Lilly

最新の添付文書を参照すること

*2020年11月改訂（第1版、用法変更）

日本標準商品分類番号
87 4291

貯　　法:2～8℃で保存
有効期間:24ヵ月

抗悪性腫瘍剤　ヒト型抗VEGFR-2[注2)] モノクローナル抗体
ラムシルマブ（遺伝子組換え）注射液

サイラムザ®点滴静注液 100mg
サイラムザ®点滴静注液 500mg

Cyramza® Intravenous Injection

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[注1)]
注1）注意－医師等の処方箋により使用すること
注2）VEGFR-2：Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2（血管内皮増殖因子受容体2）

	100mg	500mg
承認番号	22700AMX00664	22700AMX00665
販売開始	2015年6月	

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。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 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。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。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.1、11.1.1参照]

1.3 重度の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。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。重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.5、11.1.4参照]

1.4 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。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。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.3、11.1.3参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 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		サイラムザ点滴静注液100mg	サイラムザ点滴静注液500mg
容量(1バイアル)		10mL	50mL
有効成分		1バイアル中 ラムシルマブ(遺伝子組換え) 100mg	1バイアル中 ラムシルマブ(遺伝子組換え) 500mg
添加剤	L-ヒスチジン	6.5mg	32.5mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	12.2mg	61.0mg
	グリシン	99.8mg	499mg
	塩化ナトリウム	43.8mg	219mg
	ポリソルベート80	1.0mg	5.0mg

本剤は、マウスミエローマ細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてウシ血清由来成分（アルブミン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	サイラムザ点滴静注液100mg	サイラムザ点滴静注液500mg
性状・剤形	澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液(注射剤)	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1	

4. 効能又は効果

○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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 原発部位等について、「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。[17.1.1参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.4 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。

5.5 本剤の一次化学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。[17.1.3参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.7 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。

*5.8 *EGFR* 遺伝子変異陰性の患者に対する本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

*5.9 「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。[17.1.4-17.1.6参照]

〈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〉

5.10 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.11 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌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。

5.12 本剤の使用にあたっては、初回投与時の血清AFP値に基づき、適応患者の選択を行うこと。

5.13 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、肝機能障害の程

度等について、「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。[17.1.7参照]

AFP:α-フェトプロテイン

*6. 用法及び用量

〈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血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時にあらわれるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード注1) 1又は2のinfusion reactionがあらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード注1) 1又は2のinfusion reactionがあらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。[8.1、11.1.2参照]

7.2 グレード注1) 3又は4のinfusion reactionがあらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード注1) 1又は2のinfusion reactionがあらわれた場合には、投与速度を50%減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。[8.1、11.1.2参照]

7.3 高血圧又は蛋白尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は投与を中止すること。[8.2、8.3、9.1.2、11.1.10参照]

副作用		処置
高血圧	症候性のグレード注1)2、又はグレード注1)3以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。 降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。
蛋白尿	1日尿蛋白量2g以上注2)	初回発現時:1日尿蛋白量2g未満注2)に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、8mg/kgに減量する。
	1日尿蛋白量3g以上注2)、又はネフローゼ症候群を発現	2回目以降の発現時:1日尿蛋白量2g未満注2)に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、5mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。
	1日尿蛋白量3g以上注2)、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.4 本剤とパクリタキセル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。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.5 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.3参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

***7.6** 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。なお、ゲフィチニブと併用する場合は、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。[17.1.4-17.1.6参照]

〈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〉

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。

注1）有害事象共通用語規準（ver. 4.0）

注2）24時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白/クレアチニン比を測定する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。[7.1、7.2、11.1.2参照]

8.2 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。[7.3、9.1.2参照]

8.3 ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。[7.3、11.1.10参照]

8.4 好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[8.6、11.1.5参照]

8.5 本剤は、創傷治癒に影響を及ぼす可能性がある。[9.1.7、11.1.7参照]

8.5.1 手術を予定している場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。

8.5.2 手術後に本剤を投与する際には、創傷が治癒していることを十分に確認し、投与を開始することが望ましい。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8.6 本剤とドセタキセルを併用投与した非小細胞肺癌患者において、発熱性好中球減少症の発現頻度が高かった。非小細胞肺癌患者に本剤を投与する際には、予防投与（一次予防）を含めたG-CSF製剤の適切な使用を、最新のガイドライン等を参考に考慮すること。[8.4、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 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.1参照]

