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。

別紙

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・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。 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。 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。	２ページ	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。 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。
２ページ	（参考） 腎細胞癌に関するカボメティクス錠 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	２ページ	（参考） 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。 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）		（略）
８ページ	③国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 試験） 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		（③　追加）

	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）。 *1：腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない患者。ただし、以下の場合は当該治療歴に含めない。完全切除可能な腎細胞癌に対して 1 種類の術前又は術後補助療法［ただし、VEGF 又は VEGF 受容体を標的とした薬剤を除く］が施行され、かつ術前又は術後補助療法の最終投与から 6 カ月以上経過後に再発した場合 *2：本剤 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。 （図　略） 図 5　無増悪生存期間（BICR 判定）の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-81/CA2099ER 試験）		
12 ページ	③国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 試験） 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		（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%）、及び膵炎 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	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	11 ページ	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

	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、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。 表 5　本剤の薬物動態パラメータ （表　略）		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 4　本剤の薬物動態パラメータ （表　略）
18 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、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、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・	14 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、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、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。		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	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 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）	15 ページ	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 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

	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）、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）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。		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。

参考

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：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**）

～腎細胞癌～

平成２９年４月（令和３年８月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに　P2
2. 本剤の特徴、作用機序　P4
3. 臨床成績　P5
4. 施設について　P17
5. 投与対象となる患者　P19
6. 投与に際して留意すべき事項　P21

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及び一般社団法人日本泌尿器科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：	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））
対象となる効能又は効果：	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
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。 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。 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。
製造販売業者：	小野薬品工業株式会社

（参考）

腎細胞癌に関するカボメティクス錠 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。

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。

2．本剤の特徴、作用機序

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（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。

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; 28: 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、腎細胞癌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。

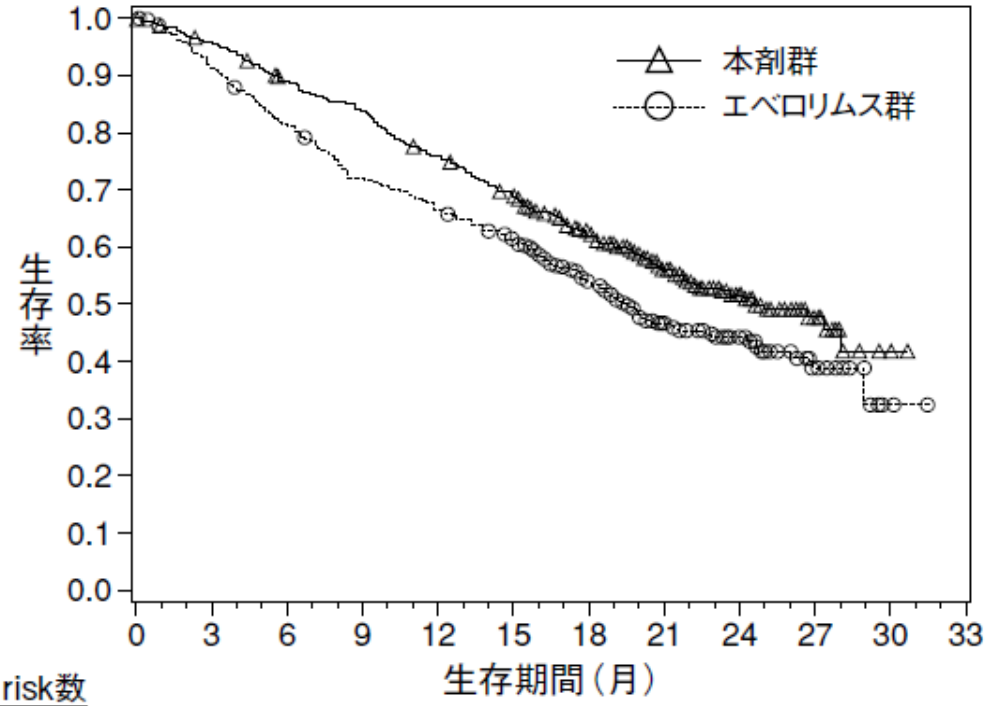
3. 臨床成績

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌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」という。）（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で 25.00［21.75～NE*］カ月、エベロリムス群で 19.55［17.64～23.06］カ月であり、本剤群はエベロリムス群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.73［98.52%信頼区間：0.57～0.93］、p=0.0018［層別 log-rank 検定］、2015 年 6 月 18 日データカットオフ）。

