ルマケラス錠120 mg
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アムジェン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

アムジェン株式会社

1. 起原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。開発の経緯図を図 1に示す。

図 1 開発の経緯図

品質	原薬			[redacted]
	製剤			
薬理	効力を裏付ける試験			
	副次的薬理試験			
	安全性薬理試験			
薬物動態	分析法バリデーション			
	吸収			
	分布			
	代謝			
	排泄			
	薬物動態学的薬物相互作用			
毒性	反復投与毒性試験			
	遺伝毒性試験			
	生殖発生毒性試験			
	その他			
臨床	国内及び外国	第I/II相	20170543 患者での試験	
	外国	第I相	20190316 食事の影響	
			20190500 バイオアベイラビリティ	
			20190321 ADME	
			20190315 薬物相互作用	
			20190317 薬物相互作用	
			20190318 薬物相互作用	
			20190319 薬物相互作用	
			20190320 薬物相互作用	
			20200199 薬物相互作用	

1. 外国における使用状況等に関する資料

sotorasibの主要先進国における承認申請状況を以下の表 1に示す。2021年9月時点で、米国、英国、カナダ及びアラブ首長国連邦で承認を取得している。企業中核データシート（CCDS）を1.6.2及び1.6.3（第2版、2021年3月3日作成）、米国添付文書及び概要の和訳を1.6.4及び1.6.5に示す。

表 1　主要先進国における承認申請状況（2021年9月時点）

地域・国	承認申請日	承認日
米国	2020年12月16日	2021年5月28日
EU	2020年12月18日	
カナダ	2021年1月14日	2021年9月10日
英国	2021年1月15日	2021年9月8日
オーストラリア	2021年1月27日	
スイス	2021年4月21日	

[redacted]

[redacted] sotorasib

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

The typo was found and revised as below:

Section	Original Text	Revised Text
[redacted]	[redacted]	[redacted]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use LUMAKRAS safely and effectively. See full prescribing information for LUMAKRAS.

LUMAKRAS™ (sotorasib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2021

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

LUMAKRAS is an inhibitor of the RAS GTPase family indicated for the treatment of adult patients with *KRAS G12C*-mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), as determined by an FDA-approved test, who have received at least one prior systemic therapy. (1)

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

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

- Recommended dosage: 960 mg orally once daily. (2.2)
- Swallow tablets whole with or without food. (2.2)

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

Tablets: 120 mg. (3)

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

None. (4)

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

- Hepatotoxicity: Monitor liver function tests every 3 weeks for the first 3 months of treatment then once monthly as clinically indicated. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue LUMAKRAS based on the severity. (2.3, 5.1)
- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis: Monitor for new or worsening pulmonary symptoms. Immediately withhold LUMAKRAS for suspected ILD/pneumonitis and permanently discontinue if no other potential causes of ILD/pneumonitis are identified. (2.3, 5.2)

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

The most common adverse reactions (≥ 20%) were diarrhea, musculoskeletal pain, nausea, fatigue, hepatotoxicity, and cough. The most common laboratory abnormalities (≥ 25%) were decreased lymphocytes, decreased hemoglobin, increased aspartate aminotransferase, increased alanine aminotransferase, decreased calcium, increased alkaline phosphatase, increased urine protein, and decreased sodium. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Amgen Inc. at 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

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

- Acid-Reducing Agents: Avoid coadministration with proton pump inhibitors (PPIs) and H_2 receptor antagonists. If an acid-reducing agent cannot be avoided, administer LUMAKRAS 4 hours before or 10 hours after a local antacid. (2.4, 7.1)
- Strong CYP3A4 Inducers: Avoid coadministration with strong CYP3A4 inducers. (7.1)
- CYP3A4 Substrates: Avoid coadministration with CYP3A4 substrates for which minimal concentration changes may lead to therapeutic failures of the substrate. If coadministration cannot be avoided, adjust the substrate dosage in accordance to its Prescribing Information. (7.2)
- P-gp substrates: Avoid coadministration with P-gp substrates for which minimal concentration changes may lead to serious toxicities. If coadministration cannot be avoided, decrease the substrate dosage in accordance to its Prescribing Information. (7.2)

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

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

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

Revised: 05/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage and Administration
2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.4 Coadministration of LUMAKRAS with Acid-Reducing Agents
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hepatotoxicity
5.2 Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of Other Drugs on LUMAKRAS
7.2 Effects of LUMAKRAS on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
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

LUMAKRAS is indicated for the treatment of adult patients with *KRAS G12C*-mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), as determined by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1)]*, who have received at least one prior systemic therapy.

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for treatment of locally advanced or metastatic NSCLC with LUMAKRAS based on the presence of *KRAS G12C* mutation in tumor or plasma specimens *[see Clinical Studies (14)]*. If no mutation is detected in a plasma specimen, test tumor tissue.

Information on FDA-approved tests for the detection of *KRAS G12C* mutations is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage and Administration

The recommended dosage of LUMAKRAS is 960 mg (eight 120 mg tablets) orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

Take LUMAKRAS at the same time each day with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Swallow tablets whole. Do not chew, crush or split tablets. If a dose of LUMAKRAS is missed by more than 6 hours, take the next dose as prescribed the next day. Do not take 2 doses at the same time to make up for the missed dose.

If vomiting occurs after taking LUMAKRAS, do not take an additional dose. Take the next dose as prescribed the next day.

Administration to Patients Who Have Difficulty Swallowing Solids

Disperse tablets in 120 mL (4 ounces) of non-carbonated, room-temperature water without crushing. No other liquids should be used. Stir until tablets are dispersed into small pieces (the tablets will not completely dissolve) and drink immediately or within 2 hours. The appearance of the mixture may range from pale yellow to bright yellow. Swallow the tablet dispersion. Do not chew pieces of the tablet. Rinse the container with an additional 120 mL (4 ounces) of water and drink. If the mixture is not consumed immediately, stir the mixture again to ensure that tablets are dispersed.

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

LUMAKRAS dose reduction levels are summarized in Table 1. Dosage modifications for adverse reactions are provided in Table 2.

If adverse reactions occur, a maximum of two dose reductions are permitted. Discontinue LUMAKRAS if patients are unable to tolerate the minimum dose of 240 mg once daily.

Table 1. Recommended LUMAKRAS Dose Reduction Levels for Adverse Reactions

Dose Reduction Level	Dose
First dose reduction	480 mg (4 tablets) once daily
Second dose reduction	240 mg (2 tablets) once daily

Table 2. Recommended LUMAKRAS Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity[a]	Dosage Modification
Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Grade 2 AST or ALT with symptoms or Grade 3 to 4 AST or ALT	• Withhold LUMAKRAS until recovery to ≤ Grade 1 or baseline. • Resume LUMAKRAS at the next lower dose level.
	AST or ALT > 3 × ULN with total bilirubin > 2 × ULN in the absence of alternative causes	• Permanently discontinue LUMAKRAS.
Interstitial Lung Disease (ILD)/ pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Any Grade	• Withhold LUMAKRAS if ILD/pneumonitis is suspected. • Permanently discontinue LUMAKRAS if ILD/pneumonitis is confirmed.
Nausea or vomiting despite appropriate supportive care (including anti-emetic therapy) *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3 to 4	• Withhold LUMAKRAS until recovery to ≤ Grade 1 or baseline. • Resume LUMAKRAS at the next lower dose level.
Diarrhea despite appropriate supportive care (including anti-diarrheal therapy) *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3 to 4	• Withhold LUMAKRAS until recovery to ≤ Grade 1 or baseline. • Resume LUMAKRAS at the next lower dose level.
Other adverse reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3 to 4	• Withhold LUMAKRAS until recovery to ≤ Grade 1 or baseline. • Resume LUMAKRAS at the next lower dose level.

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of normal
[a] Grading defined by National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 5.0

2.4 Coadministration of LUMAKRAS with Acid-Reducing Agents

Avoid coadministration of proton pump inhibitors (PPIs) and H_2 receptor antagonists with LUMAKRAS. If treatment with an acid-reducing agent cannot be avoided, take LUMAKRAS 4 hours before or 10 hours after administration of a local antacid *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 120 mg, yellow, oblong-shaped, immediate release, film-coated, debossed with “AMG” on one side and “120” on the opposite side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatotoxicity

LUMAKRAS can cause hepatotoxicity, which may lead to drug-induced liver injury and hepatitis. Among 357 patients who received LUMAKRAS in CodeBreaK 100 *[see Adverse Reactions (6.1)]*, hepatotoxicity occurred in 1.7% (all grades) and 1.4% (Grade 3). A total of 18% of patients who received LUMAKRAS had increased alanine aminotransferase (ALT)/increased aspartate aminotransferase (AST); 6% were Grade 3 and 0.6% were Grade 4. The median time to first onset of increased ALT/AST was 9 weeks (range: 0.3 to 42). Increased ALT/AST leading to dose interruption or reduction occurred in 7% of patients. LUMAKRAS was discontinued due to increased ALT/AST in 2.0% of patients. In addition to dose interruption or reduction, 5% of patients received corticosteroids for the treatment of hepatotoxicity.

Monitor liver function tests (ALT, AST, and total bilirubin) prior to the start of LUMAKRAS, every 3 weeks for the first 3 months of treatment, then once a month or as clinically indicated, with more frequent testing in patients who develop transaminase and/or bilirubin elevations. Withhold, dose reduce or permanently discontinue LUMAKRAS based on severity of adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)]*.

5.2 Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

LUMAKRAS can cause ILD/pneumonitis that can be fatal. Among 357 patients who received LUMAKRAS in CodeBreaK 100 *[see Adverse Reactions (6.1)]*, ILD/pneumonitis occurred in 0.8% of patients, all cases were Grade 3 or 4 at onset, and 1 case was fatal. The median time to first onset for ILD/pneumonitis was 2 weeks (range: 2 to 18 weeks). LUMAKRAS was discontinued due to ILD/pneumonitis in 0.6% of patients. Monitor patients for new or worsening pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis (e.g., dyspnea, cough, fever). Immediately withhold LUMAKRAS in patients with suspected ILD/pneumonitis and permanently discontinue LUMAKRAS if no other potential causes of ILD/pneumonitis are identified *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis *[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.

The pooled safety population described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflect exposure to LUMAKRAS as a single agent at 960 mg orally once daily in 357 patients with NSCLC and other solid tumors with *KRAS G12C* mutation enrolled in CodeBreaK 100, 28% were exposed for 6 months or longer and 3% were exposed for greater than one year.

Non-Small Cell Lung Cancer

The safety of LUMAKRAS was evaluated in a subset of patients with *KRAS G12C*-mutated locally advanced or metastatic NSCLC in CodeBreaK 100 *[see Clinical Studies (14)]*. Patients received LUMAKRAS 960 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity (n = 204). Among patients who received LUMAKRAS, 39% were exposed for 6 months or longer and 3% were exposed for greater than one year.

The median age of patients who received LUMAKRAS was 66 years (range: 37 to 86); 55% female; 80% White, 15% Asian, and 3% Black.

Serious adverse reactions occurred in 50% of patients treated with LUMAKRAS. Serious adverse reactions in ≥ 2% of patients were pneumonia (8%), hepatotoxicity (3.4%), and diarrhea (2%). Fatal adverse reactions occurred in 3.4% of patients who received LUMAKRAS due to respiratory failure (0.8%), pneumonitis (0.4%), cardiac arrest (0.4%), cardiac failure (0.4%), gastric ulcer (0.4%), and pneumonia (0.4%).

Permanent discontinuation of LUMAKRAS due to an adverse reaction occurred in 9% of patients. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation of LUMAKRAS in ≥ 2% of patients included hepatotoxicity (4.9%).

Dosage interruptions of LUMAKRAS due to an adverse reaction occurred in 34% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in ≥ 2% of patients were hepatotoxicity (11%), diarrhea (8%), musculoskeletal pain (3.9%), nausea (2.9%), and pneumonia (2.5%).

Dose reductions of LUMAKRAS due to an adverse reaction occurred in 5% of patients. Adverse reactions which required dose reductions in ≥ 2% of patients included increased ALT (2.9%) and increased AST (2.5%).

The most common adverse reactions (≥ 20%) were diarrhea, musculoskeletal pain, nausea, fatigue, hepatotoxicity, and cough. The most common laboratory abnormalities (≥ 25%) were decreased lymphocytes, decreased hemoglobin, increased aspartate aminotransferase, increased alanine aminotransferase, decreased calcium, increased alkaline phosphatase, increased urine protein, and decreased sodium.

Table 3 summarizes the common adverse reactions observed in CodeBreaK 100.

Table 3. Adverse Reactions (≥ 10%) of Patients With *KRAS G12C*-Mutated NSCLC Who Received LUMAKRAS in CodeBreaK 100[*]

Adverse Reaction	LUMAKRAS N = 204	
	All Grades (%)	Grade 3 to 4 (%)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	42	5
Nausea	26	1
Vomiting	17	1.5
Constipation	16	0.5
Abdominal pain[a]	15	1.0
Hepatobiliary disorders		
Hepatotoxicity[b]	25	12
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Cough[c]	20	1.5
Dyspnea[d]	16	2.9
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[e]	35	8
Arthralgia	12	1.0
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[f]	26	2.0
Edema[g]	15	0
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	13	1.0
Infections and infestations		
Pneumonia[h]	12	7
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash[i]	12	0

[*] Grading defined by NCI CTCAE version 5.0.

[a] Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower.

[b] Hepatotoxicity includes alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood bilirubin increased, drug-induced liver injury, hepatitis, hepatotoxicity, liver function test increased, and transaminases increased.

[c] Cough includes cough, productive cough, and upper-airway cough syndrome.

[d] Dyspnea includes dyspnea and dyspnea exertional.
[e] Musculoskeletal pain includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal pain, myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain, and pain in extremity.
[f] Fatigue includes fatigue and asthenia.
[g] Edema includes generalized edema, localized edema, edema, edema peripheral, periorbital edema, and testicular edema.
[h] Pneumonia includes pneumonia, pneumonia aspiration, pneumonia bacterial, and pneumonia staphylococcal.
[i] Rash includes dermatitis, dermatitis acneiform, rash, rash-maculopapular, and rash pustular.

Table 4 summarizes the selected laboratory adverse reactions observed in CodeBreaK 100.

Table 4. Select Laboratory Abnormalities (≥ 20%) That Worsened from Baseline in Patients With *KRAS G12C*-Mutated NSCLC Who Received LUMAKRAS in CodeBreaK 100

Laboratory Abnormalities	**LUMAKRAS N = 204***	
	Grades 1 to 4 (%)	**Grades 3 to 4 (%)**
Chemistry		
Increased aspartate aminotransferase	39	9
Increased alanine aminotransferase	38	11
Decreased calcium	35	0
Increased alkaline phosphatase	33	2.5
Increased urine protein	29	3.9
Decreased sodium	28	1.0
Decreased albumin	22	0.5
Hematology		
Decreased lymphocytes	48	2
Decreased hemoglobin	43	0.5
Increased activated partial thromboplastin time	23	1.5

*N = number of patients who had at least one on-study assessment for the parameter of interest.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on LUMAKRAS

Acid-Reducing Agents

Coadministration of LUMAKRAS with gastric acid-reducing agents decreased sotorasib concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce the efficacy of sotorasib. Avoid coadministration of LUMAKRAS with proton pump inhibitors (PPIs), H_2 receptor antagonists, and locally acting antacids. If coadministration with an acid-reducing agent cannot be avoided, administer LUMAKRAS 4 hours before or 10 hours after administration of a locally acting antacid *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Strong CYP3A4 Inducers

Coadministration of LUMAKRAS with a strong CYP3A4 inducer decreased sotorasib concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce the efficacy of sotorasib. Avoid coadministration of LUMAKRAS with strong CYP3A4 inducers.

