タブレクタ錠 150mg，同錠 200mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，
ノバルティスファーマ株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

開発の経緯図を除く当該内容については，「2.5 臨床に関する概括評価」に記載した。

1 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 開発の経緯図

試験項目				[redacted]
品質		物理的化学的性質	外国	
		規格及び試験方法，原薬		
		規格及び試験方法，製剤		
		安定性，原薬		
		安定性，製剤		
薬理		効力を裏付ける試験	外国	
		副次的薬理試験		
		安全性薬理試験		
薬物動態		分析法及びバリデーション	外国	
		吸収		
		分布		
		代謝		
		薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）		
		その他の薬物動態試験		
毒性		単回投与毒性試験	外国	
		反復投与毒性試験		
		遺伝毒性試験		
		生殖発生毒性試験		
		局所刺激性試験		
		その他の毒性試験		
臨床	生物薬剤学	比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験	外国	
		生物学的及び理化学的分析法検討		
	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連試験	血漿蛋白結合試験		
		肝代謝及び薬物相互作用試験		
		その他のヒト生体試料を用いた試験		
	臨床薬物動態試験	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験		
		患者におけるPK及び初期忍容性試験		
		内因性要因を検討したPK試験		
		外因性要因を検討したPK試験		
		ポピュレーションPK試験		
	有効性及び安全性試験（非対照試験）	A2201試験，第II相	国際共同	
		X2102試験，第I相	外国	
		X1101試験，第I相	国内	
		X2101T試験，第I相	外国	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1 外国における使用状況等

2020 年 5 月現在，本薬（商品名：タブレクタ）は米国のみで承認されている。米国での承認状況を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 米国での承認状況

販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果
TABRECTA	2020 年 5 月 6 日	フィルムコート錠・150 mg，200 mg	TABRECTA is indicated for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have a mutation that leads to mesenchymal-epithelial transition (MET) exon 14 skipping as detected by an FDA-approved test.

2 外国の添付文書等の概要

スイス・ノバルティスファーマ社の企業中核データシート[Core Data Sheet (CDS)]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び米国の添付文書（2020 年 5 月）を添付する。また，米国の添付文書の概略（効能・効果及び用法・用量）を Table 2-1 に示す。

Table 2-1 米国の添付文書の概略

1 効能・効果

TABRECTA は，FDA に承認された検査法で検出された，間葉上皮転換因子（MET）エクソン 14 スキッピング変異を有する転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者の治療に適応される。本適応は，奏効率及び奏効期間に基づき，迅速承認制度の下承認されている *［臨床試験（14）参照］*。本適応での承認取得は条件付きであり，検証的試験において臨床的ベネフィットが検証され，説明されることが条件となる。

2 用法・用量

2.1 患者の選択

腫瘍検体で MET エクソン 14 スキッピングをもたらす変異の存在に基づいて，TABRECTA による治療を行う患者を選択すること *［臨床試験（14）参照］*。FDA に承認されている検査に関する情報は以下から入手可能である:http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 推奨用量

TABRECTA の推奨用量は食事の有無にかかわらず 400 mg1 日 2 回経口投与である。

TABRECTA 錠はそのまま飲み込むこと。錠剤を割ったり，砕いたり，噛んだりしないこと。

服用を忘れたり，嘔吐したりした場合は，その分の埋め合わせはせず，次回の服用を予定時刻に行うよう患者に指示すること。

2.3 副作用に対する用量調節

副作用に対する減量の推奨基準を Table 1 に示す。

Table 1:減量の推奨基準

1 段階減量	1 回 300 mg（1 日 2 回経口投与）
2 段階減量	1 回 200 mg（1 日 2 回経口投与）

200 mg 1 日 2 回の経口投与に忍容性がない患者では，TABRECTA の投与を中止する。副作用に対して推奨される TABRECTA の用量調節基準を Table 2 に示す。

Table 2:副作用に対する用量調節の推奨基準

副作用	重症度	用量調節
間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*	全グレード	TABRECTA を中止する。
総ビリルビン増加を伴わない ALT 及び/又は AST 増加 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*	グレード 3	ベースラインの ALT/AST 値に回復するまで，TABRECTA を休薬する。 7 日以内にベースライン値に回復した場合，同用量で TABRECTA の投与を再開する；それ以外の場合は，用量を減量して TABRECTA の投与を再開する。
	グレード 4	TABRECTA を中止する。
胆汁うっ滞又は溶血を伴わない総ビリルビン増加を伴う ALT 及び/又は AST 増加 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*	ALT 及び/又は AST が基準値上限の 3 倍を超え，かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた場合	TABRECTA を中止する。
ALT 及び/又は AST 増加を伴わない総ビリルビン増加 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*	グレード 2	ベースラインのビリルビン値に回復するまで，TABRECTA を休薬する。 7 日以内にベースライン値に回復した場合，同用量で TABRECTA の投与を再開する；それ以外の場合は，用量を減量して TABRECTA の投与を再開する。
	グレード 3	ベースラインのビリルビン値に回復するまで，TABRECTA を休薬する。 7 日以内にベースライン値に回復した場合，用量を減量して TABRECTA の投与を再開する；それ以外の場合は，TABRECTA を永続的に中止する。
	グレード 4	TABRECTA を中止する。
その他の副作用 *［副作用（6.1）参照］*	グレード 2	用量を維持する。忍容できない場合，回復するまで TABRECTA の投与を中断し，その後，用量を減量して TABRECTA の投与を再開する。
	グレード 3	回復するまで TABRECTA を中断し，回復後は用量を減量して TABRECTA の投与を再開する。
	グレード 4	TABRECTA を中止する。

略号：ALT アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ILD 間質性肺疾患，ULN 基準値上限

CTCAE バージョン 4.03（CTCAE:Common Terminology Criteria for Adverse Events）に基づいてグレードを判定する。

[redacted]

{TRADENAME}<®/™> (capmatinib)
150 mg and 200 mg Film-coated tablets

Core Data Sheet (CDS)

[redacted]

＊以下，p2～23は削除

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TABRECTA safely and effectively. See full prescribing information for TABRECTA.

TABRECTA™ (capmatinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2020

----------INDICATIONS AND USAGE----------

TABRECTA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have a mutation that leads to mesenchymal-epithelial transition (MET) exon 14 skipping as detected by an FDA-approved test.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s). (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Select patients for treatment with TABRECTA based on presence of a mutation that leads to MET exon 14 skipping. (2.1)
- Recommended dosage: 400 mg orally twice daily with or without food. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 150 mg and 200 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis: Monitor for new or worsening pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis. Permanently discontinue TABRECTA in patients with ILD/pneumonitis. (2.3, 5.1)
- Hepatotoxicity: Monitor liver function tests. Withhold, dose reduce, or permanently discontinue TABRECTA based on severity. (2.3, 5.2)
- Risk of Photosensitivity: May cause photosensitivity reactions. Advise patients to limit direct ultraviolet exposure. (5.3)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise patients of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.4, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (≥ 20%) are peripheral edema, nausea, fatigue, vomiting, dyspnea, and decreased appetite. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

Strong and Moderate CYP3A Inducers: Avoid concomitant use. (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 5/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage
2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis
5.2 Hepatotoxicity
5.3 Risk of Photosensitivity
5.4 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on TABRECTA
7.2 Effect of TABRECTA on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

TABRECTA is indicated for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have a mutation that leads to mesenchymal-epithelial transition (MET) exon 14 skipping as detected by an FDA-approved test.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for treatment with TABRECTA based on the presence of a mutation that leads to MET exon 14 skipping in tumor specimens *[see Clinical Studies (14)]*. Information on FDA-approved tests is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of TABRECTA is 400 mg orally twice daily with or without food.

Swallow TABRECTA tablets whole. Do not break, crush or chew the tablets.

If a patient misses or vomits a dose, instruct the patient not to make up the dose, but to take the next dose at its scheduled time.

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

The recommended dose reductions for the management of adverse reactions are listed in Table 1.

Table 1: Recommended TABRECTA Dose Reductions for Adverse Reactions

Dose Reduction	Dose and Schedule
First	300 mg orally twice daily
Second	200 mg orally twice daily

Permanently discontinue TABRECTA in patients who are unable to tolerate 200 mg orally twice daily.

The recommended dosage modifications of TABRECTA for adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: Recommended TABRECTA Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	Dosage Modification
Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Any grade	Permanently discontinue TABRECTA.
Increased ALT and/or AST without increased total bilirubin *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 3	Withhold TABRECTA until recovery to baseline ALT/AST. If recovered to baseline within 7 days, then resume TABRECTA at the same dose; otherwise resume TABRECTA at a reduced dose.
	Grade 4	Permanently discontinue TABRECTA.

Adverse Reaction	Severity	Dosage Modification
Increased ALT and/or AST with increased total bilirubin in the absence of cholestasis or hemolysis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	ALT and/or AST greater than 3 times ULN with total bilirubin greater than 2 times ULN	Permanently discontinue TABRECTA.
Increased total bilirubin without concurrent increased ALT and/or AST *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 2	Withhold TABRECTA until recovery to baseline bilirubin. If recovered to baseline within 7 days, then resume TABRECTA at the same dose; otherwise resume TABRECTA at a reduced dose.
	Grade 3	Withhold TABRECTA until recovery to baseline bilirubin. If recovered to baseline within 7 days, then resume TABRECTA at a reduced dose; otherwise permanently discontinue TABRECTA.
	Grade 4	Permanently discontinue TABRECTA.
Other Adverse Reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 2	Maintain dose level. If intolerable, consider withholding TABRECTA until resolved, then resume TABRECTA at a reduced dose.
	Grade 3	Withhold TABRECTA until resolved, then resume TABRECTA at a reduced dose.
	Grade 4	Permanently discontinue TABRECTA.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ILD, interstitial lung disease; ULN, upper limit of normal.
Grading according to CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets:

- 150 mg: pale orange brown, ovaloid, curved film-coated with beveled edges, unscored, debossed with ‘DU’ on one side and ‘NVR’ on the other side
- 200 mg: yellow, ovaloid, curved film-coated with beveled edges, unscored, debossed with ‘LO’ on one side and ‘NVR’ on the other side

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

ILD/pneumonitis, which can be fatal, occurred in patients treated with TABRECTA *[see Adverse Reactions (6.1)]*. ILD/pneumonitis occurred in 4.5% of patients treated with TABRECTA in GEOMETRY mono-1, with 1.8% of patients experiencing Grade 3 ILD/pneumonitis and one patient experiencing death (0.3%). Eight patients (2.4%) discontinued TABRECTA due to ILD/pneumonitis. The median time-to-onset of Grade 3 or higher ILD/pneumonitis was 1.4 months (range: 0.2 months to 1.2 years).

Monitor for new or worsening pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis (e.g., dyspnea, cough, fever). Immediately withhold TABRECTA in patients with suspected ILD/pneumonitis and permanently discontinue if no other potential causes of ILD/pneumonitis are identified *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.2 Hepatotoxicity

Hepatotoxicity occurred in patients treated with TABRECTA *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Increased alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) occurred in 13% of patients treated with TABRECTA in GEOMETRY mono-1. Grade 3 or 4 increased ALT/AST occurred in 6% of patients. Three patients (0.9%) discontinued TABRECTA due to increased ALT/AST. The median time-to-onset of Grade 3 or higher increased ALT/AST was 1.4 months (range: 0.5 to 4.1 months).

Monitor liver function tests (including ALT, AST, and total bilirubin) prior to the start of TABRECTA, every 2 weeks during the first 3 months of treatment, then once a month or as clinically indicated, with more frequent testing in patients who develop increased transaminases or bilirubin. Based on the severity of the adverse reaction, withhold, dose reduce, or permanently discontinue TABRECTA *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.3 Risk of Photosensitivity

Based on findings from animal studies, there is a potential risk of photosensitivity reactions with TABRECTA *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*. In GEOMETRY mono-1, it was recommended that patients use precautionary measures against ultraviolet exposure such as use of sunscreen or protective clothing during treatment with TABRECTA. Advise patients to limit direct ultraviolet exposure during treatment with TABRECTA.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, TABRECTA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Oral administration of capmatinib to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in malformations at exposures less than the human exposure based on area under the curve (AUC) at the 400 mg twice daily clinical dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TABRECTA and for 1 week after the last dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TABRECTA and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- ILD/Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

The safety of TABRECTA was evaluated in GEOMETRY mono-1 *[see Clinical Studies (14)]*. Patients received TABRECTA 400 mg orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity (N=334). Among patients who received TABRECTA, 31% were exposed for at least 6 months and 16% were exposed for at least one year.

Serious adverse reactions occurred in 51% of patients who received TABRECTA. Serious adverse reactions in ≥ 2% of patients included dyspnea (7%), pneumonia (4.8%), pleural effusion (3.6%), general physical health deterioration (3%), vomiting (2.4%), and nausea (2.1%). A fatal adverse reaction occurred in one patient (0.3%) due to pneumonitis.

Permanent discontinuation of TABRECTA due to an adverse reaction occurred in 16% of patients. The most frequent adverse reactions (≥ 1%) leading to permanent discontinuation of TABRECTA were peripheral edema (1.8%), pneumonitis (1.8%), and fatigue (1.5%).

Dose interruptions due to an adverse reaction occurred in 54% of patients who received TABRECTA. Adverse reactions requiring dosage interruption in > 2% of patients who received TABRECTA included peripheral edema, increased blood creatinine, nausea, vomiting, increased lipase, increased ALT, dyspnea, increased amylase, increased AST, increased blood bilirubin, fatigue, and pneumonia.

Dose reductions due to an adverse reaction occurred in 23% of patients who received TABRECTA. Adverse reactions requiring dosage reductions in > 2% of patients who received TABRECTA included peripheral edema, increased ALT, increased blood creatinine, and nausea.

The most common adverse reactions (≥ 20%) in patients who received TABRECTA were peripheral edema, nausea, fatigue, vomiting, dyspnea, and decreased appetite.

Table 3 summarizes the adverse reactions in GEOMETRY mono-1.

Table 3: Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients Who Received TABRECTA in GEOMETRY mono-1

Adverse Reactions	**TABRECTA (N = 334)**	
	Grades 1 to 4 (%)	**Grades 3 to 4[a] (%)**
General disorders and administration-site conditions		
Peripheral edema[b]	52	9
Fatigue[c]	32	8
Non-cardiac chest pain[d]	15	2.1
Back pain	14	0.9
Pyrexia[e]	14	0.6
Weight decreased	10	0.6
Gastrointestinal disorders		
Nausea	44	2.7
Vomiting	28	2.4
Constipation	18	0.9
Diarrhea	18	0.3
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Dyspnea	24	7[a]
Cough	16	0.6
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	21	0.9

[a] Only includes Grade 3 adverse reactions with exception of dyspnea. Grade 4 dyspnea was reported in 0.6% of patients.
[b] Peripheral edema includes peripheral swelling, peripheral edema, and fluid overload.
[c] Fatigue includes fatigue and asthenia.
[d] Non-cardiac chest pain includes chest discomfort, musculoskeletal chest pain, non-cardiac chest pain, and chest pain.
[e] Pyrexia includes pyrexia and body temperature increased.

Clinically relevant adverse reactions occurring in < 10% of patients treated with TABRECTA included pruritus (allergic and generalized), ILD/pneumonitis, cellulitis, acute kidney injury (including renal failure), urticaria, and acute pancreatitis.

Table 4 summarizes the laboratory abnormalities in GEOMETRY mono-1.

Table 4: Select Laboratory Abnormalities (≥ 20%) Worsening from Baseline in Patients Who Received TABRECTA in GEOMETRY mono-1

Laboratory Abnormalities	TABRECTA[a]	
	Grades 1 to 4 (%)	Grades 3 to 4 (%)
Chemistry		
Decreased albumin	68	1.8
Increased creatinine	62	0.3
Increased alanine aminotransferase	37	8
Increased alkaline phosphatase	32	0.3
Increased amylase	31	4.4
Increased gamma-glutamyltransferase	29	7
Increased lipase	26	7
Increased aspartate aminotransferase	25	4.9
Decreased sodium	23	6
Decreased phosphate	23	4.6
Increased potassium	23	3.1
Decreased glucose	21	0.3
Hematology		
Decreased lymphocytes	44	14
Decreased hemoglobin	24	2.8
Decreased leukocytes	23	0.9

[a] The denominator used to calculate the rate varied from 320 to 325 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on TABRECTA

Strong CYP3A Inhibitors

Coadministration of TABRECTA with a strong CYP3A inhibitor increased capmatinib exposure, which may increase the incidence and severity of adverse reactions of TABRECTA *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Closely monitor patients for adverse reactions during coadministration of TABRECTA with strong CYP3A inhibitors.

Strong and Moderate CYP3A Inducers

Coadministration of TABRECTA with a strong CYP3A inducer decreased capmatinib exposure. Coadministration of TABRECTA with a moderate CYP3A inducer may also decrease capmatinib exposure. Decreases in capmatinib exposure may decrease TABRECTA anti-tumor activity *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid coadministration of TABRECTA with strong and moderate CYP3A inducers.

7.2 Effect of TABRECTA on Other Drugs

CYP1A2 Substrates

Coadministration of TABRECTA increased the exposure of a CYP1A2 substrate, which may increase the adverse reactions of these substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. If coadministration is unavoidable between TABRECTA and CYP1A2 substrates where minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions, decrease the CYP1A2 substrate dosage in accordance with the approved prescribing information.

P-glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) Substrates

Coadministration of TABRECTA increased the exposure of a P-gp substrate and a BCRP substrate, which may increase the adverse reactions of these substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. If coadministration is unavoidable between TABRECTA and P-gp or BCRP substrates where minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions, decrease the P-gp or BCRP substrate dosage in accordance with the approved prescribing information.

MATE1 and MATE2K Substrates

Coadministration of TABRECTA may increase the exposure of MATE1 and MATE2K substrates, which may increase the adverse reactions of these substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. If coadministration is unavoidable between TABRECTA and MATE1 or MATE2K substrates where minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions, decrease the MATE1 or MATE2K substrate dosage in accordance with the approved prescribing information.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, TABRECTA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on TABRECTA use in pregnant women. Oral administration of capmatinib to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in malformations at maternal exposures less than the human exposure based on AUC at the 400 mg twice daily clinical dose *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In rats, maternal toxicity (reduced body weight gain and food consumption) occurred at 30 mg/kg/day (approximately 1.4 times the human exposure based on AUC at the 400 mg twice daily clinical dose). Fetal effects included reduced fetal weights, irregular/incomplete ossification, and increased incidences of fetal malformations (e.g., abnormal flexure/inward malrotation of hindpaws/forepaws, thinness of forelimbs, lack of/reduced flexion at the humerus/ulna joints, and narrowed or small tongue) at doses of ≥ 10 mg/kg/day (approximately 0.6 times the human exposure based on AUC at the 400 mg twice daily clinical dose).

In rabbits, no maternal effects were detected at doses up to 60 mg/kg/day (approximately 1.5 times the human exposure based on AUC at the 400 mg twice daily clinical dose). Fetal effects included small lung lobe at ≥ 5 mg/kg/day (approximately 0.016 times the human exposure based on AUC at the 400 mg twice daily clinical dose), and reduced fetal weights, irregular/incomplete ossification and increased incidences of fetal malformations (e.g., abnormal flexure/malrotation of hindpaws/forepaws, thinness of forelimbs/hindlimbs, lack of/reduced flexion at the humerus/ulna joints, small lung lobes, narrowed or small tongue) at the dose of 60 mg/kg/day.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of capmatinib or its metabolites in either human or animal milk or its effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with TABRECTA and for 1 week after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal data, TABRECTA can cause malformations at doses less than the human exposure based on AUC at the 400 mg twice daily clinical dose *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status for females of reproductive potential prior to starting treatment with TABRECTA.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TABRECTA and for 1 week after the last dose.

Males

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TABRECTA and for 1 week after the last dose.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of TABRECTA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

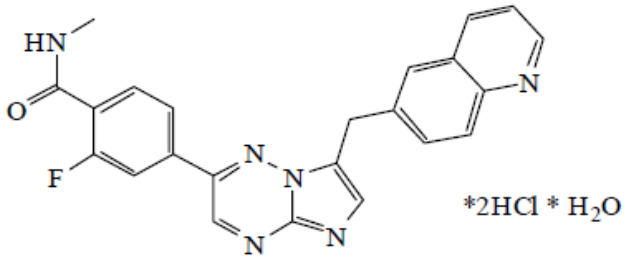
In GEOMETRY mono-1, 57% of the 334 patients were 65 years or older and 16% were 75 years or older. No overall differences in the safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment is recommended in patients with mild (baseline creatinine clearance [CLcr] 60 to 89 mL/min by Cockcroft-Gault) or moderate renal impairment (CLcr 30 to 59 mL/min) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. TABRECTA has not been studied in patients with severe renal impairment (CLcr 15 to 29 mL/min).

11 DESCRIPTION

Capmatinib is a kinase inhibitor. The chemical name is 2-Fluoro-*N*-methyl-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-yl]benzamide—hydrogen chloride—water (1/2/1). The molecular formula for capmatinib hydrochloride is $C_{23}H_{21}Cl_2FN_6O_2$. The relative molecular mass is 503.36 g/mol for the hydrochloride salt and 412.43 g/mol for the free base. The chemical structure for capmatinib hydrochloride is shown below:



Capmatinib hydrochloride is a yellow powder with a pKa_1 of 0.9 (calculated) and pKa_2 of 4.5 (experimentally). Capmatinib hydrochloride is slightly soluble in acidic aqueous solutions at pH 1 and 2 and of further decreasing solubility towards neutral condition. The log of the distribution coefficient (n-octanol/acetate buffer pH 4.0) is 1.2.

TABRECTA is supplied for oral use as ovaloid, curved film-coated tablets with beveled edges, unscored containing 150 mg (pale orange brown color) or 200 mg (yellow color) capmatinib (equivalent to 176.55 mg or 235.40 mg respectively of capmatinib hydrochloride anhydrous). Each tablet strength contains colloidal silicon dioxide; crospovidone; magnesium stearate; mannitol; microcrystalline cellulose; povidone; and sodium lauryl sulfate as inactive ingredients.

The 150 mg tablet coating contains ferric oxide, red; ferric oxide, yellow; ferrosoferric oxide; hypromellose; polyethylene glycol (PEG) 4000; talc; and titanium dioxide. The 200 mg tablet coating contains ferric oxide, yellow; hypromellose; polyethylene glycol (PEG) 4000; talc; and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Capmatinib is a kinase inhibitor that targets MET, including the mutant variant produced by exon 14 skipping. MET exon 14 skipping results in a protein with a missing regulatory domain that reduces its negative regulation leading to increased downstream MET signaling. Capmatinib inhibited cancer cell growth driven by a mutant MET variant lacking exon 14 at clinically achievable concentrations and demonstrated anti-tumor activity in murine tumor xenograft models derived from human lung tumors with either a mutation leading to MET exon 14 skipping or MET amplification. Capmatinib inhibited the phosphorylation of MET triggered by binding of hepatocyte growth factor or by MET amplification, as well as MET-mediated phosphorylation of downstream signaling proteins and proliferation and survival of MET-dependent cancer cells.

12.2 Pharmacodynamics

Exposure-Response

Capmatinib exposure-response relationships and the time course of pharmacodynamics response are unknown.

Cardiac Electrophysiology

No large mean increase in QTc (i.e. > 20 ms) was detected following treatment with TABRECTA at the recommended dosage of 400 mg orally twice daily.

12.3 Pharmacokinetics

Capmatinib exposure (AUC_{0-12h} and C_{max}) increased approximately proportionally over a dose range of 200 mg (0.5 times the recommended dosage) to 400 mg. Capmatinib reached steady-state by day 3 following twice daily dosing, with a mean (% coefficient of variation [%CV]) accumulation ratio of 1.5 (41%).

Absorption

After administration of TABRECTA 400 mg orally in patients with cancer, capmatinib peak plasma concentrations (C_{max}) were reached in approximately 1 to 2 hours (T_{max}). The absorption of capmatinib after oral administration is estimated to be greater than 70%.

Effect of Food

A high-fat meal (containing approximately 1000 calories and 50% fat) in healthy subjects increased capmatinib AUC_{0-INF} by 46% with no change in C_{max} compared to under fasted conditions. A low-fat meal (containing approximately 300 calories and 20% fat) in healthy subjects had no clinically meaningful effect on capmatinib exposure. When capmatinib was administered at 400 mg orally twice daily in cancer patients, exposure (AUC_{0-12h}) was similar after administration of capmatinib with food and under fasted conditions.

Distribution

Capmatinib plasma protein binding is 96%, independent of capmatinib concentration. The apparent mean volume of distribution at steady-state is 164 L.

The blood-to-plasma ratio was 1.5, but decreased at higher concentrations to 0.9.

Elimination

The effective elimination half-life of capmatinib is 6.5 hours. The mean (%CV) steady-state apparent clearance of capmatinib is 24 L/hr (82%).

Metabolism

Capmatinib is primarily metabolized by CYP3A4 and aldehyde oxidase.

Excretion

Following a single oral administration of radiolabeled-capmatinib to healthy subjects, 78% of the total radioactivity was recovered in feces with 42% as unchanged and 22% was recovered in urine with negligible as unchanged.

Specific Populations

No clinically significant effects on the pharmacokinetic parameters of capmatinib were identified for the following covariates assessed: age (26 to 90 years), sex, race (White, Asian, Native American, Black, unknown), body weight (35 to 131 kg), mild to moderate renal impairment (baseline CLcr 30 to 89 mL/min by Cockcroft-Gault) and mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh classification). The effect of severe renal impairment (baseline CLcr 15 to 29 mL/min) on capmatinib pharmacokinetics has not been studied.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Strong CYP3A Inhibitors: Coadministration with itraconazole (a strong CYP3A inhibitor) increased capmatinib $AUC_{0\text{-}INF}$ by 42% with no change in capmatinib C_{max}.

Strong CYP3A Inducers: Coadministration with rifampicin (a strong CYP3A inducer) decreased capmatinib $AUC_{0\text{-}INF}$ by 67% and decreased C_{max} by 56%.