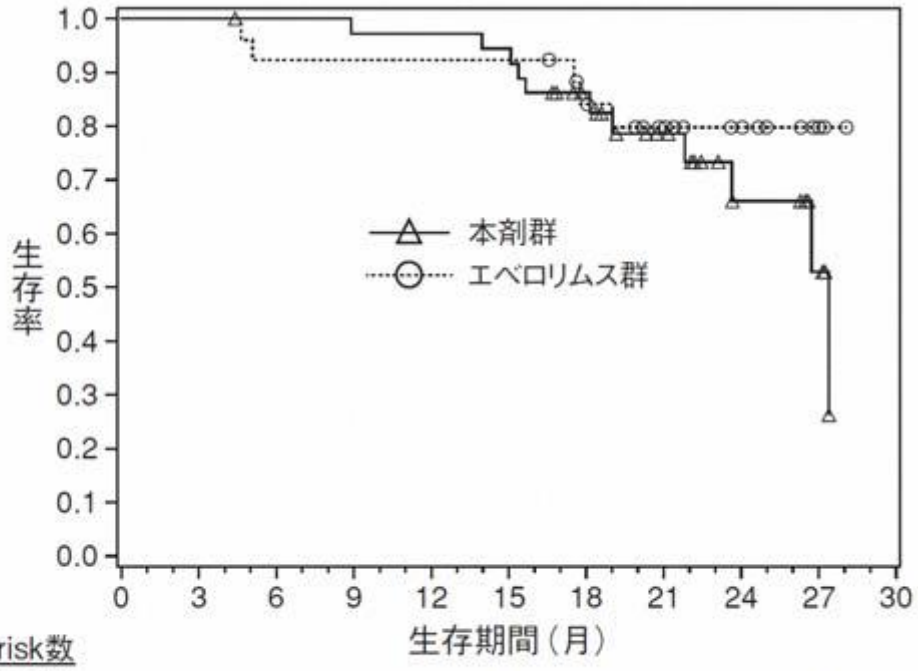


at risk数												
本剤群	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

図 1　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-03/CA209025 試験）

また、日本人部分集団 63 例（本剤群 37 例、エベロリムス群 26 例）の OS（中央値［95%信頼区間］）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（以下、同様）



at risk数											
本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

図 2　日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（ONO-4538-03/CA209025 試験）