7.2 Effects of LUMAKRAS on Other Drugs

CYP3A4 Substrates

Coadministration of LUMAKRAS with a CYP3A4 substrate decreased its plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce the efficacy of the substrate. Avoid coadministration of LUMAKRAS with CYP3A4 sensitive substrates, for which minimal concentration changes may lead to therapeutic

failures of the substrate. If coadministration cannot be avoided, increase the sensitive CYP3A4 substrate dosage in accordance with its Prescribing Information.

P-glycoprotein (P-gp) Substrates

Coadministration of LUMAKRAS with a P-gp substrate (digoxin) increased digoxin plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the adverse reactions of digoxin. Avoid coadministration of LUMAKRAS with P-gp substrates, for which minimal concentration changes may lead to serious toxicities. If coadministration cannot be avoided, decrease the P-gp substrate dosage in accordance with its Prescribing Information.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on LUMAKRAS use in pregnant women. In rat and rabbit embryo-fetal development studies, oral sotorasib did not cause adverse developmental effects or embryo-lethality at exposures up to 4.6 times the human exposure at the 960 mg clinical dose *(see Data)*.

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 a rat embryo-fetal development study, once daily oral administration of sotorasib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in maternal toxicity at the 540 mg/kg dose level (approximately 4.6 times the human exposure based on area under the curve (AUC) at the clinical dose of 960 mg). Sotorasib did not cause adverse developmental effects and did not affect embryo-fetal survival at doses up to 540 mg/kg.

In a rabbit embryo-fetal development study, once daily oral administration of sotorasib during the period of organogenesis resulted in lower fetal body weights and a reduction in the number of ossified metacarpals in fetuses at the 100 mg/kg dose level (approximately 2.6 times the human exposure based on AUC at the clinical dose of 960 mg), which was associated with maternal toxicity including decreased body weight gain and food consumption during the dosing phase. Sotorasib did not cause adverse developmental effects and did not affect embryo-fetal survival at doses up to 100 mg/kg.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of sotorasib or its metabolites in human milk, the 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 LUMAKRAS and for 1 week after the final dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of LUMAKRAS have not been established in pediatric patients.

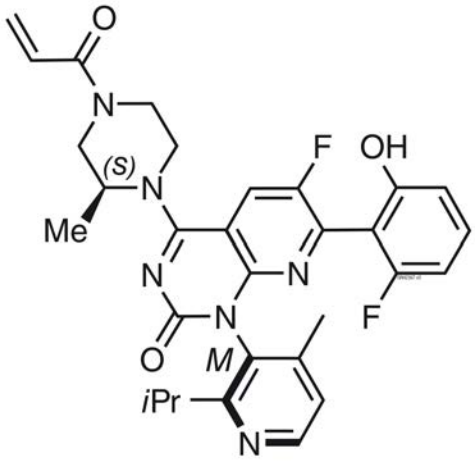
8.5 Geriatric Use

Of the 357 patients with any tumor type who received LUMAKRAS 960 mg orally once daily in CodeBreaK 100, 46% were 65 and over, and 10% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between older patients and younger patients.

11 DESCRIPTION

Sotorasib is an inhibitor of the RAS GTPase family. The molecular formula is $C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$, and the molecular weight is 560.6 g/mol. The chemical name of sotorasib is 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-(1M)-1-[4-methyl-2-(propan-2-yl)pyridin-3-yl]-4-[(2S)-2- methyl-4-(prop-2-enoyl)piperazin-1-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one.

The chemical structure of sotorasib is shown below:



Sotorasib has pKa values of 8.06 and 4.56. The solubility of sotorasib in the aqueous media decreases over the range pH 1.2 to 6.8 from 1.3 mg/mL to 0.03 mg/mL.

LUMAKRAS is supplied as film-coated tablets for oral use containing 120 mg of sotorasib. Inactive ingredients in the tablet core are microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, and magnesium stearate. The film coating material consists of polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, and iron oxide yellow.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sotorasib is an inhibitor of $KRAS^{G12C}$, a tumor-restricted, mutant-oncogenic form of the RAS GTPase, KRAS. Sotorasib forms an irreversible, covalent bond with the unique cysteine of $KRAS^{G12C}$, locking the protein in an inactive state that prevents downstream signaling without affecting wild-type KRAS. Sotorasib blocked KRAS signaling, inhibited cell growth, and promoted apoptosis only in *KRAS G12C* tumor cell lines. Sotorasib inhibited $KRAS^{G12C}$ *in vitro* and *in vivo* with minimal detectable off-target activity. In mouse tumor xenograft models, sotorasib-treatment led to tumor regressions and prolonged survival, and was associated with anti-tumor immunity in *KRAS G12C* models.

12.2 Pharmacodynamics

Sotorasib exposure-response relationships and the time course of the pharmacodynamic response are unknown.

Cardiac Electrophysiology

At the approved recommended dosage, LUMAKRAS does not cause large mean increases in the QTc interval (> 20 msec).

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of sotorasib have been characterized in healthy subjects and in patients with *KRAS G12C*-mutated solid tumors, including NSCLC. Sotorasib exhibited non-linear, time-dependent, pharmacokinetics over the dose range of 180 mg to 960 mg (0.19 to 1 time the approved recommended dosage) once daily with similar systemic exposure (i.e., $AUC_{0\text{-}24h}$ and C_{max}) across doses at steady-state. Sotorasib systemic exposure was comparable between film-coated tablets and film-coated tablets predispersed in water administered under fasted conditions. Sotorasib plasma concentrations reached steady state within 22 days. No accumulation was observed after repeat LUMAKRAS dosages with a mean accumulation ratio of 0.56 (coefficient of variation (CV): 59%).

Absorption

The median time to sotorasib peak plasma concentration is 1 hour.

Effect of Food

When 960 mg LUMAKRAS was administered with a high-fat, high-calorie meal (containing approximately 800 to 1000 calories with 150, 250, and 500 to 600 calories from protein, carbohydrate and fat, respectively) in patients, sotorasib $AUC_{0\text{-}24h}$ increased by 25% compared to administration under fasted conditions.

Distribution

The sotorasib mean volume of distribution (V_d) at steady state is 211 L (CV: 135%). *In vitro*, sotorasib plasma protein binding is 89%.

Elimination

The sotorasib mean terminal elimination half-life is 5 hours (standard deviation (SD): 2). At 960 mg LUMAKRAS once daily, the sotorasib steady state apparent clearance is 26.2 L/hr (CV: 76%).

Metabolism
The main metabolic pathways of sotorasib are non-enzymatic conjugation and oxidative metabolism with CYP3As.

Excretion
After a single dose of radiolabeled sotorasib, 74% of the dose was recovered in feces (53% unchanged) and 6% (1% unchanged) in urine.

Specific Populations

No clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of sotorasib were observed based on age (28 to 86 years), sex, race (White, Black and Asian), body weight (36.8 to 157.9 kg), line of therapy, ECOG PS (0, 1), mild and moderate renal impairment (eGFR: ≥ 30 mL/min/1.73 m^2), or mild hepatic impairment (AST or ALT < 2.5 × ULN or total bilirubin < 1.5 × ULN). The effect of severe renal impairment or moderate to severe hepatic impairment on sotorasib pharmacokinetics has not been studied.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Acid-Reducing Agents: Coadministration of repeat doses of omeprazole (PPI) with a single dose of LUMAKRAS decreased sotorasib C_{max} by 65% and AUC by 57% under fed conditions, and decreased sotorasib C_{max} by 57% and AUC by 42% under fasted conditions. Coadministration of a single dose of famotidine (H_2 receptor antagonist) given 10 hours prior to and 2 hours after a single dose of LUMAKRAS under fed conditions decreased sotorasib C_{max} by 35% and AUC by 38% .

Strong CYP3A4 Inducers: Coadministration of repeat doses of rifampin (a strong CYP3A4 inducer) with a single dose of LUMAKRAS decreased sotorasib C_{max} by 35% and AUC by 51%.

Other Drugs: No clinically meaningful effect on the exposure of sotorasib was observed following coadministration of LUMAKRAS with itraconazole (a combined strong CYP3A4 and P-gp inhibitor) and a single dose of rifampin (an OATP1B1/1B3 inhibitor), or metformin (a MATE1/MATE2-K substrate).

CYP3A4 substrates: Coadministration of LUMAKRAS with midazolam (a sensitive CYP3A4 substrate) decreased midazolam C_{max} by 48% and AUC by 53%.

P-gp substrates: Coadministration of LUMAKRAS with digoxin (a P-gp substrate) increased digoxin C_{max} by 91% and AUC by 21%.

MATE1/MATE2-K substrates: No clinically meaningful effect on the exposure of metformin (a MATE1/MATE2-K substrate) was observed following coadministration of LUMAKRAS.

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Sotorasib may induce CYP2C8, CYP2C9 and CYP2B6. Sotorasib does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6.

Transporter Systems: Sotorasib may inhibit BCRP.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been performed with sotorasib.

Sotorasib was not mutagenic in an *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay and was not genotoxic in the *in vivo* rat micronucleus and comet assays.

Fertility/early embryonic development studies were not conducted with sotorasib. There were no adverse effects on female or male reproductive organs in general toxicology studies conducted in dogs and rats.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In rats, renal toxicity including minimal to marked histologic tubular degeneration/necrosis and increased kidney weight, urea nitrogen, creatinine, and urinary biomarkers of renal tubular injury were present at doses resulting in exposures approximately ≥ 0.5 times the human AUC at the clinical dose of 960 mg. Increases in cysteine S-conjugate β-lyase pathway metabolism in the rat kidney compared to human may make rats more susceptible to renal toxicity due to local formation of a putative sulfur-containing metabolite than humans.

In the 3-month toxicology study in dogs, sotorasib induced findings in the liver (centrilobular hepatocellular hypertrophy), pituitary gland (hypertrophy of basophils), and thyroid gland (marked follicular cell atrophy, moderate to marked colloid depletion, and follicular cell hypertrophy) at exposures approximately 0.4 times the human

exposure based on AUC at the clinical dose of 960 mg. These findings may be due to an adaptive response to hepatocellular enzyme induction and subsequent reduced thyroid hormone levels (i.e. secondary hypothyroidism). Although thyroid levels were not measured in dogs, induction of uridine diphosphate glucuronosyltransferase known to be involved in thyroid hormone metabolism was confirmed in the *in vitro* dog hepatocyte assay.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of LUMAKRAS was demonstrated in a subset of patients enrolled in a single-arm, open-label, multicenter trial (CodeBreaK 100 [NCT03600883]). Eligible patients were required to have locally advanced or metastatic *KRAS G12C*-mutated NSCLC with disease progression after receiving an immune checkpoint inhibitor and/or platinum-based chemotherapy, an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) of 0 or 1, and at least one measurable lesion as defined by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1).

All patients were required to have prospectively identified *KRAS G12C*-mutated NSCLC in tumor tissue samples by using the QIAGEN *therascreen*® KRAS RGQ PCR Kit performed in a central laboratory. Of 126 total enrolled subjects, 2 (2%) were unevaluable for efficacy analysis due to the absence of radiographically measurable lesions at baseline. Of the 124 patients with *KRAS G12C* mutations confirmed in tumor tissue, plasma samples from 112 patients were tested retrospectively using the Guardant360® CDx. 78/112 patients (70%) had *KRAS G12C* mutation identified in plasma specimen, 31/112 patients (28%) did not have *KRAS G12C* mutation identified in plasma specimen and 3/112 (2%) were unevaluable due to Guardant360® CDx test failure.

A total of 124 patients had at least one measurable lesion at baseline assessed by Blinded Independent Central Review (BICR) according to RECIST v1.1 and were treated with LUMAKRAS 960 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity. The major efficacy outcome measures were objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) as evaluated by BICR according to RECIST v1.1.

The baseline demographic and disease characteristics of the study population were: median age 64 years (range: 37 to 80) with 48% ≥ 65 years and 8% ≥ 75 years; 50% Female; 82% White, 15% Asian, 2% Black; 70% ECOG PS 1; 96% had stage IV disease; 99% with non-squamous histology; 81% former smokers, 12% current smokers, 5% never smokers. All patients received at least 1 prior line of systemic therapy for metastatic NSCLC; 43% received only 1 prior line of therapy, 35% received 2 prior lines of therapy, 23% received 3 prior lines of therapy; 91% received prior anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy, 90% received prior platinum-based chemotherapy, 81% received both platinum-based chemotherapy and anti-PD-1/PD-L1. The sites of known extra-thoracic metastasis included 48% bone, 21% brain, and 21% liver.

Efficacy results are summarized in Table 5.

Table 5. Efficacy Results for Patients with *KRAS G12C*-mutated NSCLC Who Received LUMAKRAS in CodeBreaK 100

Efficacy Parameter	LUMAKRAS N=124
Objective Response Rate (95% CI)[a]	36 (28, 45)
Complete response rate, %	2
Partial response rate, %	35
Duration of Response[a]	
Median[b], months (range)	10.0 (1.3+, 11.1)
Patients with duration ≥ 6 months[c], %	58%

CI = confidence interval
[a] Assessed by Blinded Independent Central Review (BICR)
[b] Estimate using Kaplan-Meier method
[c] Observed proportion of patients with duration of response beyond landmark time

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

LUMAKRAS (sotorasib) 120 mg tablets are yellow, oblong-shaped, film-coated, debossed with "AMG" on one side and "120" on the opposite side are supplied as follows:

- Carton containing two bottles of 120 tablets with child-resistant closure, NDC 55513-488-02
- Carton containing one bottle of 240 tablets with child-resistant closure, NDC 55513-488-24

Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F). Excursions permitted from 15°C to 30°C (59°F to 86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Hepatotoxicity

Advise patients to immediately contact their healthcare provider for signs and symptoms of liver dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

Advise patients to contact their healthcare provider immediately to report new or worsening respiratory symptoms *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Lactation

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

Drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare provider of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, dietary and herbal products. Inform patients to avoid proton pump inhibitors, and H_2 receptor antagonists while taking LUMAKRAS *[see Drug Interactions (7.1) and (7.2)]*.

If coadministration with an acid-reducing agent cannot be avoided, inform patients to take LUMAKRAS 4 hours before or 10 hours after a locally acting antacid *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Missed Dose

If a dose of LUMAKRAS is missed by greater than 6 hours, resume treatment as prescribed the next day *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

LUMAKRAS™ (sotorasib)

Manufactured by:
Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799 U.S.A.

Patent: http://pat.amgen.com/lumakras/
© 2021 Amgen Inc. All rights reserved.