Moderate CYP3A Inducers: Coadministration with efavirenz (a moderate CYP3A inducer) was predicted to decrease capmatinib $AUC_{0\text{-}12h}$ by 44% and decrease C_{max} by 34%.

Proton Pump Inhibitors: Coadministration with rabeprazole (a proton pump inhibitor) decreased capmatinib $AUC_{0\text{-}INF}$ by 25% and decreased C_{max} by 38%.

Substrates of CYP Enzymes: Coadministration of capmatinib increased caffeine (a CYP1A2 substrate) $AUC_{0\text{-}INF}$ by 134% with no change in its C_{max}. Coadministration of capmatinib had no clinically meaningful effect on exposure of midazolam (a CYP3A substrate).

P-gp Substrates: Coadministration of capmatinib increased digoxin (a P-gp substrate) $AUC_{0\text{-}INF}$ by 47% and increased C_{max} by 74%.

BCRP Substrates: Coadministration of capmatinib increased rosuvastatin (a BCRP substrate) $AUC_{0\text{-}INF}$ by 108% and increased C_{max} by 204%.

In Vitro Studies

Transporter Systems: Capmatinib is a substrate of P-gp, but not a substrate of BCRP or MRP2. Capmatinib reversibly inhibits MATE1 and MATE2K, but does not inhibit OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT1, OAT3, or MRP2.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies were not conducted with capmatinib. Capmatinib was not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation assay and did not cause chromosomal aberrations in an in vitro chromosome aberration assay in human peripheral blood lymphocytes. Capmatinib was not clastogenic in an in vivo bone marrow micronucleus test in rats.

Dedicated fertility studies were not conducted with capmatinib. No effects on male and female reproductive organs occurred in general toxicology studies conducted in rats and monkeys at doses resulting in exposures of up to approximately 3.6 times the human exposure based on AUC at the 400 mg twice daily clinical dose.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In rats, capmatinib administration resulted in vacuolation of white matter of the brain in both 4- and 13-week studies at doses $\geq$ 2.2 times the human exposure (AUC) at the 400 mg twice daily clinical dose. In some cases, the brain lesions were associated with early death and/or convulsions or tremors. Concentrations of capmatinib in the brain tissue of rats was approximately 9% of the corresponding concentrations in plasma.

In vitro and in vivo assays demonstrated that capmatinib has some potential for photosensitization; however, the no-observed-adverse-effect level for in vivo photosensitization was 30 mg/kg/day (C_{max} of 14000 ng/mL), about 2.9 times the human C_{max} at the 400 mg twice daily clinical dose.

14 CLINICAL STUDIES

Metastatic NSCLC with a Mutation that Leads to MET Exon 14 Skipping

The efficacy of TABRECTA was evaluated in GEOMETRY mono-1, a multicenter, non-randomized, open-label, multi-cohort study (NCT02414139). Eligible patients were required to have NSCLC with a mutation that leads to MET exon 14 skipping, epidermal growth factor receptor (EGFR) wild-type and anaplastic lymphoma kinase (ALK) negative status, and at least one measurable lesion as defined by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1. Patients with symptomatic CNS metastases, clinically significant uncontrolled cardiac disease, or who received treatment with any MET or hepatocyte growth factor (HGF) inhibitor were not eligible for the study.

Out of the 97 patients enrolled in GEOMETRY mono-1 following the central confirmation of MET exon 14 skipping by a RNA-based clinical trial assay, 78 patient samples were retested with the FDA-approved FoundationOne® CDx (22 treatment-naïve and 56 previously treated patients) to detect mutations that lead to MET exon 14 skipping. Out of 78 samples retested with FoundationOne® CDx, 73 samples were evaluable (20 treatment-naïve and 53 previously treated patients), 72 (20 treatment-naïve and 52 previously treated patients) of which were confirmed to have a mutation that leads to MET exon 14 skipping, demonstrating an estimated positive percentage agreement of 99% (72/73) between the clinical trial assay and the FDA-approved assay.

Patients received TABRECTA 400 mg orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. The major efficacy outcome measure was overall response rate (ORR) as determined by a Blinded Independent Review Committee (BIRC) according to RECIST 1.1. An additional efficacy outcome measure was duration of response (DOR) by BIRC.

The efficacy population included 28 treatment-naïve patients and 69 previously treated patients. The median age was 71 years (range: 49 to 90 years); 60% female; 75% White; 24% had Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0 and 75% had ECOG PS 1; 60% never smoked; 80% had adenocarcinoma; and 12% had CNS metastases. Amongst previously treated patients, 88% received prior platinum-based chemotherapy.

Efficacy results are presented in Table 5.

Table 5: Efficacy Results in GEOMETRY mono-1

Efficacy Parameters	**Treatment-Naïve N = 28**	**Previously Treated N = 69**
Overall Response Rate[a,b] (95% CI)[c]	68% (48, 84)	41% (29, 53)
Complete Response	4%	0
Partial Response	64%	41%
Duration of Response (DOR)[a]		
Median (months) (95% CI)[d]	12.6 (5.5, 25.3)	9.7 (5.5, 13.0)
Patients with DOR ≥ 12 months	47%	32%

Abbreviations: CI = Confidence Interval
[a] Blinded Independent Review Committee (BIRC) review.
[b] Confirmed response.
[c] Clopper and Pearson exact binomial 95% CI.
[d] Based on Kaplan-Meier estimate.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

TABRECTA (capmatinib) 150 mg and 200 mg tablets			
Strength	**Description**	**Tablets per Bottle**	**NDC Number**
150 mg	Pale orange brown, ovaloid, curved film-coated tablet with beveled edges, unscored, debossed with 'DU' on one side and 'NVR' on the other side.	56	0078-0709-56
200 mg	Yellow, ovaloid, curved film-coated tablet with beveled edges, unscored, debossed with 'LO' on one side and 'NVR' on the other side.	56	0078-0716-56

Storage

Dispense in the original package with the desiccant cartridge. Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*. Protect from moisture.

Discard any unused TABRECTA remaining after 6 weeks of first opening the bottle.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

Inform patients of the risks of severe or fatal ILD/pneumonitis. Advise patients to immediately contact their healthcare provider for new or worsening respiratory symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hepatotoxicity

Inform patients that they will need to undergo lab tests to monitor liver function. Advise patients to immediately contact their healthcare provider for signs and symptoms of liver dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Risk of Photosensitivity

Inform patients that there is a potential risk of photosensitivity reactions with TABRECTA. Advise patients to limit direct ultraviolet exposure by using sunscreen or protective clothing during treatment with TABRECTA *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TABRECTA and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TABRECTA and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare providers of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products *[see Drug Interactions (7)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with TABRECTA and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Distributed by:
Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936

© Novartis

T2020-47

PATIENT INFORMATION
TABRECTA™ (ta brek tah)
(capmatinib) tablets

What is TABRECTA?

TABRECTA is a prescription medicine used to treat adults with a kind of lung cancer called non-small cell lung cancer (NSCLC) that:

- has spread to other parts of the body or cannot be removed by surgery (metastatic), and
- whose tumors have an abnormal mesenchymal epithelial transition (MET) gene

It is not known if TABRECTA is safe and effective in children.

Before taking TABRECTA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have or have had lung or breathing problems other than your lung cancer
- have or have had liver problems
- are pregnant or plan to become pregnant. TABRECTA can harm your unborn baby.
  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start your treatment with TABRECTA.
  - You should use effective birth control during treatment and for 1 week after your last dose of TABRECTA. Talk to your healthcare provider about birth control choices that might be right for you during this time.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with TABRECTA.

  Males who have female partners who can become pregnant:
  - You should use effective birth control during treatment and for 1 week after your last dose of TABRECTA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TABRECTA passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 1 week after your last dose of TABRECTA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take or start taking, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I take TABRECTA?

- Take TABRECTA exactly as your healthcare provider tells you.
- Take TABRECTA 2 times a day with or without food.
- Swallow TABRECTA tablets whole. Do not break, chew, or crush TABRECTA tablets.
- Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with TABRECTA if you have certain side effects.
- Do not change your dose or stop taking TABRECTA unless your healthcare provider tells you to.
- If you miss or vomit a dose of TABRECTA, **do not** make up the dose. Take your next dose at your regular scheduled time.

What should I avoid while taking TABRECTA?

- Your skin may be sensitive to the sun (photosensitivity) during treatment with TABRECTA. Use sunscreen or wear clothes that cover your skin during your treatment with TABRECTA to limit direct sunlight exposure.

What are the possible side effects of TABRECTA?
TABRECTA may cause serious side effects, including:

- **lung or breathing problems.** TABRECTA may cause inflammation of the lungs that can cause death. Tell your healthcare provider right away if you develop any new or worsening symptoms, including:
  - cough
  - fever
  - trouble breathing or shortness of breath

  Your healthcare provider may temporarily stop or permanently stop treatment with TABRECTA if you develop lung or breathing problems during treatment.
- **liver problems.** TABRECTA may cause abnormal liver blood test results. Your healthcare provider will do blood tests to check your liver function before you start treatment and during treatment with TABRECTA. Tell your healthcare provider right away if you develop any signs and symptoms of liver problems, including:
  - your skin or the white part of your eyes turns yellow (jaundice)
  - dark or “tea-colored” urine
  - light-colored stools (bowel movements)
  - confusion
  - tiredness
  - loss of appetite for several days or longer
  - nausea and vomiting
  - pain, aching, or tenderness on the right side of your stomach-area (abdomen)
  - weakness
  - swelling in your stomach-area

  Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with TABRECTA if you develop liver problems during treatment.

- **risk of sensitivity to sunlight (photosensitivity).** See **"What should I avoid while taking TABRECTA?"**

The most common side effects of TABRECTA include:

- swelling of your hands or feet
- nausea
- tiredness and weakness
- vomiting
- loss of appetite
- changes in certain blood tests

These are not all of the possible side effects of TABRECTA. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store TABRECTA?

- Store TABRECTA at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store TABRECTA in the original package with the drying agent (desiccant) cartridge.
- Protect TABRECTA from moisture.
- Throw away (discard) any unused TABRECTA you have left after 6 weeks of first opening the bottle.

Keep TABRECTA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of TABRECTA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use TABRECTA for a condition for which it was not prescribed. Do not give TABRECTA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about TABRECTA that is written for health professionals.

What are the ingredients in TABRECTA?

Active ingredient: capmatinib

Inactive ingredients: Tablet core: colloidal silicon dioxide; crospovidone; magnesium stearate; mannitol; microcrystalline cellulose; povidone; and sodium lauryl sulfate.

Tablet coating (150 mg): ferric oxide, red; ferric oxide, yellow; ferrosoferric oxide; hypromellose; polyethylene glycol (PEG) 4000; talc; and titanium dioxide.

Tablet coating (200 mg): ferric oxide, yellow; hypromellose; polyethylene glycol (PEG) 4000; talc; and titanium dioxide.

Distributed by: Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936
For more information, go to www.TABRECTA.com or call 1-844-638-5864.

© Novartis

T2020-48

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 5/2020

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照する

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する効能・効果を有する承認薬剤として，テプミトコ，非小細胞肺癌に対する効能・効果を有する主な市販薬剤として，キイトルーダ，オプジーボ，アリムタ，また，MET遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する開発が進められていることが確認できた市販薬剤として，ザーコリの薬剤情報を以下に示す。

販売名	タブレクタ錠 150mg, 200mg	[テプミトコ錠 250mg]	[キイトルーダ点滴静注 100mg]	[オプジーボ点滴静注 20mg，100mg，240mg]	[ザーコリカプセル 200mg，250mg]	[アリムタ注射用 100mg, 500mg]
一般的名称	カプマチニブ塩酸塩水和物	テポチニブ塩酸塩水和物	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）	クリゾチニブ	注射用ペメトレキセドナトリウム水和物
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	メルクバイオファーマ株式会社	MSD 株式会社	小野薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	日本イーライリリー株式会社
効能又は効果	MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 がん化学療法後に増悪した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 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	悪性胸膜中皮腫，切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

販売名	タブレクタ錠 150mg, 200mg	[テプミトコ錠 250mg]	[キイトルーダ点滴静注 100mg]	[オプジーボ点滴静注 20mg，100mg，240mg]	[ザーコリカプセル 200mg，250mg]	[アリムタ注射用 100mg, 500mg]
添付文書改訂日	—	2020 年 3 月作成（第 1 版）	2020 年 3 月改訂 （第 2 版）	2020 年 2 月改訂 （第 1 版）	2019 年 9 月改訂（第 11 版）	2019 年 6 月改訂 （第 11 版）

**2020年 3 月改訂（第 2 版）
*2019年12月改訂（第 1 版、効能変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：2～8℃保存、凍結を避けること
有効期間：24箇月

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

承認番号	22800AMX00696000
販売開始	2017年 2 月

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

キイトルーダ®点滴静注100mg

KEYTRUDA® Injection 100mg

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

MSD

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の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。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、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、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
有効成分	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）注1)
分量／容量注2)（1バイアル中）	100mg/4mL
添加剤	L-ヒスチジン（1.2mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（6.8mg）、精製白糖（280mg）、ポリソルベート80（0.8mg）

注1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。
注2）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は106.25mg/4.25mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
剤形	注射剤（バイアル）
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約0.9（生理食塩液対比）
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液

4. 効能又は効果

○ 悪性黒色腫
○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
○ がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
○ がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
*○ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
*○ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉
5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.3 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いること。
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉
5.6 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
5.8 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
5.9 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
5.10 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5.11 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.13 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
*〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
*5.14 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
*〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
*5.15 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
*5.16 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞（マクロファージ及びリンパ球）が占める割合（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
*5.17 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉
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200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
*〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-

Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
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200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
＊〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
＊アキシチニブとの併用において、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200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
＊〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
＊7.2 本剤の用法及び用量は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。
〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
7.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
〈効能共通〉
7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えてGrade 1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を3週間として再開する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎／下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
＊肝機能障害	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 ・腎細胞癌患者における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 ・腎細胞癌患者における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、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。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。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を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、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。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]
＊8.3 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、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）を定期的に行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7-11.1.9 参照]
＊8.4 肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的（特にアキシチニブとの併用投与時は頻回）に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]
8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、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。[11.1.10 参照]
8.6 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11 参照]
8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.13 参照]
8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.14 参照]
8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15 参照]

8.10 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、眼の異常の有無を定期的に確認すること。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。[11.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者
結核を発症するおそれがある。[11.1.19 参照]

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊**11.1.1 間質性肺疾患**（4.1%）
[1.2、8.2、9.1.2 参照]

＊**11.1.2 大腸炎**（1.9%）、**小腸炎**（0.1%）、**重度の下痢**（1.8%）
腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

＊＊**11.1.3 中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満）、**多形紅斑**（0.1%）

11.1.4 類天疱瘡（0.1%未満）
水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

＊**11.1.5 神経障害**
末梢性ニューロパチー（1.8%）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満）等の神経障害があらわれることがある。

＊**11.1.6 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎**
AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（11.1%）、肝炎（1.0%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがある。[8.4 参照]

＊**11.1.7 甲状腺機能障害**
甲状腺機能低下症（11.0%）、甲状腺機能亢進症（5.2%）、甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

＊**11.1.8 下垂体機能障害**
下垂体炎（0.5%）、下垂体機能低下症（0.2%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

＊**11.1.9 副腎機能障害**
副腎機能不全（0.6%）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

＊**11.1.10 1型糖尿病**
1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

＊**11.1.11 腎障害**
腎不全（1.4%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.12 膵炎（0.3%）

＊**11.1.13 筋炎**（0.2%）、**横紋筋融解症**（頻度不明）
[8.7 参照]

＊**11.1.14 重症筋無力症**（0.1%）
重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8 参照]

11.1.15 心筋炎（0.1%）
[8.9 参照]

11.1.16 脳炎（0.1%未満）、**髄膜炎**（0.1%）

11.1.17 重篤な血液障害
免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、赤芽球癆（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

11.1.18 血球貪食症候群（頻度不明）

11.1.19 結核（頻度不明）
[9.1.4 参照]

＊**11.1.20 Infusion reaction**（1.4%）
アナフィラキシーを含むInfusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の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。

＊11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血	好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少、発熱性好中球減少症	好酸球増加症	
＊ 耳及び迷路障害			耳鳴	
内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少	
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎[注)]、虹彩毛様体炎[注)]、虹彩炎[注)]	フォークト・小柳・原田症候群
＊ 胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内炎、口内乾燥、腹痛、上腹部痛、消化不良	口腔内痛、嚥下障害、胃炎、腹部膨満	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、粘膜の炎症、末梢性浮腫、倦怠感、悪寒、インフルエンザ様疾患	胸痛、疼痛	
＊ 感染症及び寄生虫症			肺炎、結膜炎、口腔カンジダ症、上気道感染	
＊ 代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高血糖	低リン酸血症、脱水、低カルシウム血症、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋痙縮	筋骨格痛、関節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直	

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経障害		味覚異常、頭痛、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	不眠症、嗜眠	
*腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿		
*呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、労作性呼吸困難、胸水、鼻漏	
*皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、尋常性白斑、紅斑、湿疹	ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、全身性そう痒症、じん麻疹、斑状皮疹、皮膚病変、寝汗、乾癬、多汗症、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色	
血管障害		高血圧	ほてり、潮紅	
その他		体重減少	体重増加、サルコイドーシス	

注）[8.10 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。

14.1.2 バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。[20. 参照]

14.1.3 投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 必要量（4mL以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2.2 希釈液は凍結させないこと。

14.2.3 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で合計24時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤は、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験）で、日本人の進行性固形がん患者に本剤2又は10mg/kgを単回静脈内持続投与注）したときの、血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間（2及び10mg/kg）で概して同様であった。

図1　日本人患者の血清中濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-011試験）

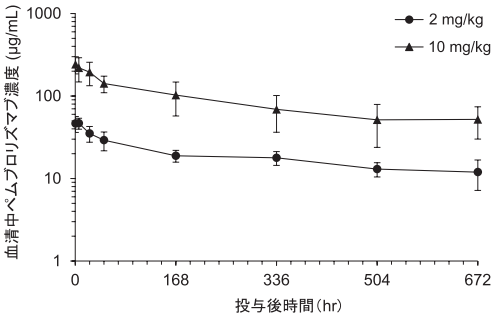


表1　本剤2又は10mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-011試験）

	C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (day)	$AUC_{0\text{-}28day}$ (μg・day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
本剤2mg/kg（3例）	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1) ‡	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
本剤10mg/kg（7例）	250 (23.2)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4) ‡	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）

†：中央値（範囲）

‡：T_{last}を超える$t_{1/2}$を有する患者1例を平均値に含む

16.1.2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間間隔で反復静脈内持続投与注）したときの、初回（サイクル1）及び投与後21週（サイクル8）の血清中濃度推移を図2に、サイクル1及びサイクル8の薬物動態パラメータを表2に示す。サイクル8における、本剤のトラフ濃度及び$AUC_{0\text{-}21day}$の幾何平均は、それぞれ24.5μg/mL及び797μg・day/mLであった。本剤のトラフ濃度はサイクル8（21週）までにおおむね定常状態に到達した。

図2　日本人患者のサイクル1及びサイクル8の血清中濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-041試験）

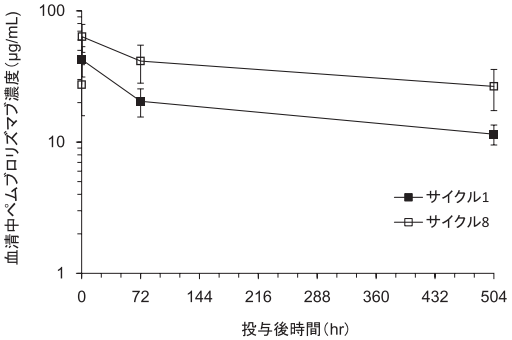


表2　本剤2mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041試験）

	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21day}$ (μg・day/mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル1（42例）	40.9 (28.1)	11.3†‡ (19.0)	393† (18.2)	NA
サイクル8（28例）	61.8 (24.5)	24.5§‖ (48.8)	797§ (32.4)	2.51§ (32.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）

†：41例

‡：サイクル2投与前の血清中濃度

§：25例

‖：サイクル9投与前の血清中濃度

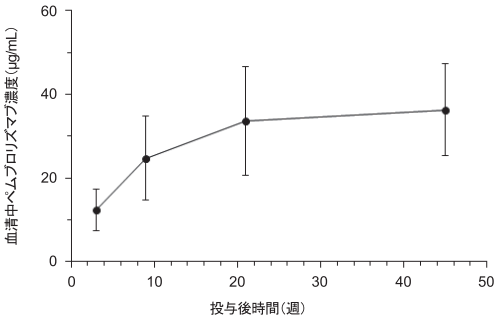
NA：該当なし

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象152例、日本人21例を含む）に、本剤200mgを3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を図3に示す。初回（サイクル1）のC_{max}の幾何平均（幾何変動係数）は67.5μg/mL（23%）で、投与後21週（サイクル8）のトラフ濃度†の幾何平均（幾何変動係数）は30.6μg/mL（50%）であった。

†：サイクル8投与前の血清中濃度

図3　日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移
（平均±標準偏差）（KEYNOTE-024試験）



＊注）本剤の承認用法及び用量は、悪性黒色腫の場合、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200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、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200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、アキシチニブとの併用において、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200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）

化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者42例（有効性解析対象37例）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、24%（95%信頼区間：12～41）であった。

安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。

17.1.2 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）

イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFSを有意に延長した（表1、図1及び図2）[1)]。

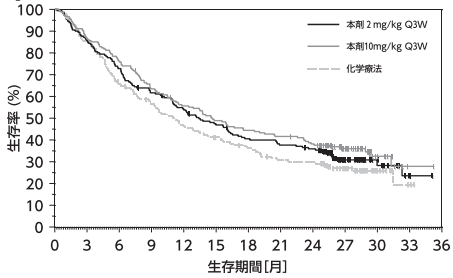
本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

表1　有効性成績（KEYNOTE-002試験）

		本剤2mg/kg Q3W（180例）	本剤10mg/kg Q3W（181例）	化学療法（179例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	13.4（11.0, 16.4）	14.7（11.3, 19.5）	11.0（8.9, 13.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.86（0.67, 1.10）0.1173	0.74（0.57, 0.96）0.0106	−
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	2.9（2.8, 3.8）	2.9（2.8, 4.7）	2.7（2.5, 2.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.57（0.45, 0.73）<0.0001	0.50（0.39, 0.64）<0.0001	−

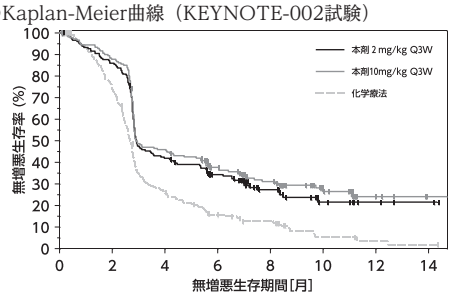
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図1　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



at risk数							
本剤2mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0
本剤10mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0
化学療法	179	115	80	60	48	9	0

図2　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



at risk数								
本剤2mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤10mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表2、図3及び図4）[2)]。

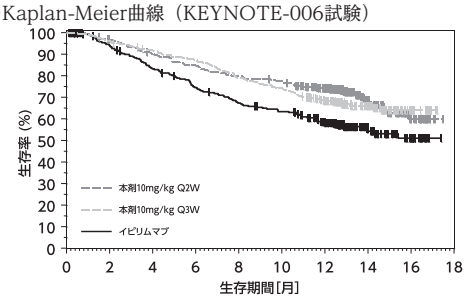
本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例277例中202例（72.9%）、及び本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例278例中221例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）、本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）及び悪心28例（10.1%）であった。

表2　有効性成績（KEYNOTE-006試験）

		本剤10mg/kg Q3W（277例）	本剤10mg/kg Q2W（279例）	イピリムマブ（278例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）	NE（13, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.69（0.52, 0.90）0.00358	0.63（0.47, 0.83）0.00052	−
PFS‖¶	中央値［月］（95%信頼区間）	4.1（2.9, 6.9）	5.5（3.4, 6.9）	2.8（2.8, 2.9）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.58（0.47, 0.72）<0.00001	0.58（0.46, 0.72）<0.00001	−

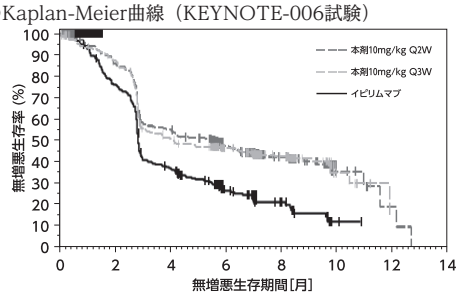
†：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

図3　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



at risk数									
本剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

図4　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



at risk数								
本剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イピリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）

完全切除後のステージⅢ［ⅢA期（リンパ節転移1mm超）、ⅢB期及びⅢC期］の悪性黒色腫患者（日本人15例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200mg 3週間間隔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。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表3及び図5）。

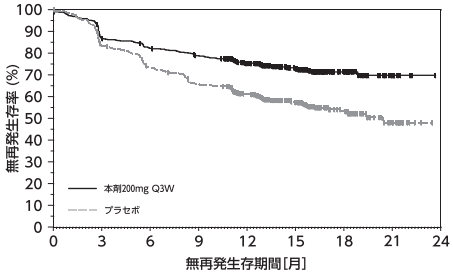
安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。

表3　有効性成績（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）

		本剤200mg Q3W（514例）	プラセボ（505例）
RFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	20.4（16.2, NE）
	ハザード比‡（98%信頼区間）	0.57（0.43, 0.74）	−
	P値§	<0.0001	

†：中間解析時のデータ：2017年10月2日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図5　RFSのKaplan-Meier曲線
（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）



at risk数									
本剤200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

注1）悪性黒色腫の場合、本剤の承認用法及び用量は、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200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例（日本人10例を含む）を対象に、本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法はプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表4、図6及び図7）[3)]。

安全性解析対象例405例中372例（91.9%）（日本人4例中3例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心187例（46.2%）、貧血154例（38.0%）、疲労134例（33.1%）、好中球減少症101例（24.9%）及び食欲減退84例（20.7%）であった。