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）

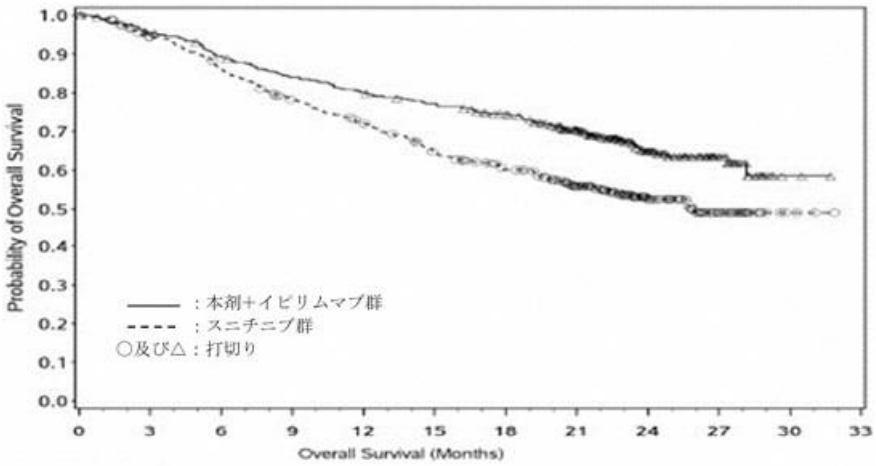
化学療法未治療[*1]の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 1,096 例（日本人患者 72 例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（以下、「本剤＋イピリムマブ」という。）[*2]群 550 例、スニチニブ群 546 例）を対象に、スニチニブを対照として本剤＋イピリムマブの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である International Metastatic RCC Database Consortium（以下、「IMDC」という。）リスク分類[*3]の Intermediate 及び Poor リスクの患者（本剤＋イピリムマブ群 425 例、スニチニブ群 422 例）における OS（中央値［95%信頼区間］）は、本剤＋イピリムマブ群で NE［28.16～NE］カ月、スニチニブ群で 25.95［22.08～NE］カ月であり、本剤＋イピリムマブ群はスニチニブ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.63［99.8%信頼区間：0.44～0.89］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、2017 年 8 月 7 日データカットオフ）。

*1：腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない患者。ただし、以下の場合は当該治療歴に含めない。完全切除可能な腎細胞癌に対して 1 種類の術前又は術後補助療法［ただし、血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」という。）又は VEGF 受容体を標的とした薬剤を除く］が施行され、かつ術前又は術後補助療法の最終投与から 6 カ月以上経過後に再発した場合

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

*3：以下の①～⑥のいずれにも該当しない場合には Favorable リスク、1 又は 2 項目を満たす場合には Intermediate リスク、3 項目以上を満たす場合には Poor リスクとされた。

①腎細胞癌と診断されてから本試験の無作為割付けまで 1 年未満、②Karnofsky 一般状態 80%未満、③ヘモグロビン値が基準値下限未満、④補正後のカルシウム値が 10 mg/dl を超える、⑤好中球数が基準値上限を超える、⑥血小板数が基準値上限を超える



本剤+イピリムマブ群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

図 3　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-16/CA209214 試験）
解析対象集団：Intermediate 及び Poor リスク患者