1XXXXXX – V1

US添付文書の概要（和訳）

1. 効能・効果

LUMAKRASは、FDA承認の検査法により検出されたKRAS G12C変異を有し、少なくとも1種類の全身療法治療歴を有する、成人の局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者の治療を適応とする。

本適応症は、全奏効率（ORR）及び奏効期間（DOR）に基づく迅速承認により承認されている。検証的試験において証明される臨床的ベネフィットにより、本適応の承認の継続が見込まれる。

2. 用法・用量

2.1 対象患者の選択

腫瘍組織又は血漿検体によるKRAS G12C変異の有無判定に基づいて、局所進行又は転移性NSCLCに対するLUMAKRASの治療対象患者を選択する。血漿検体で変異が検出されなかった場合は、腫瘍組織を用いて検査する。

KRAS G12C変異の検出に関するFDA承認の検査法に関する情報は、http://www.fda.gov/CcompanionDiagnosticsで入手できる。

2.2 推奨用法・用量

LUMAKRASの推奨用量は960 mg（120 mg錠を8錠）で、疾患進行または許容できない毒性が認められるまで1日1回経口投与する。

LUMAKRASは食事の有無にかかわらず毎日同じ時刻に服用すること。錠剤は噛んだり、砕いたり、割ったりせず、そのまま飲み込むこと。6時間を超えて飲み忘れた場合は、翌日に処方どおりに次の1回分を服用する。飲み忘れた分を補うために、2回分を一度に服用しないこと。

LUMAKRAS服用後に嘔吐した場合には、追加で服用しないこと。次回の服用は、翌日に処方どおり服用すること。

<u>固形物の嚥下が困難な患者への投与</u>

錠剤は非炭酸の室温水120 mL（4オンス）に粉砕せずに分散させる。他の液体は使用しないこと。錠剤が細かく分散するまでかき混ぜ（錠剤は完全には溶けない）、直ちに又は2時間以内に服用する。分散液の外観は、淡黄色から明るい黄色まで様々である。錠剤の分散液を飲み込む。錠剤の破片を噛まないこと。さらに120 mL（4オンス）の水で容器をすすぎ、服用する。混合液を直ちに服用しない場合は、錠剤が分散するよう混合液を再度かき混ぜること。

2.3 副作用発現時の用量調節

LUMAKRASの減量レベルを表 1に示す。副作用発現時の用量調節基準を表 2に示す。

副作用が発現した場合、最大2回の減量が許容される。患者が最低用量である240 mg 1日1回投与に忍容性を示すことができない場合は、LUMAKRASの投与を中止すること。

表 1　副作用発現時に推奨されるLUMAKRASの減量レベル

減量レベル	投与量
1回目の減量	480 mg（4錠）を1日1回
2回目の減量	240 mg（2錠）を1日1回

表 2　副作用発現時に推奨されるLUMAKRASの用量調節基準

副作用	重症度[a]	用量調節
肝毒性	症状を伴うグレード2のAST又はALT又は グレード3～4のAST又はALT	・ グレード1以下又はベースラインに回復するまで、LUMAKRASを休薬する。 ・ 次に低い用量レベルでLUMAKRASを再開する。
	AST又はALT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（他に要因がない場合）	・ LUMAKRASの投与を中止する。
間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎	全グレード	・ ILD／肺臓炎が疑われる場合は、LUMAKRASを休薬する。 ・ ILD／肺臓炎が確認された場合は、LUMAKRASの投与を中止する。
適切な支持療法（制吐療法を含む）にもかかわらず悪心又は嘔吐が発現した場合	グレード3又は4	・ グレード1以下又はベースラインに回復するまで、LUMAKRASを休薬する。 ・ 次に低い用量レベルでLUMAKRASを再開する。
適切な支持療法（止瀉療法を含む）にもかかわらず下痢が発現した場合	グレード3又は4	・ グレード1以下又はベースラインに回復するまで、LUMAKRASを休薬する。 ・ 次に低い用量レベルでLUMAKRASを再開する。
その他の副作用	グレード3又は4	・ グレード1以下又はベースラインに回復するまで、LUMAKRASを休薬する。 ・ 次に低い用量レベルでLUMAKRASを再開する。

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

[a] グレードはNational Cancer Instituteの有害事象共通用語規準（NCI CTCAE） Ver.5.0に基づく。

2.4　LUMAKRASと胃酸分泌抑制剤の併用投与

プロトンポンプ阻害薬（PPI）及びH_2受容体拮抗薬とLUMAKRASとの併用は避けること。胃酸分泌抑制剤による治療が避けられない場合は、制酸剤を使用し、その投与4時間前から投与10時間後まではLUMAKRASを服用しない。

3. 剤形・含量

120 mg錠：片面に「AMG」、もう一方の面に「120」と刻印されている黄色、長円形、即放性のフィルムコーティング錠

4. 禁忌

なし。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 肝毒性

LUMAKRASの投与により肝毒性が発現し、薬物性肝障害及び肝炎に至る可能性がある。CodeBreaK 100試験でLUMAKRASを投与された患者357例のうち、肝毒性は1.7%（全グレード）及び1.4%（グレード3）に発現した。LUMAKRASを投与された患者のうち合計18%にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が認められ、6%がグレード3、0.6%がグレード4であった。ALT/AST増加の初回発現までの期間の中央値（範囲）は9週間（0.3～42週間）であった。休薬又は減量に至ったALT/AST増加が7%の患者に発現した。ALT/AST増加により2.0%の患者でLUMAKRASの投与が中止された。休薬又は減量に加えて、5%の患者が肝毒性の治療として副腎皮質ステロイドを投与された。

LUMAKRASの投与開始前に肝機能検査（ALT、AST及び総ビリルビン）を実施し、投与開始後3カ月間は3週間ごと、その後は月1回又は臨床的に必要と判断された場合にモニタリングし、トランスアミナーゼ及び／又はビリルビンの上昇が認められた患者ではより頻回に検査すること。副作用の重症度に基づき、LUMAKRASの休薬、減量又は投与を中止すること。

5.2 間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

LUMAKRASの投与によりILD／肺臓炎が発現し、死に至る可能性がある。CodeBreaK 100試験でLUMAKRASを投与された患者357例のうち、ILD／肺臓炎は0.8%の患者に発現し、いずれも発現時のグレードは3又は4であり、1例は死亡に至った。ILD／肺臓炎の初回発現までの期間の中央値（範囲）は2週間（2～18週間）であった。0.6%の患者がILD／肺臓炎のためにLUMAKRASを中止した。ILD／肺臓炎を示唆する肺の症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）が新たに発現していないか、又は悪化していないかについて患者をモニタリングすること。ILD／肺臓炎が疑われる場合は、直ちにLUMAKRASの投与を中断し、ILD／肺臓炎の原因となり得る他の要因が特定されない場合は、LUMAKRASの投与を中止すること。

6. 副作用

以下の重大な副作用について、本添付文書の他の項で詳細を述べる。

- 肝毒性
- 間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

6.1 臨床試験での経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率は、他剤の臨床試験で認められた副作用発現率と直接比較することはできない。また、実際の診療で認められる副作用発現率を反映しているとは限らない。

「警告及び使用上の注意」に記載した併合安全性解析対象集団は、CodeBreaK 100試験に組み入れられたKRAS G12C変異を有するNSCLC及びそれ以外の固形癌患者357例にLUMAKRAS 960 mgを単剤として1日1回経口投与したときの曝露を反映しており、28%が6カ月以上、3%が1年超の曝露を受けた。

非小細胞肺癌

LUMAKRASの安全性を、CodeBreaK 100試験におけるKRAS G12C変異を有する局所進行又は転移性NSCLC患者の部分集団を対象として評価した。患者は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまでLUMAKRAS 960 mgを1日1回経口投与した（n＝204）。LUMAKRASを投与された患者の投与期間は、39%が6カ月以上、3%が1年以上であった。

LUMAKRASを投与された患者の年齢の中央値は66歳（範囲：37～86歳）であった。女性が55%、白人が80%、アジア人が15%、黒人が3%であった。

重篤な副作用はLUMAKRASを投与された患者の50%に認められた。患者の2%以上に認められた重篤な副作用は、肺炎（8%）、肝毒性（3.4%）及び下痢（2%）であった。LUMAKRASを投与した患者の3.4%に致死的な副作用が発現し、内訳は呼吸不全（0.8%）、肺臓炎（0.4%）、心停止（0.4%）、心不全（0.4%）、胃潰瘍（0.4%）及び肺炎（0.4%）であった。

9%の患者が副作用によりLUMAKRASを永続的に中止した。2%以上の患者で投与中止に至った副作用は肝毒性（4.9%）等であった。

34%の患者が副作用によりLUMAKRASの投与を中断した。2%以上の患者で投与中断に至った副作用は、肝毒性（11%）、下痢（8%）、筋骨格痛（3.9%）、悪心（2.9%）及び肺炎（2.5%）であった。

5%の患者が副作用によりLUMAKRASの投与量を減量した。2%以上の患者で投与量の減量に至った副作用は、ALT増加（2.9%）及びAST増加（2.5%）であった。

主な副作用（20%以上）は下痢、筋骨格痛、悪心、疲労、肝毒性及び咳嗽であった。主な臨床検査値異常（25%以上）は、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、カルシウム減少、アルカリホスファターゼ増加、尿蛋白増加及びナトリウム減少であった。

表 3に、CodeBreaK 100試験で認められた主な副作用を要約する。

表 3　CodeBreaK 100試験でLUMAKRASの投与を受けた
KRAS G12C変異陽性NSCLC患者に認められた副作用（≧10%）*

副作用	LUMAKRAS群 N = 204	
	全グレード (%)	グレード 3〜4 (%)
胃腸障害		
下痢	42	5
悪心	26	1
嘔吐	17	1.5
便秘	16	0.5
腹痛[a]	15	1.0
肝胆道系障害		
肝毒性[b]	25	12
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽[c]	20	1.5
呼吸困難[d]	16	2.9
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛[e]	35	8
関節痛	12	1.0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労[f]	26	2.0
浮腫[g]	15	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	13	1.0
感染症および寄生虫症		
肺炎[h]	12	7
皮膚および皮下組織障害		
発疹[i]	12	0

*グレードはNCI-CTCAE version 5.0に準じる。

[a]腹痛には、腹痛、上腹部痛、下腹部痛が含まれる。

[b]肝毒性にはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、薬物性肝障害、肝炎、肝毒性、肝機能検査値上昇、トランスアミナーゼ上昇が含まれる。

[c]咳嗽には咳嗽、湿性咳嗽、上気道咳症候群が含まれる。

[d]呼吸困難には呼吸困難及び労作性呼吸困難が含まれる。

[e]筋骨格痛には、背部痛、骨痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋肉痛、頚部痛、非心臓性胸痛、四肢痛が含まれる。

[f]疲労には疲労及び無力症が含まれる。

[g]浮腫には全身性浮腫、限局性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、眼窩周囲浮腫、精巣浮腫が含まれる。

[h]肺炎には、肺炎、誤嚥性肺炎、細菌性肺炎、ブドウ球菌性肺炎が含まれる。

[i]発疹には、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、発疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹が含まれる。

表 4に、CodeBreaK 100試験で認められた特定の臨床検査値異常を要約する。

表 4　CodeBreaK 100試験でLUMAKRASの投与を受けたKRAS G12C変異陽性NSCLC患者に認められた特定のベースラインから悪化した臨床検査値異常（≧20%）

臨床検査値異常	LUMAKRAS群 N = 204*	
	グレード1～4 (%)	グレード3～4 (%)
生化学検査		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39	9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38	11
カルシウム減少	35	0
アルカリホスファターゼ増加	33	2.5
尿蛋白増加	29	3.9
ナトリウム減少	28	1.0
アルブミン減少	22	0.5
血液学的検査		
リンパ球減少	48	2
ヘモグロビン減少	43	0.5
活性化部分トロンボプラスチン時間増加	23	1.5

*N = 対象となる検査項目について、試験中に1回以上の検査を実施した患者の数。

7.　薬物相互作用

7.1　LUMAKRASに対する他の薬剤の影響

胃酸分泌抑制剤

LUMAKRASと胃酸分泌抑制剤との併用投与により、ソトラシブ濃度が低下し、ソトラシブの有効性が低下するおそれがある。プロトンポンプ阻害薬（PPI）、H_2受容体拮抗薬及び制酸剤との併用は避けること。胃酸分泌抑制剤との併用が避けられない場合は、制酸剤投与の4時間前又は10時間後にLUMAKRASを投与すること。

強力なCYP3A4誘導剤

LUMAKRASと強力なCYP3A4誘導剤との併用投与により、ソトラシブ濃度が低下し、ソトラシブの有効性が低下するおそれがある。強力なCYP3A4誘導剤との併用は避けること。

7.2　LUMAKRASの他の薬剤への影響

CYP3A4の基質となる薬剤

CYP3A4の基質となる薬剤とLUMAKRASとの併用投与により、血漿中濃度が低下し、これらの薬剤の有効性が低下するおそれがある。わずかな濃度変化で治療効果が得られない可能性があるCYP3A4感受性基質との併用は避けること。併用を避けられない場合は、添付文書に従ってCYP3A4感受性基質の用量を増量する。

P-糖タンパク（P-gp）の基質となる薬剤

P-gpの基質であるジゴキシンとLUMAKRASとの併用投与により、血漿中ジゴキシン濃度が上昇し、ジゴキシンの副作用が増加する可能性がある。わずかな濃度変化でも重篤な毒性を示す可能性のあるP-gp基質との併用は避けること。併用を避けられない場合は、添付文書に従ってP-gp基質となる薬剤の用量を減量する。

8. 特殊な集団への投与

8.1 妊婦への投与

リスクの概要

妊婦へのLUMAKRASの使用に関するデータは得られていない。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、臨床用量である960 mgをヒトに投与したときの曝露量の4.6倍までの曝露量で、ソトラシブの経口投与による発生への有害な影響又は胚死亡は認められなかった*［データを参照］*。

米国の一般集団では、臨床的に認識されている妊娠における主要な先天性欠損及び自然流産の背景リスクは、それぞれ2～4%及び15～20%と推定されている。

データ

動物データ

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、器官形成期の妊娠ラットにソトラシブを540 mg/kgの用量（ヒトに臨床用量960 mgを投与したときの濃度-時間曲線下面積（AUC）に基づく曝露量の約4.6倍）で1日1回経口投与したところ、母体毒性が認められた。540 mg/kgまでの用量では、胚・胎児発生への有害な影響は認められず、胚・胎児の生存への影響も認められなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、器官形成期にソトラシブを1日1回経口投与したところ、100 mg/kg（ヒトに臨床用量960 mgを投与したときのAUCに基づく曝露量の約2.6倍）の用量で胎児体重の減少及び胎児の中手骨化数の減少が認められ、これらの所見は投与期間中の体重増加量及び摂餌量の減少等の母体毒性と関連していた。100 mg/kgまでの用量では、胚・胎児発生への有害な影響は認められず、胚・胎児の生存への影響も認められなかった。

8.2 授乳婦への投与

リスクの概要

ソトラシブ又はその代謝物のヒト母乳中への移行、母乳栄養児に対する影響又は乳汁産生に対する影響に関するデータは得られていない。授乳中の乳児に重篤な副作用を引き起こすおそれがあることから、LUMAKRAS投与期間中及び最終投与後1週間は授乳を中止するよう指導すること。