9.1.2 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[7.3、8.2参照]

9.1.3 消化管等の腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.4、11.1.3参照]

9.1.4 出血素因や凝固系異常のある患者
出血があらわれるおそれがある。[10.2、11.1.4参照]
9.1.5 消化管出血等の出血が認められている患者
出血が増強されるおそれがある。[1.3、11.1.4参照]
9.1.6 胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者
肺出血があらわれるおそれがある。[11.1.4参照]
9.1.7 大きな手術の術創が治癒していない患者
創傷治癒障害による合併症があらわれるおそれがある。[8.5、11.1.7参照]
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝障害［重度の肝硬変（Child-Pugh分類B又はC）、肝性脳症を伴う肝硬変、肝硬変による著明な腹水、肝腎症候群］を有する患者
投与の可否は慎重に判断すること。投与する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与により肝機能が悪化したとの報告がある。
9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後、一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。本剤の胚・胎児発生毒性試験は実施されていない。また、VEGF及びVEGFR阻害により、動物において胚死亡、流産、催奇形性等が起こることが報告されており[1)]、本剤の作用機序から、本剤が胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある。[9.5参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないこと。[2.2、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。ヒトIgGはヒト乳汁中に移行する。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

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
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等 [9.1.4参照]	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増大させるおそれがある。

*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。
11.1 重大な副作用
11.1.1 動脈血栓塞栓症（1.4%[注1)]、0.8%[注2)]）、**静脈血栓塞栓症**（0.9%[注1)]、3.0%[注2)]）
心筋梗塞（0.2%[注1)]、0.1%[注2)]）、脳血管障害（0.7%[注1)]、0.3%[注2)]）等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症（0.2%[注1)]、1.2%[注2)]）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[1.2、9.1.1参照]
11.1.2 Infusion reaction（3.0%[注1)]、3.5%[注2)]）
アナフィラキシー、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等のinfusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがある。[7.1、7.2、8.1参照]
11.1.3 消化管穿孔（0.7%[注1)]、0.7%[注2)]）
死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[1.4、9.1.3参照]
11.1.4 出血（9.5%[注1)]、31.1%[注2)]）
消化管出血（1.8%[注1)]、4.8%[注2)]）、肺出血（0.5%[注1)]、2.1%[注2)]）等の出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重度の出血が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。[1.3、9.1.4-9.1.6参照]
11.1.5 好中球減少症（3.9%[注1)]、49.7%[注2)]）、**白血球減少症**（1.4%[注1)]、21.6%[注2)]）、**発熱性好中球減少症**（0.2%[注1)]、8.4%[注2)]）
[8.4、8.6参照]
11.1.6 うっ血性心不全（0.2%[注1)]、1.0%[注2)]）
11.1.7 創傷治癒障害（頻度不明[注1)]、0.3%[注2)]）
創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、創傷治癒障害による合併症があらわれることがある。創傷治癒障害による合併症があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.5、9.1.7参照]
11.1.8 瘻孔（0.2%[注1)]、0.3%[注2)]）
11.1.9 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明[注1)]、0.1%[注2)]）
痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。
11.1.10ネフローゼ症候群（0.2%[注1)]、0.2%[注2)]）、**蛋白尿**（6.9%[注1)]、14.8%[注2)]）
[7.3、8.3参照]
11.1.11 間質性肺疾患（頻度不明[注1)]、1.2%[注2)]）
11.1.12肝不全（0.2%[注1)]、0.1%[注2)]）、**肝障害**（4.4%[注1)]、15.1%[注2)]）
肝不全、AST、ALT等の上昇を伴う肝障害、肝性脳症（0.9%[注1)]、頻度不明[注2)]）があらわれることがある。
11.1.13感染症（2.5%[注1)]、24.1%[注2)]）
肺炎（0.5%[注1)]、1.4%[注2)]）、尿路感染（0.2%[注1)]、1.2%[注2)]）、敗血症（頻度不明[注1)]、0.3%[注2)]）等の感染症があらわれることがある。
11.2 その他の副作用
11.2.1 単独投与時[注1)]

副作用分類	5～15%未満	5%未満	頻度不明
血液		血小板減少症	
消化器	下痢	腹痛	腸閉塞
循環器	高血圧		
呼吸器		発声障害	
内分泌		甲状腺機能低下症	
代謝		低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症	
皮膚		発疹、皮膚乾燥	
その他	頭痛	末梢性浮腫、粘膜の炎症、血管腫	

