保医発０８２４第２号
令和４年８月２４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「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、「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（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）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、乳癌、子宮体癌並びに高い腫瘍遺伝子変異量（ＴＭＢ－Ｈｉｇｈ）を有する固形癌）の一部改正について」（別添：令和４年８月２４日付け薬生薬審発 0824 第４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２に（14）を加える。

２　キイトルーダ点滴静注 100mg

（14）　腎細胞癌における術後補助療法

本製剤を腎細胞癌における術後補助療法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、外来腫瘍化学療法診療料１又は外来腫瘍化学療法診療料２の施設基準に係る届出を行っている施設

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。

（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
１　オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg （１）～(13)　（略） ２　キイトルーダ点滴静注 100mg （１）～(13)　（略） (14)　腎細胞癌における術後補助療法 本製剤を腎細胞癌における術後補助療法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、外来腫瘍化学療法診療料１又	１　オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg （１）～(13)　（略） ２　キイトルーダ点滴静注 100mg （１）～(13)　（略） （新設）

は外来腫瘍化学療法診療料２の施設基準に係る届出を行っている施設 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。	

別添

薬生薬審発 0824 第４号
令 和 ４ 年 ８ 月 24 日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

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（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）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、乳癌、子宮体癌並びに高い腫瘍遺伝子変異量（ＴＭＢ-Ｈｉｇｈ）を有する固形癌）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することとしています。

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）を非小細胞肺癌、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）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、頭頸部癌並びに乳癌に対して使用する際の留意事項については、「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」（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）、食道癌に対して使用する際の留意事項については、「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（食道癌）の一部改正について」（令和３年 11 月 25 日付け薬生薬審発 1125 第３号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）、子宮体癌に対して使用する際の留意事項については、「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（子宮体癌）の作成について」（令和３年 12 月 24 日付け薬生薬審発 1224 第 10 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）、腎細胞癌及び高い腫瘍遺伝子変異量（ＴＭＢ−Ｈｉｇｈ）を有する固形癌に対して使用する際の留意事項については、「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（高い腫瘍遺伝子変異量（ＴＭＢ−Ｈｉｇｈ）を有する固形癌）の作成及び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」（令和４年２月 25 日付け薬生薬審発 0225 第６号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤について、腎細胞癌に対する効能又は効果並びに用法及び用量の一部変更が承認されたこと、「令和４年度診療報酬改定に伴う最適使用推進ガイドラインの取扱いについて」（令和４年３月 31 日付け事務連絡）により読替えが生じたこと等に伴い、当該ガイドラインを、それぞれ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

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）
20 ページ	外来腫瘍化学療法診療料１又は外来腫瘍化学療法診療料２	20 ページ	外来~~化学療法加算~~１又は外来~~化学療法加算~~２

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）
16 ページ	外来腫瘍化学療法診療料１又は外来腫瘍化学療法診療料２	16 ページ	外来~~化学療法加算~~１又は外来~~化学療法加算~~２

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）
7 ページ	外来腫瘍化学療法診療料１又は外来腫瘍化学療法診療料２	7 ページ	外来~~化学療法加算~~１又は外来~~化学療法加算~~２

尿路上皮癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
8 ページ	外来腫瘍化学療法診療料１又は外来腫瘍化学療法診療料２	8 ページ	外来~~化学療法加算~~１又は外来~~化学療法加算~~２

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

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
14 ページ	外来腫瘍化学療法診療料１又は外来腫瘍化学療法診療料２	14 ページ	外来~~化学療法加算~~１又は外来~~化学療法加算~~２

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	対象となる効能又は効果： 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 腎細胞癌における術後補助療法 対象となる用法及び用量： ＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に	2 ページ	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： 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔

	は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。 ＜腎細胞癌における術後補助療法＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与期間は12カ月間までとする。		で30分間かけて点滴静注する。
4ページ	3．臨床成績 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び腎細胞癌における術後補助療法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。
8ページ	③国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564試験） 腎摘除術又は腎部分切除術後の再発リスクが高い*淡明細胞型腎細胞癌患者994例（日本人59例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200 mg Q3W投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。主要評価項目は無病生存期間（以下「DFS」という。）とされ、本剤はプラセボと比較してDFSを有意に延長した（表3及び図5）。 *：以下の（ｉ）又は（ⅱ）の患者が組み入れられた。 （ｉ）術後の病理組織学的診断により下記のいずれかに該当する患者（GradeはFuhrman分類）		（追加）

	・pT2、Grade 4 又は肉腫様変化を伴う、N0 かつ M0 ・pT3/4、Grade 問わず、N0 かつ M0 ・pT 問わず、Grade 問わず、N1 かつ M0 （ⅱ）M1 no evidence of disease（M1 NED）であり、原発巣及び遠隔転移巣ともに、腎摘除術時点又は腎摘除術後 1 年以内のいずれかの時点で完全切除可能であった患者 表 3　有効性成績（KEYNOTE-564 試験） （表　略） （図　略） 図 5　DFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-564 試験）		
9 ページ	表 4	8 ページ	表 ~~3~~
11 ページ	表 5	10 ページ	表 4
13 ページ	③国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564 試験） 有害事象は本剤群 470/488 例（96.3%）及びプラセボ群 452/496 例（91.1%）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、それぞれ 386/488 例（79.1%）及び 265/496 例（53.4%）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。		（追加）

	表 6　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-564 試験）（安全性解析対象集団） （表　略） なお、本剤群において間質性肺疾患 11 例（2.3%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 15 例（3.1%）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）1 例（0.2%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 45 例（9.2%）、甲状腺機能障害 106 例（21.7%）、下垂体機能障害 2 例（0.4%）、副腎機能障害 10 例（2.0%）、1 型糖尿病 9 例（1.8%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）8 例（1.6%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.4%）、重症筋無力症 2 例（0.4%）、脳炎・髄膜炎 2 例（0.4%）、心筋炎 1 例（0.2%）、infusion reaction 7 例（1.4%）及び重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）1 例（0.2%）が認められた。また、膵炎、ぶどう膜炎、血球貪食症候群及び結核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。		

14 ページ	表 7	12 ページ	表 ~~5~~
15 ページ	外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 2	13 ページ	外来~~化学療法加算~~ 1 又は外来~~化学療法加算~~ 2
17 ページ	②本剤の単独投与は下記の患者において有効性が示されている。 ･再発リスクの高い腎細胞癌の術後患者 ③下記に該当する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 ・術後患者に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 ・アキシチニブ又はレンバチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与	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。 ~~・術後補助療法~~ ~~・本剤の単独投与~~ ・アキシチニブ又はレンバチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与
18 ページ	・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌における Karnofsky Performance Status 70%未満 (注 1) の患者	15 ページ	・Karnofsky Performance Status 70%未満 (注 1) の患者
19 ページ	⑤再発リスクの高い腎細胞癌患者における術後補助療法として使用する際には、KEYNOTE-564 試験において、12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、本剤の投与期間は 12 カ月までとすること。		（追加）

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）
12 ページ	外来<u>腫瘍化学療法診療料</u>１又は外来<u>腫瘍化学療法診療料</u>２	12 ページ	外来~~化学療法加算~~１又は外来~~化学療法加算~~２

食道癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
12 ページ	神経障害（ギラン・バレー症候群等）32 例（8.6%）及び infusion reaction 6 例（1.6%）	12 ページ	神経障害（ギラン・バレー症候群等）32 例（8.6%）~~、脳炎・髄膜炎 1 例（0.3%）~~及び infusion reaction 6 例（1.6%）
14 ページ	外来<u>腫瘍化学療法診療料</u>１又は外来<u>腫瘍化学療法診療料</u>２	14 ページ	外来~~化学療法加算~~１又は外来~~化学療法加算~~２

乳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）
９ページ	外来<u>腫瘍化学療法診療料</u>１又は外来<u>腫瘍化学療法診療料</u>２	９ページ	外来~~化学療法加算~~１又は外来~~化学療法加算~~２