8.4 小児等への投与

小児患者におけるLUMAKRASの安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

CodeBreaK 100試験では、腫瘍の種類を問わずLUMAKRAS 960 mgの1日1回経口投与を受けた357例のうち、46%が65歳以上、10%が75歳以上であった。全体として、高齢患者と若年患者の間で安全性及び有効性に差は認められなかった。

1. 同種同効品一覧表

申請する薬剤及び同種同効品を表 1に示す。なお、同種同効品は、肺癌診療ガイドライン 2020年版等を踏まえて選択した。

表 1 申請する薬剤及び同種同効品一覧表

販売名	ルマケラス錠120mg	タキソテール点滴静注用80mg、同20mg	アリムタ注射用100mg、同500mg	オプジーボ点滴静注20mg、同100mg、同120mg、同240mg	サイラムザ点滴静注液100mg、同500mg	キイトルーダ点滴静注100mg	テセントリク点滴静注1200mg
一般名	ソトラシブ	ドセタキセル水和物	ペメトレキセドナトリウム水和物	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	アムジェン株式会社	サノフィ株式会社	日本イーライリリー株式会社	小野薬品工業株式会社	日本イーライリリー株式会社	MSD株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌 卵巣癌 食道癌 子宮体癌 前立腺癌	悪性胸膜中皮腫 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 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 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	治癒切除不能な進行・再発の胃癌 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌	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 がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 進展型小細胞肺癌 切除不能な肝細胞癌

						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 PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌	
添付文書改訂日	ー	2021年9月改訂（第3版）	2019年6月改訂（第11版）	2021年9月改訂（第9版）	2020年11月改訂（第1版）	2021年8月改訂（第6版）	2020年12月改訂（第2版）

**2021年９月改訂（第３版）
*2021年６月改訂（第２版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87424

貯　　法：室温保存
有効期間：主剤24ヵ月、添付溶解液36ヵ月

タキソイド系抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 注射用ドセタキセル

毒薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

タキソテール®点滴静注用80mg
タキソテール®点滴静注用20mg

TAXOTERE® for I.V. Infusion

	タキソテール点滴静注用80mg	タキソテール点滴静注用20mg
承認番号	22100AMX01369	22100AMX01407
販売開始	1997年６月	1997年６月

D0160727

TAXOTERE®
SANOFI

1. 警告

本剤の用量規制因子（Dose Limiting Factor, DLF）は好中球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制（主に好中球減少）、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められている。したがって、本剤を含むがん化学療法は、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実施すること。また、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

・重篤な骨髄抑制のある患者
・感染症を合併している患者
・発熱を有し感染症の疑われる患者

治療の開始に先立ち、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。

[2.1-2.3、7.2、8.1、9.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者［重症感染症等を併発し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.2 感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.3 発熱を有し感染症の疑われる患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.4 本剤又はポリソルベート80含有製剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［本剤はポリソルベート80を含有する。］
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		タキソテール点滴静注用80mg	タキソテール点滴静注用20mg
タキソテール点滴静注用バイアル[注1]	成分	１バイアル中の分量２mL	１バイアル中の分量0.5mL
	有効成分	日局ドセタキセル水和物85.35mg（ドセタキセルとして80mg）	日局ドセタキセル水和物21.34mg（ドセタキセルとして20mg）
	添加剤	ポリソルベート80適量	ポリソルベート80適量
添付溶解液（13%エタノール溶液）[注1]	成分	１バイアル中の分量６mL	１バイアル中の分量1.5mL
	日局エタノール	764.4mg	191.1mg

注1）本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名		タキソテール点滴静注用80mg	タキソテール点滴静注用20mg
タキソテール点滴静注用バイアル[注2]	性状	黄色～だいだい黄色澄明の粘稠性のある液	
	pH[注3]	3.0～4.0	
	浸透圧比[注4]	約１（生理食塩液に対する比）	
添付溶解液（13%エタノール溶液）[注2]	性状	無色澄明の液	

注2）本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。
注3）本品の10w/w%水溶液について測定したとき
注4）添付溶解液で溶解後、生理食塩液250又は500mLに混和したとき

4. 効能又は効果

○乳癌
○非小細胞肺癌
○胃癌
○頭頸部癌
○卵巣癌
○食道癌
○子宮体癌
○前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈子宮体癌〉
5.1 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されていない。
〈前立腺癌〉
**5.2 遠隔転移を有する又は去勢抵抗性の患者に投与すること。

6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌	通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして60mg/m^2（体表面積）を１時間以上かけて３～４週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、１回最高用量は75mg/m^{2}とする。
卵巣癌	通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして70mg/m^2（体表面積）を１時間以上かけて３～４週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、１回最高用量は75mg/m^{2}とする。
食道癌 子宮体癌	通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして70mg/m^2（体表面積）を１時間以上かけて３～４週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
前立腺癌	通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして75mg/m^2（体表面積）を１時間以上かけて３週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm^{3}未満であれば、投与を延期すること。

7.2 本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。[1.、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な骨髄抑制が高頻度に起こるので、下記の点に留意すること。[1.、7.2、9.1.1、11.1.1、11.1.15 参照]

・投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

・特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、発熱等の有無を確認すること。

・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。

8.2 脳転移病巣に対する効果は確立されていないので、脳転移病巣に対しては他の治療法を考慮すること。

8.3 本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので、特に本剤の初回及び第2回目の投与時は、観察を十分に行うこと。過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数等）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等）が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。[11.1.2、15.1.1 参照]

8.4 心・循環器系に対する観察を十分に行うこと。ときに心不全、血圧低下、不整脈、動悸等があらわれることがある。[11.1.6参照]

8.5 重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]

8.6 重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行うこと。[9.2、11.1.4 参照]

8.7 播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。[11.1.7 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 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。[1.、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症のある患者

症状を増悪させるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.3 浮腫のある患者

浮腫を増悪させるおそれがある。[11.1.13、15.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害を増悪させるおそれがある。[8.6、11.1.4 参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[15.1.2、16.4 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 以下の点に留意すること。[9.5 参照]

・投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認すること。

・妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、本剤が妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明し、避妊を徹底するよう指導すること。

・本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。

9.4.2 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。動物実験（マウス、ラット、イヌ）において精巣毒性が認められている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胚・胎児致死作用、胎児及び出生児の発育・発達遅延、催奇形性を示唆する所見が認められている。[2.5、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

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

副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意すること。副作用があらわれた場合には、休薬、投与間隔の延長等の適切な処置を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。[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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
放射線照射[11.1.5 参照]	放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。	機序不明
	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ミダゾラム	副作用が強くあらわれることが考えられる。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる。

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 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（97.4%）、好中球減少（発熱性好中球減少を含む）（95.8%）、ヘモグロビン減少（53.8%）、血小板減少（14.3%）等があらわれる。[7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 ショック症状（0.1%）**・アナフィラキシー**（0.3%）
呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシーがあらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.3 黄疸、肝不全、肝機能障害（頻度不明）
黄疸、肝不全、AST・ALT・Al-Pの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがある。［8.5 参照］

11.1.4 急性腎障害（0.1%）
急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。［8.6、9.2 参照］

11.1.5 間質性肺炎（0.4%）、**肺線維症**（頻度不明）
放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状（放射線肺臓炎）があらわれることがある。［9.1.2、10.2、15.1.4 参照］

11.1.6 心不全（0.2%）
［8.4 参照］

11.1.7 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.1%）
［8.7 参照］

11.1.8 腸管穿孔（0.1%）、**胃腸出血**（0.6%）、**虚血性大腸炎**（頻度不明）、**大腸炎**（0.1%）
腹痛、吐血、下血、下痢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。

11.1.9 イレウス（頻度不明）

11.1.10 急性呼吸促迫症候群（頻度不明）
呼吸障害等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.11 急性膵炎（頻度不明）
血清アミラーゼ値等に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。

11.1.12 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、**中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrosis：TEN）**（頻度不明）、**多形紅斑**（頻度不明）
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（TEN）、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹があらわれることがある。

11.1.13 心タンポナーデ（頻度不明）、**肺水腫**（頻度不明）、**浮腫・体液貯留**（0.7%[注)]）
心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。［9.1.3、15.1.1 参照］

11.1.14 心筋梗塞（頻度不明）、**静脈血栓塞栓症**（頻度不明）

11.1.15 感染症（2.3%[注)]）
敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。日本人を対象とした臨床試験において、前立腺癌患者（70mg/m^2）では他癌腫の患者（70mg/m^2）よりも感染症等の発現割合が高かった。［8.1 参照］

11.1.16 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）
低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.17 重篤な口内炎等の粘膜炎（頻度不明）

11.1.18 血管炎（頻度不明）

11.1.19 末梢神経障害（頻度不明）

11.1.20 四肢の脱力感等の末梢性運動障害（頻度不明）

11.1.21 Radiation Recall現象（頻度不明）

注）Grade 3以上の副作用から頻度を算出した。

11.2 その他の副作用

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐、下痢、口内炎、便潜血	腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥	胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり
過敏症		アレルギー、発赤	そう痒感、潮紅	
皮膚	脱毛	皮疹	色素沈着、爪疾患（爪剥離、変形、変色、爪下出血、爪下血腫、爪下膿瘍等）	皮膚剥離、手足症候群、皮膚エリテマトーデス、強皮症様変化
精神・神経系		しびれ感	頭痛、意識喪失、見当識障害、めまい、昏迷、難聴、耳鳴、味覚異常、不眠	傾眠
眼			羞明、視力異常、流涙、結膜炎	視覚障害（閃光、光のちらつき、暗点）、涙道閉塞、黄斑浮腫
神経・筋症状			筋肉痛、関節痛、筋力低下・脱力感、背部痛、痙攣	筋炎
肝臓		AST・ALT・γ-GTP・Al-P・LDH上昇	総ビリルビン上昇	
腎臓		蛋白尿、K・Na・Cl・Caの異常、BUN上昇	クレアチニン上昇、尿糖、血尿、乏尿、頻尿	
循環器			血圧低下、血圧上昇、不整脈、動悸、頻脈	
呼吸器			呼吸困難、咽頭炎、咳嗽	血痰
その他	全身倦怠感	発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン・A/G比・CK異常	静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり	脱水

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌及び前立腺癌を対象とした国内前・後期第2相臨床試験で認められた副作用に基づき算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解液に溶解後は速やかに輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。

14.1.2 他剤との混注を行わないこと。

14.1.3 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

14.1.4 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、表に示すように過量充填されているので、必ず下記「14.2.1 調製法①」に従い注射液の調製を行うこと。ただし、添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者に投与する場合は、「14.2.2 調製法②」の方法によること。

バイアル	実充填量	
	80mg製剤	20mg製剤
本剤（ドセタキセルとして）	2.36mL（94.4mg）	0.61mL（24.4mg）
添付溶解液（日局エタノール）	7.33mL（933.8mg）	1.98mL（252.3mg）

14.2 調製法

詳しい調製法については、巻末の調製方法をご参照ください。

14.2.1 調製法①

(1) 本剤のバイアルに、添付溶解液全量（80mgバイアル；約7mL、20mgバイアル；約1.8mL）を加えて澄明で均一になる

までゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約45秒間）。溶液が均一であることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。この溶液（プレミックス液）は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

(2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

14.2.2 調製法②

(1) 本剤の80mgバイアルには7mL、20mgバイアルには1.8mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液を加え、液が澄明で均一になるまで激しく振り混ぜる。
ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約10分間）し、溶液が均一であることを確認する。均一でない場合は均一になるまで混和を繰り返す。この溶液（プレミックス液）は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

(2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国における前投与

本剤の1回最大投与量を100mg/m^{2}としている欧米においては[注)]、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン（16mg/日、8mg1日2回）等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症（アナフィラキシーショック）による死亡例が報告されている。また、浮腫に関しては以下のような報告がある。[8.3、9.1.3、11.1.13 参照]

・本剤100mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量（中央値）として818.9mg/m^{2}以上、受けない患者では489.7mg/m^{2}以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。
・本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は下肢から発現し、3kg以上の体重増加を伴う全身性のものになる場合があるが、急性の乏尿や低血圧は伴わない。まれに脱水症及び肺水腫が報告されている。

15.1.2 外国での肝機能異常患者への投与

外国において、本剤100mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静脈内投与[注)]したところ、血中アルカリホスファターゼ高値（正常域上限の2.5倍以上）を伴うトランスアミナーゼ高値（正常域上限の1.5倍以上）患者、又は血中ビリルビン高値（正常域上限以上）患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の増強・増悪が認められている。報告された副作用は、Grade 4の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等であり、治療関連死の危険性が増加すると警告されている。[9.3 参照]

＊15.1.3 本剤を単独投与した患者あるいは本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.1.4 国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m^{2}の週1回投与法[注)]（1日1回35mg/m^2、1、8、15日目投与、4週毎に繰り返し）による第2相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められた。[11.1.5 参照]

15.1.5 乳癌の術後補助化学療法に関する海外臨床試験において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者で観察期間終了時点においても脱毛が継続していた症例が報告されている（3.9%（29/744）、観察期間中央値：96ヵ月）[1)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

変異原性試験のうち、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞（CHO-K1）を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

注）本剤の承認された1回用量は60、70及び75mg/m^2（体表面積）である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国内の各種固形癌患者24例にドセタキセル10～90mg/m^{2}を60分以上かけて単回点滴静脈内投与[注2)]したとき、血漿中濃度は点滴終了後漸減した。最高血漿中濃度（C_{max}）及び$AUC_{0-\infty}$は投与量依存的に増加した[2)]。

NONMEM解析によるpopulation pharmacokinetic parameterを用い、60mg/m^2、60分点滴静脈内投与時[注2)]をシミュレーションして求めた薬物動態パラメータは以下のようであった。α1-酸性糖蛋白（AAG）と肝機能障害がドセタキセルのクリアランス（CL）の主要な変動因子と考えられ、AST又はALTが60IU/L以上の患者ではクリアランスが21%減少した。

対象	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg·hr/mL）	$t_{1/2\alpha}$（min）	$t_{1/2\beta}$（min）	$t_{1/2\gamma}$（hr）	CL（L/hr/m^2）
母集団	2.0	2.9	6.3	46.4	18.8	20.4
肝機能障害時[注1)]	2.3	3.7	7.1	47.8	20.2	16.2

注1）AST又はALTが60IU/L以上

16.1.2 反復投与

国内の各種固形癌患者6例にドセタキセル20、50及び70mg/m^{2}を3又は4週間隔で2コースから最大4コースまで反復点滴静脈内投与[注2)]したとき、初回投与時と最終回投与時の血漿中濃度の推移に差はみられず、反復投与による体内動態の変化は認められなかった。

16.3 分布

16.3.1 組織移行

担癌マウスにドセタキセルを単回静脈内投与したとき、肝等の広範な臓器・組織に速やかな分布が認められた。腫瘍組織における消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は20hr以上で他の臓器・組織に比べ長かった[3)]。