11.2.2 併用投与時[注2)]

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
血液		貧血、血小板減少症	
消化器	下痢、口内炎、食欲減退	腹痛	
循環器		高血圧	心電図QT延長
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、咽頭炎、発声障害
内分泌			甲状腺機能低下症
代謝			低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症
腎臓			血中クレアチニン増加

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
皮膚	脱毛症	発疹、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、ざ瘡様皮膚炎	潮紅
その他	疲労/無力症	末梢性浮腫、頭痛、発熱、体重減少、粘膜の炎症、流涙増加	関節痛、眼瞼浮腫、顔面浮腫、血管腫

注1）胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国第III相無作為化比較試験（REGARD試験）及び肝細胞癌患者を対象とした本剤の単独投与による国際共同第III相無作為化比較試験（REACH-2試験）における発現頻度の集計に基づき記載した。

注2）胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同第III相無作為化比較試験（RAINBOW試験）、結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とFOLFIRI併用投与による国際共同第III相無作為化比較試験（RAISE試験）、非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセル併用投与による国内第II相無作為化比較試験（JVCG試験）及び外国第III相無作為化比較試験（REVEL試験）、本剤とエルロチニブ併用投与又は本剤とゲフィチニブ併用投与による国際共同第Ib/III相試験（RELAY試験）における発現頻度の集計に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

14.1.3 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。

14.1.5 本剤の必要量を計算し、必要量を注射筒で抜き取り、点滴静注用容器にて日局生理食塩液と混和して全量250mLとして用いる。輸液は十分に混和すること。

14.1.6 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。

14.1.7 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存（2～8℃）では24時間以内、室温保存（30℃以下）では12時間以内に投与を開始すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前、調製した注射液に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を使用し、他の薬剤と同じラインを使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤投与による中和抗体の発現頻度は0.5%（14/2890例）であった。有害事象発現との関係は不明である。

15.2 非臨床試験に基づく情報

若齢カニクイザルでは、本剤の反復投与（5～50mg/kg、週1回投与）により、骨端成長板において肥厚及び骨端軟骨異形成、並びに糸球体腎炎が認められた。当該試験において、骨及び腎毒性所見の回復性は検討されておらず、当該所見の回復性は不明である[2]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人胃癌患者6例にラムシルマブ8mg/kgをおよそ60分かけて点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。平均半減期は、約8日（範囲:6～10日）であった[3]。

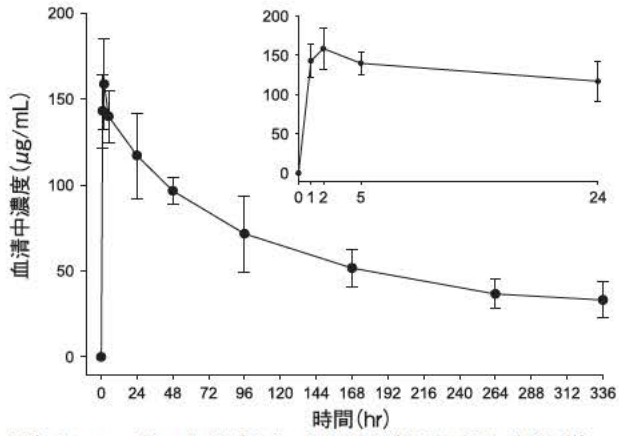


図1）ラムシルマブ8mg/kg単回投与後の血清中濃度（N=6、平均及び標準偏差）

表1）ラムシルマブ8mg/kg単回投与後の薬物動態パラメータ（N=6、幾何平均値及び変動係数%）

C_{max} (μg/mL)	t_{max}[注1] (h)	$AUC_{0-\infty}$[注2] (μg・h/mL)	CL[注2] (L/h)	$t_{1/2}$[注3] (h)	Vss[注2] (L)
161 (16)	2.05 (1.07-2.12)	25600 (34)	0.0150 (20)	183 (138-228)	3.29 (27)

注1）中央値及び範囲
注2）N=3
注3）幾何平均値及び範囲

16.1.2 反復投与

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

(1) 日本人胃癌患者6例にパクリタキセル併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回およそ60分かけて点滴静注で反復投与したとき、1回目及び3回目投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。3回目投与後のAUCは単回投与後の1.52～1.53倍であった[4]。