表4　有効性成績（KEYNOTE-189試験）

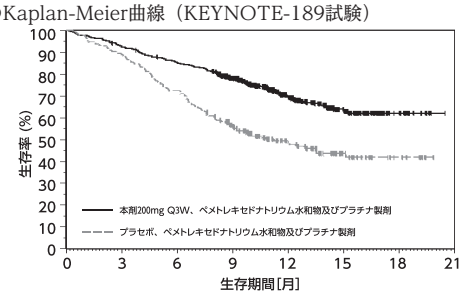
		本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注2)]（410例）	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注3)]（206例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	11.3（8.7, 15.1）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.49（0.38, 0.64）	−
	P値§	<0.00001	
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	8.8（7.6, 9.2）	4.9（4.7, 5.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.52（0.43, 0.64）	−
	P値§	<0.00001	

†：中間解析時のデータ：2017年11月8日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

注2）本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^2、シスプラチン75mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5（mg/mL/min）の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、本剤200mg及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^{2}をQ3Wで投与した。

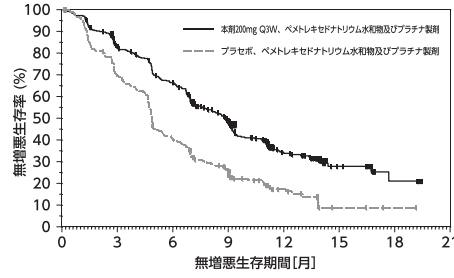
注3）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^2、シスプラチン75mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5（mg/mL/min）の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^{2}をQ3Wで投与した。

図6　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	377	347	278	163	71	18	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	183	149	104	59	25	8	0

＊図7　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	322	256	148	60	17	5	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	140	80	40	16	3	1	0

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者559例（日本人50例を含む）を対象に、本剤200mg、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（nab-パクリタキセル）の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表5、図8及び図9）[4)]。

安全性解析対象例278例中265例（95.3%）（日本人22例中22例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症126例（45.3%）、貧血123例（44.2%）、好中球減少症97例（34.9%）、悪心85例（30.6%）、血小板減少症81例（29.1%）及び下痢61例（21.9%）であった。

＊表5　有効性成績（KEYNOTE-407試験）

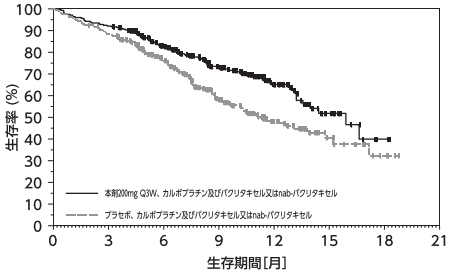
		本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル[注4)]（278例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル[注5)]（281例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	15.9（13.2, NE）	11.3（9.5, 14.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.64（0.49, 0.85）0.0008	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6.4（6.2, 8.3）	4.8（4.2, 5.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.56（0.45, 0.70）<0.0001	−

†：中間解析時のデータ：2018年4月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

注4）本剤200mg、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6（mg/mL/min）の順にQ3W（本剤、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、本剤200mgをQ3Wで投与した。

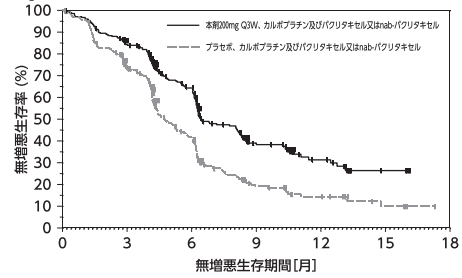
注5）プラセボ、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6（mg/mL/min）の順にQ3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、プラセボをQ3Wで投与した。

図8　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



at risk数							
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	256	188	124	62	17	2	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	246	175	93	45	16	4	0

＊図9　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



at risk数							
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	223	142	57	23	5	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	190	90	26	12	4	0

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性（TPS≧1%）[注6)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人93例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表6及び図10）[5)]。

安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。

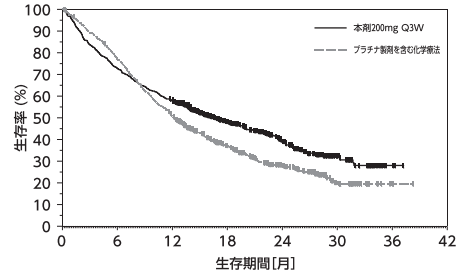
注6）コンパニオン診断薬として製造販売承認されているPD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

表6　有効性成績（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

		本剤200mg Q3W（637例）	プラチナ製剤を含む化学療法（637例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	16.7（13.9, 19.7）	12.1（11.3, 13.3）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.81（0.71, 0.93）0.002	−

†：中間解析時のデータ：2018年2月26日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図10　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）



at risk数								
本剤200mg Q3W	637	463	365	214	112	35	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	637	485	316	166	88	24	1	0

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性（TPS≧50%）[注7)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人40例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS及びOSを有意に延長した（表7、図11及び図12）[6)]。

安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。

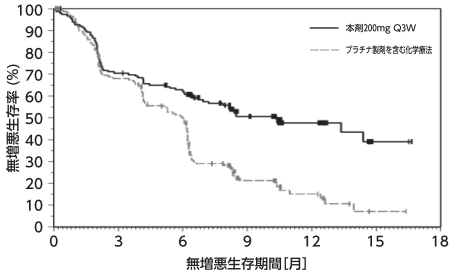
注7）コンパニオン診断薬として製造販売承認されているPD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

表7　有効性成績（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）

		本剤200mg Q3W（154例）	プラチナ製剤を含む化学療法（151例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	10.3（6.7, NE）	6.0（4.2, 6.2）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.50（0.37, 0.68）<0.001	−
OS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（9.4, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.60（0.41, 0.89）0.005	−

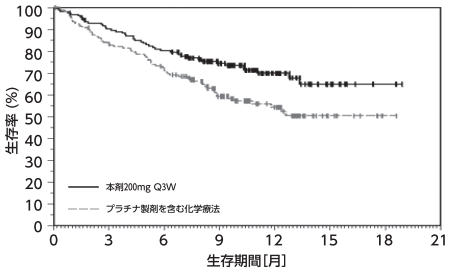
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図11　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）



at risk数							
本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

図12　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）



at risk数								
本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

17.1.9 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注8)]を有するPD-L1陽性（TPS≧1%）[注9)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人91例を含む）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注10)]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注10)]の有効性及び安全性が、ドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OSを有意に延長した（表8及び図13）[7)]。

本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注10)]の安全性解析対象例339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注10)]の安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注10)]で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注10)]で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。

注8）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

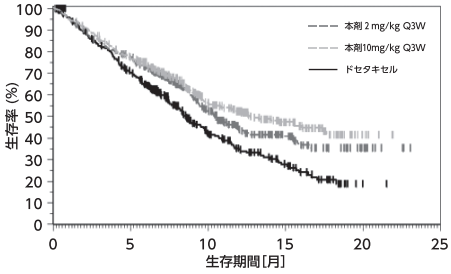
注9）PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。

表8　有効性成績（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

		本剤2mg/kg Q3W（344例）	本剤10mg/kg Q3W（346例）	ドセタキセル（343例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	10.4（9.4, 11.9）	12.7（10.0, 17.3）	8.5（7.5, 9.8）
	ハザード比†（95%信頼区間）P値‡	0.71（0.58, 0.88）<0.001	0.61（0.49, 0.75）<0.001	−

†：層別Cox比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較
‡：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図13　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）



at risk数						
本剤2mg/kg Q3W	344	259	115	49	12	0
本剤10mg/kg Q3W	346	255	124	56	6	0
ドセタキセル	343	212	79	33	1	0

注10）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法及び用量は、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200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17.1.10 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（210例、日本人10例を含む）の以下の3つのコホートを対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。

- 自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート1）
- 自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート2）
- 自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療（一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない）を受けていない患者（コホート3）

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目である奏効率［改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表9のとおりであった。

なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%であった。

安全性解析対象例210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。

表9　有効性成績（KEYNOTE-087試験）

		コホート1（69例）	コホート2（81例）	コホート3（60例）
例数（%）	完全奏効（CR）	15（21.7）	18（22.2）	13（21.7）
	部分奏効（PR）	35（50.7）	35（43.2）	27（45.0）
	安定（SD）	13（18.8）	9（11.1）	13（21.7）
	進行（PD）	3（4.3）	17（21.0）	7（11.7）
	評価不能	3（4.3）	2（2.5）	0
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		72.5（60.4, 82.5）	65.4（54.0, 75.7）	66.7（53.3, 78.3）

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注11)]を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例（日本人52例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunine）[注12)]を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表10及び図14）[8)]。

安全性解析対象例266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう

痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）であった。

注11）①プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。

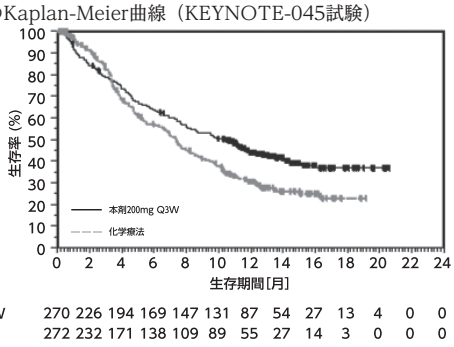
注12）本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表10　有効性成績（KEYNOTE-045試験）

		本剤200mg Q3W（270例）	化学療法（272例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	10.3（8.0, 11.8）	7.4（6.1, 8.3）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.73（0.59, 0.91）0.002	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	2.1（2.0, 2.2）	3.3（2.3, 3.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.98（0.81, 1.19）0.416	−

†：中間解析時のデータ：2016年9月7日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与

図14　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-045試験）



〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

17.1.12 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-High[注13)]を有する結腸・直腸癌患者61例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表11のとおりであった。

安全性解析対象例61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11.5%）であった。

注13）本試験ではMMR欠損及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法を用いて検査され、これらとの同等性が確認された株式会社ファルコバイオシステムズのPCR法「MSI検査キット（FALCO）」がMSI-Highの判定を目的とするコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

表11　有効性成績（KEYNOTE-164試験）

		61例
例数（%）	完全奏効（CR）	0
	部分奏効（PR）	17（27.9）
	安定（SD）	14（23.0）
	疾患進行（PD）	28（45.9）
	評価不能（NE）	2（3.3）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		27.9（17.1, 40.8）

17.1.13 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-High[注14)]を有する固形癌患者94例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。MSI-Highと診断された後に本試験に登録された83例（グループK）における主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表12のとおりであった。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

安全性解析対象例94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）であった。

注14）本試験ではMMR欠損及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法を用いて検査された。

表12　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

		グループK 83例†
例数（%）	完全奏効（CR）	4（4.8）
	部分奏効（PR）	25（30.1）
	安定（SD）	20（24.1）
	疾患進行（PD）	24（28.9）
	評価不能（NE）	10（12.0）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		34.9（24.8, 46.2）

†：日本人3例を含む

本試験に登録された94例における癌腫別の奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表13のとおりであった。

表13　癌腫別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

癌腫	例数（%）	奏効（CR+PR）［奏効率（%）］
	94例	
子宮内膜癌	24（25.5）	13（54.2）
胃癌	13（13.8）	6（46.2）
小腸癌	13（13.8）	4（30.8）
膵癌	10（10.6）	1（10.0）
胆道癌	9（9.6）	2（22.2）
副腎皮質癌	3（3.2）	1（33.3）
中皮腫	3（3.2）	0
小細胞肺癌	3（3.2）	2（66.7）
子宮頸癌	2（2.1）	1（50.0）
神経内分泌腫瘍	2（2.1）	0
甲状腺癌	2（2.1）	0
尿路上皮癌	2（2.1）	1（50.0）
脳腫瘍	1（1.1）	0
卵巣癌	1（1.1）	0
前立腺癌	1（1.1）	0
後腹膜腫瘍	1（1.1）	1（100）
唾液腺癌	1（1.1）	1（100）
肉腫	1（1.1）	1（100）
精巣腫瘍	1（1.1）	0
扁桃癌	1（1.1）	1（100）

＊〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

＊17.1.14 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、本剤200mg 3週間間隔投与とアキシチニブ開始用量として5mg 1日2回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とアキシチニブの併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とアキシチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表14、図15及び図16）。

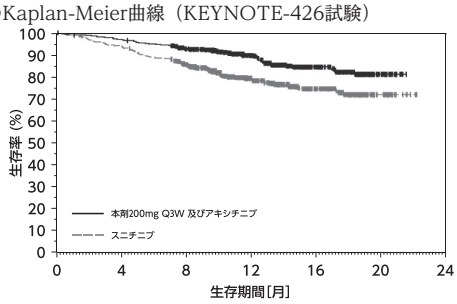
安全性解析対象例429例中413例（96.3%）（日本人44例中44例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢210例（49.0%）、高血圧179例（41.7%）、甲状腺機能低下症135例（31.5%）、疲労130例（30.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例（27.7%）、ALT増加102例（23.8%）、発声障害98例（22.8%）、AST増加97例（22.6%）、食欲減退94例（21.9%）及び悪心91例（21.2%）であった。

表14　有効性成績（KEYNOTE-426試験）

		本剤200mg Q3W、アキシチニブ[注15)]（432例）	スニチニブ[注16)]（429例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.53（0.38, 0.74）0.00005	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	15.1（12.6, 17.7）	11.0（8.7, 12.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.69（0.56, 0.84）0.00012	−

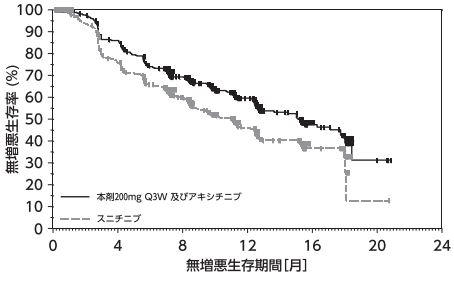
†：中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
注15）本剤200mgをQ3W、アキシチニブ開始用量として5mg（経口）をbidで投与した。
注16）スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

図15　OS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	417	378	256	136	18	0
スニチニブ	429	401	341	211	110	20	0

図16　PFS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

＊〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

＊17.1.15 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048試験）

化学療法歴のない、再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌[注17)]患者882例（日本人67例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与、プラチナ製剤及び5-FU併用療法、又は本剤200mg 3週間間隔投与単独療法の有効性及び安全性が、セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法を対照として検討された。プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が選択し、プラチナ製剤及び5-FUの投与は最大6コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とプラチナ製剤及び5-FUの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSを有意に延長した（表15及び図17）。また、本剤の単独療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSは非劣性を示した（表16及び図18）。

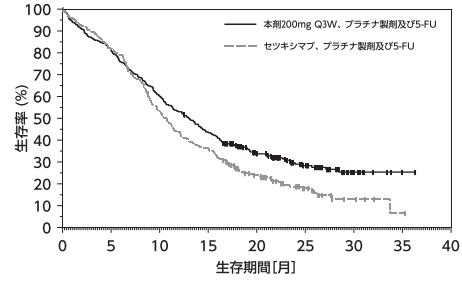
本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法において、安全性解析対象例276例中263例（95.3%）（日本人25例中25例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血133例（48.2%）、悪心124例（44.9%）、好中球減少症91例（33.0%）、疲労84例（30.4%）、粘膜の炎症77例（27.9%）、血小板減少症75例（27.2%）、嘔吐75例（27.2%）、口内炎67例（24.3%）及び食欲減退62例（22.5%）であった。本剤単独療法において、安全性解析対象例300例中175例（58.3%）（日本人23例中17例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労43例（14.3%）及び甲状腺機能低下症39例（13.0%）であった。

表15　本剤併用療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU[注18)]（281例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注19)]（278例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	13.0（10.9, 14.7）	10.7（9.3, 11.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.77（0.63, 0.93）0.00335	−

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図17　本剤併用療法のOSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-048試験）



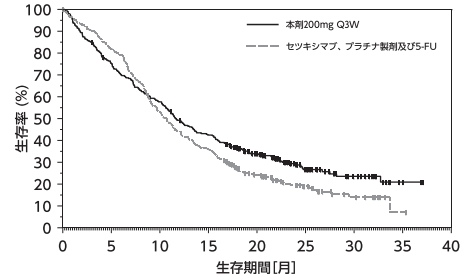
at risk数									
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	227	169	122	75	40	10	1	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0

表16　本剤単独療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg Q3W（301例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注19)]（300例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	11.6（10.5, 13.6）	10.7（9.3, 11.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.85（0.71, 1.03）0.00014	−

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
§：層別ログランク検定（非劣性P値）
Q3W：3週間間隔投与

図18　本剤単独療法のOSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-048試験）



at risk数									
本剤200mg Q3W	301	225	172	125	81	37	18	2	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	300	245	158	107	57	26	10	1	0

腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞（マクロファージ及びリンパ球）が占める割合（CPS）に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った。

表17　本剤単独療法のOS†の有効性成績（KEYNOTE-048試験、PD-L1発現状況別）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［月］（95%信頼区間）	ハザード比（95%信頼区間）
CPS＜1	本剤200mg Q3W	44	7.9（4.7, 13.6）	1.37（0.86, 2.20）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注19)]	45	11.3（9.1, 15.9）	
1≦CPS＜20	本剤200mg Q3W	124	10.8（9.0, 12.6）	0.90（0.68, 1.18）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注19)]	133	10.1（8.7, 12.1）	

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［月］ （95%信頼区間）	ハザード比 （95%信頼区間）
CPS≧20	本剤200mg Q3W	133	14.9 （11.6, 21.5）	0.61 （0.45, 0.83）§
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU注19)	122	10.7 （8.8, 12.8）	

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：非層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較（探索的な解析）
§：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
Q3W：3週間間隔投与

注17）頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。
注18）本剤200mg、シスプラチン100mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5（mg/mL/min）及び5-FU 1000mg/m^2/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mgを3週間間隔で投与した。
注19）セツキシマブ（初回400mg/m^2、2回目以降250mg/m^2）、シスプラチン100mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5（mg/mL/min）及び5-FU 1000mg/m^2/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔（セツキシマブのみ1週間間隔）で6コース投与後、セツキシマブ250mg/m^{2}を1週間間隔で投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド（PD-L1及びPD-L2）との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
（Pembrolizumab（Genetical Recombination））
分子量：約149,000
本　質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトPD-1抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖228番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される447個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。［14.1.2 参照］

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

21.3 がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌患者を対象に実施中の2つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。

21.4 MSI-Highを有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル（4 mL）

23. 主要文献

1）Ribas A, et al. Lancet Oncol. 2015；16：908-18.
2）Robert C, et al. N Engl J Med. 2015；372：2521-32.
3）Gandhi L, et al. N Engl J Med. 2018；378：2078-92.
4）Paz-Ares L, et al. N Engl J Med. 2018；379：2040-51.
5）Mok TSK. et al. Lancet. 2019；393：1819-30.
6）Reck M, et al. N Engl J Med. 2016；375：1823-33.
7）Herbst R, et al. Lancet. 2016；387：1540-50.
8）Bellmunt J, et al. N Engl J Med. 2017；376：1015-26.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社　MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1−13−12

7004608212

＊2020年2月改訂（第1版、効能変更）

日本標準商品分類番号 874291

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

―抗悪性腫瘍剤―
ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注240mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769	23000AMX00812
販売開始	2014年9月		2018年11月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

オプジーボ®点滴静注20mg
オプジーボ®点滴静注100mg
オプジーボ®点滴静注240mg

OPDIVO® I.V. Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）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、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2、9.1.2、11.1.1参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注240mg
有効成分		ニボルマブ（遺伝子組換え）[注1)]		
含量/容量[注2)]（1バイアル中）		20mg/2mL	100mg/10mL	240mg/24mL
添加剤	D-マンニトール	60mg	300mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	4.8mg
	pH調節剤2成分	適量	適量	適量

注1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注240mg
剤　　形	注射剤（バイアル）		
pH	5.5～6.5		
浸透圧比	約1.2（生理食塩液対比）		
性　　状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。		

4. 効能又は効果

○悪性黒色腫
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
＊○がん化学療法後に増悪した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
＊○がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
5.1 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
5.2 化学療法未治療の場合、IMDC[注)]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
5.3 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
5.4 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
＊5.5 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
〈がん化学療法後に増悪した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〉
＊5.6 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
＊5.7 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
＊5.8 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した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〉

＊**5. 9** 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

＊**5. 10** 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

＊**5. 11**「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注）International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫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80mg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240mgを2週間間隔で点滴静注する。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2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240mg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240mgを2週間間隔で点滴静注する。

＊**〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉**

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7. 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7. 2 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の有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

＊**7. 3** 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈悪性黒色腫〉

7. 4 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

8. 重要な基本的注意

8. 1 本剤のT細胞活性化作用により、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。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。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を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8. 2 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、肺音の異常（捻髪音）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。［1.2、9.1.2、11.1.1参照］

8. 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.2参照］

8. 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、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。［11.1.4参照］

8. 5 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。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.7、11.1.8、11.1.11参照］

8. 6 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.10参照］

8. 7 Infusion reactionがあらわれることがあるので、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など、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.15参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9. 1. 2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.1参照］

9. 1. 3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9. 1. 4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。［11.1.17参照］

9. 4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［9.5参照］

9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]

9. 6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9. 7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10. 2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと[1)]。

11. 1 重大な副作用

＊11. 1. 1 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.2%、6.9%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]

＊11. 1. 2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%）、**心筋炎**（頻度不明、0.1%）、**筋炎**（0.1%未満、0.6%）、**横紋筋融解症**（頻度不明、0.1%）

これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]

＊11. 1. 3 大腸炎（1.1%、7.0%）、**小腸炎**（0.1%未満、頻度不明）、**重度の下痢**（0.8%、6.0%）

腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

＊11. 1. 4 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）(0.2%、0.6%）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。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。[8.4参照]

11. 1. 5 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

＊11. 1. 6 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

肝不全（頻度不明、頻度不明）、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.7%、4.7%）、肝炎（0.2%、2.4%）、硬化性胆管炎（頻度不明、頻度不明）があらわれることがある。

＊11. 1. 7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（6.8%、16.2%）、甲状腺機能亢進症（2.6%、10.7%）、甲状腺炎（0.8%、3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

＊11. 1. 8 下垂体機能障害

下垂体炎（0.4%、5.8%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.8%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

＊11. 1. 9 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.2%、3.1%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

＊11. 1. 10 腎障害

腎不全（0.5%、1.8%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.2%）、糸球体腎炎（頻度不明、頻度不明）等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

＊11. 1. 11 副腎障害

副腎機能不全（0.6%、4.9%）等の副腎障害があらわれることがある。[8.5参照]

＊11. 1. 12 脳炎（0.1%未満、0.1%）

＊11. 1. 13 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明、頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、0.1%）、類天疱瘡（0.1%未満、0.1%）、多形紅斑（0.1%、0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11. 1. 14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.3%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

＊11. 1. 15 Infusion reaction

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（3.3%、3.9%）があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.7参照]

11. 1. 16 血球貪食症候群（頻度不明、頻度不明）

11. 1. 17 結核（頻度不明、頻度不明）[9.1.4参照]

＊11. 1. 18 膵炎（0.3%、1.1%）

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊ 血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
＊ 心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長	心肥大、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害		リバーゼ増加	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
＊ 眼障害			眼乾燥、ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
＊全身障害	疲労(21.0%)、無力症、発熱	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛、インフルエンザ様疾患	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
＊筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、背部痛	四肢痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、関節硬直	
＊精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛、錯感覚	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
＊皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、白斑、酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	
＊その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎	

11. 2. 2 併用投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血	血小板減少症、好中球減少症、好酸球増加症、白血球減少症、リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	好中球数増加、単球数減少、赤血球数減少
心臓障害		頻脈、動悸	不整脈、心不全	心房細動、徐脈、心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害、心電図QT延長
耳及び迷路障害		回転性めまい	難聴	耳不快感
内分泌障害			性腺機能低下	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		霧視、眼乾燥	ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、流涙増加、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
＊胃腸障害	下痢(34.0%)、悪心(22.6%)、嘔吐、腹痛、便秘、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、口内炎	胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔、腹水、口唇炎	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血
全身障害	疲労(36.5%)、発熱(17.0%)、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染、結膜炎、鼻咽頭炎	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹	癰、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(16.1%)、高リパーゼ血症(16.4%)、高アミラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋力低下	筋骨格硬直、関節腫脹、頚部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎	シェーグレン症候群、開口障害
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、不眠症、錯感覚、錯乱状態	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加	尿沈渣異常、膀胱炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	発声障害、口腔咽頭痛	しゃっくり、気道の炎症、胸水、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症	肺出血、喉頭浮腫、サーファクタントプロテイン増加

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症(31.0%)、発疹(25.5%)、丘疹性皮疹、皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素過剰、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤	洒さ、紫斑
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり	潮紅	血管炎
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加	細胞マーカー増加、血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球性壊死性リンパ節炎

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

14. 1. 1 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

14. 1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。なお、希釈する場合、1回240mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。

14. 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14. 1. 4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14. 1. 5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。

14. 1. 6 他剤との混注はしないこと。

14. 2 薬剤投与時の注意

本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15. 1. 2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた[2,3]。

15. 2 非臨床試験に基づく情報

サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

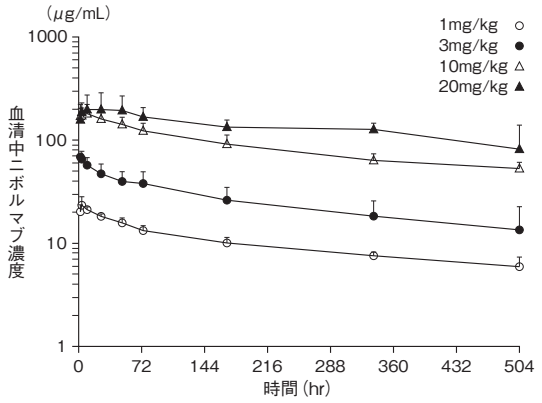
16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1～20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与[注]したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス（CL）は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積（Vss）は体重あたりの血漿量（約50mL/kg）に近い値を示した[4]。