16.3.2 血漿蛋白結合率

100mg/m^{2}を60分間単回点滴静脈内投与[注2)]した外国人の各種固形癌患者3例において、ドセタキセルの血漿蛋白結合率を検討したところ、点滴終了8時間までの測定において90%以上であった[4)]。

16.4 代謝

ドセタキセルは肝のモノオキシゲナーゼにより酸化を受けて代謝され、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験により、この代謝にはCYP3A4が関与しているものと考えられた。なお、主要代謝物の抗腫瘍効果はほとんど認められなかった[3, 5, 6)]。[9.3、10. 参照]

16.5 排泄

国内の各種固形癌患者19例にドセタキセル10～90mg/m^{2}を60～160分間かけて単回点滴静脈内投与[注2)]したときの尿中排泄率を検討した結果、未変化体の48時間までの尿中排泄率はいずれも5%以下であった。

^{14}C-ドセタキセル100mg/m^{2}を60分間単回点滴静脈内投与[注2)]した外国人の各種固形癌患者での薬物動態を検討した。投与後168時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ6.0%（n=3）及び74.1%（n=2）で、主排泄経路は糞中排泄であった。

注2）本剤の承認された1回用量は60、70及び75mg/m^2（体表面積）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈乳癌〉

17.1.1 国内後期第2相臨床試験

乳癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例139例）は、48.2%（67/139例）であった。主な副作用は、137例中、脱毛89.1%（122例）、食欲不振67.9%（93例）、悪心・嘔吐60.6%（83例）、発熱44.5%（61例）、下痢25.5%（35例）、口内炎16.1%（22例）及び浮腫15.3%（21例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.5%（135/137例）、好中球数減少95.6%（130/136例）及びヘモグロビン減少61.3%（84/137例）であった[7,8]。［17.1.10 参照］

〈非小細胞肺癌〉

17.1.2 国内後期第2相臨床試験

非小細胞肺癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例150例）は、21.3%（32/150例）であった。主な副作用は、149例中、脱毛81.9%（122例）、食欲不振56.4%（84例）、全身倦怠感43.0%（64例）、発熱42.3%（63例）、悪心・嘔吐34.9%（52例）、下痢15.4%（23例）及び皮疹・発赤15.4%（23例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.3%（142/149例）、好中球数減少96.6%（144/149例）、赤血球数異常67.8%（101/149例）、ヘモグロビン減少54.4%（81/149例）、LDH異常20.8%（31/149例）、アルブミン異常20.1%（29/144例）、総蛋白異常19.5%（29/149例）、ALT上昇15.4%（23/149例）、AST上昇12.1%（18/149例）及びγ-GTP異常10.1%（15/149例）であった[9,10]。［17.1.10 参照］

〈胃癌〉

17.1.3 国内後期第2相臨床試験

胃癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を3～4週間間隔で、4コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例129例）は、17.1%（22/129例）であった。主な副作用は、124例中、脱毛74.2%（92例）、発熱54.0%（67例）、悪心・嘔吐50.8%（63例）、食欲不振49.2%（61例）及び全身倦怠感48.4%（60例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4%（122/124例）、好中球数減少95.2%（118/124例）、ヘモグロビン減少32.3%（40/124例）及び赤血球数異常31.5%（39/124例）であった[11]。［17.1.10 参照］

〈頭頸部癌〉

17.1.4 国内後期第2相臨床試験

頭頸部癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例63例）は、20.6%（13/63例）であった。主な副作用は、62例中、脱毛80.6%（50例）、全身倦怠感66.1%（41例）、食欲不振62.9%（39例）、発熱59.7%（37例）及び悪心・嘔吐43.5%（27例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.2%（59/62例）、好中球数減少90.3%（56/62例）、赤血球数54.8%（34/62例）、ヘモグロビン減少40.3%（25/62例）、LDH40.0%（24/60例）、アルブミン36.1%（22/61例）、総蛋白33.3%（20/60例）、ALT上昇32.3%（20/62例）及びAST上昇30.6%（19/62例）であった[12]。［17.1.10 参照］

〈卵巣癌〉

17.1.5 国内後期第2相臨床試験

卵巣癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m^{2}の用量を3週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例63例）は、23.8%（15/63例）であった。主な副作用は、62例中、脱毛67.7%（42例）、食欲不振51.6%（32例）、全身倦怠感50.0%（31例）、悪心・嘔吐48.4%（30例）及び発熱46.8%（29例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4%（61/62例）、好中球数減少98.4%（61/62例）、ヘモグロビン減少69.4%（43/62例）及び赤血球数66.1%（41/62例）であった[13]。［17.1.10 参照］

〈食道癌〉

17.1.6 国内後期第2相臨床試験

食道癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m^{2}の用量を3週間間隔で2コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例49例）は、20.4%（10/49例）であった。主な副作用は、49例中、疲労89.8%（44例）、食欲不振73.5%（36例）、下痢40.8%（20例）及び悪心36.7%（18例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少及び好中球数減少が49例中全例で認められ、血小板減少28.6%（14/49例）及び発熱性好中球減少症18.4%（9例）であった[14]。［17.1.10 参照］

〈子宮体癌〉

17.1.7 国内後期第2相臨床試験

子宮体癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m^{2}の用量を原則として3週間間隔で最大6コース単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例32例）は、31.3%（10/32例）であった。主な副作用は、33例中、脱毛93.9%（31例）、悪心72.7%（24例）、疲労69.7%（23例）、食欲不振69.7%（23例）及び下痢60.6%（20例）であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少97.0%（32例）、ヘモグロビン減少72.7%（24例）、リンパ球減少症78.9%（26例）及び発熱性好中球減少症18.2%（6例）であった[15]。［17.1.10 参照］

〈前立腺癌〉

17.1.8 国内後期第2相臨床試験

ホルモン不応性転移性前立腺癌患者（対象の組織型は腺癌のみ）を対象としたプレドニゾロンとの併用下の非盲検法による後期第2相臨床試験で本剤70mg/m^2[注1)]が静脈内投与（3週毎に1回、最大10サイクル）され、奏効率（有効性解析対象例43例）は44.2%（19/43例）であった。主な副作用は、43例中、脱毛88.4%（38例）、食欲不振65.1%（28例）及び疲労53.5%（23例）で、Grade 3以上では好中球減少を伴わない感染14.0%（6例）があった。主な臨床検査値異常は、白血球減少症97.7%（42例）、好中球減少症95.3%（41例）、リンパ球減少症79.1%（34例）及びCRP増加48.8%（21例）で、Grade 3以上では発熱性好中球減少症16.3%（7例）があった[16]。［17.1.10 参照］

17.1.9 海外第3相臨床試験

ホルモン不応性転移性前立腺癌（対象の組織型は腺癌のみ）患者を対象にプレドニゾン又はプレドニゾロンとの併用下にミトキサントロンを対照薬とした非盲検法による第3相臨床試験で、本剤75mg/m^{2}投与群（75mg/m^{2}を3週間隔で静脈内投与し、最大10サイクル）、30mg/m^{2}投与群[注1)]（30mg/m^{2}を5週連続隔週で静脈内投与後1週休薬し、最大5サイクル）の有効性及び安全性が比較検討された。本剤75mg/m^{2}投与群（有効性解析対象例335例）は、対照群（ミトキサントロン投与群、有効性解析対象例337例）に比べ全生存期間の延長を示した[17]。

注1）前立腺癌で承認された本剤の1回用量は75mg/m^2（体表面積）である。

海外第3相試験（TAX327試験）における全生存期間に関する成績

	ドセタキセル投与群（n=335）	ミトキサントロン投与群（n=337）
生存期間中央値（月）［95%信頼区間］	18.9［17.0–21.2］	16.5［14.4–18.6］
ハザード比［95%信頼区間］	0.76［0.62–0.94］	
P値[注2)]	P=0.009	

注2）ベースラインの疼痛及びKarnofsky Performance Statusで調整した層別ログランク検定

本剤75mg/m^{2}を投与した安全性評価対象例332例中、治療関連死の疑われた症例は1例（0.3%）であった。主な副作用は、

脱毛216例(65.1%)、全身倦怠感142例(42.8%)、悪心118例(35.5%)等であった。Grade 3 以上の発現率では全身倦怠感13例(3.9%)が最も高かった。また、臨床検査値異常については、検査を実施した328例中、主なものはヘモグロビン減少218例(66.5%)、Al-P上昇204例（62.2%)、好中球減少134例（40.9%)、白血球減少132例（40.2%）等であった。Grade 3 以上の主なものは、好中球減少105例（32.0%)、白血球減少79例（24.1%)、Al-P上昇38例（11.6%）等であった。

〈効能共通〉

17. 1. 10 国内前・後期第 2 相臨床試験

国内前・後期第 2 相臨床試験において、次のような臨床検査値異常が認められた。70mg/m^{2}の用量では、60mg/m^{2}投与時に比べ骨髄抑制がさらに強くあらわれ、好中球減少、ヘモグロビン減少等の発現率が高かった。[17. 1. 1-17. 1. 8 参照]

主たる臨床検査値異常発現率

検査項目		60mg/m^2	70mg/m^{2}注3)	70mg/m^2（前立腺癌）
白血球減少	全体	97.2%（733/754）	97.9%（188/192）	97.7%（42/43）
	2,000/mm^{3}未満	65.3%（492/754）	81.8%（157/192）	81.4%（35/43）
	1,000/mm^{3}未満	14.7%（111/754）	27.1%（52/192）	20.9%（9/43）
好中球減少	全体	95.2%（711/747）	98.4%（187/190）	95.3%（41/43）
	1,000/mm^{3}未満	84.6%（632/747）	90.0%（171/190）	93.0%（40/43）
	500/mm^{3}未満	60.6%（453/747）	73.7%（140/190）	74.4%（32/43）
ヘモグロビン減少	全体	50.9%（384/754）	78.1%（150/192）	76.7%（33/43）
	8.0g/dL未満	7.7%（58/754）	16.7%（32/192）	9.3%（4/43）
血小板減少	全体	11.7%（88/753）	13.0%（25/192）	9.3%（4/43）
	50×10^3/μL未満	3.2%（24/753）	1.6%（3/192）	0.0%（0/43）
AST上昇	全体	20.1%（151/752）	31.8%（61/192）	39.5%（17/43）
	501U以上	0.4%（3/752）	0.0%（0/192）	0.0%（0/43）
ALT上昇	全体	20.2%（152/753）	26.6%（51/192）	46.5%（20/43）
	501U以上	0.3%（2/753）	0.0%（0/192）	0.0%（0/43）
BUN上昇	全体	4.1%（31/754）	10.4%（20/192）	－注4)
	61mg/dL以上	0.7%（5/754）	0.5%（1/192）	－注4)

注3）卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
注4）前立腺癌では規定検査項目としなかった

好中球数の推移（中央値）

用量	好中球のNadir注5)	Nadirまでの期間	Nadirから2,000/mm^{3}以上に回復するまでの期間
60mg/m^2	527.5/mm^3	9 日	8 日注7)
70mg/m^{2}注6)	412.0/mm^3	8 日	6 日注8)
70mg/m^2（前立腺癌）	594.0/mm^3	9 日	6 日注9)

注5）コース内最低値
注6）卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
注7）全1544コース中587コース（38.0%）でG-CSF製剤を使用
注8）全439コース中281コース（64.0%）でG-CSF製剤を使用
注9）全120コース中70コース（58.3%）でG-CSF製剤を使用

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ドセタキセルはチューブリンの重合を促進し、安定な微小管を形成するとともに、その脱重合を抑制する。また、細胞内においては形態的に異常な微小管束を形成する。以上の作用により細胞の有糸分裂を停止させる[18)]。

18. 2 抗腫瘍効果

*In vivo*において、ドセタキセルはマウスのMA16/C乳癌、MA13/C乳癌、MA44乳癌、Lewis肺癌に対して退縮を含む抗腫瘍作用を示した。また、ヒト乳癌株であるMC-8-JCK（充実腺管癌)、MC-2-JCK（充実腺管癌)、H-31（乳頭腺管癌)、及びヒト非小細胞肺癌株であるLu-99（大細胞癌)、Lu-61（中分化扁平上皮癌)、LC-11-JCK（乳頭型腺癌）に対し、腫瘍増殖抑制効果にとどまらず、腫瘍縮小効果を示した。この他にヒト胃癌細胞株（MKN-28、MKN-45、KKLS)、ヒト卵巣癌株(OVCAR-3)、ヒト食道癌株（H-190、H-204)、ヒト子宮体癌株（AN3CA)、ヒト前立腺癌株（DU145）等にも抗腫瘍効果が認められている。*In vitro*において、ドセタキセルはドキソルビシン耐性P388白血病細胞では部分交叉耐性を示したが、カンプトテシン耐性株及び白金製剤耐性株に対する交叉耐性は認められなかった[3, 19~27)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ドセタキセル水和物（Docetaxel Hydrate）

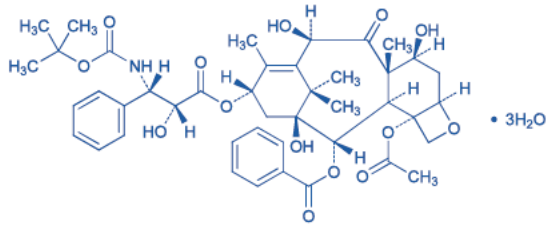
化　学　名：(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 7*S*, 8*S*, 10*R*, 13*S*)-4-Acetoxy-2-benzoyloxy-5, 20-epoxy-1, 7, 10-trihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl(2*R*, 3*S*)-3-(1, 1-dimethylethyl)oxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropanoate trihydrate

分　子　式：$C_{43}H_{53}NO_{14}\cdot 3H_2O$

分　子　量：861.93

性　　状：本品は白色の結晶性の粉末である。
本品は*N, N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（99.5）に溶けやすく、メタノール又はジクロロメタンにやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。
本品は光によって分解する。

化学構造式：



＊20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、包装開封後はバイアルを箱に入れて保存すること。

22. 包装

〈タキソテール点滴静注用80mg〉
2 mL× 1 バイアル（溶解液添付）

〈タキソテール点滴静注用20mg〉
0.5mL× 1 バイアル（溶解液添付）

23. 主要文献

1) 社内資料：乳癌の術後補助化学療法に関する海外第 3 相臨床試験
2) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994；21（12）：1997-2005
3) Bissery, M.C., et al.：Anti-Cancer Drugs. 1995；6（3）：339-368
4) de Valeriola, D., et al.：Proceedings of the American Association for Cancer Research. 1993；34：373
5) Shou, M., et al.：Pharmacogenetics. 1998；8：391-401
6) Sparreboom, A., et al.：Drug Metab. Dispos. 1996；24（6）：655-658
7) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994；21（15）：2625-2632

