

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40mg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<sup>*1</sup>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。）<sup>*2</sup>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]、<math>p &lt; 0.0001</math> [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、腭炎、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、腭炎、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"> <li>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)</li> <li>化学療法未治療の IMDC リスク分類が <b>Intermediate</b> 又は <b>Poor</b> リスク<sup>(注1)</sup>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)</li> <li><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></li> </ul>	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"> <li>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)</li> <li>化学療法未治療の IMDC リスク分類が <b>Intermediate</b> 又は <b>Poor</b> リスク<sup>(注1)</sup>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)</li> </ul>
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>
---	--	---