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）。

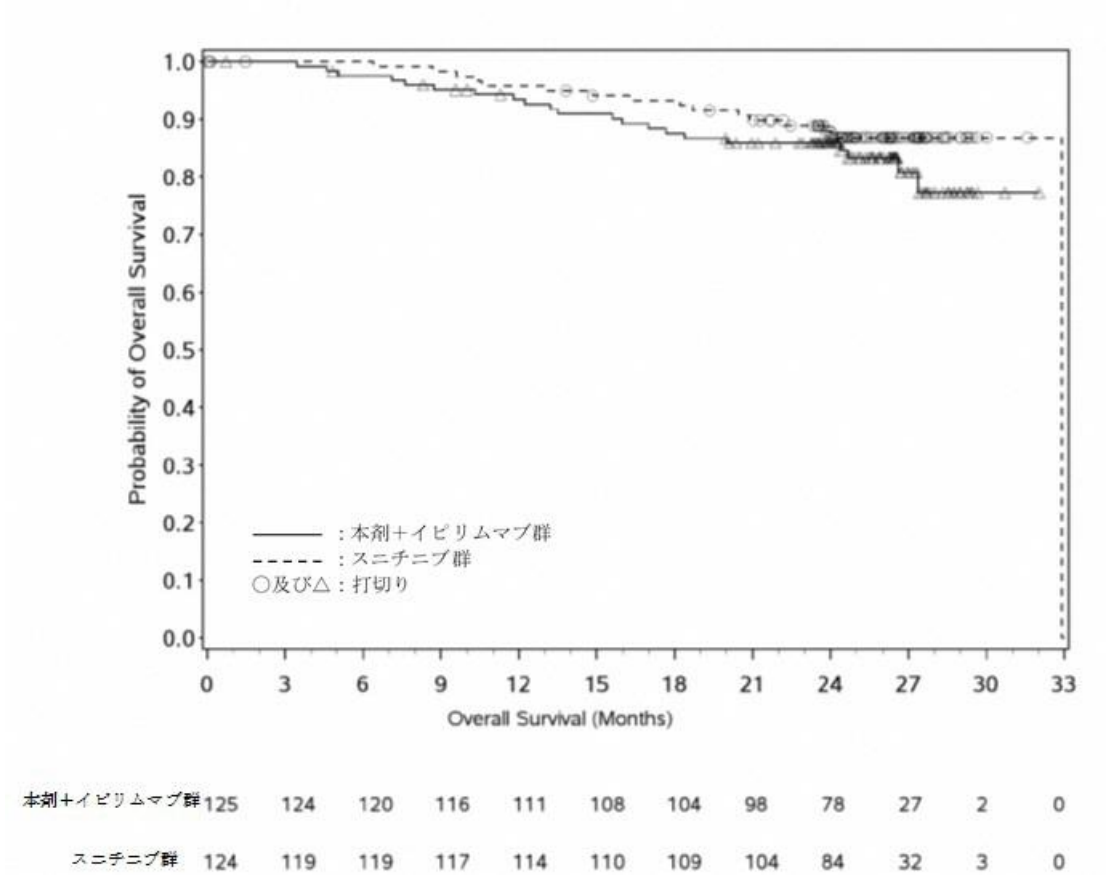


図 4　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-16/CA209214 試験）
解析対象集団：Favorable リスク患者

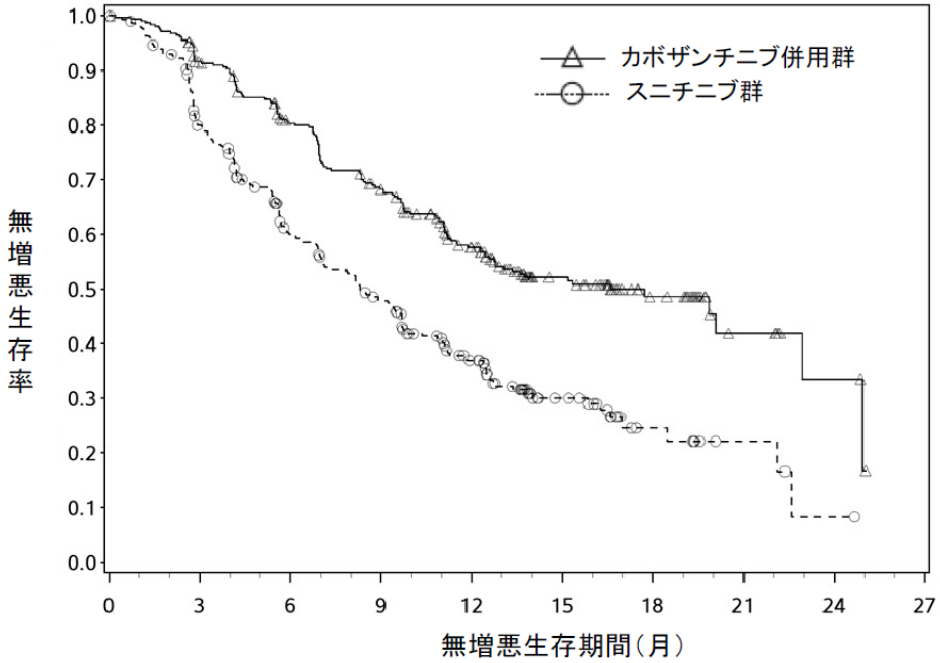
③国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 試験）

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）。

*1：腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない患者。ただし、以下の場合は当該治療歴に含めない。完全切除可能な腎細胞癌に対して 1 種類の術前又は術後補助療法［ただし、VEGF 又は VEGF 受容体を標的とした薬剤を除く］が施行され、かつ術前又は術後補助療法の最終投与から 6 カ月以上経過後に再発した場合