8) Adachi, I., et al.：British Journal of Cancer. 1996；73：210-216
9) 工藤翔二　他：癌と化学療法. 1994；21（15）：2617-2632
10) 大熨泰亮　他：癌と化学療法. 1995；22（1）：59-65
11) 社内資料：進行・再発胃癌に対する後期第 2 相臨床試験
12) 社内資料：進行・再発頭頸部癌に対する後期第 2 相臨床試験
13) 社内資料：卵巣癌に対する後期第 2 相臨床試験
14) Muro, K., et al.：Annals of Oncology. 2004；15：955-959
15) Katsumata, N., et al.：British Journal of Cancer. 2005；93：999-1004
16) Naito, S., et al.：Jpn. J. Clin. Oncol. 2008；38（5）：365-372
17) Tannock, I. F., et al.：New England Journal of Medicine. 2004；351（15）：1502-1512
18) Ringel, I., et al.：Journal of the National Cancer Institute. 1991；83（4）：288-291
19) Bissery, M.C., et al.：Cancer Research. 1991；51（18）：4845-4852
20) Bissery, M.C., et al.：Proceedings of the American Association for Cancer Research. 1994；35：327
21) Riou, J.F., et al.：Biochemical and Biophysical Research Communications. 1992；187（1）：164-170
22) Tanaka, M., et al.：European Journal of Cancer. 1996；32A（2）：226-230
23) Dykes, D.J., et al.：Investigational New Drugs. 1995；13：1-11
24) Kelland, L.R., et al.：Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 1992；30（6）：444-450
25) 赤藤修司　他：癌と化学療法. 2006；33（3）：337-343
26) 赤藤修司　他：癌と化学療法. 2005；32（10）：1437-1442
27) Kraus, L.A., et al.：Investigational New Drugs. 2003；21：259-268

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番 2 号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

タキソテール®点滴静注用80mg、20mg 調製方法

本剤は注射用ドセタキセルで、最高用量は食道癌・子宮体癌では70mg/m²、その他の癌腫では75mg/m²です。

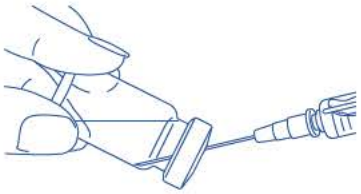
調製法①　添付溶解液を使用する場合

本剤の添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者には使用しないこと。投与前に必ず問診等を実施してアルコール過敏の有無を確認し、**アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、右記の方法（調製法②）で調製すること。**

1 タキソテール点滴静注用と添付溶解液（20mg製剤と80mg製剤）
タキソテール点滴静注用バイアル及び添付溶解液を用意する。

2 調製用のシリンジとニードル
添付溶解液を全量抜き取るには、80mg製剤には10mLシリンジと18G～22Gニードルが、20mg製剤には2.5mL～5mLシリンジと21G～23Gニードルが推奨される。

3 添付溶解液の抜き取り
添付溶解液は、必ず全量（80mgバイアル：約7mL、20mgバイアル：約1.8mL）を抜き取り、タキソテール点滴静注用バイアルに注入する。抜き取る時は、バイアルを倒立させ斜めにし、バイアルの肩に溜めた溶解液を抜き取るようにする。



4 プレミックス液（タキソテール点滴静注用と添付溶解液の混合液）の調製
添付溶解液を注入した後、直ちにタキソテール点滴静注用バイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約45秒間）。



5 プレミックス液の内容確認
タキソテール点滴静注用バイアルの混和が終わったら、溶液が澄明で均一に混和していることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。均一でない場合は、均一になるまで混和を繰り返す。
このプレミックス液は、1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

6 必要量の抜き取り
タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mgのときには、プレミックス液を7mL抜き取る。

7 点滴用ボトルへの注入
抜き取ったプレミックス液を250又は500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

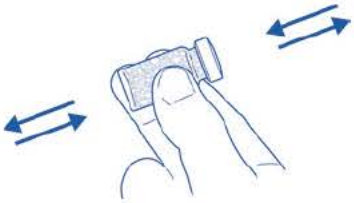
調製法②　添付溶解液を使用しない場合

アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、下記の方法により調製すること。

1 タキソテール点滴静注用（20mg製剤と80mg製剤）と調製用輸液
タキソテール点滴静注用バイアルと調製用の生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用意する。

2 生理食塩液又はブドウ糖液の注入
本剤は過量充填されているため、80mgバイアルには7mL、20mgバイアルには1.8mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用いて溶解する。

3 プレミックス液（タキソテール点滴静注用と調製用輸液の混合液）の調製
タキソテール点滴静注用バイアルに生理食塩液又は5%ブドウ糖液を注入したら、直ちに激しく振り混ぜる。



4 プレミックス液の内容確認
タキソテール点滴静注用バイアルの混和が終わったら、ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約10分間）し、溶液が澄明で均一に混和していることを確認する。均一でない場合（例えば、ゼリー様の塊が浮遊している場合など）、均一になるまで混和を繰り返す。
このプレミックス液は、1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。



5 必要量の抜き取り
タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mgのときには、プレミックス液を7mL抜き取る。

6 点滴用ボトルへの注入
抜き取ったプレミックス液を250又は500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

調製時の注意事項：

1）　プレミックス液調製後は速やかに輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。
2）　他剤との混注を行わないこと。
3）　本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

点滴投与時の留意事項：

エアー針をゴム栓に刺すとボトル内に気泡が発生することがあるので、エアー針はボトル上部に刺すこと。

最新の添付文書を参照すること

※※2019年6月改訂(第11版)
※2018年8月改訂

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

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)

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

日本標準商品分類番号
87 4229

※

	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

0476

【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]

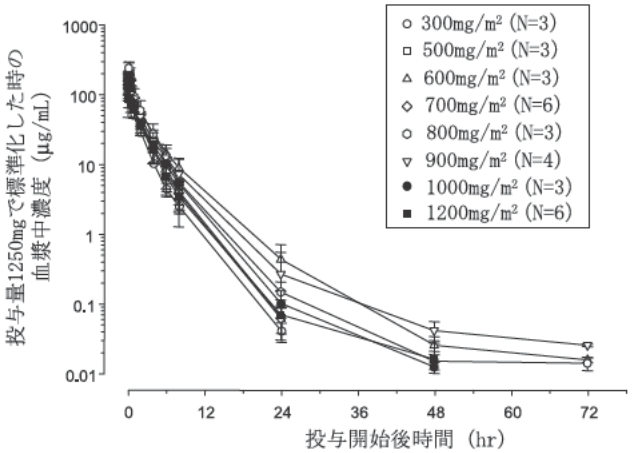


図1）ペメトレキセド投与後の血漿中濃度推移（平均±標準偏差）

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)	

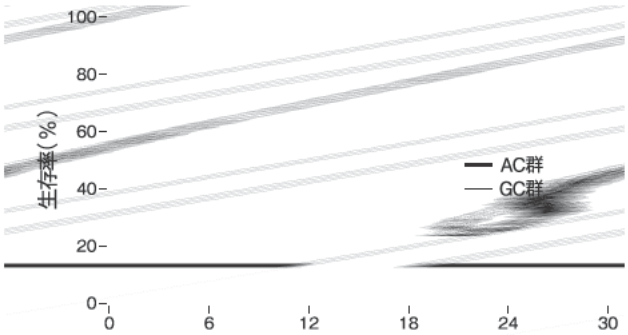
注1）シスプラチン単独投与群（未承認）：21日を1コースとして第1日目に、シスプラチン75mg/m^{2}を投与
注2）薬剤を投与された症例（葉酸、ビタミンB_{12}の併用なし症例を含む）
注3）ログランク検定（優越性に関する検定）

(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

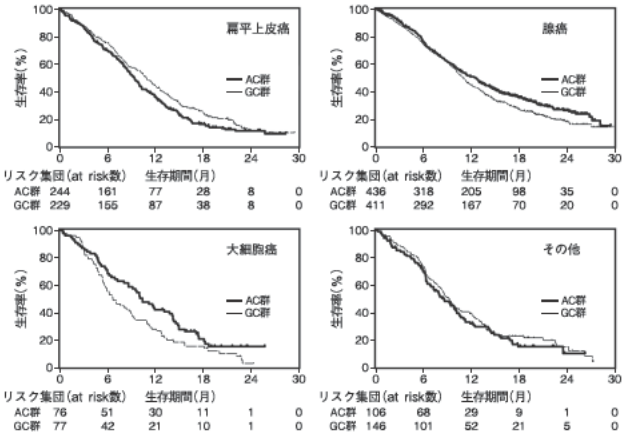


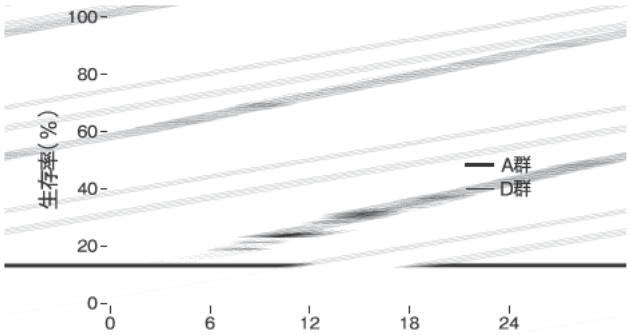
図2）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別生存率の推移
AC群 本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群 ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

（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

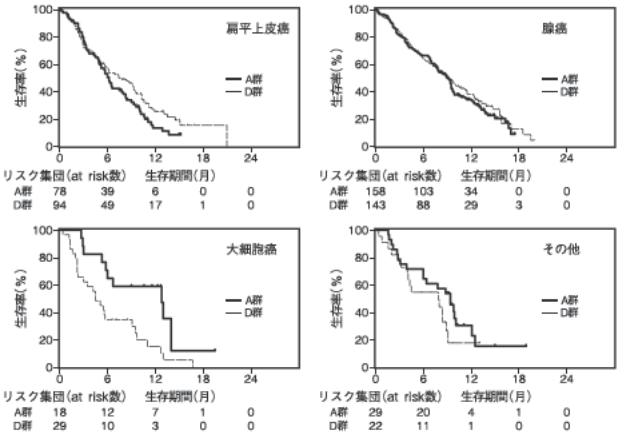


図4）外国第Ⅲ相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別生存率の推移
A群：本剤投与群
D群：ドセタキセル投与群

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】

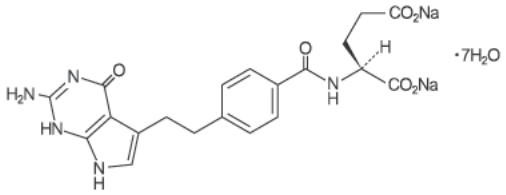
一般名：ペメトレキセドナトリウム水和物（JAN）
Pemetrexed Sodium Hydrate

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

最新の添付文書を参照すること

**2021年9月改訂（第9版、用法変更、用量変更）
*2021年8月改訂（第8版、用法変更）

日本標準商品分類番号 874291

	承認番号	販売開始
20mg	22600AMX00768000	2014年9月
100mg	22600AMX00769000	
120mg	30200AMX00925000	2020年11月
240mg	23000AMX00812000	2018年11月

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

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120mg
オプジーボ®点滴静注240mg

OPDIVO® I.V. Infusion

最適使用推進ガイドライン対象品目

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120mg	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	120mg/12mL	240mg/24mL
添加剤	D-マンニトール	60mg	300mg	360mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	70.6mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	35.0mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	2.4mg	4.8mg
	pH調節剤2成分	適量	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、126mg/12.6mL、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120mg	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
○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
〈悪性黒色腫〉
5.1「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。［17.1.1-17.1.7参照］
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
5.2 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。［17.1.9-17.1.11参照］
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。
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
***5.4** 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、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。
5.5 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。
5.6「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。［17.1.12-17.1.14参照］
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
****5.7**「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。［17.1.15-17.1.17参照］

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
5.8 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。
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。
5.10「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。[17.1.18参照]
〈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〉
5.11 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。
5.12 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。
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
5.13 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。
〈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〉
5.14 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。
5.15 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用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.16「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。[17.1.22参照]
5.17 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〉
5.18 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。
5.19 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。
5.20「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。[17.1.23参照]
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週間間隔又は1回480mgを4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週間間隔又は1回480mgを4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〉
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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
＊カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
＊＊〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
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2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
〈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〉
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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
〈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週間間隔又は1回480mgを4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。
〈悪性黒色腫〉
7.2 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。[17.1.6参照]
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
7.3 化学療法未治療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。
7.4 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、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10参照]
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
7.5 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。
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
7.6 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。
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
7.7 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。
〈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〉
7.8 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。
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
7.9 化学療法未治療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。
〈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〉
7.10 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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6参照］

8. 6 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. 7 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. 8 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］

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8. 9 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5参照］

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

〈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、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〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児又は乳児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%、6.6%）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、0.2%）、**筋炎**（0.1%未満、0.5%）、**横紋筋融解症**（頻度不明、0.1%未満）

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%、4.1%）、**小腸炎**（0.1%未満、0.1%）、**重度の下痢**（0.8%、3.8%）

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%、0.4%）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、0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）、発熱性好中球減少症（頻度不明、2.0%）等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症（15.8%[注1)]）があらわれることがある。［8.9参照］

注1）発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

＊11. 1. 6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

劇症肝炎（頻度不明、頻度不明）、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%、4.6%）、肝炎（0.2%、2.0%）、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。［8.5参照］

＊11. 1. 7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（6.8%、15.2%）、甲状腺機能亢進症（2.6%、8.1%）、甲状腺炎（0.8%、1.8%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.6参照］

＊11. 1. 8 下垂体機能障害

下垂体炎（0.4％、2.8％）、下垂体機能低下症（0.2％、0.9％）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1％未満、0.2％）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.6 参照］

＊11. 1. 9 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.2％、8.4％）、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％未満）、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％、2.1％）、尿細管間質性腎炎（0.1％、0.1％）、糸球体腎炎（頻度不明、0.1％未満）等の腎障害があらわれることがある。［8.7 参照］

11. 1. 11 副腎障害

副腎機能不全（0.6％、3.8％）等の副腎障害があらわれることがある。［8.6 参照］

11. 1. 12 脳炎（0.1％未満、0.3％）

＊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、0.1％未満）、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％、0.4％）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、0.4％）、肺塞栓症（0.1％未満、0.4％）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％、4.9％）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。［8.8 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％、0.9％）

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
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、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球数増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少	単球数減少
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害
＊ 耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴	耳不快感

		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
	内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
	眼障害		眼乾燥	霧視、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、上強膜炎	フォークト・小柳・原田症候群
*	胃腸障害	下痢(27.1%)、悪心(19.9%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥、胃食道逆流性疾患	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核	胃潰瘍、流涎過多、口の感覚鈍麻
*	全身障害	疲労(22.5%)、発熱、無力症	倦怠感、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、疼痛、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		結膜炎、肺感染	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、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染	癰、外耳炎、中耳炎
*	代謝及び栄養障害	食欲減退(16.7%)、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、高カリウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、低カルシウム血症、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、背部痛、四肢痛、筋痙縮	筋骨格痛、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、筋力低下、顎骨壊死	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、錯感覚、不眠症	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
	腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	尿沈渣異常
*	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害、口腔咽頭痛	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加	喉頭浮腫
*	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症(21.7%)、発疹(21.8%)、丘疹性皮疹、脱毛症	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚乾燥、手足症候群	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素過剰、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症	酒さ
*	血管障害	高血圧	低血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症	
*	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、瘻孔	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する。なお、1回240mg、360mg又は480mg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。
3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。

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0.22 μm）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。