子宮体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）
10 ページ	外来<u>腫瘍化学療法診療料</u>１又は外来<u>腫瘍化学療法診療料</u>２	10 ページ	外来~~化学療法加算~~１又は外来~~化学療法加算~~２

高い腫瘍遺伝子変異量（ＴＭＢ-Ｈｉｇｈ）を有する固形癌）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）
8 ページ	外来<u>腫瘍化学療法診療料</u>１又は外来<u>腫瘍化学療法診療料</u>２	8 ページ	外来~~化学療法加算~~１又は外来~~化学療法加算~~２

参考６

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 **100 mg**）

～腎細胞癌～

令和元年１２月（令和４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 P3
3. 臨床成績 P4
4. 施設について P15
5. 投与対象となる患者 P17
6. 投与に際して留意すべき事項 P19

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	キイトルーダ点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（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 腎細胞癌における術後補助療法
対象となる用法及び用量	＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 ＜腎細胞癌における術後補助療法＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与期間は 12 カ月間までとする。
製造販売業者	MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、PD-1（programmed cell death-1）とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、膵臓癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

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及び腎細胞癌における術後補助療法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（KEYNOTE-426 試験）

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性[*1]の淡明細胞型腎細胞癌患者 861 例（日本人 94 例を含む）を対象に、スニチニブリンゴ酸塩（以下「スニチニブ」という。）[*2]を対照として、本剤とアキシチニブとの併用投与（以下「本剤/アキシチニブ」という。）[*3]の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目は全生存期間（以下「OS」という。）及び無増悪生存期間（以下「PFS」という。）とされ、本剤/アキシチニブは、スニチニブと比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表 1、図 1 及び図 2）。

*1：American Joint Committee on Cancer 病期分類に基づく病期Ⅳ

*2：50 mg 1 日 1 回 4 週間投与後 2 週間休薬

*3：本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）で静脈内投与し、アキシチニブを 5 mg 1 日 2 回（以下「BID」という。）経口投与した。アキシチニブの投与量は、5 mg 1 日 2 回で連続する 2 コース（6 週間）以上忍容性があり、Grade 2 を超えるアキシチニブの副作用が認められず、かつ血圧が 150/90 mm Hg 以下に管理された場合、7 mg BID への増量を可能とした。また同様の基準を用い、10 mg BID への増量も可能とした。アキシチニブは、副作用の症状、重症度等に応じて休薬又は減量（3 mg BID、次に 2 mg BID）も可能とした。

表 1　有効性成績（KEYNOTE-426 試験）

		本剤/アキシチニブ群 （432例）	スニチニブ群 （429例）
OS[*1]	中央値（月） ［95%CI］	NE ［NE, NE］	NE ［NE, NE］
	ハザード比[*2] ［95%CI］ P 値[*3]	0.53 ［0.38, 0.74］ 0.00005	－
PFS[*1, *4]	中央値（月） ［95%CI］	15.1 ［12.6, 17.7］	11.0 ［8.7, 12.5］
	ハザード比[*2] ［95%CI］ P 値[*3]	0.69 ［0.56, 0.84］ 0.00012	－

CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：中間解析時のデータ（2018年8月24日カットオフ）、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるスニチニブ群との比較、*3：層別ログランク検定、*4：RECIST ガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

at risk数							
本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	417	378	256	136	18	0
スニチニブ	429	401	341	211	110	20	0

図1　OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-426試験）

at risk数							
本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	357	251	140	42	3	0
スニチニブ	429	302	193	89	29	1	0

図2　PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-426試験）

②国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者[*1] 712 例（日本人 73 例を含む）を対象に、スニチニブ[*2] を対照として、本剤とレンバチニブメシル酸塩（以下「レンバチニブ」という。）の併用投与（以下「本剤/レンバチニブ」という。）[*3] の有効性及び安全性が検討された。本剤/レンバチニブは、主要評価項目とされた PFS、副次評価項目の一つとされた OS を、スニチニブと比較して有意に延長した（表 2、図 3 及び図 4）。

