会長		担当理事		会計	

日医発第153号
（保険）（地域）
令和4年4月7日

都道府県医師会長　殿

日本医師会長
中川俊男
（公印省略）

抗PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤（オプジーボ点滴静注）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

革新的かつ高額な医薬品については、国民負担や医療保険財政に与える影響が懸念される一方で、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は、そ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は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されることが重要であるとの観点から、「最適使用推進ガイドライン」を策定することとされております。

今般、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）に関して、「尿路上皮癌における術後補助療法」の最適使用推進ガイドライン改訂がされましたのでご連絡申し上げます。

つきましては、本件について貴会会員に周知くださるようお願い申し上げます。

本件につきましては、日本医師会ホームページのメンバーズルーム中、医療保険の「医薬品の保険上の取扱い等」に掲載を予定しております。

（添付資料）
・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
（令和4.3.28保医発0328第2号 厚生労働省保険局医療課長）

［別添］として、下記通知を含む
・【別添】令和4. 3. 28薬生薬審発0328第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長「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(尿路 上皮癌)の作成について」

加古八潮医師会
収受
4.4.-8
第 27 号

保医発０３２８第２号
令和４年３月２８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）」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（尿路上皮癌における術後補助療法）の策定について」（別添：令和４年３月 28 日付け薬生薬審発 0328 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）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に(13)を加える。

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

(13)　尿路上皮癌における術後補助療法

本製剤を尿路上皮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いること。うち、２年以上は、尿路上皮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） 本製剤をシスプラチン等の白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法歴のない患者に投与する場合は、本製剤を投与することとした理由

（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）～(12)　（略） (13)　尿路上皮癌における術後補助療法 本製剤を尿路上皮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	1　オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg （１）～(12)　（略） （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４年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っていること。うち、２年以上は、尿路上皮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） 本製剤をシスプラチン等の白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法歴のない患者に投与する場合は、本製剤を投与することとした理由	

別添

薬生薬審発 0328 第１号
令 和 ４ 年 ３ 月 28 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(尿路上皮癌)の作成について

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。

今般、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、尿路上皮癌に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、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。

別添

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）

～尿路上皮癌～

令和４年３月

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 P9
5. 投与対象となる患者 P11
6. 投与に際して留意すべき事項 P13

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：	尿路上皮癌における術後補助療法
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。ただし、投与期間は12カ月間までとする。
製造販売業者：	小野薬品工業株式会社

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; 4: 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。

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

尿路上皮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。

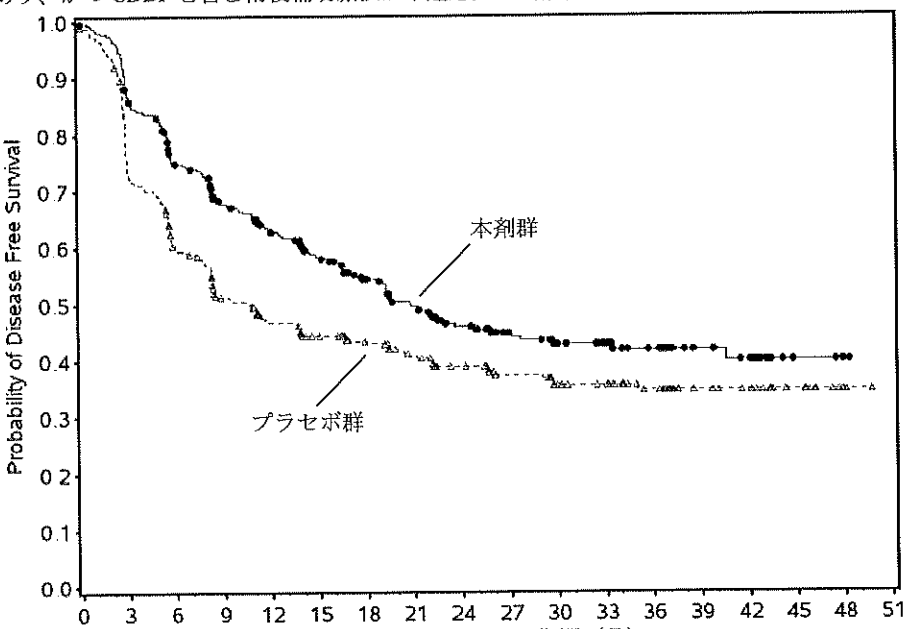
【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274 試験）

筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者*1 709 例（日本人患者 49 例を含む、本剤群 353 例、プラセボ群 356 例）を対象に、プラセボを対照として本剤 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注（最長 12 カ月間）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病生存期間（以下、「DFS」という。）（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で 20.76［16.49～27.63］カ月、プラセボ群で 10.84［8.25～13.86］カ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.70［98.22%信頼区間：0.55～0.90］、p=0.0008［層別 log-rank 検定］、2020 年 8 月 27 日データカットオフ）。

*1：膀胱、腎盂又は尿管を原発とし、以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。なお、スクリーニング時点で低リスク筋層非浸潤性膀胱癌が認められた患者は組入れ可能とされた。

- シスプラチン（以下、「CDDP」という。）を含む術前補助療法を受け、術後の病理組織学的診断結果が ypT2-ypT4a 又は ypN＋の患者。
- CDDP を含む術前補助療法を受けておらず、術後の病理組織学的診断結果が pT3-pT4a 又は pN＋であり、かつ CDDP を含む術後補助療法が不適応又は当該療法を拒否している患者。



At risk 数																		
本剤群	353	296	244	212	178	154	126	106	85	68	57	51	36	23	20	3	1	0
プラセボ群	356	248	198	157	134	121	105	94	80	65	54	50	37	22	19	10	2	0

図 1　DFS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-33/CA209274 試験）

（原発部位別の有効性）

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274 試験）に組み入れられた患者のデータに基づき、DFS について原発部位別に探索的に解析を行った結果は下表のとおりであった。

表 1　原発部位別の DFS の結果（ONO-4538-33/CA209274 試験）

		投与群	例数	イベント数 (%)	中央値［95%信頼区間］ (カ月)	ハザード比 ［95%信頼区間］
原発部位	膀胱	本剤群	279	129 (46.2)	21.88 ［17.35, 40.54］	0.62 ［0.49, 0.78］ *1
		プラセボ群	281	166 (59.1)	8.41 ［7.26, 13.57］	
	腎盂	本剤群	44	24 (54.5)	19.45 ［6.41, －］	1.23 ［0.67, 2.23］ *1
		プラセボ群	52	25 (48.1)	25.95 ［8.25, －］	
	尿管	本剤群	30	17 (56.7)	11.10 ［5.59, 27.04］	1.56 ［0.70, 3.48］ *1
		プラセボ群	23	13 (56.5)	8.44 ［5.42, －］	

－：推定不能、*1：病理学的リンパ節転移（N＋、N0 又は不明かつ摘出リンパ節数 10 個未満、N0 かつ摘出リンパ節数 10 個以上）、PD-L1 発現状況（≧1%、＜1%又は測定不能）、CDDP を含む術前補助療法歴（有、無）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