*2：本剤 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。



at risk数										
カボザンチニブ併用群	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0
スニチニブ群	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0

図 5　無増悪生存期間（BICR 判定）の Kaplan-Meier 曲線
（ONO-4538-81/CA2099ER 試験）

【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（ONO-4538-03/CA209025 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.18.0）	例数（%）					
	本剤群 406 例			エベロリムス群 397 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	319 (78.6)	76 (18.7)	0	349 (87.9)	145 (36.5)	2 (0.5)
血液およびリンパ系障害						
貧血	32 (7.9)	7 (1.7)	0	94 (23.7)	31 (7.8)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	24 (5.9)	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0
胃腸障害						
便秘	24 (5.9)	1 (0.2)	0	21 (5.3)	0	0
下痢	50 (12.3)	5 (1.2)	0	84 (21.2)	5 (1.3)	0
悪心	57 (14.0)	1 (0.2)	0	66 (16.6)	3 (0.8)	0
口内炎	8 (2.0)	0	0	117 (29.5)	17 (4.3)	0
嘔吐	24 (5.9)	0	0	36 (9.1)	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	18 (4.4)	1 (0.2)	0	33 (8.3)	7 (1.8)	0
疲労	134 (33.0)	10 (2.5)	0	134 (33.8)	11 (2.8)	0
粘膜の炎症	11 (2.7)	0	0	75 (18.9)	12 (3.0)	0
末梢性浮腫	17 (4.2)	0	0	56 (14.1)	2 (0.5)	0
発熱	34 (8.4)	0	0	37 (9.3)	2 (0.5)	0
臨床検査						
血中コレステロール増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	24 (6.0)	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	27 (6.7)	1 (0.2)	0	33 (8.3)	0	0
体重減少	19 (4.7)	1 (0.2)	0	29 (7.3)	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	2 (0.5)	0	0	29 (7.3)	0	0
高血糖	9 (2.2)	5 (1.2)	0	46 (11.6)	15 (3.8)	0
高トリグリセリド血症	5 (1.2)	0	0	64 (16.1)	20 (5.0)	0
食欲減退	48 (11.8)	2 (0.5)	0	82 (20.7)	4 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	27 (6.7)	1 (0.2)	0	14 (3.5)	0	0
筋肉痛	23 (5.7)	0	0	5 (1.3)	0	0
神経系障害						
味覚異常	11 (2.7)	0	0	51 (12.8)	0	0
頭痛	24 (5.9)	0	0	19 (4.8)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	36 (8.9)	0	0	77 (19.4)	00	0
呼吸困難	30 (7.4)	3 (0.7)	0	51 (12.8)	2 (0.5)	0
鼻出血	3 (0.7)	0	0	41 (10.3)	0	0
肺臓炎	16 (3.9)	6 (1.5)	0	58 (14.6)	11 (2.8)	0
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡様皮膚炎	12 (3.0)	0	0	20 (5.0)	0	0
皮膚乾燥	26 (6.4)	0	0	33 (8.3)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.0)	0	0	22 (5.5)	0	0
そう痒症	57 (14.0)	0	0	39 (9.8)	0	0
発疹	41 (10.1)	2 (0.5)	0	79 (19.9)	3 (0.8)	0

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 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%）、膵炎 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。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。