（平均値+標準偏差、1mg/kg：n=3、3mg/kg：n=5、10mg/kg：n=6、20mg/kg：n=3）



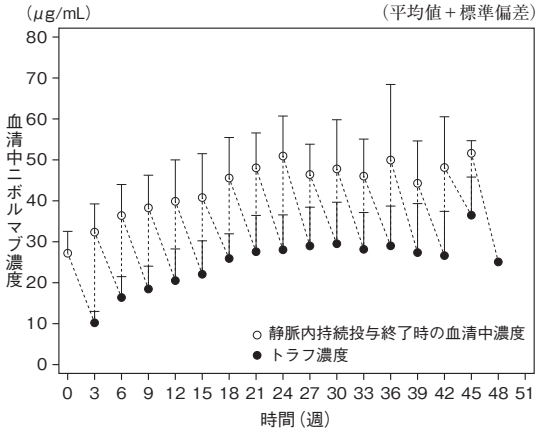
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax(hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$(hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020	0.210±0.152	0.126±0.027	0.206±0.143
Vss(mL/kg)	64.6±6.7	69.7±10.2	83.6±27.4	96.8±12.1

平均値±標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

16. 1. 2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

日本人悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与[注]したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した[5]。



〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤240mgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、投与後2週、4週及び18週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ20.5±6.02μg/mL、38.4±12.5μg/mL及び60.9±27.2μg/mLであった。

注）本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17. 1. 1 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者35例を対象に、本剤2mg/kgを3週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は22.9%（90%信頼区間：13.4～36.2%*1）であった。なお、事前に設定した閾値は12.5%であった。また、安全性評価

対象35例中30例（85.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症11例（31.4%）、遊離T3減少8例（22.9%）、血中TSH増加7例（20.0%）、白血球数減少6例（17.1%）、遊離T4減少6例（17.1%）、白斑6例（17.1%）であった[5)]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	1（2.9）
部分奏効（PR）	7（20.0）
安　定（SD）	15（42.9）
進　行（PD）	11（31.4）
評価不能	1（2.9）

＊1：Wilsonのスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた90%信頼区間は11.9～37.5%であった。

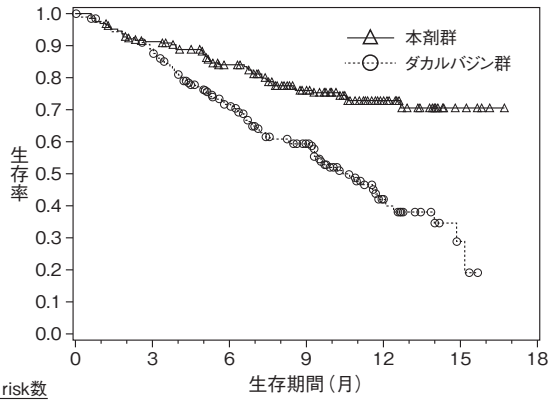
17. 1. 2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者24例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.2%（90%信頼区間：16.7～45.9%）であった。なお、事前に設定した閾値は6.0%であった。また、安全性評価対象24例中18例（75.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症6例（25.0%）、白斑5例（20.8%）、そう痒症5例（20.8%）、倦怠感4例（16.7%）であった[6)]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	7（29.2）
安　定（SD）	9（37.5）
進　行（PD）	7（29.2）
評価不能	1（4.2）

17. 1. 3 海外第Ⅲ相試験（CA209066試験）

BRAF V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者418例（本剤群210例、ダカルバジン群208例）を対象に、ダカルバジンを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]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（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群でNE*2[NE～NE]ヵ月、ダカルバジン群で10.84[9.33～12.09]ヵ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.42[99.79%信頼区間：0.25～0.73]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2014年6月24日データカットオフ）。また、安全性評価対象206例中153例（74.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労41例（19.9%）、そう痒症35例（17.0%）、悪心34例（16.5%）、下痢33例（16.0%）、発疹31例（15.0%）であった[7)]。



at risk数							
本剤群	210	185	150	105	45	8	0
ダカルバジン群	208	177	123	82	22	3	0

＊2：NEは推定不能

17. 1. 4 海外第Ⅲ相試験（CA209037試験）

イピリムマブ（遺伝子組換え）又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者405例（本剤群272例、化学療法（ダカルバジン又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群133例）を対象に、化学療法を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]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奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）について本剤が投与された最初の120例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%、2014年3月10日データカットオフ）であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）について182例のイベント（死亡）数にて中間解析を行った結果、本剤群で15.47[12.39～NE*3]ヵ月、化学療法群で13.67[11.50～NE*3]ヵ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比0.93[95%信頼区間：0.68～1.26]、p=0.6299[層別log-rank検定]、2014年11月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象268例中199例（74.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労82例（30.6%）、そう痒症51例（19.0%）、下痢42例（15.7%）、発疹34例（12.7%）、悪心33例（12.3%）であった[8,9)]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	4（3.3）
部分奏効（PR）	34（28.3）
安　定（SD）	28（23.3）
進　行（PD）	42（35.0）
評価不能	12（10.0）

＊3：NEは推定不能

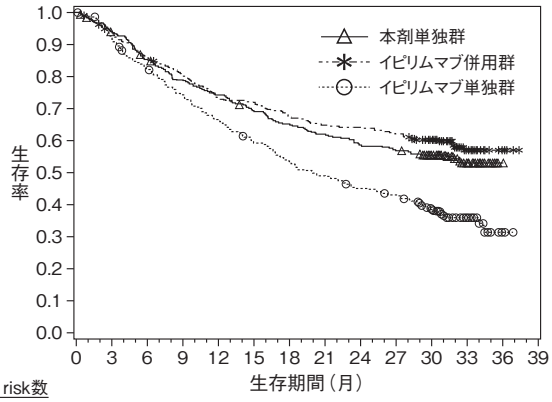
17. 1. 5 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者30例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した*4。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は33.3%（95%信頼区間：17.3～52.8%）であった。なお、事前に設定した閾値は23.8%であった。また、安全性評価対象30例中30例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹18例（60.0%）、下痢16例（53.3%）、発熱12例（40.0%）、リパーゼ増加12例（40.0%）、ALT増加11例（36.7%）、AST増加11例（36.7%）、そう痒症10例（33.3%）、食欲減退8例（26.7%）、倦怠感7例（23.3%）、甲状腺機能低下症7例（23.3%）、肝機能異常7例（23.3%）、嘔吐6例（20.0%）であった[10)]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	1（3.3）
部分奏効（PR）	9（30.0）
安　定（SD）	12（40.0）
進　行（PD）	7（23.3）
評価不能	1（3.3）

17. 1. 6 海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）

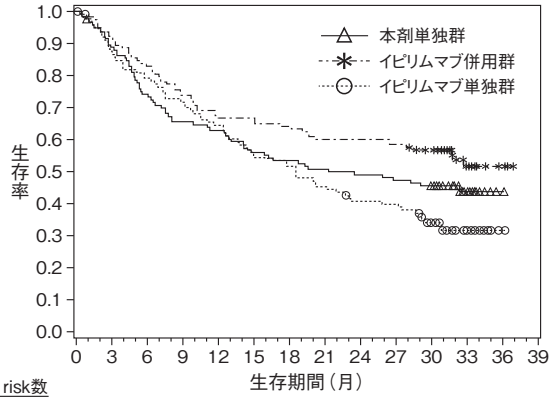
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例（イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*4群314例、本剤単独群316例、イピリムマブ（遺伝子組換え）単独（I単独）群315例）を対象に、I単独投与を対照としてN+I併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群でNE*5[NE～NE]ヵ月、本剤単独群でNE*5[29.08～NE]ヵ月、I単独群で19.98[17.08～24.61]ヵ月であり、N+I併用投与及び本剤単独投与はI単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した（N+I併用投与：ハザード比0.55[98%信頼区間：0.42～0.72]、p<0.0001[層別log-rank検定]、本剤単剤投与：ハザード比0.63[98%信頼区間：0.48～0.81]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2016年8月1日データカットオフ）。N+I併用投与群では安全性評価対象313例中300例（95.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、下痢142例（45.4%）、疲労118例（37.7%）、そう痒症112例（35.8%）、発疹91例（29.1%）、悪心88例（28.1%）であった[11)]。



at risk数														
本剤単独群	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3	0
イピリムマブ併用群	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7	0
イピリムマブ単独群	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4	0

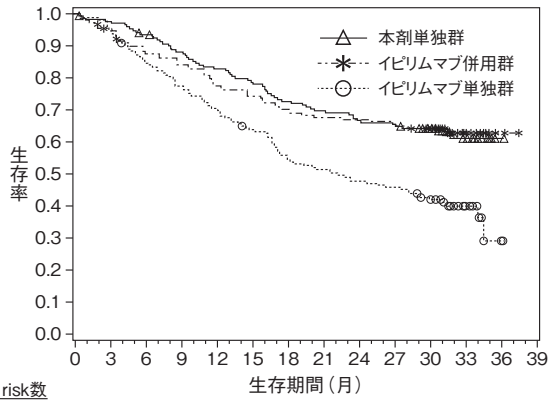
また、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1発現率別（1%未満及び1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。

PD-L1 発現率 1%未満



at risk数														
本剤単独群	117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	50	16	2	0
イピリムマブ併用群	123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	66	18	4	0
イピリムマブ単独群	113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0

PD-L1 発現率 1%以上



at risk数														
本剤単独群	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	98	36	1	0
イピリムマブ併用群	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	85	27	3	0
イピリムマブ単独群	164	155	138	126	115	102	89	83	77	74	64	21	2	0

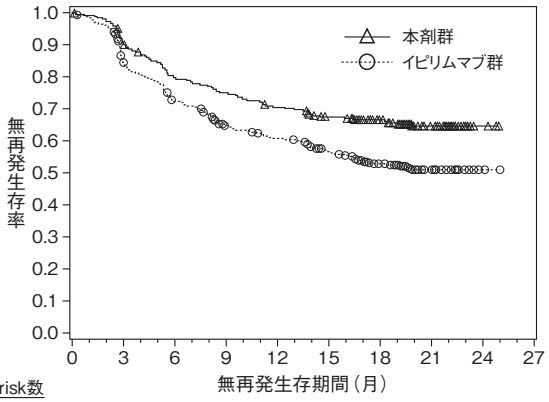
PD-L1発現率	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）*5	ハザード比［95%信頼区間］
<1%	N+I併用群	123	NE［26.45～NE］	0.59［0.42～0.83］
	I単独群	113	18.56［13.67～23.20］	
≧1%	N+I併用群	155	NE［NE～NE］	0.54［0.39～0.74］
	I単独群	164	22.11［17.08～29.67］	
<1%	N+I併用群	123	NE［26.45～NE］	0.74［0.52～1.06］
	本剤単独群	117	23.46［13.01～NE］	
≧1%	N+I併用群	155	NE［NE～NE］	1.03［0.72～1.48］
	本剤単独群	171	NE［NE～NE］	

*4：本剤1回1mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）3mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注2)]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（遺伝子組換え）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。

*5：NEは推定不能

17. 1. 7 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験）

完全切除後のⅢb/c期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者906例（日本人患者28例を含む。本剤群453例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群453例）を対象に、イピリムマブ（遺伝子組換え）*6を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]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再発生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群でNE*7［NE～NE］ヵ月、イピリムマブ（遺伝子組換え）群でNE*7［16.56～NE］ヵ月であり、本剤はイピリムマブ（遺伝子組換え）に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.65［97.56%信頼区間：0.51～0.83］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2017年6月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象452例中385例（85.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労156例（34.5%）、下痢110例（24.3%）、そう痒症105例（23.2%）、発疹90例（19.9%）、悪心68例（15.0%）であった[12)]。



at risk数										
本剤群	453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
イピリムマブ群	453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

*6：イピリムマブ（遺伝子組換え）は、本邦において悪性黒色腫に対する術後補助療法の効能・効果では承認されていない。

*7：NEは推定不能

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17. 1. 8 扁平上皮癌

(1) 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05試験）

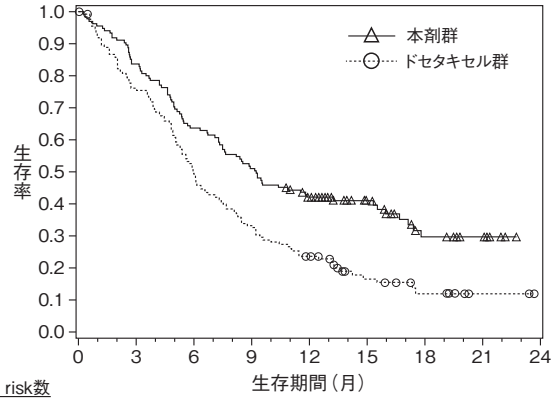
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）35例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は25.7%（95%信頼区間：14.2～42.1%）であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。また、安全性評価対象35例中24例（68.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、倦怠感5例（14.3%）、発熱5例（14.3%）、食欲減退5例（14.3%）、発疹5例（14.3%）であった[13)]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	9（25.7）
安定（SD）	10（28.6）
進行（PD）	16（45.7）
評価不能	0（0.0）

(2) 海外第Ⅲ相試験（CA209017試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）272例（本剤群135例、ドセタキセル群137例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]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（中央値［95%信頼区間］）の中間解析

結果は、本剤群で9.23［7.33～13.27］ヵ月、ドセタキセル群で6.01［5.13～7.33］ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.59［96.85％信頼区間：0.43～0.81］、p=0.0002［層別log-rank検定］、2014年12月15日データカットオフ）。また、安全性評価対象131例中76例（58.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労21例（16.0％）、食欲減退14例（10.7％）であった[14]。



at risk数									
本剤群	135	113	86	69	52	31	15	7	0
ドセタキセル群	137	103	68	45	30	14	7	2	0

17. 1. 9 非扁平上皮癌

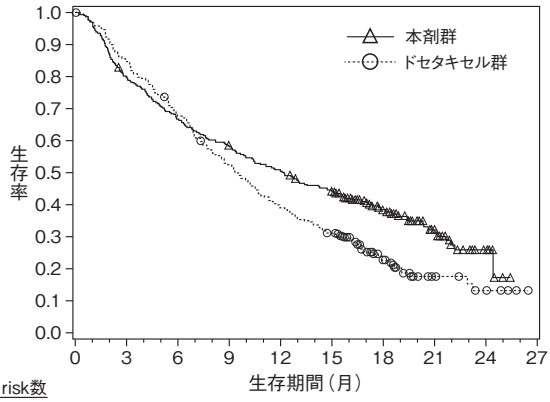
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）76例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は19.7％（95％信頼区間：12.3～30.0％）であった。なお、事前に設定した閾値は9.0％であった。また、安全性評価対象76例中64例（84.2％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、倦怠感11例（14.5％）、発熱11例（14.5％）、食欲減退11例（14.5％）、発疹11例（14.5％）、疲労9例（11.8％）、悪心8例（10.5％）であった[15]。

	例数（％）
完全奏効（CR）	2（2.6）
部分奏効（PR）	13（17.1）
安　　定（SD）	21（27.6）
進　　行（PD）	38（50.0）
評価不能	1（1.3）
測定可能病変なし	1（1.3）

（2）海外第Ⅲ相試験（CA209057試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）582例（本剤群292例、ドセタキセル群290例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]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（中央値［95％信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で12.19［9.66～14.98］ヵ月、ドセタキセル群で9.36［8.05～10.68］ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73［95.92％信頼区間：0.59～0.89］、p=0.0015［層別log-rank検定］、2015年3月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象287例中199例（69.3％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労46例（16.0％）、悪心34例（11.8％）、食欲減退30例（10.5％）、無力症29例（10.1％）であった[16]。

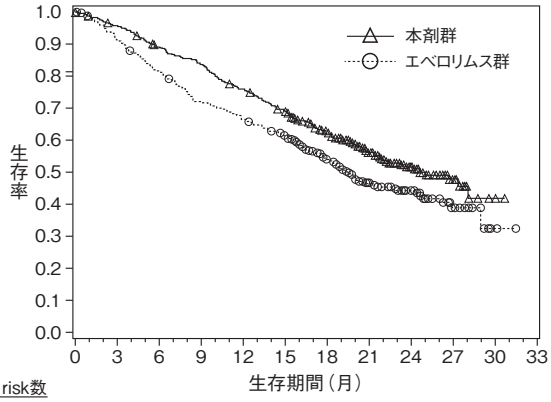


at risk数										
本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

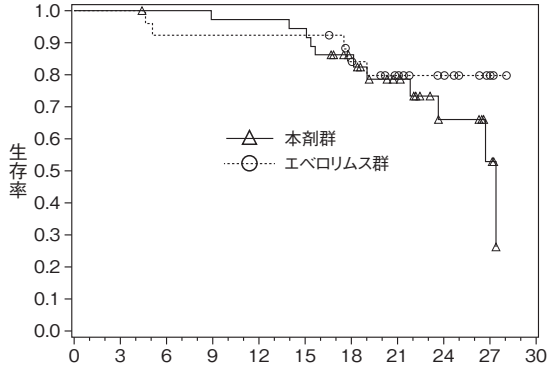
17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）

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3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]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（中央値［95％信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で25.00［21.75～NE*8］ヵ月、エベロリムス群で19.55［17.64～23.06］ヵ月であり、本剤はエベロリムス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）。また、安全性評価対象406例中319例（78.6％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労134例（33.0％）、悪心57例（14.0％）、そう痒症57例（14.0％）、下痢50例（12.3％）、食欲減退48例（11.8％）、発疹41例（10.1％）であった[17]。



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

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）の全生存期間（中央値［95％信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で27.37［23.62～NE*8］ヵ月、エベロリムス群でNE*8［NE～NE］ヵ月であった（ハザード比1.50［95％信頼区間：0.49～4.54］、2015年6月18日データカットオフ）。

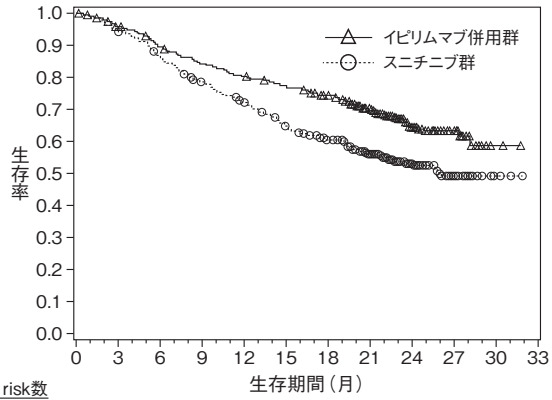


at risk数											
本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

＊8：NEは推定不能

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）

化学療法未治療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（N+I併用）*9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、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるIMDC*10リスク分類intermediate及びpoorリスク患者（N+I併用群425例、スニチニブ群422例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群でNE*11 [28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で25.95 [22.08～NE*11]ヵ月であり、N+I併用投与はスニチニブ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）。また、安全性評価対象547例中509例（93.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労202例（36.9%）、そう痒症154例（28.2%）、下痢145例（26.5%）、発疹118例（21.6%）、悪心109例（19.9%）、リパーゼ増加90例（16.5%）、甲状腺機能低下症85例（15.5%）であった[18]。



at risk数													
イピリムマブ併用群	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	

＊9：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注3]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（遺伝子組換え）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。

＊10：International Metastatic RCC Database Consortium

＊11：NEは推定不能

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17. 1. 12 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）17例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は75.0%（95%信頼区間：47.6～92.7%）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。また、安全性評価対象17例中17例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱7例（41.2%）、そう痒症5例（29.4%）、発疹4例（23.5%）、甲状腺機能低下症3例（17.6%）、疲労2例（11.8%）、倦怠感2例（11.8%）、筋肉痛2例（11.8%）であった[19]。

	例数（%）
完全寛解（CR）	4（25.0）
部分寛解（PR）	8（50.0）
安　　定（SD）	2（12.5）
進　　行（PD）	1　（6.3）
評価不能	1　（6.3）

有効性評価対象16例の試験成績を示した。

17. 1. 13 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

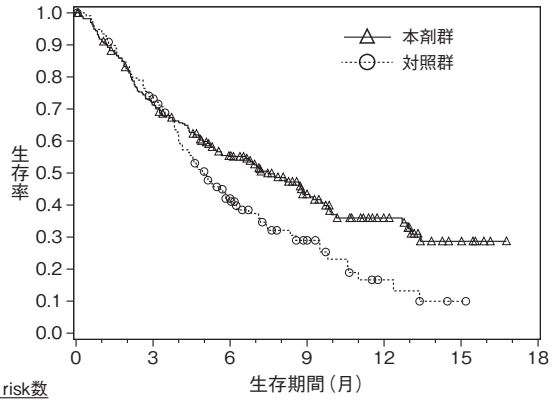
自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（コホートB、ECOG Performance Status 0及び1）80例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は66.3%（95%信頼区間：54.8～76.4%）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。また、安全性評価対象80例中72例（90.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労20例（25.0%）、注入に伴う反応16例（20.0%）、発疹13例（16.3%）、発熱11例（13.8%）、関節痛11例（13.8%）、悪心10例（12.5%）、そう痒症8例（10.0%）、下痢8例（10.0%）であった[20]。

	例数（%）
完全寛解（CR）	7　（8.8）
部分寛解（PR）	46（57.5）
安　　定（SD）	18（22.5）
進　　行（PD）	6　（7.5）
評価不能	3　（3.8）

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17. 1. 14 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法*12終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*13患者361例（日本人患者27例を含む。本剤群240例、対照群121例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ）を対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]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（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で7.49[5.49～9.10]ヵ月、対照群で5.06[4.04～6.05]ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.70[97.73%信頼区間：0.51～0.96]、p=0.0101[層別log-rank検定]、2015年12月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象236例中139例（58.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労33例（14.0%）、悪心20例（8.5%）、発疹18例（7.6%）、そう痒症17例（7.2%）、食欲減退17例（7.2%）、下痢16例（6.8%）、貧血12例（5.1%）であった[21]。



at risk数							
本剤群	240	167	109	52	24	7	0
対照群	121	87	42	17	5	1	0

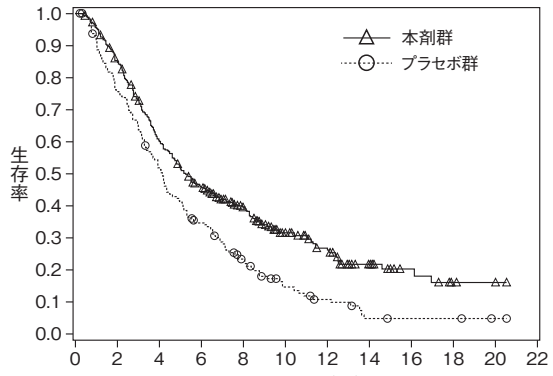
＊12：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

＊13：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17. 1. 15 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm以内に位置する腺癌）患者493例（日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例）を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]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（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で5.26［4.60～6.37］ヵ月、プラセボ群で4.14［3.42～4.86］ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63［95%信頼区間：0.51～0.78］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2016年8月13日データカットオフ）。また、安全性評価対象330例中141例（42.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症30例（9.1%）、下痢23例（7.0%）、発疹19例（5.8%）、疲労18例（5.5%）であった[22)]。



at risk数												
本剤群	330	275	192	141	94	56	38	19	10	5	3	0
プラセボ群	163	121	82	53	32	16	10	4	3	3	1	0

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

17. 1. 16 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）34例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（Modified RECIST criteria（2004）に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.4%（95%信頼区間：16.8～46.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は5.0%であった。また、安全性評価対象34例中23例（67.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢4例（11.8%）、発疹4例（11.8%）、リパーゼ増加4例（11.8%）であった[23)]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	10（29.4）
安　定（SD）	13（38.2）
進　行（PD）	9（26.5）
評価不能	2（5.9）

〈がん化学療法後に増悪した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〉

＊17. 1. 17 海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）[＊14]を有する再発又は転移性の結腸・直腸癌患者74例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定によるCR又はPR）の結果は、31.1%（95%信頼区間：20.8～42.9%、2016年8月10日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象74例中51例（68.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労17例（23.0%）、下痢16例（21.6%）、そう痒症10例（13.5%）、リパーゼ増加9例（12.2%）、発疹8例（10.8%）であった[24)]。

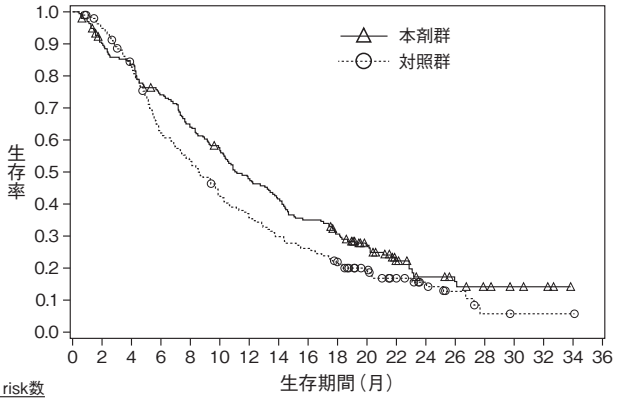
	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	23（31.1）
安　定（SD）	29（39.2）
進　行（PD）	18（24.3）
評価不能	4（5.4）

＊14：本試験において、dMMR及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法が用いられ、これらとの同等性が確認された株式会社ファルコバイオシステムズのPCR法「MSI検査キット（FALCO）」がMSI-Highの判定を目的とするコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

＊17. 1. 18 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の食道癌患者[＊15]388例（日本人患者274例を含む。本剤群193例、対照群195例）を対象に、タキサン系薬剤（ドセタキセル又はパクリタキセル）を対照として本剤240mg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（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で11.17［9.99～13.73］ヵ月、対照群で8.54［7.20～9.89］ヵ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79［95%信頼区間：0.63～0.99］、p=0.0381［層別log-rank検定］、2018年11月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象192例中129例（67.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹23例（12.0%）、下痢20例（10.4%）、甲状腺機能低下症17例（8.9%）、そう痒症17例（8.9%）、食欲減退15例（7.8%）、発熱15例（7.8%）、疲労14例（7.3%）であった[25)]。



at risk数																			
本剤群	193	170	158	139	120	105	89	77	65	55	38	20	13	10	6	4	3	0	0
対照群	195	182	157	116	100	79	66	55	48	39	26	16	11	6	2	1	1	1	0

＊15：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

注1）本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。」である。

注2）本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mg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240mgを2週間間隔で点滴静注する。」である。