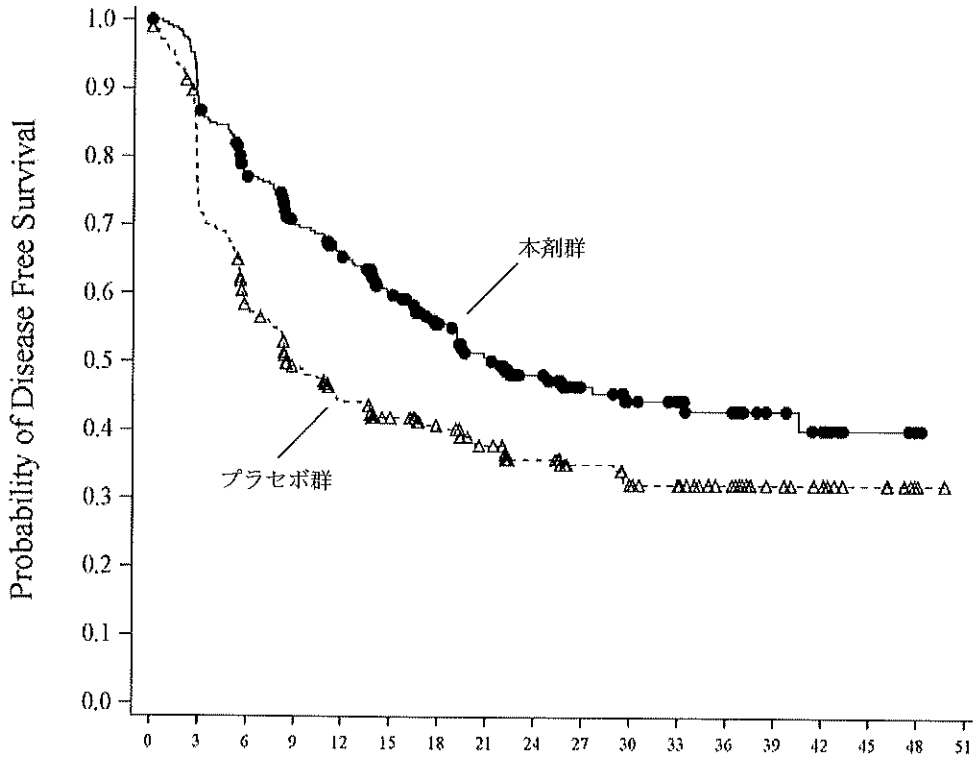
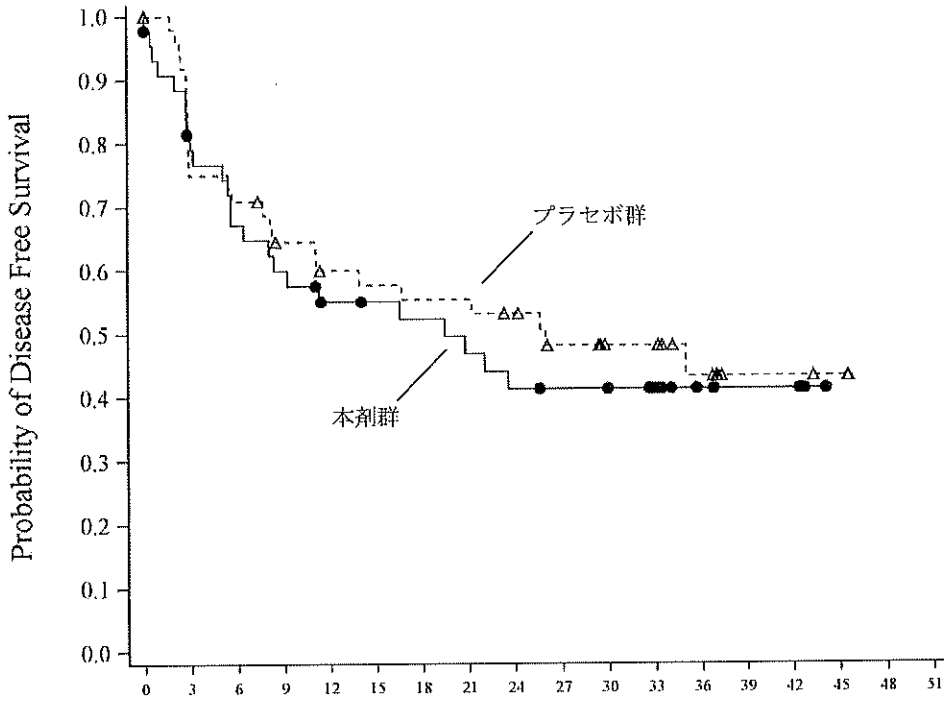
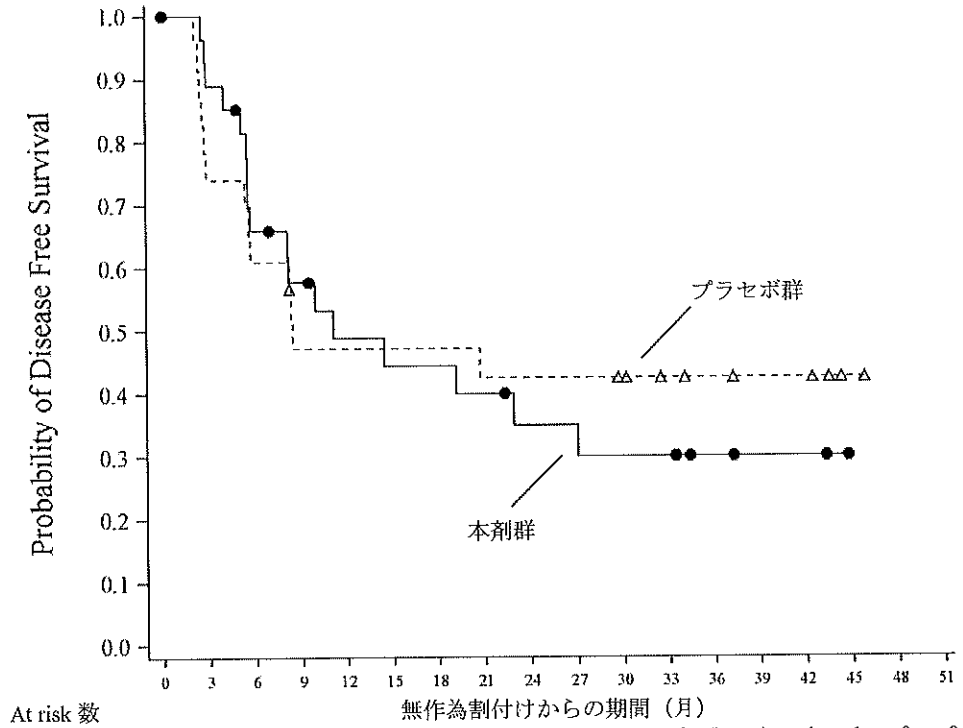