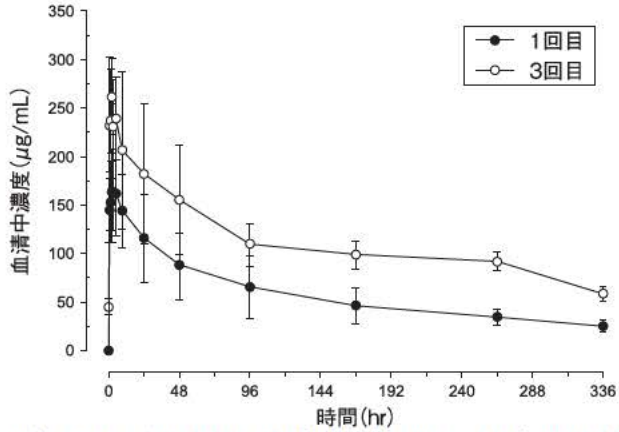


図2）ラムシルマブ8mg/kg単回及び反復投与後（パクリタキセル併用）の血清中濃度（単回投与:N=6、反復投与:N=4（264及び336時間後のみN=2）、平均及び標準偏差）

表2）ラムシルマブ8mg/kg単回及び反復投与後（パクリタキセル併用）の薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[注4] (h)	$AUC_{0-\tau}$ (μg・h/mL)	CL (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
1回目(N=6)	171 (26)	4.00 (1.02-9.05)	18300 (35)	0.0166[注5]	181 (138-225)[注6]
3回目(N=4)	282 (15)	1.82 (1.03-2.15)	41300, 42600[注7]	0.0133, 0.0138[注7]	218[注5]

注4）中央値及び範囲
注5）各被験者の値、N=1
注6）N=4、幾何平均値及び範囲
注7）各被験者の値、N=2
τ:投与間隔

(2) プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者に、パクリタキセル併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したとき、3回目及び6回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、45.0μg/mL（範囲:12.4～177.0μg/mL）及び62.8μg/mL（範囲:14.5～164.5μg/mL）、1回目、4回目、7回目投与後1時間の血清中濃度の幾何平均値は、それぞれ、146μg/mL（範囲:66.0～274.0μg/mL）、193μg/mL（範囲:58.0～492.0μg/mL）及び216μg/mL（範囲:84.0～382.0μg/mL）であった[5]（日本人及び外国人データ）。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

(3) ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者に、フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法（FOLFIRI）併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したとき、2回目及び4回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、46.3μg/mL（範囲:7.65～118.75μg/mL）及び65.1μg/mL（範囲:14.50～204.50μg/mL）であった[6]（日本人及び外国人データ）。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

(4) プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌の日本人患者を対象とした国内第II相無作為化比較試験において、ドセタキセル併用下でラムシルマブ10mg/kgを3週間に1回反復投与したとき、2回目及び4回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、30.1μg/mL（範囲:7.35～60.0μg/mL）及び39.9μg/mL（範囲:16.0～121μg/mL）であった[7]。

*(5) 化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者に、エルロチニブ併用下でラムシルマブ10mg/kgを2週間に1回反復投与したとき、1回目及び3回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、39.6μg/mL（範囲:10.3～82.5μg/mL）及び68.5μg/mL（範囲:20.3～142μg/mL）であった[8]。また、ゲフィチニブ併用下でラムシルマブ10mg/kgを2週間に1回反復投与したときの血清中トラフ濃度も同様であった[9]（日本人及び外国人データ）。

〈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〉

*(6) ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に、ラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したときの血清中トラフ濃度は、プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者と同様であった[10]（日本人及び外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 パクリタキセル

ラムシルマブとパクリタキセルとの相互作用試験の結果、両者の間に薬物動態学的相互作用は認められなかった[11]（外国人データ）。

16.7.2 イリノテカン

ラムシルマブとイリノテカンとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるイリノテカン及び活性代謝物SN-38の薬物動態への影響は認められなかった[12]（外国人データ）。

16.7.3 ドセタキセル

ラムシルマブとドセタキセルとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるドセタキセルの薬物動態への影響は認められなかった[13]（外国人データ）。

*16.7.4 エルロチニブ

ラムシルマブとエルロチニブとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるエルロチニブの薬物動態への影響は認められなかった[8]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.1 外国第III相無作為化比較試験（REGARD試験）

プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者355例を対象に、best supportive care（BSC）との併用において本剤とプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[14]。