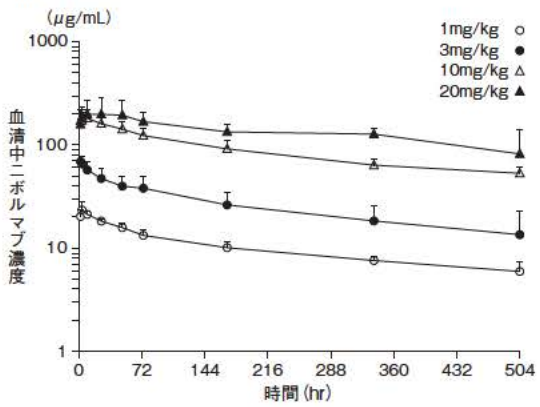
16. 薬物動態

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）



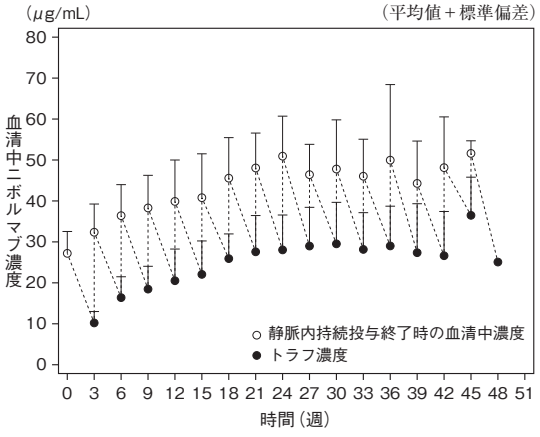
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax(hr)	3.0(1.0-9.0)	1.0(1.0-3.0)	3.0(1.0-9.0)	9.0(3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$(hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL(mL/hr/kg)	0.127±0.020	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)]。



〈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。

16. 1. 3 母集団薬物動態解析

国内外の臨床試験24試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。この解析に含まれた日本人患者420例について、本剤240mgを2週間間隔（Q2W）又は480mgを4週間間隔（Q4W）で投与した際の薬物動態パラメータ（推定値）は、表のとおりであった。

	用法・用量	Cmax (μg/mL)	Cavg (μg/mL)	Cmin (μg/mL)
初回投与後	240mgQ2W	72.6（21.9）	43.7（20.6）	37.8（26.9）
	480mgQ4W	145（21.9）	52.9（21.7）	28.3（31.7）
定常状態	240mgQ2W	161（27.5）	108（34.7）	84.7（40.9）
	480mgQ4W	218（24.3）	108（34.7）	67.6（46.7）

幾何平均値（変動係数%）、Cavg：平均血清中濃度

****16. 6 特定の背景を有する患者**

16. 6. 1 小児等

日本人の1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫の小児患者及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者に本剤3mg/kgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、単回投与時のCmaxは46.4±8.7μg/mL、$AUC_{0\text{-}336}$は7,224±1,635μg·hr/mL及び$T_{1/2}$は347±108hrであった（n=26）。また、投与後2週、4週、8週、12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15.6±3.4μg/mL、27.7±7.2μg/mL、41.7±12.7μg/mL、51.1±17.6μg/mL及び57.4±24.7μg/mLであった（n=7～24）。

16. 8 その他

本剤の有効性及び安全性に対する曝露－反応解析の結果、本剤240mgをQ2Wで投与した際と本剤480mgをQ4Wで投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

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週間間隔又は1回480mgを4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)]。[5.1参照]

	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。

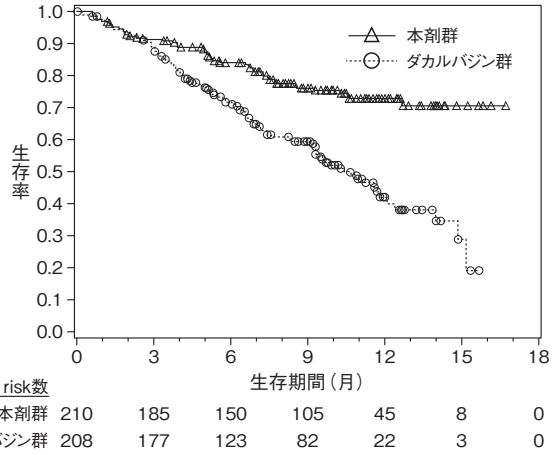
17. 1. 2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験）

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)]。[5.1参照]

	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)]。[5.1参照]



*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)]。[5.1参照]

	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

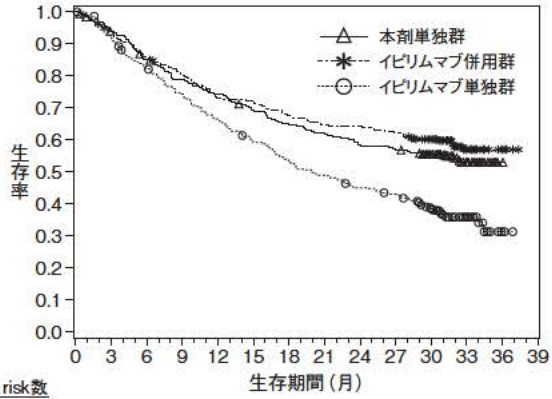
17. 1. 5 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）

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)]。[5.1参照]

	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）

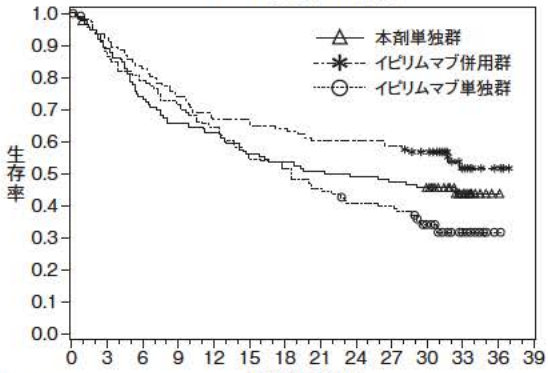
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例（イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*4群314例、本剤単独群316例、イピリムマブ（遺伝子組換え）単独（I単独）群315例）を対象に、I単独投与を対照としてN+I併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群でNE*5[NE～NE]ヵ月、本剤単独群でNE*5[29.08～NE]ヵ月、I単独群で19.98[17.08～24.61]ヵ月であり、N+I併用投与及び本剤単独投与はI単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した（N+I併用投与：ハザード比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

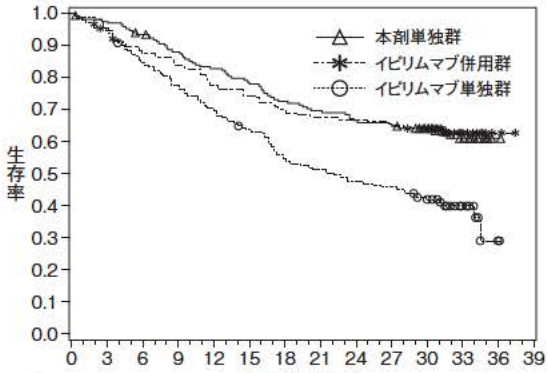
また、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1発現率別（1%未満及び1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。[5.1、7.2参照]

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］	

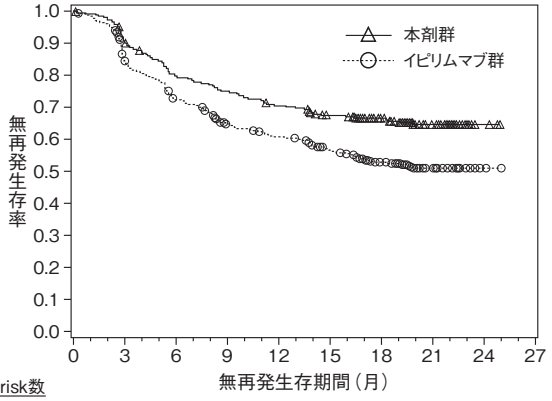
*4：本剤1回1mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）3mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回

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)]。[5.1参照]



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

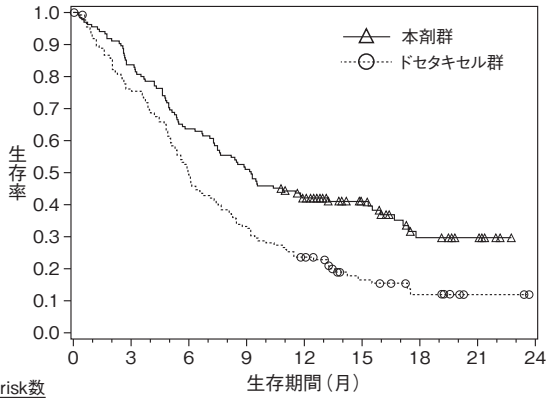
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）

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

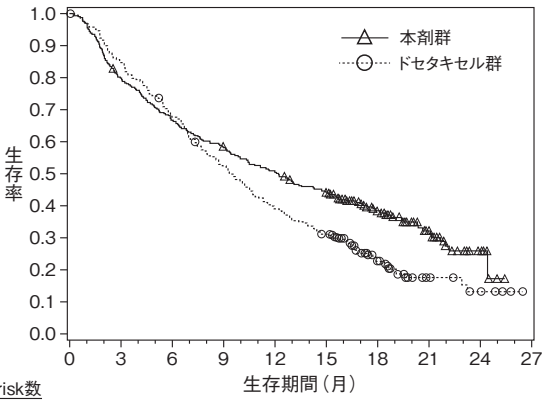
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）

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)]。



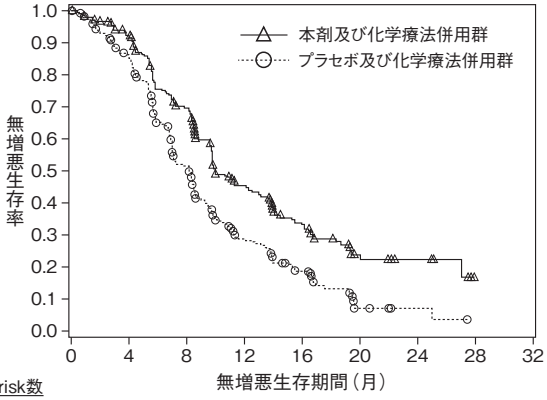
at risk数

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

（3）国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52 試験）

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及び*ROS1*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550例（日本人患者371例を含む。本剤とプラチナ製剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用（N+C

併用）*8群275例、プラセボとプラチナ製剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用（P+C併用）群275例）を対象に、P+C併用を対照として、N+C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無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+C併用群で12.12[9.76～14.00]ヵ月、P+C併用群で8.11[6.97～8.54]ヵ月であり、N+C併用投与はP+C併用投与に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.56[96.37%信頼区間：0.43～0.71]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2020年2月10日データカットオフ）。また、安全性評価対象273例中269例（98.5%）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、脱毛症143例（52.4%）、末梢性感覚ニューロパチー 120例（44.0%）、好中球数減少116例（42.5%）、白血球数減少93例（34.1%）、便秘85例（31.1%）、食欲減退81例（29.7%）、発疹81例（29.7%）、貧血78例（28.6%）、関節痛69例（25.3%）であった[17]。[5.2参照]



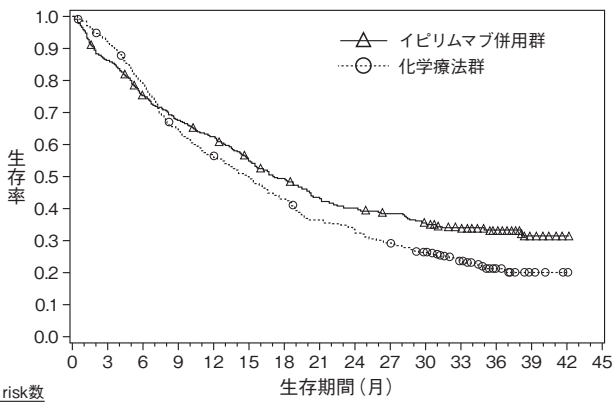
at risk数

本剤及び化学療法併用群	275	231	163	88	48	16	6	0	0
プラセボ及び化学療法併用群	275	225	127	53	27	5	2	0	0

*8：本剤1回360mg、カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）、パクリタキセル1回200mg/m²、ベバシズマブ（遺伝子組換え）1回15mg/kgを3週間間隔で最大6サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びベバシズマブ（遺伝子組換え）1回15mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法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。

17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）

化学療法未治療の*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・再発の非小細胞肺癌患者1,166例（日本人患者143例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*9群583例、プラチナ製剤を含む化学療法群583例）を対象に、化学療法を対照として、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PD-L1発現率が1%以上の患者（N+I併用群396例、化学療法群397例）における全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群で17.08[14.95～20.07]ヵ月、化学療法群で14.88[12.71～16.72]ヵ月であり、N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79[97.72%信頼区間：0.65～0.96]、p=0.0066[層別log-rank検定]、2019年7月2日データカットオフ）。また、安全性評価対象391例中302例（77.2%）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73例（18.7%）、下痢70例（17.9%）、そう痒症62例（15.9%）、疲労56例（14.3%）、甲状腺機能低下症53例（13.6%）、食欲減退53例（13.6%）、悪心42例（10.7%）であった[18]。



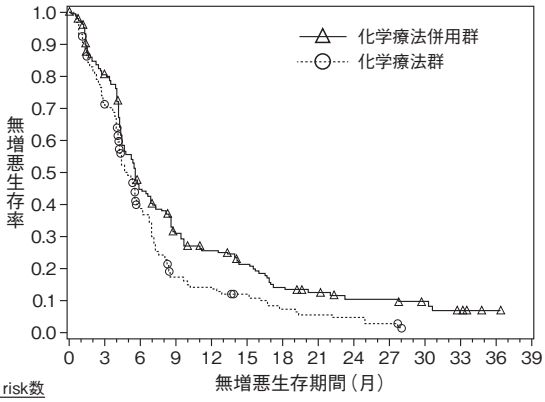
at risk数

イピリムマブ併用群	396	341	295	264	244	212	190	165	153	145	129	91	41	9	1	0
化学療法群	397	358	306	250	218	190	166	141	126	112	93	57	22	6	1	0

検定対象とされなかったPD-L1発現率が1%未満の患者（N+I併用群187例、化学療法群186例）における全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群で17.15[12.85～22.05]ヵ月、化学療法群で12.19[9.17～14.32]ヵ月であり、ハザード比0.62[95%信頼区間：0.48～0.78]であった（2019年7月2日データカットオフ）。また、安全性評価対象185例中140例（75.7%）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、下痢28例（15.1%）、疲労27例（14.6%）、発疹25例（13.5%）、食欲減退23例（12.4%）、無力症21例（11.4%）、ALT増加21例（11.4%）、リパーゼ増加21例（11.4%）、そう痒症20例（10.8%）、AST増加20例（10.8%）、甲状腺機能低下症19例（10.3%）であった[18]。

*9：本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔[注3)]で、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に6週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（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。