図 2　膀胱癌患者集団における DFS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-33/CA209274 試験）



At risk 数																		
本剤群	52	36	34	29	26	25	24	24	22	18	14	14	9	3	3	2	0	0
プラセボ群	44	34	28	25	21	20	19	17	15	14	13	11	6	4	4	0	0	0

図 3　腎盂癌患者集団における DFS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-33/CA209274 試験）



At risk 数																		
本剤群	23	17	14	10	10	10	10	9	9	9	8	6	5	4	4	1	0	0
プラセボ群	30	24	17	14	11	10	10	9	7	7	6	6	3	2	2	0	0	0

図 4　尿管癌患者集団における DFS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-33/CA209274 試験）

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274 試験）

有害事象は本剤群 347/351 例（98.9%）、プラセボ群 332/348 例（95.4%）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群 272/351 例（77.5%）、プラセボ群 193/348 例（55.5%）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-4538-33/CA209274 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver. 23.0）	例数（%）					
	本剤群 351 例			プラセボ群 348 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	272 (77.5)	63 (17.9)	0	193 (55.5)	25 (7.2)	0
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	33 (9.4)	0	0	3 (0.9)	0	0
甲状腺機能低下症	34 (9.7)	0	0	5 (1.4)	0	0
胃腸障害						
下痢	59 (16.8)	3 (0.9)	0	38 (10.9)	1 (0.3)	0
悪心	24 (6.8)	0	0	13 (3.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	24 (6.8)	2 (0.6)	0	17 (4.9)	0	0
疲労	61 (17.4)	1 (0.3)	0	42 (12.1)	0	0
臨床検査						
アミラーゼ増加	33 (9.4)	13 (3.7)	0	20 (5.7)	5 (1.4)	0
血中クレアチニン増加	20 (5.7)	1 (0.3)	0	11 (3.2)	0	0
リパーゼ増加	34 (9.7)	18 (5.1)	0	20 (5.7)	9 (2.6)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	20 (5.7)	2 (0.6)	0	11 (3.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	81 (23.1)	0	0	40 (11.5)	0	0
発疹	53 (15.1)	2 (0.6)	0	19 (5.5)	0	0
斑状丘疹状皮疹	19 (5.4)	2 (0.6)	0	4 (1.1)	0	0

なお、本剤群において、甲状腺機能障害 65 例（18.5%）、横紋筋融解症 44 例（12.5%）、肝機能障害 29 例（8.3%）、神経障害 29 例（8.3%）、腎機能障害 25 例（7.1%）、間質性肺疾患 19 例（5.4%）、infusion reaction 16 例（4.6%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 11 例（3.1%）、心臓障害 7 例（2.0%）、重度の皮膚障害 6 例（1.7%）、心筋炎 3 例（0.9%）、重症筋無力症 2 例（0.6%）、副腎機能障害 2 例（0.6%）、筋炎 1 例（0.3%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、肝不全 1 例（0.3%）、膵炎 1 例（0.3%）及びぶどう膜炎 1 例（0.3%）が認められた。また、劇症肝炎、肝炎、硬化性胆管炎、下垂体機能障害、脳炎・髄膜炎、静脈血栓塞栓症、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻孔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 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）若しくは 240 mg を 2 週間間隔、又は本剤 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。

表 3　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

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 尿路上皮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いること。うち、2 年以上は、尿路上皮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 副作用の対応について

③-1 副作用発現時の対応体制に関する要件

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 筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者において、本剤の有効性が検証されている（臨床試験において対象とされた患者の詳細はp4 参照）。ただし、原発部位により本剤の有効性が異なる傾向が示唆されている（p5～6 参照）ことから、腎盂・尿管癌患者においては、術前補助療法歴を踏まえ、本剤以外の治療選択肢も考慮する。また、CDDP を含む術前補助療法歴のない患者における既存治療と比較した本剤の有効性は不明であることから、CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先する。

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。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 術前補助療法としての投与
- 根治切除不能な患者に対する投与

【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

- ECOG Performance Status 3-4 (注1) の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

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。
- 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、投与開始から 96 週目までは 12 週間ごと、96 週目から 160 週目までは 16 週ごと、それ以降は、24 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。なお、本剤の投与期間は12カ月までとする。