*1：腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。

*2：50 mg 1 日 1 回 4 週間投与後 2 週間休薬

*3：本剤 200 mg Q3W で静脈内投与し、レンバチニブを 20 mg 1 日 1 回経口投与した。

表 2　有効性成績（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）

		本剤/レンバチニブ群 （355例）	スニチニブ群 （357例）
PFS[*1, *2]	中央値（月） ［95%CI］	23.9 ［20.8, 27.7］	9.2 ［6.0, 11.0］
	ハザード比[*3] ［95%CI］ P 値[*4]	0.39 ［0.32, 0.49］ <0.0001	－
OS[*5]	中央値（月） ［95%CI］	NE ［33.6, NE］	NE ［NE, NE］
	ハザード比[*3] ［95%CI］ P 値[*4]	0.66 ［0.49, 0.88］ 0.0049	－

CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：RECIST ガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定、*2：2020年8月28日カットオフ、*3：層別 Cox 比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較、*4：層別ログランク検定による P 値（両側）、*5：中間解析時のデータ（2020年8月28日カットオフ）。

図3　OSのKaplan-Meier曲線（E7080-307／KEYNOTE-581試験）

図 4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）

③国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564 試験）

腎摘除術又は腎部分切除術後の再発リスクが高い*淡明細胞型腎細胞癌患者994例（日本人 59 例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。主要評価項目は無病生存期間（以下「DFS」という。）とされ、本剤はプラセボと比較して DFS を有意に延長した（表 3 及び図 5）。

*：以下の（ⅰ）又は（ⅱ）の患者が組み入れられた。

（ⅰ）術後の病理組織学的診断により下記のいずれかに該当する患者（Grade は Fuhrman 分類）

・pT2、Grade 4 又は肉腫様変化を伴う、N0 かつ M0

・pT3/4、Grade 問わず、N0 かつ M0

・pT 問わず、Grade 問わず、N1 かつ M0

（ⅱ）M1 no evidence of disease（M1 NED）であり、原発巣及び遠隔転移巣ともに、腎摘除術時点又は腎摘除術後 1 年以内のいずれかの時点で完全切除可能であった患者

表 3　有効性成績（KEYNOTE-564 試験）

		本剤群 （496例）	プラセボ群 （498例）
DFS*1	中央値（月） ［95% CI］	NE ［NE, NE］	NE ［NE, NE］
	2年 DFS 率（%） ［95% CI］	77.3 ［72.8, 81.1］	68.1 ［63.5, 72.2］
	ハザード比*2 ［95% CI］ P 値*3	0.68 ［0.53, 0.87］ 0.0010	－

CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：中間解析時のデータ：2020 年 12 月 14 日カットオフ（DFS は治験担当医師による評価）、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボとの比較、*3：層別ログランク検定

at risk数										
本剤200mg Q3W	496	457	414	371	233	151	61	21	1	0
プラセボ	498	436	389	341	209	145	56	19	1	0