化学療法未治療でPD-L1発現率が1%未満の*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・再発の非小細胞肺癌患者363例（日本人患者54例を含む。プラチナ製剤を含む化学療法併用（N+C併用）*10群177例、プラチナ製剤を含む化学療法群186例）を対象に、化学療法を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+C併用群で5.55[4.63～6.90]ヵ月、化学療法群で4.70[4.21～5.59]ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73[97.72%信頼区間：0.56～0.95]、p=0.0070[層別log-rank検定]、2019年7月2日データカットオフ）。なお、本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+C併用群で15.21[12.29～19.78]ヵ月、化学療法群で12.19[9.17～14.32]ヵ月であり、N+C併用投与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0.78[97.72%信頼区間：0.60～1.02]、p=0.0352[層別log-rank検定]、2019年7月2日データカットオフ）。また、安全性評価対象172例中159例（92.4%）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、貧血70例（40.7%）、悪心67例（39.0%）、疲労43例（25.0%）、好中球減少症41例（23.8%）、食欲減退39例（22.7%）、便秘38例（22.1%）、好中球数減少27例（15.7%）、嘔吐26例（15.1%）、発疹26例（15.1%）、血小板数減少21例（12.2%）、無力症18例（10.5%）であった[18]。[5.2、7.4参照]



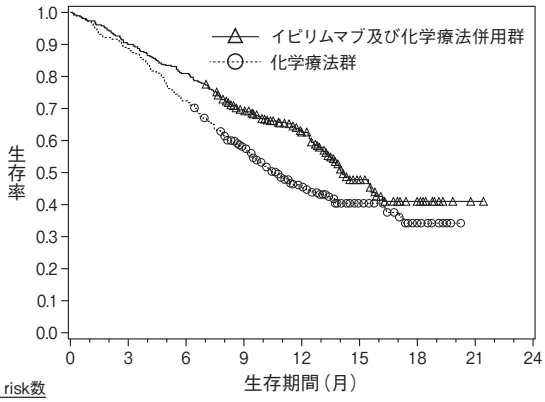
at risk数

化学療法併用群	177	135	73	48	37	29	19	15	10	10	7	4	1	0	
化学療法群	186	121	57	22	18	13	8	6	5	3	0	0	0	0	

*10：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1000若しくは1250mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又は本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1000mg/m²、カルボプラチン1回AUC5（mg/mL・min）を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔で点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びペメトレキセド1回500mg/m²を3週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法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。

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-77/CA2099LA 試験）

化学療法未治療の*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・再発の非小細胞肺癌患者719例（日本人患者50例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用（N+I+C併用）*11群361例、プラチナ製剤を含む化学療法群358例）を対象に、化学療法を対照として、N+I+C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全生存期間（中央値[95％信頼区間]）は、N+I+C併用群で14.13[13.24～16.16]ヵ月、化学療法群で10.74[9.46～12.45]ヵ月であり、N+I+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.69[96.71％信頼区間：0.55～0.87]、p=0.0006[層別log-rank検定]、2019年10月3日データカットオフ）。また、安全性評価対象358例中322例（89.9％）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、悪心94例（26.3％）、貧血80例（22.3％）、下痢73例（20.4％）、無力症73例（20.4％）、そう痒症66例（18.4％）、発疹64例（17.9％）、疲労59例（16.5％）、食欲減退56例（15.6％）、甲状腺機能低下症52例（14.5％）、嘔吐47例（13.1％）であった[19]。[5.2参照]



at risk数									
イピリムマブ及び化学療法併用群	361	325	292	230	129	46	16	1	0
化学療法群	358	318	259	183	94	39	12	0	0

＊11：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、パクリタキセル1回200 mg/m^2、カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。

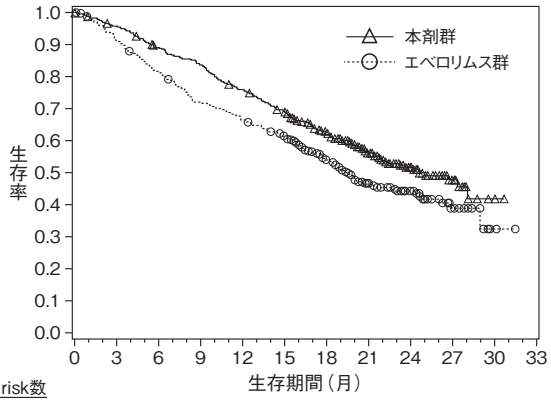
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、ペメトレキセド1回500mg/m^2、シスプラチン1回75mg/m^{2}又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。

併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）（イピリムマブの投与を予定している場合）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。また、化学療法は本剤又はイピリムマブ（遺伝子組換え）（イピリムマブの投与を予定している場合）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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

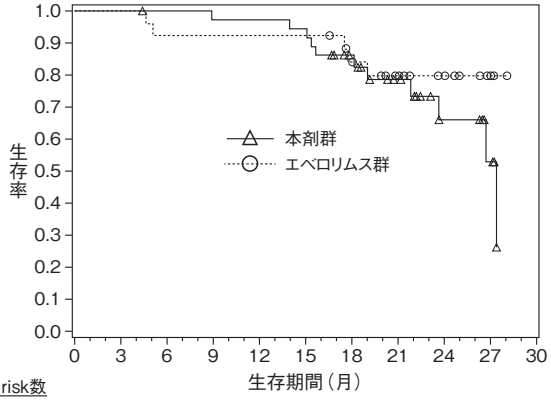
17.1.12 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）

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*12]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[20]。[5.6参照]



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*12]ヵ月、エベロリムス群でNE*12[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）。

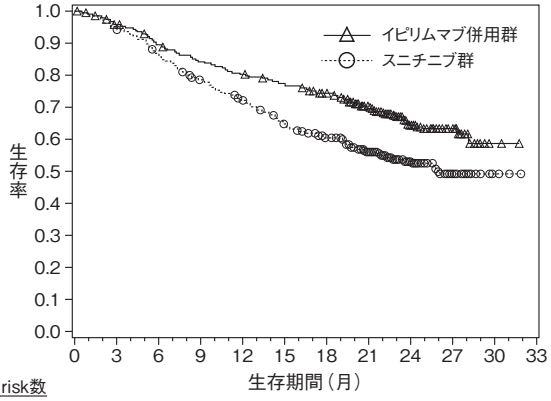


at risk数											
本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

＊12：NEは推定不能

17.1.13 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）*13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*14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*15[28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で25.95[22.08～NE*15]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[21]。[5.6参照]

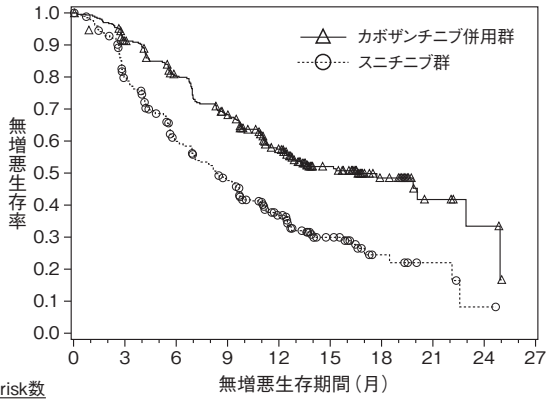


at risk数												
イピリムマブ併用群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

＊13：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4)]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。
＊14：International Metastatic RCC Database Consortium
＊15：NEは推定不能

＊17. 1. 14 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 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651例（日本人患者46例を含む。カボザンチニブ併用（N+C併用群）＊16群323例、スニチニブ群328例）を対象に、スニチニブを対照として、N+C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無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）の結果は、N+C併用群で16.59[12.45～24.94]ヵ月、スニチニブ群で8.31[6.97～9.69]ヵ月であり、N+C併用群はスニチニブ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.51[95%信頼区間：0.41～0.64]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2020年2月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象320例中309例（96.6%）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182例（56.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群122例（38.1%）、甲状腺機能低下症107例（33.4%）、高血圧97例（30.3%）、疲労86例（26.9%）、ALT増加80例（25.0%）、AST増加75例（23.4%）、味覚不全69例（21.6%）、悪心68例（21.3%）、食欲減退65例（20.3%）であった[22)]。[5.6参照]



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

＊16：本剤1回240mgを2週間間隔で点滴静注し、カボザンチニブ40mgを1日1回経口投与した。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17. 1. 15 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6)]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[23)]。[5.7参照]

	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. 16 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6)]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[24)]。[5.7参照]

	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）

＊＊17. 1. 17 国内第Ⅰ相試験（NCCH1606 試験）

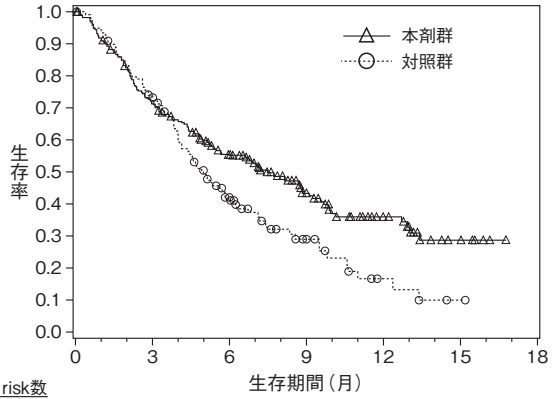
2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者＊17を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された26例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は1例組み入れられ、その最良総合効果（改訂IWG criteria（2007）に基づく治験責任医師判定）は完全寛解（CR）であった。また、安全性評価対象26例中23例（88.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少14例（53.8%）、貧血12例（46.2%）、白血球数減少8例（30.8%）、血小板数減少8例（30.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加6例（23.1%）、好中球数減少6例（23.1%）、斑状丘疹状皮疹6例（23.1%）、発熱5例（19.2%）、低アルブミン血症5例（19.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加3例（11.5%）、そう痒症3例（11.5%）、蛋白尿3例（11.5%）であった[25)]。[5.7参照]

＊17：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」である。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17. 1. 18 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＊18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＊19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[26)]。[5.10参照]



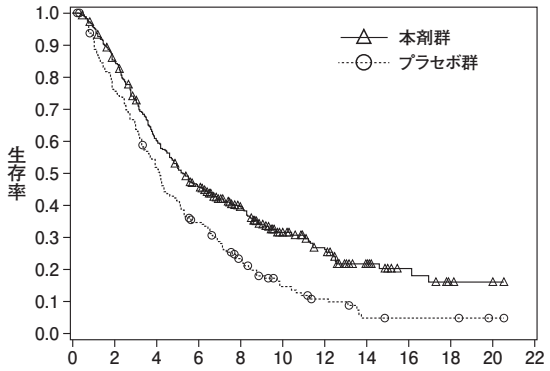
at risk数							
本剤群	240	167	109	52	24	7	0
対照群	121	87	42	17	5	1	0

＊18：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。
＊19：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. 19 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[27)]。



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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

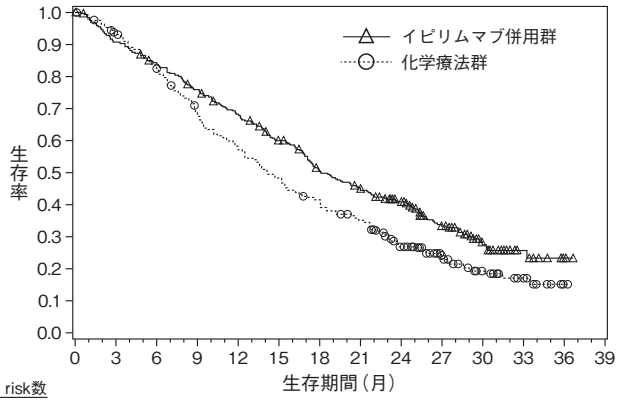
17. 1. 20 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）

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[28)]。

	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）

17.1.21 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743 試験）

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者605例（日本人患者60例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*[20]群303例、化学療法群302例）を対象に、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）併用療法を対照として、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全生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、N+I併用群で18.07［16.82～21.45］ヵ月、化学療法群で14.09［12.45～16.23］ヵ月であり、N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.74［96.6％信頼区間：0.60～0.91］、p=0.002［層別log-rank検定］、2020年3月25日データカットオフ）。また、安全性評価対象300例中240例（80.0％）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、下痢62例（20.7％）、そう痒症49例（16.3％）、発疹43例（14.3％）、疲労41例（13.7％）、甲状腺機能低下症32例（10.7％）、悪心30例（10.0％）であった[29)]。



at risk数													
イピリムマブ併用群	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
化学療法群	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

*20：本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注[注5)]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。

〈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. 22 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）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・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版に基づく治験責任医師判定による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[30)]。

	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）

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）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者119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*[21]。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は、54.6％（95％信頼区間：45.2～63.8％、2017年7月6日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象119例中87例（73.1％）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、下痢26例（21.8％）、疲労21例（17.6％）、そう痒症20例（16.8％）、発熱18例（15.1％）、AST増加17例（14.3％）、甲状腺機能低下症16例（13.4％）、悪心15例（12.6％）、ALT増加14例（11.8％）、甲状腺機能亢進症13例（10.9％）、発疹13例（10.9％）であった[31)]。［5.16参照］

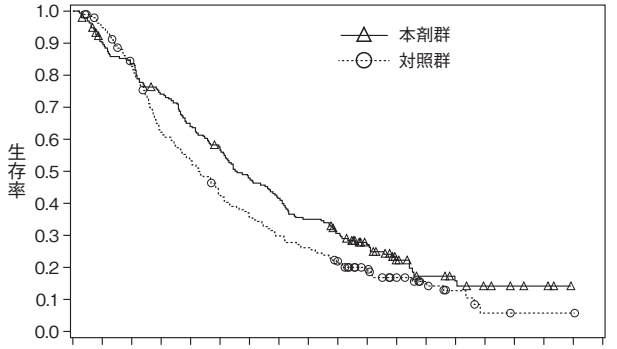
	例数（％）
完全奏効（CR）	4（3.4）
部分奏効（PR）	61（51.3）
安　定（SD）	37（31.1）
進　行（PD）	14（11.8）
評価不能	3（2.5）

*21：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4)]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。

〈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. 23 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*22388 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[32]。［5.20 参照］



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

＊22：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週間間隔又は1回480mgを4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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注3）本剤の承認された切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して他の抗悪性腫瘍剤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2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」である。

注4）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、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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注5）本剤の承認された切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮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240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」である。

＊＊注6）本剤の承認された再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の用法及び用量は「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週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。」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[33]。

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、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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 120mg〉
12mL［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（単剤療法版・併用療法版）
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）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-52）試験成績（社内資料）
18）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-27/CA209227）試験成績（社内資料）
19）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-77/CA2099LA）試験成績（社内資料）
20）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：1803-1813（ONO-4538-03/CA209025 試験）

21）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2018；378：1277-1290（ONO-4538-16/CA209214試験）
＊22）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-81/CA2099ER）試験成績（社内資料）
23）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）
24）Younes A. et al.：Lancet Oncol., 2016；17：1283-1294（CA209205試験）
＊＊25）小野薬品工業：国内第Ⅰ相（NCCH1606）試験成績（社内資料；2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.1）
26）Ferris R. L. et al.：N. Engl. J. Med., 2016；375：1856-1867（ONO-4538-11/CA209141試験）
27）Kang Y-K. et al.：Lancet, 2017；390：2461-2471（ONO-4538-12試験）
28）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）
29）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-48/CA209743）試験成績（社内資料）
30）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209142）試験成績（社内資料）
31）Overman M. J. et al.：J. Clin. Oncol., 2018；36：773-779（CA209142試験）
32）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）
33）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 メディカル情報グループ
（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