表1）外国第III相無作為化比較試験（REGARD試験）における成績

	本剤投与群	プラセボ投与群
症例数	238	117
イベント発現例数	179	99
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	5.2 (4.4-5.7)	3.8 (2.8-4.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.776(0.603-0.998) P=0.0473	

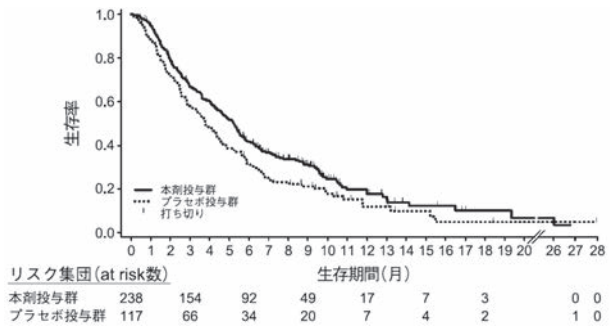


図1）全生存期間のKaplan-Meier曲線（REGARD試験）

本剤が投与された236例において発現した主な有害事象は、腹痛（28.8%）、高血圧（16.1%）、下痢（14.4%）等であった。[5.3参照]

17.1.2 国際共同第III相無作為化比較試験（RAINBOW試験）

プラチナ製剤とフッ化ピリミジン系薬剤の併用療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者665例（日本人症例140例を含む）を対象に、本剤+パクリタキセルとプラセボ+パクリタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボ（2週間に1回）とパクリタキセル80mg/m²（週1回投与を3週連続し、4週目を休薬）とを4週間を1サイクルとして、病態の悪化等が認められるまで投与を継続した（投与の際は、本剤の投与後にパクリタキセルを投与）。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[15]。

表2）国際共同第III相無作為化比較試験（RAINBOW試験）における成績

	本剤+パクリタキセル 投与群	プラセボ+パクリタキセル 投与群
症例数	330	335
イベント発現例数	256	260
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	9.6 (8.5-10.8)	7.4 (6.3-8.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.807(0.678-0.962) P=0.0169	

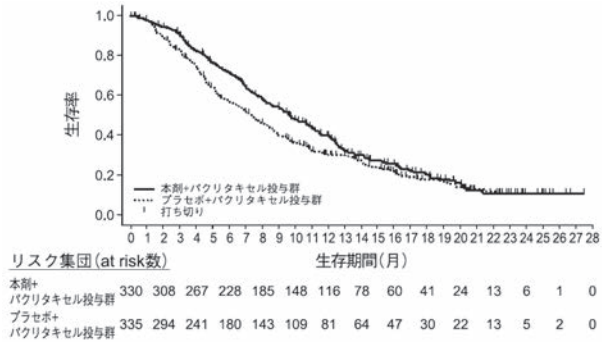


図2）全生存期間のKaplan-Meier曲線（RAINBOW試験）

本剤が投与された327例（日本人症例68例を含む）において発現した主な有害事象は、疲労/無力症（56.9%）、好中球減少症（54.4%）、白血球減少症（33.9%）、下痢（32.4%）、鼻出血（30.6%）等であった。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

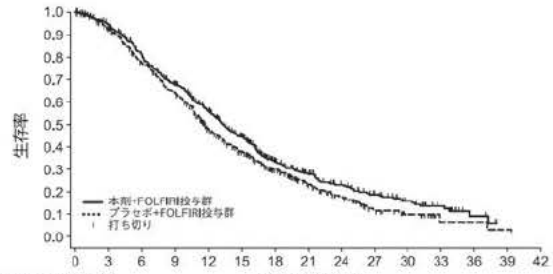
17.1.3 国際共同第III相無作為化比較試験（RAISE試験）

ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者1072例（日本人症例136例を含む）を対象に、本剤+フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物（180mg/m²を2週間間隔で投与[注1)]）を含む化学療法（FOLFIRI）とプラセボ+FOLFIRIとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボとFOLFIRIを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで投与を継続した（投与の際は、本剤の投与後にFOLFIRIを投与）。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[16]。

注1）イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）における国内承認用法・用量B法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