図 5　DFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-564 試験）

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）

有害事象は本剤/アキシチニブ群 422/429 例（98.4%）及びスニチニブ群 423/425 例（99.5%）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、それぞれ 413/429 例（96.3%）及び 415/425 例（97.6%）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 4　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-426 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 （SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	例数（%）									
	本剤/アキシチニブ群 429 例					スニチニブ群 425 例				
	全 Grade		Grades 3-4		Grade 5	全 Grade		Grades 3-4		Grade 5
全副作用	413	(96.3)	269	(62.7)	4（0.9）	415	(97.6)	244	(57.4)	7（1.6）
血液およびリンパ系障害										
貧血	12	(2.8)	1	(0.2)	0	69	(16.2)	13	(3.1)	0
白血球減少症	5	(1.2)	0		0	37	(8.7)	6	(1.4)	0
好中球減少症	6	(1.4)	1	(0.2)	0	79	(18.6)	28	(6.6)	0
血小板減少症	8	(1.9)	0		0	94	(22.1)	22	(5.2)	0
内分泌障害										
甲状腺機能亢進症	52	(12.1)	4	(0.9)	0	14	(3.3)	0		0
甲状腺機能低下症	135	(31.5)	1	(0.2)	0	119	(28.0)	0		0
胃腸障害										
腹痛	23	(5.4)	3	(0.7)	0	16	(3.8)	0		0
便秘	31	(7.2)	0		0	29	(6.8)	0		0
下痢	210	(49.0)	31	(7.2)	0	175	(41.2)	19	(4.5)	0
口内乾燥	17	(4.0)	0		0	22	(5.2)	0		0
消化不良	12	(2.8)	0		0	48	(11.3)	1	(0.2)	0
胃食道逆流性疾患	6	(1.4)	0		0	34	(8.0)	3	(0.7)	0
悪心	91	(21.2)	2	(0.5)	0	111	(26.1)	4	(0.9)	0
口内炎	61	(14.2)	3	(0.7)	0	86	(20.2)	9	(2.1)	0
嘔吐	34	(7.9)	1	(0.2)	0	56	(13.2)	3	(0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	50	(11.7)	6	(1.4)	0	54	(12.7)	12	(2.8)	0
疲労	130	(30.3)	10	(2.3)	0	142	(33.4)	21	(4.9)	0
粘膜の炎症	55	(12.8)	4	(0.9)	0	90	(21.2)	7	(1.6)	0
発熱	16	(3.7)	0		0	24	(5.6)	0		0
臨床検査										
ALT 増加	102	(23.8)	52	(12.1)	0	54	(12.7)	11	(2.6)	0
AST 増加	97	(22.6)	29	(6.8)	0	59	(13.9)	7	(1.6)	0
血中クレアチニン増加	24	(5.6)	0		0	30	(7.1)	1	(0.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	22	(5.1)	0		0	22	(5.2)	0		0
好中球数減少	3	(0.7)	1	(0.2)	0	48	(11.3)	29	(6.8)	0
血小板数減少	14	(3.3)	1	(0.2)	0	76	(17.9)	31	(7.3)	0
体重減少	41	(9.6)	6	(1.4)	0	36	(8.5)	0		0
白血球数減少	1	(0.2)	0		0	37	(8.7)	11	(2.6)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	94	(21.9)	9	(2.1)	0	106	(24.9)	2	(0.5)	0
低リン酸血症	6	(1.4)	2	(0.5)	0	26	(6.1)	11	(2.6)	0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	52	(12.1)	3	(0.7)	0	15	(3.5)	2	(0.5)	0
筋肉痛	23	(5.4)	0		0	16	(3.8)	0		0
神経系障害										
味覚異常	40	(9.3)	1	(0.2)	0	129	(30.4)	0		0
頭痛	35	(8.2)	3	(0.7)	0	33	(7.8)	1	(0.2)	0

器官別大分類 （SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	例数（%）									
	本剤/アキシチニブ群 429 例					スニチニブ群 425 例				
	全 Grade		Grades 3-4		Grade 5	全 Grade		Grades 3-4		Grade 5
腎および尿路障害										
蛋白尿	66	(15.4)	11	(2.6)	0	39	(9.2)	6	(1.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	32	(7.5)	1	(0.2)	0	12	(2.8)	0		0
発声障害	98	(22.8)	1	(0.2)	0	12	(2.8)	0		0
呼吸困難	28	(6.5)	2	(0.5)	0	16	(3.8)	2	(0.5)	0
鼻出血	19	(4.4)	0		0	32	(7.5)	0		0
皮膚および皮下組織障害										
皮膚乾燥	27	(6.3)	1	(0.2)	0	35	(8.2)	0		0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	119	(27.7)	22	(5.1)	0	168	(39.5)	15	(3.5)	0
そう痒症	53	(12.4)	1	(0.2)	0	18	(4.2)	0		0
発疹	46	(10.7)	1	(0.2)	0	38	(8.9)	1	(0.2)	0
血管障害										
高血圧	179	(41.7)	91	(21.2)	0	184	(43.3)	78	(18.4)	0