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）

有害事象は本剤＋イピリムマブ群 544/547 例（99.5%）、スニチニブ群 532/535 例（99.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤＋イピリムマブ群 509/547 例（93.1%）、スニチニブ群 521/535 例（97.4%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 2　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-16/CA209214 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.20.0）	例数（%）					
	本剤＋イピリムマブ群 547 例			スニチニブ群 535 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	509 (93.1)	250 (45.7)	0	521 (97.4)	335 (62.6)	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害						
貧血	34 (6.2)	2 (0.4)	0	83 (15.5)	24 (4.5)	0
白血球減少症	1 (0.2)	0	0	30 (5.6)	3 (0.6)	0
好中球減少症	3 (0.5)	1 (0.2)	0	69 (12.9)	32 (6.0)	0
血小板減少症	2 (0.4)	0	0	95 (17.8)	25 (4.7)	0
内分泌障害						
副腎機能不全	28 (5.1)	11 (2.0)	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	59 (10.8)	2 (0.4)	0	12 (2.2)	0	0
甲状腺機能低下症	85 (15.5)	2 (0.4)	0	134 (25.0)	1 (0.2)	0
胃腸障害						
腹痛	38 (6.9)	2 (0.4)	0	38 (7.1)	1 (0.2)	0
上腹部痛	9 (1.6)	0	0	30 (5.6)	0	0
便秘	35 (6.4)	0	0	39 (7.3)	0	0
下痢	145 (26.5)	21 (3.8)	0	278 (52.0)	28 (5.2)	0
口内乾燥	31 (5.7)	0	0	32 (6.0)	0	0
消化不良	15 (2.7)	0	0	96 (17.9)	0	0
鼓腸	3 (0.5)	0	0	27 (5.0)	0	0
胃食道逆流性疾患	6 (1.1)	1 (0.2)	0	55 (10.3)	0	0
悪心	109 (19.9)	8 (1.5)	0	202 (37.8)	6 (1.1)	0
口内炎	23 (4.2)	0	0	149 (27.9)	14 (2.6)	0
嘔吐	59 (10.8)	4 (0.7)	0	110 (20.6)	10 (1.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	72 (13.2)	8 (1.5)	0	91 (17.0)	12 (2.2)	0
疲労	202 (36.9)	23 (4.2)	0	264 (49.3)	49 (9.2)	0
粘膜の炎症	13 (2.4)	0	0	152 (28.4)	14 (2.6)	0
末梢性浮腫	25 (4.6)	1 (0.2)	0	29 (5.4)	0	0
発熱	79 (14.4)	2 (0.4)	0	33 (6.2)	1 (0.2)	0
臨床検査						
ALT 増加	60 (11.0)	27 (4.9)	0	50 (9.3)	8 (1.5)	0
アミラーゼ増加	71 (13.0)	31 (5.7)	0	41 (7.7)	17 (3.2)	0
AST 増加	58 (10.6)	19 (3.5)	0	49 (9.2)	7 (1.3)	0
血中クレアチニン増加	35 (6.4)	1 (0.2)	0	35 (6.5)	2 (0.4)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	11 (2.0)	0	0	30 (5.6)	0	0

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.20.0）	例数（%）					
	本剤＋イピリムマブ群 547 例			スニチニブ群 535 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
リパーゼ増加	90 (16.5)	56 (10.2)	0	58 (10.8)	35 (6.5)	0
好中球数減少	3 (0.5)	1 (0.2)	0	40 (7.5)	23 (4.3)	0
血小板数減少	4 (0.7)	1 (0.2)	0	73 (13.6)	36 (6.7)	0
体重減少	18 (3.3)	0	0	28 (5.2)	0	0
白血球数減少	6 (1.1)	0	0	40 (7.5)	11 (2.1)	0
代謝および栄養障害						
高血糖	28 (5.1)	8 (1.5)	0	10 (1.9)	0	0
食欲減退	75 (13.7)	7 (1.3)	0	133 (24.9)	5 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	76 (13.9)	5 (0.9)	0	39 (7.3)	0	0
筋肉痛	49 (9.0)	3 (0.5)	0	26 (4.9)	0	0
四肢痛	17 (3.1)	1 (0.2)	0	36 (6.7)	1 (0.2)	0
神経系障害						
味覚異常	31 (5.7)	0	0	179 (33.5)	1 (0.2)	0
頭痛	53 (9.7)	4 (0.7)	0	65 (12.1)	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	45 (8.2)	0	0	31 (5.8)	0	0
呼吸困難	31 (5.7)	1 (0.2)	0	33 (6.2)	2 (0.4)	0
鼻出血	0	0	0	55 (10.3)	3 (0.6)	0
肺臓炎	32 (5.9)	6 (1.1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	40 (7.3)	0	0	46 (8.6)	0	0
毛髪変色	0	0	0	29 (5.4)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (0.9)	0	0	231 (43.2)	49 (9.2)	0
そう痒症	154 (28.2)	3 (0.5)	0	49 (9.2)	0	0
発疹	118 (21.6)	8 (1.5)	0	67 (12.5)	0	0
斑状丘疹状皮疹	50 (9.1)	8 (1.5)	0	22 (4.1)	1 (0.2)	0
皮膚変色	2 (0.4)	0	0	27 (5.0)	0	0
黄色皮膚	0	0	0	43 (8.0)	0	0
血管障害						
高血圧	12 (2.2)	4 (0.7)	0	216 (40.4)	85 (15.9)	0