注3）本剤の承認された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）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg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240mgを2週間間隔で点滴静注する。」である。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ニボルマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[26)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）
Nivolumab（Genetical Recombination）
分子量：約145,000
本　質：ヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈オプジーボ点滴静注 20mg〉
2mL［1バイアル］
〈オプジーボ点滴静注 100mg〉
10mL［1バイアル］
〈オプジーボ点滴静注 240mg〉
24mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド（適応疾患別）
2）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CA209039）試験成績（社内資料）
3）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
4）Yamamoto N. et al.：Invest. New Drugs, 2017；35：207-216（ONO-4538-01試験）
5）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料；2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.4）
6）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
7）Robert C. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；372：320-330（CA209066試験）
8）Weber J. S. et al.：Lancet Oncol., 2015；16：375-384（CA209037試験）
9）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
10）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
11）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）
12）Weber J. et al.：N. Engl. J. Med., 2017；377：1824-1835（ONO-4538-21/CA209238試験）
13）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料；2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.7）
14）Brahmer J. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：123-135（CA209017試験）
15）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料；2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.8）
16）Borghaei H. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：1627-1639（CA209057試験）
17）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：1803-1813（ONO-4538-03/CA209025試験）
18）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2018；378：1277-1290（ONO-4538-16/CA209214試験）
19）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料；2016年12月2日承認、CTD 2.7.6.4）
20）Younes A. et al.：Lancet Oncol., 2016；17：1283-1294（CA209205試験）
21）Ferris R. L. et al.：N. Engl. J. Med., 2016；375：1856-1867（ONO-4538-11/CA209141試験）
22）Kang Y-K. et al.：Lancet, 2017；390：2461-2471（ONO-4538-12試験）
23）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-41）試験成績（社内資料；2018年8月21日承認、CTD 2.7.6.1）
＊24）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209142）試験成績（社内資料）
＊25）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-24/BMS CA209473）試験成績（社内資料）
26）Wang C. et al.：Cancer Immunol. Res., 2014；2：846-856

＊24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報部
（住所）東京都新宿区西新宿6−5−1
（TEL）0120-093-507

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26. 2 プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

※※2019年９月改訂（第11版）
※2018年７月改訂

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品注）

ザーコリ®カプセル 200mg
ザーコリ®カプセル 250mg

XALKORI® Capsules

クリゾチニブカプセル

日本標準商品分類番号
８７４２９１

	200 mg	250 mg
承認番号	22400AMX00666	22400AMX00667
薬価収載	2012年５月	
販売開始	2012年５月	
効能追加	2017年５月	
国際誕生	2011年８月	

貯　　法：室温保存
使用期限：表示の使用期限内に使用すること。
（表示の使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。）

注：注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　告】

1. 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、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（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、間質性肺疾患が本剤の投与初期にあらわれ、死亡に至った国内症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］
3. 本剤の投与により劇症肝炎、肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
※※2. ロミタピドを投与中の患者［「相互作用」の項参照］

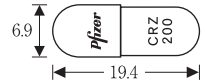
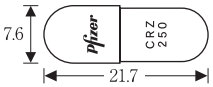
【組成・性状】

1. 組成

１カプセル中：

成分＼販売名	ザーコリカプセル200 mg	ザーコリカプセル250 mg
有効成分	クリゾチニブ　200.00 mg	クリゾチニブ　250.00 mg
添加物	軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体） 酸化チタン、三二酸化鉄	

2. 性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
ザーコリカプセル 200 mg	 １号硬カプセル	Pfizer CRZ 200	キャップ：淡赤色 ボディ：白色
ザーコリカプセル 250 mg	 ０号硬カプセル	Pfizer CRZ 250	キャップ：淡赤色 ボディ：淡赤色

【効能・効果】

*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

［効能・効果に関連する使用上の注意］

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはクリゾチニブとして１回250 mgを１日２回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。［「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］

副作用＼グレード注1)	1	2	3	4
血液系注2)	同一投与量を継続		グレード２以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	グレード２以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg１日２回から投与を再開する注3)。
グレード１以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇	同一投与量を継続		グレード１以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200 mg１日２回から投与を再開する注4)。	
グレード２-４の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇注5)	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患	投与を中止する。			

副作用＼グレード[注1)]	1	2	3	4
QT間隔延長	同一投与量を継続		グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1日2回から投与を再開する[注4)]。	投与を中止する。

注1：グレードはNCI-CTCAEによる。
注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。
注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後は250 mg 1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。
注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後は250 mg 1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード3以上の再発が認められる場合は投与を中止する。
注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］

※(2)中等度以上の肝機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇することがある。「薬物動態」の項参照］

(3)QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT間隔延長が起こるおそれがある。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］

(4)重度の腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。「薬物動態」の項参照］

2.重要な基本的注意

(1)本剤の投与により、間質性肺疾患、視覚障害等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

(2)間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部CT検査等の実施など十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］

(3)劇症肝炎、肝不全、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン、Al-P等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］

(4)QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］

(5)好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］

(6)視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、視野欠損、羞明、視力低下等）があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3.相互作用

本剤はCYP3A4/5により代謝され、CYP3Aに時間依存的な阻害作用を示すことが確認されている[1)]。また、CYP2B6に対して時間依存的な阻害作用を示したことから、CYP2B6の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある。

本剤はP-糖蛋白（Pgp）、有機カチオントランスポーター（OCT）1及びOCT 2に対して阻害作用を示したことから、Pgp、OCT 1又はOCT 2の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある[2,3)]。

※※(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピド（ジャクスタピッド）	ロミタピドの血中濃度が著しく増加するおそれがある。	本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、ロミタピドの代謝が阻害される。

(2)併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム等	本剤反復投与時にミダゾラムを単回併用投与したとき、ミダゾラムのAUC及びC_{max}はミダゾラムの単独投与と比べそれぞれ3.7倍及び2.0倍となった[4)]。 併用薬の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血中濃度が増加する可能性がある。
※	CYP3A阻害剤 イトラコナゾール等	本剤反復投与時にイトラコナゾールを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC_{tau}及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した[5)]。 本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。また、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
	CYP3A誘導剤 リファンピシン等	本剤反復投与時にリファンピシンを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC_{tau}及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ84%及び79%低下した[6)]。 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
	QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等	QT間隔延長作用を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

4.副作用

海外第Ⅰ相試験、国際共同第Ⅱ相2試験、及び国際共同第Ⅲ相2試験における安全性評価対象例1796例中（日本人患者188例を含む）、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は、1717例（95.6%）であった。その主なものは、視覚障害1059例（59.0%）、悪心914例（50.9%）、下痢869例（48.4%）、嘔吐788例（43.9%）、浮腫625例（34.8%）等であった。（承認時）

(1)重大な副作用

1)間質性肺疾患（2.1%）

間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照］

2)劇症肝炎、肝不全、肝機能障害

劇症肝炎（頻度不明[注)]）、肝不全（0.2%）、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン、Al-P等の上昇を伴う肝機能障害（33.9%）があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照］

3)QT間隔延長（3.2%）、徐脈（10.1%）

QT間隔延長、徐脈（随伴症状：低血圧、失神、めまい等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照］

4)血液障害

好中球減少症（21.2%）、白血球減少症（14.3%）、リンパ球減少症（4.5%）、血小板減少症（3.0%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照]

5)心不全（0.2%）

心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、体液貯留（肺水腫、胸水、心嚢液貯留等）、急激な体重増加、心不全症状（息切れ、呼吸困難、浮腫等）が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注：市販後に報告された副作用のため頻度不明。

⑵その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満
眼	視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、羞明、視野欠損、視力低下等）（59.0%）		
神経系	味覚異常（20.4%）、浮動性めまい（14.3%）、ニューロパチー（11.7%）	頭痛、不眠症	
代謝	食欲減退（20.2%）	低アルブミン血症、低リン酸血症、低カリウム血症、脱水	
心血管系		血栓塞栓症	
呼吸器		咳嗽、肺炎	
皮膚	発疹（11.1%）	そう痒症、紅斑	光線過敏症
筋骨格系		筋痙縮、関節腫脹	
消化器	悪心（50.9%）、下痢（48.4%）、嘔吐（43.9%）、便秘（32.2%）、腹痛（上腹部痛、腹部不快感等）（12.6%）	食道障害（食道炎、食道潰瘍等）、消化不良、腹部膨満、口内乾燥	
腎臓		血中クレアチニン増加、複雑性腎嚢胞	腎機能障害、腎膿瘍
その他	浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、眼窩周囲浮腫等）（34.8%）、疲労（26.8%）	発熱、血中テストステロン減少	

発現頻度の算出は次の試験に基づく。海外第Ⅰ相試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013年11月）、国際共同第Ⅱ相2試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013年11月、*ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2015年7月）、及び国際共同第Ⅲ相2試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013年11月）

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与[7)]

⑴妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[ラット及びウサギに、クリゾチニブをそれぞれ200及び60 mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量と同等）反復投与したところ、胎児重量の減少が認められた。]

⑵授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない［使用経験がない］。

8.過量投与

海外第Ⅰ相試験において本剤300 mg 1日2回の投与が行われたが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。

9.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10.その他の注意[8),9)]

⑴ラットにクリゾチニブ150 mg/kg/日（AUCに基づく臨床曝露量の約3倍）を反復投与したところ、成長中の長骨において骨形成の低下が認められた。

⑵ラットを用いた反復投与毒性試験において、精巣パキテン期精母細胞の軽微な変性及び卵巣における軽微な単細胞壊死が認められた。

⑶遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さないと考えられる。

【薬物動態】

1.血中濃度

⑴単回投与（健康成人被験者）[10)]

日本人健康成人男性（各投与群6例）に本剤150[注)]、250及び400 mg[注)]を単回経口投与したとき、最高血漿中濃度（C_{max}）は、73.5、164及び243 ng/mL、血漿中クリゾチニブ濃度-時間曲線下面積（AUC）は、1482、4020及び6817 ng·hr/mLであった。C_{max}及びAUCは、150及び250 mgでは用量に比例する以上に増加する傾向を示し、250及び400 mgでは用量に比例して増加した。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は用量間で概ね5時間（中央値）であり、終末相における消失半減期（平均値）は29.1～41.1時間であった。

表1.健康成人男性を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の薬物動態パラメータの要約

投与量	N	t_{max}*（hr）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
150 mg[注)]	6	5.00（5.00, 6.00）	73.5（26）	1482（472）	41.1（6.8）
250 mg	6	5.00（4.00, 6.00）	164（51）	4020（1313）	29.9（4.0）
400 mg[注)]	6	5.00（5.00, 6.00）	243（61）	6817（2098）	29.1（3.6）

他に記載がない限り、データは算術平均（標準偏差）で示した。
＊中央値（範囲）

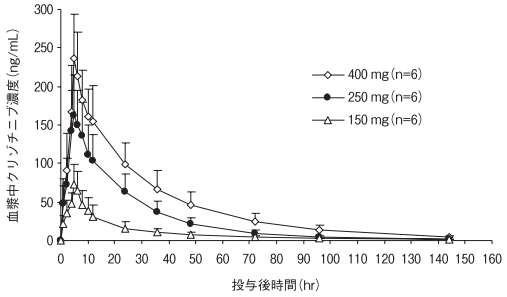


図1.健康成人を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の血漿中濃度推移（平均＋標準偏差）

⑵単回及び反復投与（癌患者）[11)]

*ALK*融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験において日本人癌患者（n=15）に本剤250 mgを単回及び1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示した。血漿中クリゾチニブ濃度は本剤250 mg 1日2回反復投与後15日目までに定常状態に達すると考えられた。なお、本剤反復投与時に得られた見かけの経口クリアランス（平均値）は54.7 L/hrであり、単回経口投与時に得られた値（89.3 L/hr）と比べ低下した。

表2.癌患者を対象としてクリゾチニブを単回及び反復経口投与後の薬物動態パラメータの要約

	N	t_{max}*（hr）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{τ}（ng·hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
単回	5	6.00（4.00, 8.02）	131（33）	955（348）	3180（1398）	39.5（5.9）
反復	5	4.00（0.00, 6.05）	493（106）	4608（467）	NC	NC

他に記載がない限り、データは算術平均（標準偏差）で示した。NC=算出せず
単回投与時のデータは第-7日（導入期）の値を用いた。反復投与時のデータは第1サイクル第15日のデータを用いた。
＊中央値（範囲）

⑶**バイオアベイラビリティ（外国人データ）**[12]

健康成人14例に本剤250 mgを単回経口投与及び50 mgを単回静脈内投与[注]したときの絶対的バイオアベイラビリティは約43%と推定された。

⑷**食事の影響（外国人データ）**[13]

健康成人36例に本剤250 mgを食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与したとき、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は空腹時投与に比べそれぞれ14%減少した。

2.分布（外国人データ）[12,14]

本剤50 mgを静脈内投与[注]したときの定常状態の分布容積は、1772 Lであった。

*in vitro*におけるヒト血漿蛋白結合率は91%で、蛋白結合率に対する薬物濃度の影響は認められなかった。

*in vitro*試験から、本剤はP-糖蛋白（Pgp）基質であることが示唆された。

3.代謝[15,16]

*in vitro*試験から、CYP3A4/5が本剤の主な薬物代謝酵素であることが示唆された。

ヒトにおける主な代謝経路は、ピペリジン環の酸化によるクリゾチニブラクタム生成、ならびに*O*-脱アルキル化とそれに続く第2相反応（*O*-脱アルキル化代謝物の抱合化）であった。

4.排泄（外国人データ）[16]

健康被験者6例に^{14}C-標識クリゾチニブ250 mgを単回投与したとき、投与480時間までに、投与放射能の63%が糞中、22%が尿中に排泄された。また、糞及び尿中に排泄されたクリゾチニブの未変化体は、それぞれ投与量の53%及び2.3%であった。

5.腎機能障害を伴う被験者における薬物動態（外国人データ）[17]

重度の腎機能障害を伴う被験者（クレアチニンクリアランスが30 mL/分未満）に本剤250 mgを単回経口投与したときのC_{max}及びAUCは、腎機能正常被験者（クレアチニンクリアランスが90 mL/分以上）と比べてそれぞれ1.3倍及び1.8倍大きかった。

※6.肝機能障害を伴う被験者における薬物動態（外国人データ）[18]

NCI-ODWG基準により分類した肝機能の異なる進行癌患者に本剤を反復経口投与したときの定常状態における総クリゾチニブ及び蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータの要約を表3に示した。

表3.肝機能の異なる進行癌患者にクリゾチニブを反復経口投与したときの定常状態における総クリゾチニブ及び蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータの要約*

パラメータ（単位）	A1群	A2群	B群	C群	D群
総クリゾチニブの薬物動態パラメータ					
C_{max} (ng/mL)	375.1 (50)	283.9 (65)	342.1 (68)	408.3 (56)	272.4 (29)
AUC_{daily} (ng・hr/mL)	7107 (48)	5422 (66)	6476 (73)	8108 (58)	4596 (63)
t_{max} (hr)	4.0 (0.98-4.0)	4.0 (1.0-6.0)	4.0 (1.7-11)	3.0 (2.0-6.0)	4.0 (2.0-6.1)
CL/F (L/hr)	70.39 (48)	73.79 (66)	77.21 (73)	49.26 (58)	54.36 (63)
蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータ					
$C_{max,u}$ (ng/mL)	13.59 (41)	8.703 (74)	14.77 (93)	16.96 (56)	9.608 (34)
$AUC_{daily,u}$ (ng・hr/mL)	257.7 (38)	166.1 (73)	279.4 (95)	337.0 (59)	161.9 (48)
CL/F_u (L/hr)	1940 (38)	2407 (73)	1791 (95)	1188 (59)	1542 (47)

A1群（n=8）：肝機能正常（クリゾチニブ250 mgを1日2回反復経口投与）
A2群（n=9）：肝機能正常（クリゾチニブ200 mgを1日2回反復経口投与[注]）
B群（n=10）：軽度の肝機能障害（クリゾチニブ250 mgを1日2回反復経口投与）
C群（n=8）：中等度の肝機能障害（クリゾチニブ200 mgを1日2回反復経口投与[注]）
D群（n=6）：重度の肝機能障害（クリゾチニブ250 mgを1日1回反復経口投与[注]）
*t_{max}は中央値（範囲）で示し、それ以外は幾何平均値（幾何%変動係数）で示す。

注：本剤の承認用法用量は250 mg 1日2回経口投与である。[「用法・用量」の項参照]

【臨床成績】

*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌

1.国際共同第Ⅲ相試験（A8081014試験）[19]

前治療歴のない*ALK*融合遺伝子陽性[注]の非扁平非小細胞肺癌患者343例（うち日本人患者32例）に、本剤又は化学療法剤（シスプラチン、ペメトレキセド併用又はカルボプラチン、ペメトレキセド併用）を投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、化学療法剤に対して優越性を示した（独立判定委員会による評価）。

注：*ALK*融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。

表1.無増悪生存期間

評価項目	クリゾチニブ群（n=172）	化学療法群（n=171）	ハザード比	p値
無増悪生存期間の中央値（月）（95%信頼区間）	10.9 (8.3-13.9)	7.0 (6.8-8.2)	0.454 (0.346-0.596)	<0.0001[注]

注：層別ログランク検定

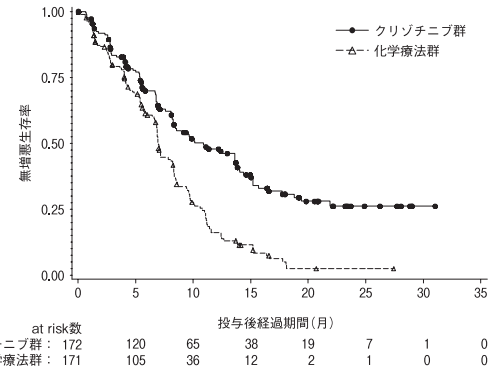


図1.主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

2.国際共同第Ⅲ相試験（A8081007試験）[20,21]

1レジメンの化学療法歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性[注]の非小細胞肺癌患者347例（うち日本人患者69例）に、本剤又は化学療法剤（ペメトレキセド又はドセタキセル）を投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、化学療法剤に対して優越性を示した（独立判定委員会による評価）。

注：*ALK*融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。

表2.無増悪生存期間

評価項目	クリゾチニブ群（n=173）	化学療法群（n=174）	ハザード比	p値
無増悪生存期間の中央値（月）（95%信頼区間）	7.7 (6.0-8.8)	3.0 (2.6-4.3)	0.49 (0.37-0.64)	<0.0001[注]

注：層別ログランク検定

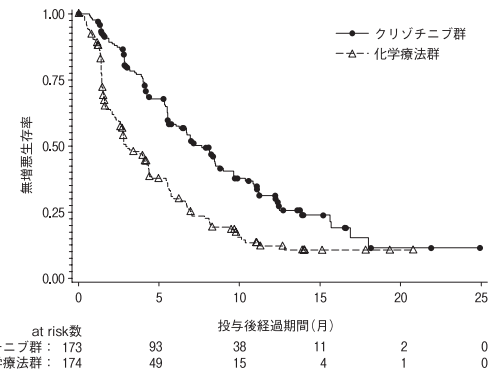


図2.主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

3.国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験）[22]

日本が参加した本試験において、1レジメン以上の化学療法歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性[注1]の進行非小細胞肺癌患者136例[注2]（うち日本人患者6例）に本剤を1回250 mg、1日2回連日投与した結果、治験医師判定による奏効率（RECIST）は51%（95%信頼区間：42%、60%）であった（2011年2月時点までの中間集計）。

注1：*ALK*融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。
注2：3例は有効性評価対象集団から除外された。

4.海外第Ⅰ相試験（A8081001試験）[23]

用量漸増コホートで決定された本剤の推奨用量における有効性及び安全性を検討する目的で試験開始後に追加された推奨用量コホートにおいて、*ALK*融合遺伝子陽性[注1]の進行非小細胞肺癌患者119例[注2]（うち日本人患者15例）に、本剤を1回250 mg、1日2回連日投与した。その結果、治験医師判定による奏効率（RECIST）は61%（95%信頼区間：52%、70%）であった（2010年9月時点までの中間集計）。

注1：*ALK*融合遺伝子は、複数の臨床試験用分析法を用いて検査された。
注2：3例は有効性評価対象集団から除外された。

***ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌**

国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）[24]

*ROS1*融合遺伝子陽性[注]の進行非小細胞肺癌患者127例（うち日本人患者26例）に本剤を投与した結果、主要評価項目である独立判定委員会による奏効率（RECIST）は69％（95％信頼区間：61％、77％）であった（2015年7月時点までの集計）。

注：*ROS1*融合遺伝子は、コンパニオン診断薬として製造販売承認されているOncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キットを用いて検査された。

【薬効薬理】

1.抗腫瘍効果[25,26]

クリゾチニブは、*ALK*遺伝子座の転座/逆位により、ALK融合蛋白質を発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H3122及びNCI-H2228細胞株、並びに*ROS1*遺伝子座の転座により、ROS1融合蛋白質を発現するヒト非小細胞肺癌由来HCC78細胞株の増殖を抑制した。また、NCI-H3122細胞株を移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。

2.作用機序[25,26]

クリゾチニブはALK、肝細胞増殖因子受容体（c-Met/HGFR）、ROS1及びRecepteur d'Origine Nantais（RON）に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。クリゾチニブは、ALK及びROS1の発がん性変異体であるALK融合蛋白質及びROS1融合蛋白質のチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

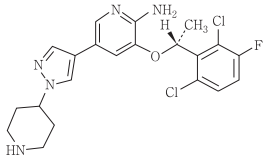
一般名：クリゾチニブ（Crizotinib）

化学名：3-[(1*R*)-1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

分子式：$C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$

分子量：450.34

構造式：



性　状：本品は白色～微黄色の粉末である。*N*,*N*-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、メタノール及びエタノール（95）にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は0.1 mol/L塩酸試液に溶ける。

分配係数（log D）：1.65（pH7.4、1-オクタノール/水）

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌＞

1.国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

2.本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

＜*ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌＞

本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包　　装】

ザーコリカプセル200 mg：10カプセル（PTP）

ザーコリカプセル250 mg：10カプセル（PTP）

【主要文献】

1)社内資料：チトクロームP450に対する阻害作用 [L20110830213]

2)社内資料：排出トランスポーターに対する阻害作用 [L20120308001]

3)社内資料：有機イオントランスポーターを介した薬物相互作用の*in vitro*評価 [L20131212153]

4)社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 [L20120308002]

※5)社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用 [L20180316001]

6)社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用 [L20110830245]

7)社内資料：胚・胎児発生に関する試験 [L20110830222]

8)社内資料：ラットにおける反復投与毒性試験 [L20120308003]

9)社内資料：遺伝毒性試験 [L20120308004]

10)社内資料：日本人健康成人における薬物動態（単回投与） [L20110830242]

11)社内資料：日本人癌患者における薬物動態（単回投与・反復投与） [L20110830227]

12)社内資料：バイオアベイラビリティ [L20110830239]

13)社内資料：食事の影響 [L20110830241]

14)社内資料：分布に関与する非臨床パラメータ [L20110830210]

15)社内資料：代謝酵素 [L20110830211]

16)社内資料：代謝・排泄経路 [L20110830243]

17)社内資料：腎機能障害を伴う被験者における薬物動態 [L20131212154]

※18)社内資料：肝機能障害を伴う被験者における薬物動態 [L20170803004]

19)Solomon, BJ. et al.：N Engl J Med 371(23)：2167, 2014 [L20141208067]

20)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（A8081007試験） [L20131212155]

21)Shaw, AT. et al.：N Engl J Med 368(25)：2385, 2013 [L20130624006]

22)社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験） [L20110830248]

23)社内資料：海外第Ⅰ相試験（A8081001試験） [L20110830247]

24)社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験） [L20170301214]

25)社内資料：非臨床薬理試験（*in vivo*） [L20110830203]

26)社内資料：非臨床薬理試験（*in vitro*） [L20120308005]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター

〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル　0120-664-467

FAX　03-3379-3053

【製造販売（輸入）】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

【販売提携】
メルクバイオファーマ株式会社
東京都目黒区下目黒１丁目８番１号　アルコタワー

Ⓡ登録商標

014

Lilly

※※2019年6月改訂（第11版）
※2018年8月改訂

日本標準商品分類番号
87 4229

9470

劇薬
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

アリムタ®注射用 100mg①
アリムタ®注射用 500mg②

Alimta® Injection

注射用ペメトレキセドナトリウム水和物

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

※

	①	②
承認番号	22100AMX00807	21900AMX00002
薬価収載	2009年9月	2007年1月
販売開始	2009年9月	2007年1月
国際誕生	2004年2月	2004年2月
効能追加	—	2009年5月
再審査結果	2018年3月	2018年3月

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、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。
2. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB_{12}の投与のもとに本剤を投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]
3. 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。[「慎重投与」の項参照]
4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討すること。[他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。]
5. 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。］
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。］

【組成・性状】

販売名		アリムタ注射用100mg	アリムタ注射用500mg
成分・含量（1バイアル中）		ペメトレキセドナトリウム水和物151.7mg（ペメトレキセドとして108.5mg）	ペメトレキセドナトリウム水和物713mg（ペメトレキセドとして510mg）
	添加物	D－マンニトール　106.4mg pH調節剤　適量	D－マンニトール　500mg pH調節剤　適量
性状・剤形		白色～淡黄白色の凍結乾燥塊又は粉末（注射剤）	
pH		6.6～7.8 25mg/mL（生理食塩液）	

販売名	アリムタ注射用100mg	アリムタ注射用500mg
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1 1mg/mL（生理食塩液）	約1 5mg/mL（生理食塩液）

【効能・効果】

悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 悪性胸膜中皮腫においては、がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌においては、扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。[「臨床成績」の項参照]

【用法・用量】

1. 悪性胸膜中皮腫

   シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

   通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞※

1. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミンB_{12}を投与すること。

(1) 葉酸：本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。

(2) ビタミンB_{12}：本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミンB_{12}として1回1mgを筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと（3コースごと）に1回投与する。

2. 悪性胸膜中皮腫に対して、シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。なお、シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/m^2（体表面積）を投与し、投与に際しては、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。