なお、本剤/アキシチニブ群において間質性肺疾患 12 例（2.8%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 40 例（9.3%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）2 例（0.5%）、肝機能障害（ALT 及び AST 増加などの肝機能検査値異常を含む）150 例（35.0%）、甲状腺機能障害 165 例（38.5%）、下垂体機能障害 5 例（1.2%）、副腎機能障害 10 例（2.3%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）9 例（2.1%）、筋炎・横紋筋融解症 4 例（0.9%）、重症筋無力症 4 例（0.9%）、心筋炎 2 例（0.5%）、ぶどう膜炎 1 例（0.2%）及び infusion reaction 2 例（0.5%）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）、膵炎、脳炎・髄膜炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群及び結核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（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）

有害事象は本剤/レンバチニブ群 351/352 例（99.7%）及びスニチニブ群 335/340 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、それぞれ 341/352 例（96.9%）及び 313/340 例（92.1%）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 5　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term）（MedDRA ver.23.0）	例数（%）											
	本剤/レンバチニブ群 352 例						スニチニブ群 340 例					
	全 Grade		Grades 3-4		Grade 5		全 Grade		Grades 3-4		Grade 5	
全副作用	341	(96.9)	252	(71.6)	4	(1.1)	313	(92.1)	200	(58.8)	0	
血液およびリンパ系障害												
貧血	20	(5.7)	3	(0.9)	0		44	(12.9)	11	(3.2)	0	
白血球減少症	4	(1.1)	0		0		21	(6.2)	7	(2.1)	0	
好中球減少症	8	(2.3)	1	(0.3)	0		42	(12.4)	18	(5.3)	0	
血小板減少症	13	(3.7)	1	(0.3)	0		51	(15.0)	18	(5.3)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	22	(6.3)	0		0		8	(2.4)	0		0	
甲状腺機能低下症	150	(42.6)	4	(1.1)	0		79	(23.2)	0		0	
胃腸障害												
腹痛	39	(11.1)	4	(1.1)	0		12	(3.5)	1	(0.3)	0	
便秘	24	(6.8)	1	(0.3)	0		20	(5.9)	0		0	
下痢	192	(54.5)	29	(8.2)	0		151	(44.4)	15	(4.4)	0	
口内乾燥	28	(8.0)	0		0		10	(2.9)	0		0	
消化不良	26	(7.4)	0		0		42	(12.4)	0		0	
胃食道逆流性疾患	8	(2.3)	0		0		26	(7.6)	0		0	
悪心	94	(26.7)	6	(1.7)	0		94	(27.6)	2	(0.6)	0	
口内炎	113	(32.1)	6	(1.7)	0		127	(37.4)	7	(2.1)	0	
嘔吐	56	(15.9)	5	(1.4)	0		45	(13.2)	3	(0.9)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	71	(20.2)	16	(4.5)	0		54	(15.9)	11	(3.2)	0	
疲労	113	(32.1)	11	(3.1)	0		109	(32.1)	13	(3.8)	0	
末梢性浮腫	17	(4.8)	1	(0.3)	0		17	(5.0)	0		0	
発熱	16	(4.5)	0		0		18	(5.3)	1	(0.3)	0	
臨床検査												
ALT 増加	34	(9.7)	11	(3.1)	0		30	(8.8)	6	(1.8)	0	
アミラーゼ増加	53	(15.1)	26	(7.4)	0		26	(7.6)	9	(2.6)	0	
AST 増加	33	(9.4)	9	(2.6)	0		30	(8.8)	2	(0.6)	0	
血中クレアチニン増加	23	(6.5)	1	(0.3)	1	(0.3)	17	(5.0)	0		0	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	38	(10.8)	0		0		17	(5.0)	0		0	
リパーゼ増加	50	(14.2)	34	(9.7)	0		34	(10.0)	24	(7.1)	0	
好中球数減少	8	(2.3)	6	(1.7)	0		39	(11.5)	19	(5.6)	0	
血小板数減少	20	(5.7)	3	(0.9)	0		57	(16.8)	18	(5.3)	0	
体重減少	70	(19.9)	21	(6.0)	0		19	(5.6)	0		0	
白血球数減少	10	(2.8)	1	(0.3)	0		30	(8.8)	6	(1.8)	0	
代謝および栄養障害												
食欲減退	123	(34.9)	12	(3.4)	0		84	(24.7)	5	(1.5)	0	
高コレステロール血症	18	(5.1)	1	(0.3)	0		2	(0.6)	1	(0.3)	0	
高トリグリセリド血症	30	(8.5)	10	(2.8)	0		23	(6.8)	14	(4.1)	0	
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	60	(17.0)	4	(1.1)	0		22	(6.5)	0		0	
筋肉痛	38	(10.8)	3	(0.9)	0		8	(2.4)	0		0	
神経系障害												

