

日薬業発第 197 号
令和 3 年 9 月 8 日

都道府県薬剤師会担当役員殿

日本薬剤師会
副会長 森 昌平

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

標記について、厚生労働省保険局医療課から別添のとおり連絡がありましたのでお知らせいたします。

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg、同点滴静注 120mg 及び同点滴静注 240mg）」について、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が改訂されたところですが（令和 3 年 8 月 30 日付け日薬情発第 104 号）、これに伴い、本製剤に係る留意事項が改正されました。

つきましては、貴会会員にご周知くださいますようお願い申し上げます。

事 務 連 絡
令和3年8月25日

別記関係団体 御中

厚生労働省保険局医療課

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

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

保医発0825第3号
令和3年8月25日

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

殿

厚生労働省保険局医療課長
（公印省略）

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

抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤である「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注20mg、同100mg、同120mg及び同240mg）」及び「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注100mg）」については、「抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成29年2月14日付け保医発0214第4号。以下「抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知」という。）において、保険適用上の取扱いに係る留意事項を通知しているところです。

今般、「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（腎細胞癌）の一部改正について」（別添1：令和3年8月25日付け薬生薬審発0825第9号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）及び「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（乳癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI High）を有する固形癌、腎細胞癌、頭頸部癌及び食道癌の一部改正について」（別添2：令和3年8月25日付け薬生薬審発0825第5号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）のとおり、最適使用推進ガイドラインが改訂されたことに伴い、本製剤に係る留意事項を下記のとおり改正するので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知の記の 1 (5) の①及び②を次のように改め、記の 2 に(10)及び(11)を加える。

1 オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg

(5) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

① 本製剤を根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載)

ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)

イ 特定機能病院

ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)

エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設

オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載)

ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 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。

イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、腎細胞癌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。

3) 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与のうち、該当するもの(「併用投与ア」又は「併用投与イ」と記載)

ア イピリムマブ(遺伝子組換え)

イ カボザンチニブ

② 本製剤の使用上の注意において、「化学療法未治療患者に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、IMDC リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること。」と記載されているため、本製剤とイピリムマブの併用を化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者に投与する場合は、次のいずれに該当するかを診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。(「患者要件ア」)

又は「患者要件イ」と記載)

ア IMDC リスク分類：intermediate リスク

イ IMDC リスク分類：poor リスク

2 キイトルーダ点滴静注 100mg

(10) 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

本製剤を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・直腸癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）

ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）

イ 特定機能病院

ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）

エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設

オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載）

ア 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。

イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む 5 年以上の消化器外科学の修練を行っていること。

ウ 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、対象となる癌腫領域で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。

3) MSI-Highを確認した検査の実施年月日

(11) PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

本製剤を PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

- 1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）
 - ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
 - イ 特定機能病院
 - ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
 - エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設
 - オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

- 2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）
 - ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 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。
 - イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の乳癌のがん薬物療法を含む乳腺腫瘍学の臨床研修を行っていること。

- 3) PD-L1陽性を確認した検査の実施年月日及び検査結果（発現率）

- 4) ホルモン受容体陰性、HER2陰性であることを確認した検査の実施年月日

- 5) 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与のうち、該当するもの（「併用投与ア」から「併用投与ウ」までのうち該当するものを記載）
 - ア ゲムシタビン及びカルボプラチンとの併用投与
 - イ パクリタキセルとの併用投与
 - ウ パクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用投与

(参考：新旧対照表)

「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」(平成 29 年 2 月 14 日付け保医発 0214 第 4 号)

(傍線部分は改正部分)

改正後	改正前
<p>1 オブジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg (1)~(4) (略) (5) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 本製剤を根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。</p> <p>1) (略)</p> <p>2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載)</p> <p>ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を<u>修了</u>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。</p> <p>イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を<u>修了</u>した後に 4 年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、腎細胞癌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。</p> <p>3) 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる</p>	<p>1 オブジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg (1)~(4) (略) (5) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 本製剤を根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。</p> <p>1) (略)</p> <p>2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載)</p> <p>ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を<u>終了</u>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。</p> <p>イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を<u>終了</u>した後に 4 年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、腎細胞癌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。</p>

併用投与のうち、該当するもの(「併用投与ア」又は「併用投与イ」と記載)

ア イピリムマブ(遺伝子組換え)

イ カボザンチニブ

本製剤の使用上の注意において、「化学療法未治療患者に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、IMDC リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること。」と記載されているため、本製剤とイピリムマブの併用を化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者に投与する場合は、次のいずれに該当するかを診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。(「患者要件ア」又は「患者要件イ」と記載)

ア・イ (略)

(略)

(6)~(10) (略)

2 キイトルーダ点滴静注 100mg

(1)~(9) (略)

(10) 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

本製剤を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・直腸癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載するこ

本製剤の使用上の注意において、「化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、IMDC リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること。」と記載されているため、本製剤とイピリムマブの併用を化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者に投与する場合は、次のいずれに該当するかを診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。(「患者要件ア」又は「患者要件イ」と記載)

ア・イ (略)

(略)

(6)~(10) (略)

2 キイトルーダ点滴静注 100mg

(1)~(9) (略)

(新設)

と。

1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載)

ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)

イ 特定機能病院

ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)

エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設

オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

2) 次に掲げる医師の要件のうち、本薬剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載)

ア 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。

イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む5年以上の消化器外科学の修練を行っていること。

ウ 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、対象となる癌腫領域で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。

3) MSI-Highを確認した検査の実施年月日

(11) PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

本製剤を PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載)

ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)

イ 特定機能病院

ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)

エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設

オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

(新設)

2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載)

ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に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。

イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上の乳癌のがん薬物療法を含む乳腺腫瘍学の臨床研修を行っていること。

3) PD-L1陽性を確認した検査の実施年月日及び検査結果(発現率)

4) ホルモン受容体陰性、HER2陰性であることを確認した検査の実施年月日

5) 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与のうち、該当するもの(「併用投与ア」から「併用投与ウ」までのうち該当するものを記載)

ア ゲムシタビン及びカルボプラチンとの併用投与

イ パクリタキセルとの併用投与

ウ パクリタキセル(アルブミン懸濁型)との併用投与

薬生薬審発 0825 第 9 号
令和 3 年 8 月 25 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（腎細胞癌）の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成しています。

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 240 mg）を腎細胞癌に対して使用する際の留意事項については、「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌及び食道癌）の一部改正について」（令和 2 年 11 月 27 日付け薬生薬審発 1127 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示しています。

今般、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤について、腎細胞癌に対する用法・用量の一部変更が承認されたこと等に伴い、当該ガイドラインを別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

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	<p>対象となる用法・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。</p> <p><u>カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</u></p> <p>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 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p>	2 ページ	<p>対象となる用法・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。</p> <p>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 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p>
2 ページ	<p>(参考)</p> <p><u>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</u></p>	2 ページ	<p>(参考)</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</p>

	<p><u>効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u></p> <p><u>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。</u></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 （略）</p>		（略）
8 ページ	<p><u>③国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER試験）</u></p> <p><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 651 例（日本人患者 46 例を含む。カボザンチニブ併用（以下、「本剤＋カボザンチニブ」という。）^{*2}群 323 例、スニチニブ群 328 例）を対象に、スニチニブを対照として本剤＋カボザンチニブの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤＋カボザンチニブ群で 16.59 [12.45～24.94] カ月、スニチニブ群で 8.31 [6.97～9.69] カ月であり、本剤＋カボザンチニブ群はスニチニ</u></p>		（③ 追加）

	<p><u>ブ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.51 [95%信頼区間：0.41～0.64]、$p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2020 年 2 月 12 日データカットオフ）。</u></p> <p><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、以下の場合には当該治療歴に含めない。完全切除可能な腎細胞癌に対して 1 種類の術前又は術後補助療法 [ただし、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></p> <p><u>*2：本剤 1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注し、カボザンチニブ 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。</u></p> <p><u>(図 略)</u></p> <p><u>図 5 無増悪生存期間 (BICR 判定) の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-81/CA2099ER 試験)</u></p>		
12 ページ	<p><u>③国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-81/CA2099ER 試験)</u></p> <p><u>有害事象は本剤＋カボザンチニブ群 319/320 例 (99.7%)、スニチニブ群 317/320 例 (99.1%) 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＋カボザンチニブ群 309/320 例</u></p>		(③ 追加)

(96.6%)、スニチニブ群 298/320 例 (93.1%) 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 3 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-81/CA2099ER 試験)
(表 略)

なお、本剤+カボザンチニブ群において、甲状腺機能障害 135 例 (42.2%)、肝機能障害 128 例 (40.0%)、神経障害 115 例 (35.9%)、横紋筋融解症 57 例 (17.8%)、重度の皮膚障害 37 例 (11.6%)、腎機能障害 31 例 (9.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 22 例 (6.9%)、間質性肺疾患 17 例 (5.3%)、静脈血栓塞栓症 15 例 (4.7%)、副腎機能障害 12 例 (3.8%)、Infusion reaction 8 例 (2.5%)、肝炎 8 例 (2.5%)、心臓障害 7 例 (2.2%)、下垂体機能障害 2 例 (0.6%)、ぶどう膜炎 1 例 (0.3%)、重症筋無力症 1 例 (0.3%)、心筋炎 1 例 (0.3%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.3%)、瘻孔 1 例 (0.3%)、及び腭炎 1 例 (0.3%) が認められた。また、筋炎、1 型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、硬化性胆管炎、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、赤芽球癆及び腫瘍出血

	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。		
15 ページ	表 4 本剤の薬物動態パラメータ	18 ページ	表 3 本剤の薬物動態パラメータ
15 ページ	<p>また、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、「Cavg,ss」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の Cavg,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、「Cmax,ss」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の Cmax,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 Cmax,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</p>	11 ページ	<p>また、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、「Cavg,ss」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の Cavg,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、「Cmax,ss」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の Cmax,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 Cmax,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</p>

	<p>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>また、腎細胞癌患者におけるデータに基づき、カボザンチニブ併用時に本剤 240 mg を 2 週間間隔又は 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。</u></p> <p>表 5 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p>		<p>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。</p> <p>表 4 本剤の薬物動態パラメータ (表 略)</p>
18 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、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、脾炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・</p>	14 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、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、脾炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・</p>

	心室性期外収縮等)、 <u>赤芽球瘍</u> 、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。		心室性期外収縮等)、腫瘍出血、瘻孔等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
19 ページ	<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の有効性が検証されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 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) <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患者(カボザンチニブとの併用投与)</u> 	15 ページ	<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の有効性が検証されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 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)
21 ページ	④本剤の臨床試験において、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	17 ページ	④本剤の臨床試験において、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

<p>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）、<u>化学療法未治療患者におけるカボザンチニブ併用投与では投与開始から60週目までは6週間ごと（初回は12週間後）</u>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。</p>		<p>ブ併用投与では投与開始から1年間は6週間ごと（初回は12週間後）に有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------