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関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

③国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 試験）

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（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）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.22.1）	例数（%）					
	本剤＋カボザンチニブ群 320 例			スニチニブ群 320 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	309 (96.6)	194 (60.6)	0	298 (93.1)	162 (50.6)	1 (　0.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	32 (10.0)	3 (　0.9)	0	61 (19.1)	8 (　2.5)	0
白血球減少症	4 (　1.3)	0	0	23 (　7.2)	1 (　0.3)	0
好中球減少症	14 (　4.4)	2 (　0.6)	0	47 (14.7)	11 (　3.4)	0
血小板減少症	19 (　5.9)	1 (　0.3)	0	61 (19.1)	14 (　4.4)	0
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	29 (　9.1)	2 (　0.6)	0	6 (　1.9)	0	0
甲状腺機能低下症	107 (33.4)	1 (　0.3)	0	90 (28.1)	1 (　0.3)	0
胃腸障害						
腹痛	27 (　8.4)	3 (　0.9)	0	14 (　4.4)	0	0
下痢	182 (56.9)	18 (　5.6)	0	136 (42.5)	14 (　4.4)	0
消化不良	18 (　5.6)	0	0	32 (10.0)	1 (　0.3)	0
胃食道逆流性疾患	15 (　4.7)	0	0	29 (　9.1)	0	0
悪心	68 (21.3)	2 (　0.6)	0	81 (25.3)	0	0
口内炎	50 (15.6)	7 (　2.2)	0	74 (23.1)	7 (　2.2)	0
嘔吐	36 (11.3)	4 (　1.3)	0	52 (16.3)	1 (　0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	57 (17.8)	10 (　3.1)	0	48 (15.0)	7 (　2.2)	0
疲労	86 (26.9)	8 (　2.5)	0	97 (30.3)	12 (　3.8)	0
倦怠感	10 (　3.1)	1 (　0.3)	0	16 (　5.0)	0	0
粘膜の炎症	61 (19.1)	3 (　0.9)	0	80 (25.0)	8 (　2.5)	0
肝胆道系障害						
肝毒性	18 (　5.6)	8 (　2.5)	0	10 (　3.1)	1 (　0.3)	0
臨床検査						
ALT 増加	80 (25.0)	15 (　4.7)	0	20 (　6.3)	2 (　0.6)	0
アミラーゼ増加	39 (12.2)	8 (　2.5)	0	25 (　7.8)	7 (　2.2)	0
AST 増加	75 (23.4)	10 (　3.1)	0	28 (　8.8)	2 (　0.6)	0
血中ビリルビン増加	16 (　5.0)	1 (　0.3)	0	11 (　3.4)	1 (　0.3)	0
血中クレアチニン増加	20 (　6.3)	2 (　0.6)	0	20 (　6.3)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	23 (　7.2)	0	0	19 (　5.9)	0	0
リパーゼ増加	48 (15.0)	17 (　5.3)	0	35 (10.9)	15 (　4.7)	0
好中球数減少	12 (　3.8)	1 (　0.3)	0	27 (　8.4)	16 (　5.0)	0
血小板数減少	17 (　5.3)	0	0	59 (18.4)	14 (　4.4)	0
体重減少	23 (　7.2)	2 (　0.6)	0	8 (　2.5)	0	0
白血球数減少	5 (　1.6)	0	0	17 (　5.3)	2 (　0.6)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	29 (　9.1)	2 (　0.6)	0	21 (　6.6)	2 (　0.6)	0
代謝および栄養障害						
低マグネシウム血症	32 (10.0)	1 (　0.3)	0	9 (　2.8)	0	0
低ナトリウム血症	38 (11.9)	22 (　6.9)	0	19 (　5.9)	14 (　4.4)	0
低リン酸血症	38 (11.9)	17 (　5.3)	0	15 (　4.7)	3 (　0.9)	0
食欲減退	65 (20.3)	4 (　1.3)	0	53 (16.6)	2 (　0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	29 (　9.1)	0	0	12 (　3.8)	0	0
筋痙縮	25 (　7.8)	0	0	2 (　0.6)	0	0
神経系障害						
味覚不全	69 (21.6)	0	0	65 (20.3)	0	0
頭痛	20 (　6.3)	0	0	13 (　4.1)	0	0
腎および尿路障害						
蛋白尿	26 (　8.1)	9 (　2.8)	0	21 (　6.6)	7 (　2.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
発声障害	37 (11.6)	1 (　0.3)	0	8 (　2.5)	0	0
鼻出血	13 (　4.1)	0	0	25 (　7.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	16 (　5.0)	0	0	11 (　3.4)	0	0