3．悪性胸膜中皮腫に対して、本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

4．欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。

減量に関する推奨事項－次回のコース開始時の用量調節は、前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい。回復時には、表1、2、3のガイドラインに従い再投与を行うこと。これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する際いずれにも適用する。

表1）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量（mg/m^2）
最低好中球数＜500/mm^3及び最低血小板数≧50,000/mm^3	前回の用量の75％
最低好中球数に関わらず最低血小板数＜50,000/mm^3	前回の用量の75％
最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数＜50,000/mm^3	前回の用量の50％

患者にグレード3以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表2のガイドラインに従うこと。

表2）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－非血液毒性[注1)、注2)]

	本剤の用量（mg/m^2）	シスプラチンの用量（mg/m^2）
粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性	前回の用量の75％	前回の用量の75％
入院を要する下痢（グレードは問わない）又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の75％	前回の用量の75％
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の50％	前回の用量の100％

注1）米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC）
注2）神経毒性を除く

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表3に示す。グレード3又は4の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。

表3）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－神経毒性

CTCグレード	本剤の用量（mg/m^2）	シスプラチンの用量（mg/m^2）
0～1	前回の用量の100％	前回の用量の100％
2	前回の用量の100％	前回の用量の50％

2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること。

（注射液の調製法）

本剤1バイアルに日局生理食塩液を、アリムタ注射用100mgの場合4.2mL、アリムタ注射用500mgの場合20mLを注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は25mg/mL（実測値）である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食塩液に混和して100mLとして用いる。

【使用上の注意】※

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 骨髄抑制のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]
(2) 間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]
(3) 胸水又は腹水が認められる患者[「重要な基本的注意」の項参照]
(4) 腎障害のある患者[本剤は主として腎より排泄される。腎障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニン・クリアランスが45mL/min未満の患者については十分なデータがない。]
(5) 肝障害のある患者[安全性についての十分なデータがない。]
(6) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2．重要な基本的注意

(1) 発疹が高頻度に起こるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。[「臨床成績」の項参照]
(2) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
(3) 間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
(4) 胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されているので、多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。
(5) 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、本剤投与前に患者の腎機能を確認すること。
(6) 動物実験で催奇形性（マウス）及び雄性生殖器に対する影響（マウス：精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ：精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性抗炎症剤 イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており、本剤においてもクリアランスの低下が認められている。
腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤 プロベネシド、ペニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており、本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある。
抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ともに骨髄機能抑制作用を有する。

4．副作用

＜国内臨床試験成績＞

悪性胸膜中皮腫に対する本剤とシスプラチンとの併用第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例25例中1例に認められた。安全性評価対象25例中に認められた主な副作用は、悪心（96.0%）、ヘモグロビン減少（96.0%）、食欲不振（88.0%）、好中球減少（84.0%）、赤血球減少（84.0%）、白血球減少（80.0%）、嘔吐（72.0%）、リンパ球減少（64.0%）、倦怠感（56.0%）、血中尿素増加（52.0%）であった。

非小細胞肺癌に対する第Ⅱ相試験において、本剤（500mg/m^{2}又は1,000mg/m^2[注]投与）との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中1例に認められた。安全性評価対象225例中に認められた主な副作用は、AST（GOT）上昇（76.9%）、発疹（73.8%）、白血球減少（71.6%）、ALT（GPT）上昇（71.6%）、好中球減少（64.4%）、食欲不振（56.9%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、悪心（53.8%）、LDH上昇（52.0%）、リンパ球減少（51.1%）であった。

注）本剤の承認された1回用量は、500mg/m^2（体表面積）である。[「用法・用量」の項参照]

＜外国臨床試験成績＞

第Ⅲ相試験の本剤とシスプラチンとの併用投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例1,065例中12例に認められ、そのうち3例は葉酸及びビタミンB_{12}が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象1,007例（葉酸及びビタミンB_{12}併用群）中に認められた主な副作用は、悪心（60.5%）、疲労（43.5%）、嘔吐（42.5%）、好中球減少（33.5%）、ヘモグロビン減少（31.9%）、食欲不振（25.5%）、白血球減少（23.6%）であった。

第Ⅲ相試験の本剤単独投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例265例中3例に認められた。安全性評価対象265例中に認められた主な副作用は、疲労（34.0%）、悪心（30.9%）、食欲不振（21.9%）であった。

＜再審査終了時＞

悪性胸膜中皮腫及び非小細胞肺癌に対する特定使用成績調査において、安全性評価対象例1,586例中1,284例（81.0%）に副作用が報告された。主な副作用は、白血球減少（32.5%）、悪心（30.8%）、好中球減少（30.1%）、貧血（22.1%）であった。

非小細胞肺癌に対する本剤とカルボプラチン併用の国内製造販売後臨床試験において、安全性評価対象例109例中に認められた主な副作用は、血小板減少（86.2%）、好中球減少（78.9%）、白血球減少（76.1%）、食欲減退（75.2%）であった。

非小細胞肺癌に対する本剤とゲフィチニブ併用の製造販売後臨床試験において、日本人の安全性評価対象例42例中に認められた主な副作用は、ざ瘡様皮膚炎（66.7%）、下痢（66.7%）、AST（GOT）上昇（57.1%）、皮膚乾燥（54.8%）であった。

(1) 重大な副作用[注]

1) **骨髄抑制**：白血球減少（71.6%）、好中球減少（64.4%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、リンパ球減少（51.1%）、血小板減少（46.2%）、貧血、発熱性好中球減少、汎血球減少症があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

2) **感染症**：敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **間質性肺炎（3.6%）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、血圧低下、発疹、発赤、そう痒感等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **重度の下痢（1.3%）**：重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

6) **脱水（1.3%）**：脱水があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行うこと。

7) **腎不全**：クレアチニン上昇（7.1%）、腎不全、クレアチニン・クリアランス低下があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

8) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められた副作用については発現頻度を記載した。

(2) その他の副作用[注1)]

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	20%以上又は頻度不明（頻度不明には＊）	5～20%	5%未満
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性
精神神経系		頭痛、めまい、感覚神経障害[注2)]	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害[注2)]
眼			眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎
循環器			血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈[注2)]
血管障害		ほてり	潮紅
呼吸器			しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、大腸炎[＊、注3)]	便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎[注2)]、消化不良[注2)]	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎[注2)]
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、血中LDH上昇、血中Al-P上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	尿中ウロビリン陽性
皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑[注2)]、蕁麻疹[注2)]
腎臓		アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN上昇	総蛋白増加
その他	倦怠感、発熱、CRP上昇、放射線照射リコール反応[＊、注3)]、溶血性貧血[＊、注3)]	疲労、体重減少、熱感、白血球増多、好中球増多、血小板増多、浮腫	関節痛、感冒様症状、顔面浮腫、眼瞼浮腫、悪寒、鼻出血、肺炎、単球増多、胸痛、アレルギー反応／過敏症[注2)]

注1）非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した
注2）外国臨床試験で認められた事象
注3）外国での市販後の報告による

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中への移行については不明である。]

7．小児等への投与
小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]

8．過量投与
徴候・症状：過量投与時に報告されている主な症状は、骨髄抑制（好中球減少、血小板減少、貧血）、粘膜炎及び発疹である。また、感染及び下痢があらわれることがある。
処置：過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行う他、ホリナートカルシウムによる処置を検討すること。

9．適用上の注意
(1) 調製時
1) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
2) 本剤の溶解及び希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また、他剤との混注を行わないこと。
3) 溶解後は速やかに投与すること。保存する場合は冷蔵（2～8℃）にて保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

(2) 投与時
必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

10．その他の注意
遺伝毒性試験のうち、マウス小核試験において、陽性の結果が報告されている。

【薬物動態】
1．血漿中濃度
各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300～1,200mg/m^2 注）の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。血漿中濃度は点滴終了直後が最も高く、その後速やかに消失し、消失半減期は2.74時間（範囲：2.28～3.62時間）であった。このときの血漿クリアランスは61.4～109mL/min、定常状態分布容積は10.6～14.8Lであった。第1コース及び第2コース間で血漿中濃度に差は認められなかった[1]。
注）本剤の承認された1回用量は、500mg/m^2（体表面積）である。[「用法・用量」の項参照]

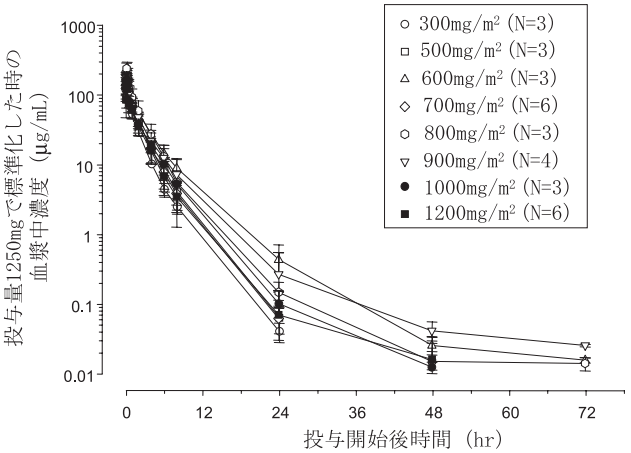


図1）ペメトレキセド投与後の血漿中濃度推移（平均±標準偏差）

外国人におけるデータの薬物動態解析から、葉酸とビタミンB_{12}の併用は、本剤の単剤投与時、あるいはシスプラチンとの併用投与時とも本剤の血漿クリアランスに影響を与えないことが示された。また、本剤とシスプラチンは互いの薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかとなった[2]。

2．分布
（参考）
マウスに^{14}C標識体20mg/kgを単回静注したとき、肺等の広範な臓器・組織に速やかに分布した。投与1時間後には、尿、胆のう内胆汁、糞、腸内容物、腎臓及び肝臓に比較的高い放射活性が検出され、本剤が投与後速やかに尿中及び胆汁中に排泄されることが示唆された[3]。

3．蛋白結合率
本剤のヒト蛋白結合率は約81%であった。また、本剤のヒト蛋白結合率は腎機能障害による影響をほとんど受けなかった[4]。（*in vitro*）

4．代謝
本剤は主として尿中へ未変化体として排泄されることから[1]、代謝をほとんど受けないと推察された。

5．排泄
各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300～1,200mg/m^2 注）の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。本剤は点滴静注後24時間以内に、その大部分が主に尿中へ未変化体として排泄され、投与後72時間までの累積尿中未変化体排泄率は75.2%（64.5%～82.7%）であった[1]。
注）本剤の承認された1回用量は、500mg/m^2（体表面積）である。[「用法・用量」の項参照]

6．薬物動態に与える腎機能の影響
日本人患者31例と外国人患者412例の統合解析により、本剤の薬物動態に与える腎機能の影響を評価した。日本人の腎機能低下患者（クレアチニン・クリアランス45mL/min）に本剤500mg/m^{2}を投与した場合、腎機能が正常な患者（クレアチニン・クリアランス90mL/min）に比較して、本剤の血漿クリアランスが32%低く、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）が48%増大すると予測された[5]。

【臨床成績】※※
1．国内臨床試験
(1) 悪性胸膜中皮腫患者を対象に国内で実施した併用投与第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤及びシスプラチンを投与された症例の奏効率は36.8%（19例中PR7例）であった。
(2) 非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に国内で実施した第Ⅱ相試験において、本剤を投与された症例の奏効率は18.5%（108例中PR20例）であった。

2．外国臨床試験
(1) 悪性胸膜中皮腫患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか20ヵ国で実施された第Ⅲ相試験における、本剤及びシスプラチン併用投与群及びシスプラチン単独投与群（未承認）[注1)]の成績は、次表のとおりであった[6]。なお、本試験は優越性を検証することを主要目的として実施した。

表1）外国第Ⅲ相試験における悪性胸膜中皮腫患者に対する効果

	本剤及びシスプラチン併用投与群	シスプラチン単独投与群[注1)]
N[注2)]	226	222
生存期間中央値（月）	12.1	9.3
	p値=0.020[注3)]	

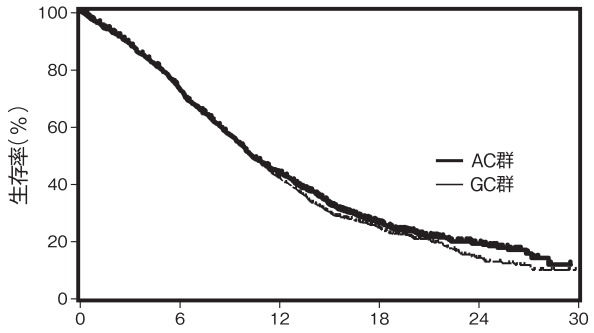
注1）シスプラチン単独投与群（未承認）：21日を1コースとして第1日目に、シスプラチン75mg/m^{2}を投与
注2）薬剤を投与された症例（葉酸、ビタミンB_{12}の併用なし症例を含む）
注3）ログランク検定（優越性に関する検定）

(2) 非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか26ヵ国で実施された第Ⅲ相試験における、本剤及びシスプラチン併用投与群とゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群の成績は、次表及び図のとおりであった[7]。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

表2）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する効果

	本剤及びシスプラチン併用投与群[注1)]	ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群[注2)]
N[注3)]	862	863
生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	10.3（9.8～11.2）	10.3（9.6～10.9）
ハザード比（95%信頼区間）	0.94（0.84-1.05）[注4)] p値＜0.0001[注5)]	

注1）本剤及びシスプラチン併用投与群：21日を1コースとして第1日目に、本剤500mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}を投与
注2）ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群：21日を1コースとして第1日目、8日目に、ゲムシタビン1250mg/m^{2}及び第1日目にシスプラチン75mg/m^{2}を投与
注3）すべての無作為割付された症例
注4）共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比
注5）ワルド検定（非劣性に関する検定）



リスク集団（at risk数）　　生存期間（月）

AC群	862	598	341	146	45	0
GC群	863	590	327	139	34	0

図1）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する生存率の推移
AC群:本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群:ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す[8]。

表3）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別の効果

組織型別部分集団	生存期間中央値（月）（95%信頼区間）				ハザード比[注1,2]（95%信頼区間）
	本剤及びシスプラチン併用投与群		ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群		
扁平上皮癌（N=473）	9.4（8.4-10.2）	N=244	10.8（9.5-12.1）	N=229	1.23（1.00-1.51）
腺癌（N=847）	12.6（10.7-13.6）	N=436	10.9（10.2-11.9）	N=411	0.84（0.71-0.99）
大細胞癌（N=153）	10.4（8.6-14.1）	N=76	6.7（5.5-9.0）	N=77	0.67（0.48-0.96）
その他[注3]（N=252）	8.6（6.8-10.2）	N=106	9.2（8.1-10.6）	N=146	1.08（0.81-1.45）

注1）ハザード比が1を下回る場合は本剤及びシスプラチン群がゲムシタビン及びシスプラチン群に比較して生存期間が長いことを示す
注2）共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比
注3）その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

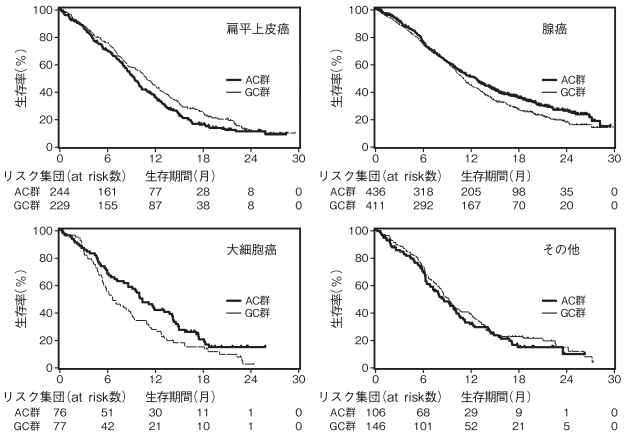


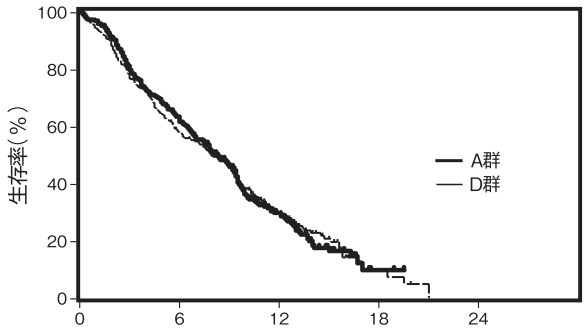
図2）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別生存率の推移
AC群:本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群:ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

(3) 非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に米国ほか23ヵ国で実施された第Ⅲ相試験における、本剤投与群及びドセタキセル投与群[注1]の成績は、次表及び図のとおりであった[9]。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

表4）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する効果

	本剤投与群	ドセタキセル投与群[注1]
N[注2]	283	288
生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	8.3（7.0～9.4）	7.9（6.3～9.2）
ハザード比（95%信頼区間）	0.99（0.82-1.20） p値=0.251[注3]	

注1）ドセタキセル投与群:21日を1コースとして第1日目に、ドセタキセル75mg/m²を投与
注2）すべての無作為割付された症例
注3）ワルド検定（非劣性に関する検定）



リスク集団（at risk数）　　生存期間（月）

A群	283	174	51	2	0
D群	288	158	50	4	0

図3）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する生存率の推移
A群:本剤投与群
D群:ドセタキセル投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す[8]。

表5）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別の効果

組織型別部分集団	生存期間中央値（月）（95%信頼区間）				ハザード比[注1,2]（95%信頼区間）
	本剤投与群		ドセタキセル群		
扁平上皮癌（N=172）	6.2（4.9-8.0）	N=78	7.4（5.6-9.5）	N=94	1.56（1.08-2.26）
腺癌（N=301）	9.0（7.6-9.6）	N=158	9.2（7.5-11.3）	N=143	0.92（0.69-1.22）
大細胞癌（N=47）	12.8（5.8-14.0）	N=18	4.5（2.3-9.1）	N=29	0.27（0.11-0.63）
その他[注3]（N=51）	9.4（6.0-10.1）	N=29	7.9（4.0-8.9）	N=22	0.57（0.27-1.20）

注1）ハザード比が1を下回る場合は本剤投与群がドセタキセル群に比較して生存期間が長いことを示す
注2）共変量としてECOG PS、前化学療法からの期間、性、病期を用い調整したハザード比
注3）その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

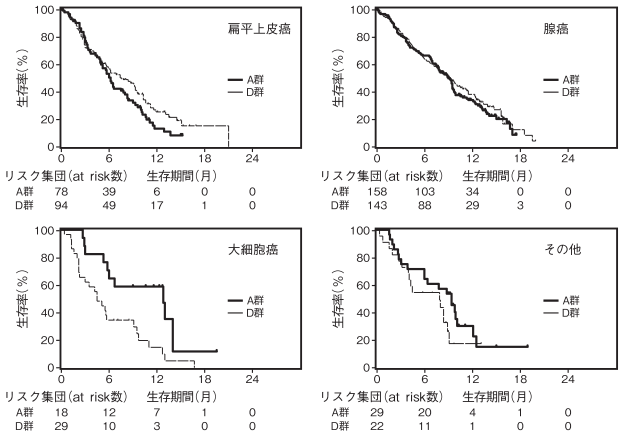


図4）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別生存率の推移
A群:本剤投与群
D群:ドセタキセル投与群

なお、発疹の発現及び重症化を軽減するため、外国臨床試験では、本剤投与の前日から投与の翌日までの3日間、デキサメタゾンを1回4mg、1日2回経口投与した。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次回の本剤投与時から外国臨床試験の用法・用量を参考にデキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン剤の投与を可能とした。

【薬効薬理】

1．抗腫瘍効果

(1) *In vitro*試験
本剤はヒト中皮腫細胞に対して抗腫瘍活性を示し[10]、更にシスプラチンとの併用で抗腫瘍効果の増強がみられた。また、各種ヒト由来非小細胞肺癌株（細気管支肺胞上皮癌、腺癌、大細胞肺癌、扁平上皮癌）に対しても濃度に依存して腫瘍増殖抑制作用を示した[11]。

(2) *In vivo*試験

本剤は、腹側皮下にヒト由来非小細胞肺癌（H2122腺癌）を移植した異所移植ヌードマウスの腫瘍増殖を有意に抑制した。また、同細胞株を左肺に移植した同所移植ヌードラットにおいて延命作用を示した[11]。

2．作用機序

ペメトレキセドは、複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することによりDNA合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。本剤は細胞内に取り込まれた後にポリグルタミン酸化を受け[12),13)]、チミジル酸シンターゼ（TS）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ（GARFT）などを阻害する[14)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

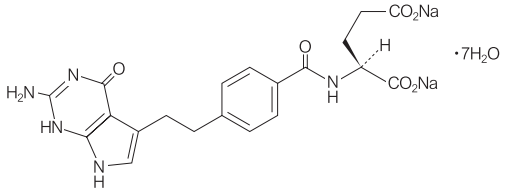
一般名：　ペメトレキセドナトリウム水和物（JAN）
Pemetrexed Sodium Hydrate

化学名：　Disodium *N*-{4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl}-L-glutamate heptahydrate

分子式：　$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$

分子量：　597.48

構造式：



性状　：　白色の粉末又は塊である。
水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

【包装】

注射剤100mg：1バイアル
注射剤500mg：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】※

1) Nakagawa, K. et al.：Br. J. Cancer, 95, 677（2006）
2) 社内資料：薬物動態学的相互作用
3) Chay, S. H. et al.：Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 39, 524（1998）
4) 社内資料：ヒト血漿における*in vitro*蛋白結合率
5) 社内資料：クリアランスと腎機能との関連
6) Vogelzang, N. J. et al.：J. Clin. Oncol., 21, 2636（2003）
7) Scagliotti, G. V. et al.：J. Clin. Oncol., 26, 3543（2008）
8) Scagliotti, G. V. et al.：The Oncologist, 14, 253（2009）
9) Hanna, N. et al.：J. Clin. Oncol., 22, 1589（2004）
10) Britten, C. D. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 44, 105（1999）
11) Chan, D. C. et al.：Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 47, 1278（2006）
12) Habeck, L. L. et al.：Mol. Pharmacol., 48, 326（1995）
13) Zhao, R. et al.：Clin. Cancer Res., 6, 3687（2000）
14) Shih, C. et al.：Cancer Res., 57, 1116（1997）

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

Ⓡ：登録商標

製造販売元※
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

PV0476JJAP

2020年3月作成（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	30200AMX00435000
販売開始	—

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害薬

テポチニブ塩酸塩水和物錠

劇薬、処方箋医薬品注）

テプミトコ®錠 250mg

TEPMETKO® Tablets 250mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

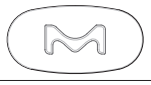
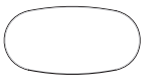
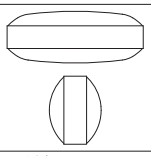
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	テプミトコ錠250mg
有効成分	1錠剤中 テポチニブ塩酸塩水和物250mg
添 加 剤	内容物：D-マンニトール、結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸
	コーティング：ヒプロメロース、乳糖水和物、マクロゴール4000、トリアセチン、酸化チタン、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販 売 名	テプミトコ錠250mg
剤　　形	フィルムコーティング錠
色　　調	白みのやわらかい赤色
外形表面	
外形裏面	
外形側面	
直　　径	長径：18mm 短径：　9mm
厚　　さ	6.9mm
質　　量	854.16mg
識別コード	 テプミトコ250

4. 効能又は効果

***MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌**

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはテポチニブ塩酸塩水和物として1回500mgを1日1回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。［1.2、8.1、11.1.1参照］

減量する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	500mg　1日1回
1段階減量	250mg　1日1回
2段階減量	投与中止

副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	程度注）	処置
間質性肺疾患	Grade 1以上	投与中止
間質性肺疾患以外	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬又は1段階減量して投与すること。また、21日を超える休薬を要する場合には中止すること。
	Grade 4	Grade 2以下に回復するまで休薬すること。また、21日を超える休薬を要する場合には中止すること。

注）GradeはCTCAE version4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.2、7.2、9.1.1、11.1.1参照］

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は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。［11.1.3参照］

8.3 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

本剤は胆汁を介して排泄される。これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること [9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児骨格異常の増加が報告されている[1)]。[9.4、9.6参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤はP糖蛋白質（P-gp）の阻害作用を示す。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gpの基質となる薬剤 ダビガトランエテキシラート、ジゴキシン、フェキソフェナジン等 [16.7.1参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が増加する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので､観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（3.8%）

間質性肺疾患、肺臓炎、急性呼吸不全等があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 体液貯留（61.5%）

末梢性浮腫（53.8%）、低アルブミン血症（10.8%）、胸水（4.6%）等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 肝機能障害（13.1%）

AST、ALT、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.4 腎機能障害（20.0%）

血中クレアチニン増加（13.8%）、腎不全（2.3%）、急性腎障害（1.5%）等の腎機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、疲労	粘膜炎症
胃腸障害	悪心、下痢、上部腹痛	便秘、嘔吐、腹痛、胃食道逆流性疾患
代謝および栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症
臨床検査	アミラーゼ増加、リパーゼ増加	総蛋白減少、体重増加、心電図QT延長、体重減少
皮膚および皮下組織障害		脱毛症、発疹、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、斑状丘疹状皮疹
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、鼻漏
神経系障害		味覚異常、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、錯感覚
眼障害		流涙増加
感染症および寄生虫症		毛包炎
血液およびリンパ系障害		血小板減少症
中毒および処置合併症		過量投与

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

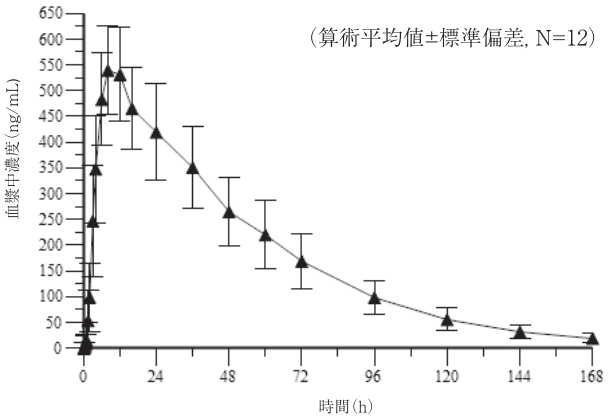
イヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胆管炎に伴った胆管上皮の乳頭状過形成（細胞増殖マーカー陽性ではあるものの、39週の時点では回復性あり）が報告されている[2)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤500mgを食後に単回経口投与したときのテポチニブの血漿中濃度推移及びPKパラメータは以下のとおりであった[3)]（外国人データ）。



