 及び infusion

6 ページ	infusion reaction 1 例 (5.9%) が認められた。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、静脈血拴塞栓症、下垂体機能障害、腓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）を含む集計結果を示す。</u> 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、<u>本剤</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/<u>ミオパチー</u>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%)、静脈血拴塞栓症 1 例 (0.4%)、infusion reaction 38	6 ページ	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、静脈血拴塞栓症、下垂体機能障害、腓炎及びぶどう膜炎は認められなかった。 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、<u>本薬</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。 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%)、静脈血拴塞栓症 1 例 (0.4%)、infusion reaction 38 例 (15.6%)、腓炎
--------------	--	--------------	---

	例（15.6%）、肺炎 2 例（0.8%）及びぶどう膜炎 2 例（0.8%）が認められた。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、副腎障害及び下垂体機能障害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）を含む集計結果を示す。</u>		2 例（0.8%）及びぶどう膜炎 2 例（0.8%）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、副腎障害及び下垂体機能障害は認められなかった。
7 ページ	【用法・用量】 <u>本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。</u>		（【用法・用量】の項目追加）

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_{mind14} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avgd14} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
	)	)	)	)	)	)
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、 C_{max} : 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
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)
(平成 30 年 4 月 1 日時点 : 437 施設)

7 ページ

①施設について
①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。
(1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等 (都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)
(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：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 <u>28</u> 年 7 月 1 日時点：<u>2540</u> 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）		(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： 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。	2 ページ	対象となる用法及び用量： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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 オプジーボ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 <u>100 mg</u>（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。 （略） 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）	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／100 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。 （略） 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）

4 ページ	【有効性】 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-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）	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（ONO-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（ONO-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	5 ページ	【安全性】 ①国内第Ⅲ相試験（ONO-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剤群 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/<u>ミオパチー</u> 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。<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）を含む集計結果を示す。</u>		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	<u>【用法・用量】</u> <u>本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg (体重) 又は 240</u>		(<u>【用法・用量】</u> 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	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min14} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg14} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
	—	—	—	—	—	—
3mg/kg Q2W	<u>51.6</u> (35.2, 70.8)	<u>16.6</u> (10.7, 24.5)	<u>24.3</u> (17.1, 33.9)	<u>113</u> (75.0, 171)	<u>62.1</u> (27.1, 107)	<u>77.6</u> (42.1, 127)
240 mg Q2W	<u>72.7</u> (51.1, 103)	<u>23.5</u> (15.2, 34.6)	<u>34.1</u> (25.1, 47.8)	<u>159</u> (102, 254)	<u>87.8</u> (41.5, 158)	<u>109</u> (62.1, 187)
10mg/kg Q2W	<u>191</u> (147, 219)	<u>61.3</u> (51.2, 79.2)	<u>90.8</u> (79.0, 114)	<u>398</u> (331, 532)	<u>217</u> (184, 313)	<u>278</u> (237, 386)

	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、$C_{\min d14}$: 初回投与後 14 日目における最低血清中濃度、$C_{\text{avg}d14}$: 初回投与後 14 日目までの平均血清中濃度 $C_{\max, \text{ss}}$: 定常状態における最高血清中濃度、$C_{\min, \text{ss}}$: 定常状態における最低血清中濃度、$C_{\text{avg, ss}}$: 定常状態における平均血清中濃度		
7 ページ	①施設について ①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。 (1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等 (都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (平成 <u>30</u> 年 <u>4</u> 月 1 日時点 : <u>437</u> 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 <u>28</u> 年 7 月 1 日時点 : <u>2540</u> 施設)	6 ページ	①施設について ①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。 (1)厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等 (都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (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）		(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>27</u> 年 7 月 1 日時点： <u>1284</u> 施設）
8 ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、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）、 <u>過度</u> 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）、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。	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、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） <u>過度</u> 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）、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。
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。 ・ 一次治療及び二次治療を受けていない患	8 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。 ・ 一次治療及び二次治療を受けていない患

	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 (略)		者。 • 術後補助化学療法。 • 他の抗悪性腫瘍剤との併用。 (略)
--	---	--	--