器官別大分類 （SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.23.0）	例数（%）											
	本剤/レンバチニブ群 352 例						スニチニブ群 340 例					
	全 Grade		Grades 3-4		Grade 5		全 Grade		Grades 3-4		Grade 5	
味覚不全	38	(10.8)	1	(0.3)	0		88	(25.9)	1	(0.3)	0	
頭痛	38	(10.8)	0		0		28	(8.2)	1	(0.3)	0	
腎および尿路障害												
蛋白尿	97	(27.6)	26	(7.4)	0		41	(12.1)	10	(2.9)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	19	(5.4)	0		0		8	(2.4)	0		0	
発声障害	87	(24.7)	0		0		9	(2.6)	0		0	
呼吸困難	23	(6.5)	4	(1.1)	0		11	(3.2)	1	(0.3)	0	
鼻出血	18	(5.1)	0		0		30	(8.8)	0		0	
肺臓炎	18	(5.1)	6	(1.7)	1	(0.3)	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害												
皮膚乾燥	17	(4.8)	0		0		21	(6.2)	0		0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	99	(28.1)	14	(4.0)	0		122	(35.9)	11	(3.2)	0	
そう痒症	47	(13.4)	1	(0.3)	0		19	(5.6)	1	(0.3)	0	
発疹	77	(21.9)	12	(3.4)	0		37	(10.9)	2	(0.6)	0	
斑状丘疹状皮疹	24	(6.8)	4	(1.1)	0		5	(1.5)	0		0	
黄色皮膚	0		0		0		31	(9.1)	0		0	
血管障害												
高血圧	184	(52.3)	89	(25.3)	0		133	(39.1)	61	(17.9)	0	

なお、本剤/レンバチニブ群において間質性肺疾患 19 例（5.4%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 36 例（10.2%）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）2 例（0.6%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 79 例（22.4%）、甲状腺機能障害 156 例（44.3%）、下垂体機能障害 3 例（0.9%）、副腎機能障害 18 例（5.1%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）8 例（2.3%）、膵炎 8 例（2.3%）、筋炎・横紋筋融解症 3 例（0.9%）、重症筋無力症 1 例（0.3%）、脳炎・髄膜炎 3 例（0.9%）、心筋炎 3 例（0.9%）及び infusion reaction 5 例（1.4%）が認められた。また、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、ぶどう膜炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群及び結核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（KEYNOTE-564 試験）

有害事象は本剤群 470/488 例（96.3%）及びプラセボ群 452/496 例（91.1%）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、それぞれ 386/488 例（79.1%）及び 265/496 例（53.4%）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 6　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-564 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 （SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.23.1）	例数（%）											
	本剤群 488 例						プラセボ群 496 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	386	(79.1)	92	(18.9)	0		265	(53.4)	6	(1.2)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	50	(10.2)	1	(0.2)	0		0		0		0	
甲状腺機能低下症	86	(17.6)	1	(0.2)	0		13	(2.6)	0		0	
胃腸障害												
下痢	77	(15.8)	8	(1.6)	0		51	(10.3)	0		0	
悪心	39	(8.0)	0		0		23	(4.6)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	28	(5.7)	1	(0.2)	0		23	(4.6)	0		0	
疲労	99	(20.3)	4	(0.8)	0		71	(14.3)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	46	(9.4)	1	(0.2)	0		43	(8.7)	0		0	
筋肉痛	30	(6.1)	1	(0.2)	0		20	(4.0)	0		0	
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	91	(18.6)	1	(0.2)	0		57	(11.5)	0		0	
発疹	73	(15.0)	4	(0.8)	0		36	(7.3)	0		0	