本剤500mgを食後単回経口投与したときのテポチニブの血漿中濃度推移

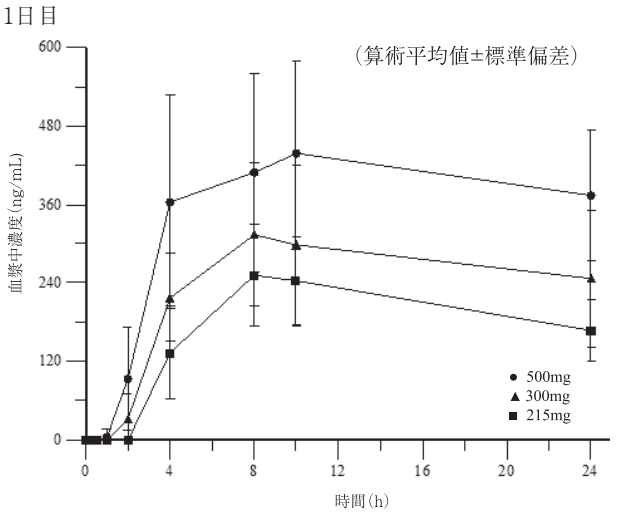
本剤500mgを食後単回経口投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータ

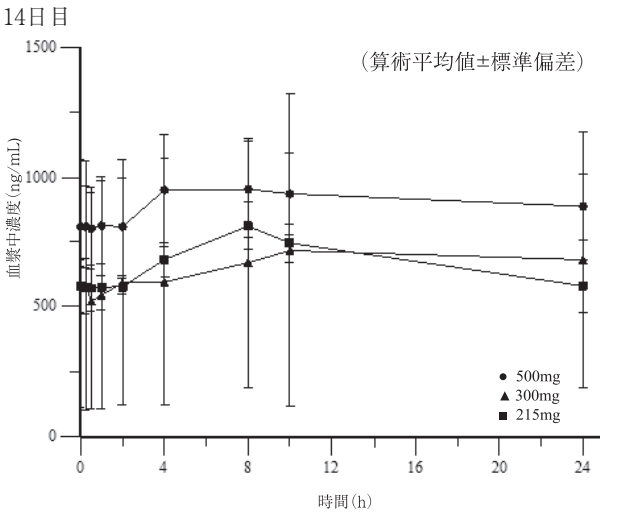
パラメータ	幾何平均値（幾何CV%）
N	12
C_{max}（ng/mL）	559（17.0）
$AUC_{0-\infty}$（h×ng/mL）	30118（25.5）
t_{max}（h）[a]	8.0（6.00-12.0）
$t_{1/2}$（h）	29.9（14.5）
CL/f（L/h）	14.9（25.5）
V_z/f（L）	644（26.3）

[a]中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

日本人の進行固形癌患者に本剤215[注)]、300[注)]又は500mgを食後に1日1回反復経口投与したときのテポチニブの血漿中濃度推移及びPKパラメータは以下のとおりであった。本剤500mgを食後に1日1回反復経口投与したときの投与14日目におけるテポチニブの蓄積率は2.45であった[4)]。





癌患者に本剤を食後に1日1回反復経口投与したときのテポチニブの血漿中濃度推移

癌患者に本剤を食後に1日1回反復経口投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータ

用量（mg）	測定日（日）	N	幾何平均値（幾何CV%）		
			C_{max}（ng/mL）	t_{max}[a]（h）	$AUC_{0\text{-}24h}$（h×ng/mL）
215[注]	1	3	244.4（29.9）	8.000（7.92-8.03）	4060.8（30.7）
	14	3	807.5（11.5）	8.000（7.98-8.02）	16088.6（12.2）
300[注]	1	3	301.3（42.6）	8.017（8.00-10.02）	5412.7（45.0）
	14	3	610.1（84.8）	9.917（1.95-10.23）	13313.4（82.5）
500	1	6	442.4（27.5）	10.000（3.97-23.85）	8235.0（30.9）
	14	5	996.8（17.5）	4.133（3.87-9.87）	21509.0（16.7）

[a]中央値（範囲）

注）本剤の承認用法・用量は「テポチニブ塩酸塩水和物として1回500mgを1日1回食後に経口投与」である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（12例）に本剤500mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるテポチニブのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ2.00及び1.63であった[3]（外国人データ）。

16.3 分布

テポチニブのヒト血漿タンパク結合率は98%であった[5]（*in vitro*）。

16.4 代謝

テポチニブはチトクロムP450（CYP）3A4及び2C8によって代謝される（*in vitro*）。健康成人（6例）に［^{14}C］テポチニブ500mgを単回経口投与したとき、投与240時間後までの血漿中の主な代謝物としてMSC2571109A（ケトン体（R体））が検出された（血漿中総放射能及び未変化体のAUC_{240h}に対する割合は、それぞれ40.4%及び74.9%）[6]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人（6例）に［^{14}C］テポチニブ500mgを単回経口投与したとき、投与360時間後までに糞中及び尿中において、それぞれ投与放射能の77.9%（未変化体として45%）及び13.6%（未変化体として7%）が排泄された[6]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤500mgを食後に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（6例）に対する軽度（Child-Pugh分類A）の肝機能障害患者（6例）のテポチニブのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ1.02及び0.95であった。また、肝機能正常被験者（6例）に対する中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害患者（6例）のテポチニブのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ0.710及び0.879であった[7]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ダビガトランエテキシラート

健康成人（20例）に本剤500mgを1日1回8日間反復経口投与した後、ダビガトランエテキシラート（P-gpの基質）75mgを単回経口投与したとき、ダビガトランエテキシラート単独投与時に対する本剤併用投与時におけるダビガトランエテキシラートのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ1.38及び1.45であった[8]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 その他

(1) 健康成人（12例）にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgを1日1回5日間反復経口投与した後、本剤500mgを食後に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のテポチニブのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ1.04及び1.10であった[9]（外国人データ）。

(2) 健康成人（12例）に本剤500mgを11日間反復経口投与した後、ミダゾラム（CYP3Aの基質）7.5mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時におけるミダゾラムのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ1.04及び1.01であった[10]（外国人データ）。

(3) テポチニブはP-gpの基質であり、乳癌抵抗性蛋白質（BCRP）、有機カチオントランスポーター（OCT）1、多剤毒物排出蛋白質（MATE）1及びMATE2-Kを阻害した（IC_{50}値は、それぞれ1.9、2.3、3.6及び1.1μmol/L）。また、MSC2571109A（ケトン体（R体））はUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OCT1、OCT2及びMATE2-Kを阻害した（IC_{50}値は、それぞれ1.1、0.79、0.60、0.04及び0.36μmol/L）[11]（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（MS200095-0022、VISION試験）

*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性[注1)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたコホートにおいて、被験者130例（日本人患者17例を含む）に本剤500mgを1日1回経口投与した。主要評価項目であるRECIST 1.1に基づく独立評価判定による奏効率は、有効性評価対象[注2)]99例（日本人患者15例を含む）で42.4%（95%信頼区間：32.5-52.8）であった。安全性評価対象130例中、副作用の発現頻度は、84.6%（110/130例）であった。主な副作用は、末梢性浮腫

53.8%（70/130例）、悪心23.8%（31/130例）、及び下痢20.8%（27/130例）であった[12]。

注1）血液検体及び腫瘍組織検体ともに、核酸ベースの診断法を用いて検査された。当該検査との同等性が確認されたArcher®METコンパニオン診断システムが、血液検体及び腫瘍組織検体のコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。
®：ArcherDX, Inc.（米国）の登録商標

注2）安全性評価対象のうちデータカットオフ時点で追跡期間が3.5ヵ月以上有する集団から治験実施基準を満たしていなかった1例を除いた集団が有効性評価対象とされた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

テポチニブは、受容体型チロシンキナーゼである間葉上皮転換因子（MET）に対する阻害作用を有する低分子化合物である。テポチニブは、METのリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[13]。

18.2 抗腫瘍作用

テポチニブは、*MET*遺伝子のエクソン14のスキッピング変異を有するヒト非小細胞肺癌由来H596細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[14]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：テポチニブ塩酸塩水和物（Tepotinib Hydrochloride Hydrate）

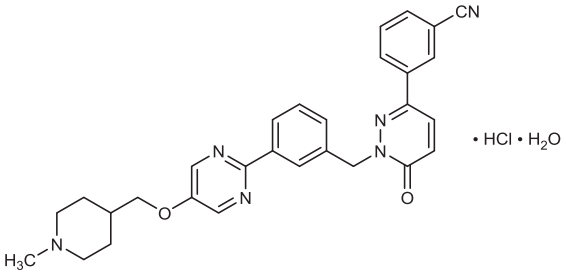
化　学　名：3-｛1-[（3-｛5-[（1-Methylpiperidin-4-yl）methoxy]pyrimidin-2-yl｝phenyl）methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl｝benzonitrile monohydrochloride monohydrate

分　子　式：$C_{29}H_{28}N_6O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

分　子　量：547.05

性　　状：本品は白色の粉末である。

化学構造式：



融　　点：約150-200℃

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

（PTP）60錠（10錠×6）

23. 主要文献

1）社内資料：RF0480試験及びRF5400試験（2020年3月承認、CTD 2.6.6.6）
2）社内資料：13-DA009-N0試験（2020年3月承認、CTD2.6.6.3.9）
3）社内資料：MS200095-0044試験（2020年3月承認、CTD2.7.1.2.2）
4）社内資料：EMR200095-003試験（2020年3月承認、CTD2.7.6.2.6）
5）社内資料：DMPK 94-11試験及びDMPK 55-12試験（2020年3月承認、CTD2.7.2.3.2）
6）社内資料：EMR200095-007試験（2020年3月承認、CTD2.7.2.2.7）
7）社内資料：MS200095-0028試験（2020年3月承認、CTD2.7.2.2.9）
8）社内資料：MS200095-0032試験（2020年3月承認、CTD2.7.2.2.11）
9）社内資料：MS200095-0039試験（2020年3月承認、CTD2.7.2.2.12）
10）社内資料：MS200095-0030試験（2020年3月承認、CTD 2.7.2.2.10）
11）社内資料：XT185024試験（2020年3月承認、CTD2.6.4.7.1）
12）社内資料：MS200095-0022試験（2020年3月承認、CTD2.7.6.2）
13）社内資料：PSR-ONC-EMD1214063-001試験（2020年3月承認、CTD2.6.2.2.1）
14）社内資料：ONC207-1-83MFH試験（2020年3月承認、CTD 2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

メルクバイオファーマ株式会社
メディカル・インフォメーション
東京都目黒区下目黒1丁目8番1号　アルコタワー
0120-870-088

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

メルクバイオファーマ株式会社
東京都目黒区下目黒１丁目８番１号　アルコタワー

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

抗悪性腫瘍剤/MET阻害剤
カプマチニブ塩酸塩水和物錠

タブレクタ®錠 150mg
タブレクタ®錠 200mg
TABRECTA®tablets

	150mg	200mg
承認番号	XXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXX
販売開始	△年△月	

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

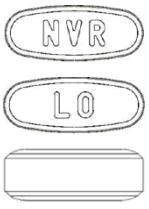
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タブレクタ錠150mg	タブレクタ錠200mg
有効成分	1錠中カプマチニブ塩酸塩水和物176.55mg(無水物として)（カプマチニブとして150mg）	1錠中カプマチニブ塩酸塩水和物235.40mg(無水物として)（カプマチニブとして200mg）
添加剤	結晶セルロース、D-マンニトール、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール、タルク、酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、D-マンニトール、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール、タルク、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	タブレクタ錠150mg	タブレクタ錠200mg
性状	微橙褐色の楕円形のフィルムコーティング錠	黄色の楕円形のフィルムコーティング錠
外形		
識別コード	NVR DU	NVR LO
大きさ（約）	長径：18.3mm 短径：7.3mm 厚さ：6.4mm 質量：770.00mg	長径：20.3mm 短径：8.1mm 厚さ：6.9mm 質量：1026.00mg

4. 効能又は効果

***MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌**

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*MET*遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはカプマチニブとして1回400mgを１日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。［1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1-11.1.4 参照］

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	1 回 400mg（1 日 2 回）
1 段階減量	1 回 300mg（1 日 2 回）
2 段階減量	1 回 200mg（1 日 2 回）
中止	1 回 200mg（1 日 2 回）で忍容不能な場合、投与を中止する。

副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	基準[注1)]	本剤の投与量調節
間質性肺疾患	Grade 1 以上	投与を中止する。
AST 又は ALT 増加かつ総ビリルビン増加[注2)]	AST 又は ALT 増加 >3.0×ULN かつ 総ビリルビン増加 >2.0×ULN	投与を中止する。
AST 又は ALT 増加	Grade 3	Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。
総ビリルビン増加	Grade 2	Grade1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 3	Grade1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。 7 日以内に回復しない場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2	管理困難で忍容不能な場合は、 Grade1 以下に回復するまで休薬する。 休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 3	Grade2 以下に回復するまで休薬する。 休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。

注 1）Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。注 2）胆汁うっ滞又は溶血を認めない場合。

ULN: 施設基準値上限

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は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。［7.2、11.1.3 参照］

8.3 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること［11.1.4 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、7.2、8.1、11.1.1参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］
9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間はバリア法（コンドーム）を用いるよう指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、それぞれ臨床曝露量の0.01倍及び0.42倍で催奇形性が報告されている。［9.4.1、9.4.2、9.6参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重大な副作用が発現するおそれがある。［9.5 参照］

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aによって代謝される。また、本剤はCYP1A2、P-gp及びBCRPの阻害作用を示す。［16.4参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力な又は中等度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン エファビレンツ等 ［16.7.1、16.7.2 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は CYP3A 誘導作用の弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強力な CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール リトナビル サキナビル等 ［16.7.3 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
CYP1A2 の基質となる薬剤 テオフィリン チザニジン ピルフェニドン等 ［16.7.4 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が CYP1A2 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン フェンタニル タクロリムス等 ［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン アトルバスタチン メトトレキサート等 ［16.7.6 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が BCRP を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
胃内 pH を上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤 ラベプラゾール ランソプラゾール オメプラゾール等 ［16.7.7 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が胃内 pH を上昇させるため、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患

間質性肺疾患(2.1%)、肺臓炎(4.1%)があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 体液貯留（54.6%）

末梢性浮腫（52.6%）、低アルブミン血症（7.2%）、胸水（頻度不明）、心嚢液貯留（1.0%）等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［7.2 参照］

11.1.3 肝機能障害（10.3%）
AST 増加（7.2%）、ALT 増加（10.3%）等の肝機能障害があらわれることがある。［7.2、8.2 参照］
11.1.4 腎機能障害（25.8%）
血中クレアチニン増加（25.8%）、腎不全（頻度不明）、急性腎障害（頻度不明）等の腎機能障害があらわれることがある。［7.2、8.3 参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	－	蜂巣炎	－
代謝および栄養障害	食欲減退	低リン酸血症	低ナトリウム血症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	－	呼吸困難、咳嗽	－
胃腸障害	悪心（37.1%）、嘔吐、下痢、リパーゼ増加	便秘、アミラーゼ増加	急性膵炎
肝胆道系障害	－	血中ビリルビン増加	－
皮膚および皮下組織障害	－	そう痒症、蕁麻疹	－
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱、体重減少	背部痛、非心臓性胸痛

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

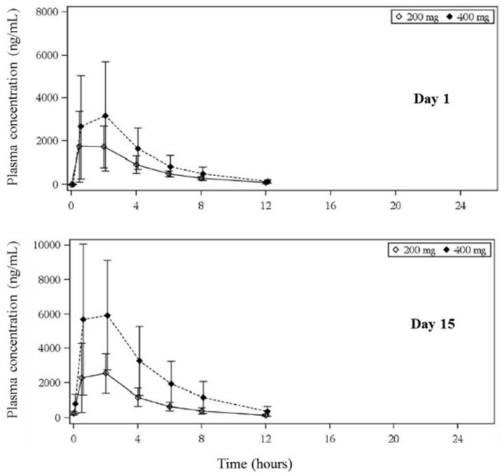
15. その他の注意
15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 ラットにおいて、臨床曝露量の1.2～1.9倍に相当する用量で中枢神経系への影響（振戦、痙攣、脳（視床又は線条体）の空胞化等）が認められた。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
日本人の進行固形癌患者にカプマチニブ200 mg[注)]又は400 mgを空腹時に1日2回反復経口投与したときのカプマチニブのPKパラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。カプマチニブ400 mgを空腹時に1日2回反復経口投与したときの投与15日目におけるカプマチニブの蓄積率は1.99であった[1)]。

日本人患者にカプマチニブ200mg及び400 mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与	Cmax (ng/mL)	Tmax※ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)
200	1日目 (n=3)	2190 (118.0)	0.950 (0.917-0.967)	8200 (61.0)	8170 (61.3)
	15日目 (n=3)	2850 (59.6)	0.967 (0.967-2.00)	11000 (56.2)	11000 (56.2)
400	1日目 (n=12)	3230 (80.8)	1.00 (0.467- 3.95)	12500 (74.0)	12500 (73.8)
	15日目 (n=9)	6450 (67.0)	1.00 (0.500-2.00)	26400 (70.4)	26300 (70.2)

幾何平均（幾何平均CV%）　※Tmaxは中央値（最小値-最大値）



日本人患者にカプマチニブ200 mg及び400 mgを1日2回反復経口投与したときの1日目（上図）と15日目（下図）の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

また、国際共同第II相試験で非小細胞肺癌患者に400 mgを空腹時に1日2回反復経口投与してカプマチニブの薬物動態を評価した結果、累積率（1.39）から算出した有効半減期は6.54時間と推定され、反復投与後3日までに定常状態に達すると考えられる[2]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（24例）に本剤600 mg[注)]を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する低脂肪食投与におけるカプマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.11及び1.20であった。また、空腹時投与に対する高脂肪食投与におけるカプマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.15及び1.46であった[3]（外国人データ）。

16.3 分布

カプマチニブのヒト血漿タンパク結合率は96%であった。血液／血漿濃度比は、濃度範囲10～1000 ng/mLで1.5、高濃度10000 ng/mLでは0.9であった[4]（*in vitro*）。

16.4 代謝

カプマチニブは主にCYP3A4及びアルデヒドオキシダーゼによって代謝される（*in vitro*）。健康成人（6例）に[^{14}C]カプマチニブ600 mg[注)]を単回経口投与したとき、投与12時間後までの血漿中に、主に未変化体及び薬理活性を示さない代謝物M16（酸化体）が検出された（血漿中総放射能のAUC12hに対する割合は、それぞれ42.9 及び21.5%）[5]（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人（6例）に[^{14}C]カプマチニブ600 mg[注)]を単回経口投与したとき、投与168時間後までの尿及び糞中において、それぞれ投与放射能の21.8及び77.9%が排泄された。また、投与96時間までの尿中及び糞中において、それぞれ主にM16及び未変化体が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ2.9及び42.1%）[5]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

カプマチニブ200 mg[注)]を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（9例）に対する軽度（Child-Pugh分類A）の肝機能障害患者（6例）のカプマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.724及び0.767であった。また、肝機能正常被験者（9例）に対する中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害患者（8例）のカプマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.828及び0.914であった。肝機能正常被験者（9例）に対する重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者（6例）のカプマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.02及び1.24であった[6]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人（25例）にリファンピシン（強力なCYP3A誘導剤）600 mgを1日1回9日間反復経口投与し、カプマチニブ400 mgを単回経口投与したとき、カプマチニブ単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のカプマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.441及び0.335であった[7]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 エファビレンツ

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、カプマチニブ（400 mgを単回投与）単独投与時に対するエファビレンツ（中等度のCYP3A誘導剤）（600 mgを1日1回投与）併用投与時のカプマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.683及び0.554であった[8]。［10.2参照］

16.7.3 イトラコナゾール

健康成人（26例）にイトラコナゾール（強力なCYP3A阻害剤）200 mgを1日1回10日間反復経口投与し、カプマチニブ200 mg[注)]を単回経口投与したとき、カプマチニブ単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のカプマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.03及び1.42であった[7]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 カフェイン

*MET*遺伝子変異等を有する進行固形癌患者（30例）にカプマチニブ400 mgを1日2回9日間反復経口投与し、カフェイン（CYP1A2の基質）100 mgを単回経口投与したとき、カフェイン単独投与時に対するカプマチニブ併用投与時のカフェインのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.04及び2.34であった[9]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.5 ジゴキシン

*MET*遺伝子変異等を有する進行固形癌患者（25例）にカプマチニブ400 mgを1日2回22日間反復経口投与し、ジゴキシン（P-gpの基質）0.25 mgを単回経口投与したとき、ジゴキシン単独投与時に対するカプマチニブ併用投与時のジゴキシンのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.74及び1.47であった[10]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 ロスバスタチン

*MET*遺伝子変異等を有する進行固形癌患者（24例）にカプマチニブ400 mgを1日2回22日間反復経口投与し、ロスバスタチン（BCRPの基質）10 mgを単回経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対するカプマチニブ併用投与時のロスバスタチンのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ3.04及び2.08であった[10]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.7 ラベプラゾール

健康成人（20例）にラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）20 mgを1日1回4日間反復経口投与し、カプマチニブ600 mg[注)]を単回経口投与したとき、カプマチニブ単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時のカプマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.625及び0.748であった[11]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.8 その他

（1）*MET*遺伝子変異等を有する進行固形癌患者（31例）にカプマチニブ400 mgを1日2回9日間反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3Aの基質）2.5 mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するカプマチニブ併用投与時のミダゾラムのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.22及び1.09であった[9]（外国人データ）。

（2）カプマチニブはP-gpの基質であり、CYP2C8、MATE1及びMATE2-Kを阻害した（IC50 値は、それぞれ1.7、0.28及び0.29 μmol/L）。また、M16（酸化体）はMATE1及びMATE2-Kを阻害した（IC50値は、それぞれ0.38及び0.63 μmol/L）[12]（*in vitro*）。

注）本剤の承認用法・用量は「カプマチニブとして1回400mgを1日2回経口投与」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 II 相試験（A2201/GEOMETRY-mono 1 試験）

*MET*遺伝子エクソン14 スキッピング変異陽性[注)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたコホートにおいて、①化学療法歴のない患者28 例（日本人患者2 例を含む）及び②化学療法歴のある患者69 例（日本人患者11例を含む）に本剤1 回400mg を1 日2 回経口投与した。主要評価項目である独立画像判定機関の評価による奏効率（RECIST ver 1.1 基準に基づく）は、それぞれ①67.9%（95%信頼区間：47.6-84.1）及び②40.6%（95%信頼区間：28.9-53.1）であった[2)]。

副作用は、97例中87例（89.7%）に認められ、主な副作用は、末梢性浮腫52.6%(51/97例)、悪心37.1%(36/97例)、血中クレアチニン増加25.8%(25/97例)、嘔吐18.6%(18/97例)、疲労16.5%(16/97例)、食欲減退15.5%(15/97例)、下痢11.3%(11/97例)、リパーゼ増加11.3%(11/97例）及びALT増加10.3%（10/97例）であった。

注)*MET*遺伝子エクソン14 スキッピング変異は、中央測定機関でRT-PCR 法により検査された。当該検査との同等性が確認されたFoundationOne CDx がんゲノムプロファイルが体外診断用医薬品又は医療機器として製造販売承認されている。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カプマチニブは、間葉上皮転換因子（MET）に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、METのリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

18.2 抗腫瘍効果

カプマチニブは、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する非小細胞肺癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植した非肥満型糖尿病／重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

カプマチニブ塩酸塩水和物（Capmatinib Hydrochloride Hydrate）

化学名

2-Fluoro-*N*-methyl-4-{7-[(quinolin-6-yl)methyl]imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-yl}benzamide dihydrochloride monohydrate

分子式

$C_{23}H_{17}FN_6O \cdot 2HCl \cdot H_2O$

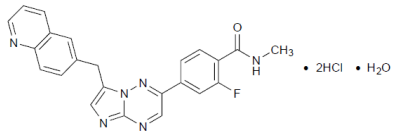
分子量

503.36

性状

黄色の粉末である。

化学構造式



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈タブレクタ錠150mg〉

28錠［14錠（PTP）×2］

〈タブレクタ錠200mg〉

28錠［14錠（PTP）×2］

23. 主要文献

1) 社内資料：国内第I相試験（X1101試験）（CTD2.7.2-2.3.1） ［20200169］
2) 社内資料：国際共同第II相試験（A2201試験）（CTD2.7.6-4.2.1） ［20200170］
3) 社内資料：健康被験者での食事の影響に関する検討（X2107試験）（CTD2.7.1-2.1.2） ［20200175］
4) 社内資料：血球分布と血漿タンパク結合率（CTD2.7.2-2.1.1） ［20200178］
5) 社内資料：放射性標識体を用いたADME試験（CTD2.7.2-2.2.1） ［20200179］
6) 社内資料：肝機能障害の影響（CTD2.7.2-2.3.8） ［20200182］
7) 社内資料：リファンピシン及びイトラコナゾールとの薬物相互作用(CTD2.7.2-2.2.3） ［20200184］
8) 社内資料：CYP3Aを介した薬物相互作用に関するシミュレーション（CTD2.7.2-3.3.1） ［20200185］
9) 社内資料：ミダゾラム及びカフェインとの薬物相互作用（CTD2.7.2-2.3.6） ［20200186］
10) 社内資料：ジゴキシン及びロスバスタチンとの薬物相互作用（CTD2.7.2-2.3.7） ［20200187］
11) 社内資料：ラベプラゾールとの薬物相互作用（CTD2.7.2-2.2.2） ［20200188］
12) 社内資料：代謝酵素及びトランスポーターに関する検討（CTD2.7.2-2.1） ［20200181］
13) Baltschukat,S.et al.: Clin. Cancer Res. 2019; 25 (10) : 3164-3175 ［20200191］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間： 月～金 9：00～17：30