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.22.1）	例数（%）					
	本剤＋カボザンチニブ群 320 例			スニチニブ群 320 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
手掌・足底発赤知覚不全症候群	122 (38.1)	24 (7.5)	0	129 (40.3)	24 (7.5)	0
そう痒症	52 (16.3)	1 (0.3)	0	13 (4.1)	0	0
発疹	62 (19.4)	5 (1.6)	0	22 (6.9)	0	0
斑状丘疹状皮疹	24 (7.5)	1 (0.3)	0	4 (1.3)	0	0
黄色皮膚	0	0	0	21 (6.6)	0	0
血管障害						
高血圧	97 (30.3)	35 (10.9)	0	107 (33.4)	39 (12.2)	0

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%）、及び膵炎 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。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又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、腎細胞癌患者におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg 又は 240 mg とイピリムマブ 1 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 4　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{mind14}（μg/mL）	C_{avgd14}（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{min,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）
3 mg/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）
10 mg/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

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、「$C_{avg,ss}$」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。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。

表 5　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} (μg/mL)	C_{mind28} (μg/mL)	C_{avgd28} (μg/mL)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$C_{min,ss}$ (μg/mL)	$C_{avg,ss}$ (μg/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

化学療法既治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に使用する場合には、承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

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
(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 腎細胞癌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

• 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。
• 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。

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、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、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

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

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

【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
- Karnofsky Performance Status 70%未満（注2）の患者

（注2） Karnofsky Performance Status（PS）

	Score	定義
正常の活動が可能。特別な看護が必要ない。	100	正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。
	90	軽い臨床症状はあるが、正常活動可能
	80	かなり臨床症状があるが、努力して正常の活動可能
労働することは不可能。自宅で生活できて、看護はほとんど個人的な欲求によるものである。様々な程度の介助を必要とする。	70	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能
	60	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要
	50	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
身の回りのことを自分でできない。施設あるいは病院の看護と同等の看護を必要とする。疾患が急速に進行している可能性がある。	40	動けず、適切な医療および看護が必要
	30	全く動けず、入院が必要だが死はさしせまっていない
	20	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要
	10	死期が迫っている
	0	死

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。

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）、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）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。