なお、本剤群において間質性肺疾患 11 例（2.3%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 15 例（3.1%）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）1 例（0.2%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 45 例（9.2%）、甲状腺機能障害 106 例（21.7%）、下垂体機能障害 2 例（0.4%）、副腎機能障害 10 例（2.0%）、1 型糖尿病 9 例（1.8%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）8 例（1.6%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.4%）、重症筋無力症 2 例（0.4%）、脳炎・髄膜炎 2 例（0.4%）、心筋炎 1 例（0.2%）、infusion reaction 7 例（1.4%）及び重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）1 例（0.2%）が認められた。また、膵炎、ぶどう膜炎、血球貪食症候群及び結核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 200 mg を Q3W、400 mg を 6 週間間隔（以下「Q6W」という。）又は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔（以下「Q2W」という。）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 400 mg を Q6W で投与した際の本剤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 200 mg を Q3W 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 400 mg を Q6W で投与した際の本剤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 200 mg を Q3W 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・用量である本剤 10 mg/kg（体重）を Q2W で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して低値を示すと予測された（下表）。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤 400 mg を Q6W で投与した海外第I相試験（KEYNOTE-555 試験）より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数の癌腫における臨床試験成績に基づき、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、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、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 7　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{avg}（μg/mL）	C_{min}（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）	$C_{min,ss}$（μg/mL）
200 mg Q3W†	59.1（58.5, 59.7）	27.9（27.7, 28.1）	18.1（17.8, 18.3）	92.8（91.7, 94.1）	50.4（49.8, 51.0）	30.9（30.5, 31.4）
400 mg Q6W†	123（122, 124）	32.4（32.0, 32.7）	10.6（10.4, 10.8）	148（146, 149）	50.7（50.1, 51.3）	20.3（19.8, 20.9）
400 mg Q6W（実測値）	136.0‡（135.6, 136.4）	NA	14.9§（14.4, 15.4）	NA	NA	NA
10 mg/kg Q2W†	220（218, 223）	144（143, 145）	119（117, 121）	428（424, 433）	279（276, 282）	197（193, 200）

†：n＝2,993、100 回のシミュレーションにより算出された幾何平均値の中央値（2.5%点, 97.5%点）、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{avg}：初回投与後の平均血清中濃度、C_{min}：初回投与後（サイクル 2 投与前）の最低血清中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中濃度

‡：56 例の幾何平均値（95%信頼区間）

§：41 例の幾何平均値（95%信頼区間）

NA：該当なし

4. 施設について

医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

①-2 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、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、結核等）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 本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。
- アキシチニブ又はレンバチニブとの併用投与：化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者

② 本剤の単独投与は下記の患者において有効性が示されている。
- 再発リスクの高い腎細胞癌の術後患者

③ 下記に該当する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- 術後患者に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- アキシチニブ又はレンバチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

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

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- 結核の感染又は既往を有する患者

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌における Karnofsky Performance Status 70%未満 (注1) の患者

(注 1) 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、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）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。
- infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能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。
- 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 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こと。
- 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こと。
- 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。

④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-426 試験では投与開始から 12 週目、以降は 54 週目まで 6 週ごと、その後 12 週ごと、E7080-307／KEYNOTE-581 試験では投与開始から 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。

⑤ 再発リスクの高い腎細胞癌患者における術後補助療法として使用する際には、KEYNOTE-564 試験において、12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考

に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、本剤の投与期間は 12 カ月までとすること。