（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、薬価収載後1年を経過する月の月末までは、投薬期間は1回14日分を限度とする。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

(01)

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び その設定根拠

目　　次

目　　次 2
1　効能又は効果及びその設定根拠 3
1.1　効能又は効果，効能又は効果に関連する注意 3
1.2　効能又は効果の設定根拠 3
1.3　効能又は効果に関連する注意の設定根拠 3
2　用法及び用量及びその設定根拠 5
2.1　用法及び用量，用法及び用量に関連する注意 5
2.2　用法及び用量の設定根拠 6
2.3　用法及び用量に関連する注意の設定根拠 6

1 効能又は効果及びその設定根拠

1.1 効能又は効果，効能又は効果に関連する注意

4. 効能又は効果

MET 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*MET* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。

5.2「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

1.2 効能又は効果の設定根拠

カプマチニブは MET に対する強力かつ選択的な経口阻害剤である。カプマチニブの MET に対する *in vitro* 阻害活性及び選択性について検討した結果，カプマチニブは MET 活性をアデノシン三リン酸競合的かつ可逆的に阻害し，野生型 MET に対する阻害活性は非常に強力であった。また，非小細胞肺癌（NSCLC）の MET 変異株に対しても阻害活性を示した。さらに，カプマチニブは MET エクソン 14 スキッピング変異に対して強い阻害活性を示した。*In vivo* では，MET エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC の患者由来組織異種移植モデルを用いて検討したところ，カプマチニブによる腫瘍退縮が認められた（CTD 2.4 非臨床試験の概括評価）。

カプマチニブの臨床的有用性は，主として，MET 遺伝子変異陽性を含む MET 制御異常を有する NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A2201 試験）に基づき評価された。A2201 試験結果より，カプマチニブは，前治療の有無を問わず，MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対して速やかに高い抗腫瘍効果を示し，その効果は長期にわたることが確認された。また，安全性については概して良好で，十分な観察及び，必要に応じて休薬や減量あるいは適切な処置を行うことによって管理可能と考えられた（CTD 2.5 臨床に関する概括評価）。

以上より，効能又は効果を「*MET* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

1.3 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*MET* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。

カプマチニブの作用機序及び A2201 試験の結果に基づき，カプマチニブにより期待される効果を得るためには，十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により，MET 遺伝子変異

陽性を確認する必要があると考え，設定した。なお，MET遺伝子変異陽性を確認するための体外診断薬（コンパニオン診断薬）として，中外製薬株式会社のFoundationOne®CDx がんゲノムプロファイルが用いられる予定だが，今後も新しい診断薬，検査方法等が登場する可能性があることから，診断方法の特定はせず，既承認の薬剤の記載に準じて設定した。

5.2「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

カプマチニブの効能又は効果は，A2201 試験結果に基づき設定したことから，カプマチニブの適応患者の選択に際し，臨床成績の項の内容を熟知し，カプマチニブの有効性及び安全性を十分理解する必要があると考え，注意喚起することとした。

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

カプマチニブの術後補助療法における有効性及び安全性は，現時点では確立していないことから設定した。

なお，審査の過程で，医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ，効能又は効果並びに効能又は効果に関連する注意を以下のとおりとした。

4. 効能又は効果
MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

2 用法及び用量及びその設定根拠

2.1 用法及び用量，用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量

通常、成人にはカプマチニブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。また、1 回 200mg を 1 日 2 回で投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。

副作用に対する用量調節

用量調節段階	投与量
通常投与量	1 回 400mg（1 日 2 回）
1 段階減量	1 回 300mg（1 日 2 回）
2 段階減量	1 回 200mg（1 日 2 回）

間質性肺疾患、肺臓炎に対する休薬、減量及び中止基準

基準	本剤の投与量調節
Grade を問わない	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

肝機能障害に対する休薬、減量及び中止基準

基準		本剤の投与量調節
AST 又は ALT 増加 及び 総ビリルビン増加の併発[注 1)]	AST 又は ALT 増加 >3.0×ULN かつ 総ビリルビン増加 >2.0×ULN (投与前の値に関係しない)	投与を中止する。
AST 又は ALT 増加	Grade 1 又は 2 (≦5.0×ULN)	投与を継続する。
	Grade 3 (>5.0-20.0×ULN)	投与前の値に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は休薬前と同じ投与量、7 日間を超えて回復した場合は休薬前から 1 段階減量し投与を再開する。
	Grade 4 (>20.0×ULN)	投与を中止する。
総ビリルビン増加	Grade 1 (≦1.5×ULN)	投与を継続する。
	Grade 2 (>1.5-3.0×ULN)	投与前の値に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は休薬前と同じ投与量、7 日間を超えて回復した場合は休薬前から 1 段階減量し投与を再開する。
	Grade 3 (>3.0-10.0×ULN)	投与前の値に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、1 段階減量し投与を再開する。7 日間以内に回復しない場合は、投与を中止する。
	Grade 4 (>10.0×ULN)	投与を中止する。

注 1）胆汁うっ滞又は溶血がない場合
Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

ULN: 施設基準値上限

間質性肺疾患、肺臓炎、肝機能障害以外の副作用に対する休薬、減量及び中止基準

基準	本剤の投与量調節
Grade 1	投与を継続する。
Grade 2	投与を継続する。耐えられない症状が発現した場合は症状が消失するまで休薬を考慮する。再開時は休薬前から 1 段階減量する。
Grade 3	症状が消失するまで休薬する。再開時は休薬前から 1 段階減量する。
Grade 4	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

2.2 用法及び用量の設定根拠

外国では，MET 制御異常の進行固形がん患者を対象とし，カプマチニブ単剤投与の最大耐用量（MTD）／第 II 相試験推奨用量（RP2D）の決定及び安全性の検討を主要目的とする第 I 相試験（X2102 試験）を実施し，カプマチニブの RP2D は錠剤で 400 mg 1 日 2 回（BID）と決定された。なお，カプマチニブ単剤投与は MTD に達しなかった。

国内では，日本人固形がん患者を対象とし，カプマチニブ単剤投与の MTD／RP2D の決定を主要目的とする国内第 I 相試験（X1101 試験）を実施し，カプマチニブ錠剤が BID として 200 mg と 400 mg の用量で投与された。薬物動態（PK）並びに忍容性及び安全性プロファイルに国内外で大きな相違がないことが確認され，日本人患者におけるカプマチニブ単剤投与において錠剤 400 mg BID までの安全性が確認された。なお，カプマチニブ単剤投与は MTD に達しなかった。

以上の検討を踏まえ，A2201 試験は錠剤 400 mg BID の用法・用量で実施され，カプマチニブの 400 mg BID 投与における，MET 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する高い抗腫瘍効果が確認された。また，安全性についても，A2201 試験結果より，MET 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対して忍容性があり，かつ十分に管理可能な安全性プロファイルであることが示された。有効性及び安全性において，試験全体と日本人で大きな違いはみられなかったことから，日本人と外国人で明らかな民族差はないと考えられた。

また，健康被験者を対象に食事の影響を検討した外国第 I 相試験（X2107 試験），MET 制御異常を有する進行固形癌患者を対象に食後投与で耐容性及び PK を検討した外国第 I 相試験（A2108 試験），並びに MET 制御異常を有する進行非小細胞肺癌患者を対象に有効性，安全性及び薬物動態を検討した A2201 試験の結果から，臨床的に意義のある食事の影響はないと考えられた。

以上より，用法・用量を「通常、成人にはカプマチニブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

2.3 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

これまでに実施した非臨床試験及び臨床試験の成績に基づき，間質性肺疾患／肺臓炎は重要な潜在的リスクとしており，重篤な事象でもあることから，当該事象が認められた場合，カプマチニブ投与を中止することを設定した。また，肝毒性は重要な特定されたリスクとしており，当該

事象が認められた場合，カプマチニブ投与の中止，あるいは適切な投与量調整による管理が必要と考え，A2201 試験での設定に基づき，休薬，減量及び中止基準を設定した。さらに，その他の副作用についても，A2201 試験での設定に準じて，休薬，減量及び中止基準を設定した。

なお，審査の過程で，医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ，用法及び用量並びに用法及び用量に関連する注意を以下のとおりとした。

6. 用法及び用量
通常、成人にはカプマチニブとして1回400mgを 1 日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。［1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1-11.1.4 参照］

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	1 回 400mg（1 日 2 回）
1 段階減量	1 回 300mg（1 日 2 回）
2 段階減量	1 回 200mg（1 日 2 回）
中止	1 回 200mg（1 日 2 回）で忍容不能な場合、投与を中止する。

副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	基準[注1)]	本剤の投与量調節
間質性肺疾患	Grade 1 以上	投与を中止する。
AST 又は ALT 増加 かつ 総ビリルビン増加[注2)]	AST 又は ALT 増加 >3.0×ULN かつ 総ビリルビン増加 >2.0×ULN	投与を中止する。
AST 又は ALT 増加	Grade 3	Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。
総ビリルビン増加	Grade 2	Grade1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 3	Grade1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。 7 日以内に回復しない場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2	管理困難で忍容不能な場合は、Grade1 以下に回復するまで休薬する。 休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 3	Grade2 以下に回復するまで休薬する。 休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。

注 1）Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。注 2）胆汁うっ滞又は溶血を認めない場合。
ULN: 施設基準値上限

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目　　次

目　　次 2
1　「1.警告」欄 3
1.1　「1.警告」 3
1.2　「1.警告」の設定根拠 3
2　「2. 禁忌」欄 3
2.1　「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」 3
2.2　「2. 禁忌」の設定根拠 4
3　「8. 重要な基本的注意」欄 4
3.1　「8. 重要な基本的注意」 4
3.2　「8. 重要な基本的注意」の設定根拠 4
4　「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄 5
4.1　「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」 5
4.2　「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の設定根拠 5
5　「10. 相互作用」欄 6
5.1　「10. 相互作用」 6
5.2　「10. 相互作用」の設定根拠 7
6　「11. 副作用」欄 8
6.1　「11. 副作用」 8
6.2　「11. 副作用」の設定根拠 9
6.2.1　「11.1 重大な副作用」 9
6.2.2　「11.2 その他の副作用」 9
7　「14. 適用上の注意」欄 9
7.1　「14. 適用上の注意」 9
7.2　「14. 適用上の注意」の設定根拠 9
8　「15. その他の注意」欄 10
8.1　「15. その他の注意」 10
8.2　「15. その他の注意」の設定根拠 10

本剤の使用上の注意の設定にあたっては，臨床試験の成績，CCSI（企業中核安全性情報）及び他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。

1 「1.警告」欄

1.1 「1.警告」

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.2 「1.警告」の設定根拠

1.1 本剤の投与は，患者の安全性確保及び適正使用の観点から，緊急時に十分対応できる医療施設で，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与を行う必要があることから設定した。また，本剤の投与にあたっては，患者又はその家族に対し治療上の有益性と危険性について十分説明し，同意を得てから投与を開始する必要がある。

1.2 本剤の投与後に重篤な間質性肺疾患が報告されており，死亡に至った症例も報告されている。そのため，息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等の初期症状の観察及び定期的な胸部画像検査等を十分に行うことで，早期に間質性肺疾患を診断し，投与中止等の適切な処置が行われるように設定した。本剤の投与期間と間質性肺疾患の発現時期についての関連性は特定されていないことから，投与中は継続して十分な経過観察を行うこと。異常が認められた場合には，本剤の投与を速やかに中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を実施すること。

2 「2. 禁忌」欄

2.1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 「2. 禁忌」の設定根拠

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合，重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから，一般的な注意として記載した。

3 「8. 重要な基本的注意」欄

3.1 「8. 重要な基本的注意」

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は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。［7.2、11.1.3 参照］

8.3 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること［11.1.4 参照］

3.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠

8.1 本剤による本剤の投与後に重篤な間質性肺疾患が報告されており，死亡に至った症例も報告されている。また，多くの事象は本剤の減量や休薬等によって回復又は軽快した。重篤な転帰を防ぐためには，本剤投与中は，息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等の初期症状の観察及び定期的な胸部画像検査等を十分に行い，早期の診断及び対処が重要であることから設定した。

8.2 本剤の投与後に AST，ALT，総ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害が発現することがある。主に投与開始後約 3 ヵ月以内に発現するが，多くの事象は本剤の休薬又は減量，薬物療法又は非薬物療法，あるいは無処置で管理可能であった。投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行う等，早期の診断及び対処が重要であることから設定した。

8.3 本剤は MATE1 及び MATE2K に対し阻害作用を示し，本剤投与でみられるクレアチニン上昇は，これらの阻害による可能性が考えられる。本剤の臨床試験では，本剤投与後に血中クレアチニン上昇が報告されているが，多くの事象は本剤の休薬又は減量，薬物療法又は非薬物療法，あるいは無処置で管理可能であった。腎機能障害及びその重篤化を適切に管理するために，本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い，患者の状態を十分観察する必要があることから設定した。

4 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄

4.1 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、7.2、8.1、11.1.1 参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間はバリア法（コンドーム）を用いるよう指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、それぞれ臨床曝露量の 0.01 倍及び 0.42 倍で催奇形性が報告されている。［9.4.1、9.4.2、9.6 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重大な副作用が発現するおそれがある。［9.5 参照］

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

4.2 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の設定根拠

9.1.1 臨床試験において重篤な間質性肺疾患が認められており，本剤の投与に際しては間質性肺疾患のある患者では十分注意する必要があることから設定した。

9.4.1 ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において，催奇形性が認められたことから設定した。また，健康被験者での消失半減期は約 10 時間（4-36 時間）であったことから，半減期を考慮して体内から消失するのに十分な期間（36 時間の 5 倍 = 約 7 日間）を避妊期間とする必要がある。

9.4.2 精液中の本薬濃度を臨床曝露量とし，本薬が膣壁からすべて血中に吸収されると仮定した場合，女性パートナーにおける推定曝露量は，催奇形性の非発現用量における曝露量の 3.9 倍であり，精液を介した催奇形性を否定することはできないことから設定した。

9.5 ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において，催奇形性が認められた。また，「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）」（平成 31 年 1

月 17 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）No. 36 を踏まえて設定した。

9.6 本剤のヒト母乳中への移行は検討されていないが，母乳を摂取した小児に重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。

9.7 小児を対象とした臨床試験は実施しておらず，客観的な事実が確認できるよう設定した。

5 「10. 相互作用」欄

5.1 「10. 相互作用」

10. **相互作用**

本剤は、主に CYP3A によって代謝される。また、本剤は CYP1A2、P-gp 及び BCRP の阻害作用を示す。［16.4 参照］

10.2 **併用注意 (併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力な又は中等度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン エファビレンツ等 ［16.7.1、16.7.2 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は CYP3A 誘導作用の弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強力な CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール リトナビル サキナビル等 ［16.7.3 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
CYP1A2 の基質となる薬剤 テオフィリン チザニジン ピルフェニドン等 ［16.7.4 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が CYP1A2 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
P- gp の基質となる薬剤 ジゴキシン フェンタニル タクロリムス等 ［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

	BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン アトルバスタチン メトトレキサート等 ［16.7.6 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が BCRP を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。	
	胃内 pH を上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤 ラベプラゾール ランソプラゾール オメプラゾール等 ［16.7.7 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が胃内 pH を上昇させるため、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	

5.2 「10. 相互作用」の設定根拠

カプマチニブの代謝には CYP3A4 が関与していると考えられること，カプマチニブは臨床用量において CYP1A2，P-gp，及び BCRP 阻害作用を有すると考えられること，また胃内 pH 上昇の影響を受けると考えられることから，関連する薬剤を例示した。

6 「11. 副作用」欄

6.1 「11. 副作用」

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患

間質性肺疾患（2.1%）、肺臓炎（4.1%）があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 体液貯留（54.6%）

末梢性浮腫（52.6%）、低アルブミン血症（7.2%）、胸水（頻度不明）、心嚢液貯留（1.0%）等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［7.2 参照］

11.1.3 肝機能障害（10.3%）

AST 増加（7.2%）、ALT 増加（10.3%）等の肝機能障害があらわれることがある。［7.2、8.2 参照］

11.1.4 腎機能障害（25.8%）

血中クレアチニン増加（25.8%）、腎不全（頻度不明）、急性腎障害（頻度不明）等の腎機能障害があらわれることがある。［7.2、8.3 参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	-	蜂巣炎	-
代謝および栄養障害	食欲減退	低リン酸血症	低ナトリウム血症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	呼吸困難、咳嗽	-
胃腸障害	悪心（37.1%）、嘔吐、下痢、リパーゼ増加	便秘、アミラーゼ増加	急性膵炎
肝胆道系障害	-	血中ビリルビン増加	-
皮膚および皮下組織障害	-	そう痒症、蕁麻疹	-
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱、体重減少	背部痛、非心臓性胸痛

6.2 「11. 副作用」の設定根拠

6.2.1 「11.1 重大な副作用」

11.1.1MET 阻害薬，EGFR 阻害薬，ALK 阻害薬を含むチロシンキナーゼ阻害剤は，間質性肺疾患及び肺臓炎を引き起こすことが知られており，本剤の臨床試験において Grade 3 以上の事象が報告されていることから設定した。

11.1.2 本剤の臨床試験において，末梢性浮腫，低アルブミン血症，心嚢液貯留が報告されているが，多くの事象は本剤の休薬又は減量，薬物療法又は非薬物療法，あるいは無処置で管理可能であった。本剤の投与に際しては体液貯留の発現に注意する必要があることから設定した。

11.1.3 チロシンキナーゼ阻害剤は肝毒性関連事象を引き起こすことが知られており，また，進行した NSCLC では肝転移によって悪化する可能性がある。本剤の臨床試験において，Grade 3 以上の肝機能障害が報告されていることから設定した。

11.1.4 本剤の臨床試験において，血中クレアチニン上昇が報告されており，腎不全，急性腎障害等の腎機能障害の発現する可能性が否定できないことから設定した。本剤の投与に際しては腎機能障害の発現に注意する必要がある。

6.2.2 「11.2 その他の副作用」

本剤の企業中核データシートに記載の副作用及び臨床試験結果に基づき設定した。発現頻度は国際共同第 II 相試験（A2201 試験）のコホート 4 及び 5b における副作用集計結果に基づき設定した。

7 「14. 適用上の注意」欄

7.1 「14. 適用上の注意」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

7.2 「14. 適用上の注意」の設定根拠

PTP 包装の薬剤に対する一般的注意として設定した。

8 「15. その他の注意」欄

8.1 「15. その他の注意」

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットにおいて、臨床曝露量の 1.2～1.9 倍に相当する用量で中枢神経系への影響（振戦、痙攣、脳（視床又は線条体）の空胞化等）が認められた。

8.2 「15. その他の注意」の設定根拠

本剤の臨床試験において，本剤の投与中止に至った中枢神経毒性が認められたことを考慮して，非臨床試験における中枢神経毒性の発現状況を記載した。

1.9 一般的名称に係る文書

1 医薬品一般的名称（JAN）

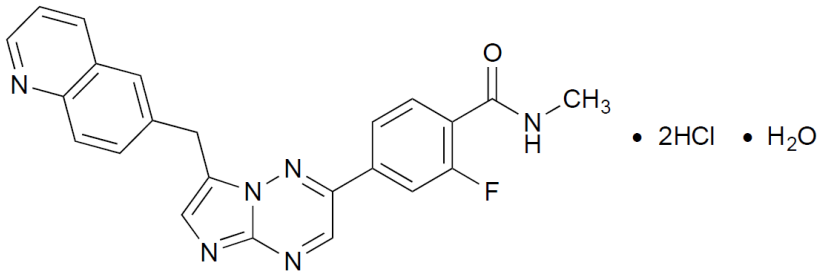
医薬品一般的名称は，2017 年 5 月 9 日付薬生薬審発 0509 第 4 号により，以下のとおり通知された。

登録番号：28-4-B6

JAN（日本名）：カプマチニブ塩酸塩水和物

JAN（英 名）：Capmatinib Hydrochloride Hydrate

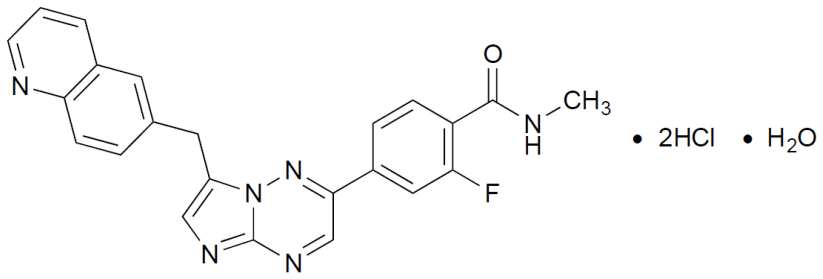
構造式：



2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

capmatinib：WHO Drug Information Vol. 29, No. 1, 2015, Recommended INN List 73 の 71 頁に r-INN として収載された。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	【日本名】2-フルオロ-*N*-メチル-4-{7-[(キノリン-6-イル)メチル]イミダゾ[1,2-*b*][1,2,4]トリアジン-2-イル}ベンズアミド 二塩酸塩一水和物 【英　名】2-Fluoro-*N*-methyl-4-{7-[(quinolin-6-yl)methyl]imidazo[1,2-b] [1,2,4] triazin-2-yl}benzamide dihydrochloride monohydrate
構造式	
効能・効果	*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法・用量	通常，成人にはカプマチニブとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：カプマチニブ塩酸塩水和物 製剤：タブレクタ錠 150 mg（1 錠中カプマチニブ 150 mg 含有） タブレクタ錠 200 mg（1 錠中カプマチニブ 200 mg 含有）
毒性	単回投与毒性試験（概略の致死量）

動物種	経口投与
マウス	>600 mg/kg
ラット（雄）	50~300 mg/kg
カニクイザル	>600 mg/kg

反復投与毒性試験

動物種	投与期間(週間)	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	主な所見
ラット	4	経口	雄: 0, 20, 60, 120 雌: 0, 10, 30, 60	雄: 60 雌: 30	死亡: 120 mg/kg/日: 雄 12/15 例, 60 mg/kg/日: 雌 8/15 例 雄: 120 mg/kg/日: 皮膚緊張低下, 削痩, 持続性振戦, 痙攣; 体重↓, 摂餌量↓; RBC↑, Hb↑, Ht↑, Ret↓; BUN↑, CRE↑, AMY↑, GLU↑, P↑, CHO↑; 脳: 白質空胞化 ≥60 mg/kg/日: AST↑, Bil↑; 膵臓: 腺房細胞空胞化, アポトーシス ≥20 mg/kg/日: ALT↑, ALP↑, Alb↓, TP↓, Glob↓

反復投与毒性試験（続き）

動物種	投与期間(週間)	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	主な所見
ラット	4	経口	雄: 0, 20, 60, 120 雌: 0, 10, 30, 60	雄: 60 雌: 30	雌: 60 mg/kg: 体重↓, 摂餌量↓; WBC↑, Mono↑, Baso↑; AMY↑, GLU↑, P↑; 脳: 白質空胞化 ≥30 mg/kg: AST↑, ALP↑, BIL↑, Alb↓, TP↓, CHO↑, TG↑ ≥10 mg/kg: ALT↑
ラット	13	経口	雄: 0, 20, 40, 60, 90 雌: 0, 10, 20, 30, 45	雄: 40 雌: 20	死亡: 雄: 90 mg/kg/日 8/23 例, 60 mg/kg/日 2/23 例, 雌: 45 mg/kg/日 8/23 例, 30 mg/kg/日 1/23 例 雄: 90 mg/kg/日: 振戦, 痙攣; 自発運動低下(FOB); 体重増加量↓; 脳: 白質空胞化, 膵臓: 腺房細胞空胞化, アポトーシス 60 mg/kg/日: 自発運動低下(FOB); Mono↑, LUC↑; K↓, AMY↑; 脳: 視床変性, 白質空胞化, 膵臓: 腺房細胞空胞化, アポトーシス ≥40 mg/kg/日: WBC↑, Lym↑ 雌: 45 mg/kg/日: 振戦, 痙攣; 体重増加量↓; 膵臓: 腺房細胞空胞化 30 mg/kg/日: WBC↑; K↓; 視床の変性及び白質空胞化, 膵臓: 腺房細胞空胞化 20 mg/kg/日: K↓
カニクイザル	4	経口	0, 30, 75, 150	30	死亡: 150 mg/kg/日: 雌 1/4 例 (細菌性敗血症, 本薬投与との関連性なし) 150 mg/kg/日: CHO↓, AMY↑ ≥75 mg/kg/日: Ca↓; 腎臓: 両染性結晶様物質沈着（本薬投与との関連性なし）, 膵臓: 腺房細胞アポトーシス
	13	経口	0, 10, 30, 75	30	75 mg/kg/日: 流涎; Alb↓, TP↓, AMY↑, LIP↑; 肝臓: 好中球浸潤(雄)

FOB: 機能観察総合評価法; RBC: 赤血球, Hb: ヘモグロビン, Ht: ヘマトクリット, Ret: 網状赤血球, WBC: 白血球, Mono: 単球, Lym: リンパ球, Baso: 好塩基球, LUC: 大型非染色細胞; AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, ALP: アルカリホスファターゼ, BIL: ビリルビン, Alb: アルブミン, Glob: グロブリン,

	TP: 総蛋白, BUN: 血中尿素窒素, CRE: クレアチニン, GLU: グルコース, CHO: コレステロール, AMY: アミラーゼ, LIP: リパーゼ, P: リン, K: カリウム, Ca: カルシウム
副作用	国際共同第 II 相試験（A2201 試験）において，副作用は，97 例中 87 例（89.7%）に認められ，主な副作用は，末梢性浮腫 52.6%(51/97 例)，悪心 37.1%(36/97 例)，血中クレアチニン増加 25.8%（25/97 例），嘔吐 18.6%(18/97 例)，疲労 16.5%(16/97 例)，食欲減退 15.5%(15/97 例)，下痢 11.3%(11/97 例），リパーゼ増加 11.3%(11/97 例）及び ALT 増加 10.3%（10/97 例）であった。
会社	ノバルティスファーマ株式会社　製剤：輸入