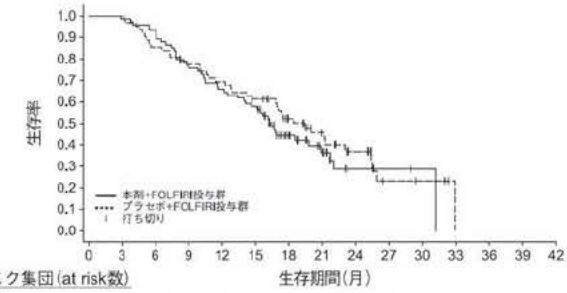
表3）国際共同第III相無作為化比較試験（RAISE試験）における成績

全体集団		
	本剤+FOLFIRI 投与群	プラセボ+FOLFIRI 投与群
症例数	536	536
イベント発現例数 (発現割合、%)	372(69.4)	397(74.1)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	13.3 (12.4-14.5)	11.7 (10.8-12.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.844(0.730-0.976) P=0.0219	
日本人部分集団		
症例数	74	62
イベント発現例数 (発現割合、%)	46(62.2)	39(62.9)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	16.4 (13.4-20.9)	19.4 (14.2-25.3)
ハザード比 (95%信頼区間)	1.193(0.762-1.868)	



リスク集団(at risk数)														
本剤+FOLFIRI投与群	536	497	421	345	269	195	114	78	53	34	22	12	4	0	0
プラセボ+FOLFIRI投与群	536	486	400	329	228	166	108	66	44	22	10	2	2	1	0

図3) 全生存期間のKaplan-Meier曲線（RAISE試験、全体集団）



リスク集団(at risk数)														
本剤+FOLFIRI投与群	74	73	69	56	48	42	23	12	5	2	1	0	0	0	0
プラセボ+FOLFIRI投与群	62	62	53	48	43	37	25	17	10	4	3	0	0	0	0

図4) 全生存期間のKaplan-Meier曲線（RAISE試験、日本人部分集団）

本剤が投与された529例（日本人症例74例を含む）において発現した主な有害事象は、好中球減少症（58.8%）、鼻出血（33.5%）、口内炎（30.8%）、血小板減少症（28.4%）、高血圧（26.1%）等であった。[5.6、7.5参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.4 国内第II相無作為化比較試験（JVCG試験）

プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者[注2)]を対象に、本剤＋ドセタキセルとプラセボ＋ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第II相試験を実施した。本剤10mg/kg又はプラセボとドセタキセル60mg/m^2（3週間に1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した（投与の際は、本剤の投与後にドセタキセルを投与）。有効性の解析対象とされた157例（本剤＋ドセタキセル投与群76例、プラセボ＋ドセタキセル投与群81例）における、主要評価項目である無増悪生存期間は、本剤＋ドセタキセル投与群で5.22ヵ月（95%信頼区間3.52～6.97）、プラセボ＋ドセタキセル投与群で4.21ヵ月（95%信頼区間2.83～5.62）、ハザード比0.83（95%信頼区間0.59～1.16）であった[17)]。

本剤が投与された94例中において発現した主な有害事象は、好中球減少症（95.7%）、口内炎（54.3%）、鼻出血（47.9%）、末梢性浮腫（36.2%）、発熱性好中球減少症（34.0%）等であった。[5.9、7.6参照]

注2) JVCG試験において、肺出血のリスク因子を有する患者（胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者等）は組入れ対象から除外した。

17.1.5 外国第III相無作為化比較試験（REVEL試験）

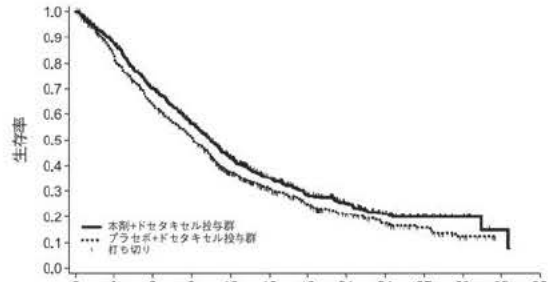
プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者[注3)] 1253例を対象に、本剤＋ドセタキセルとプラセボ＋ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤10mg/kg又はプラセボとドセタキセル75mg/m^2（3週間に1回）[注4)]を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した（投与の際は、本剤の投与後にドセタキセルを投与）。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[18)]。

注3) REVEL試験において、肺出血のリスク因子を有する患者（胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者等）は組入れ対象から除外した。

注4) ドセタキセルの非小細胞肺癌における国内承認用法・用量: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。

表4) 外国III相無作為化比較試験（REVEL試験）における成績

	本剤+ドセタキセル投与群	プラセボ+ドセタキセル投与群
症例数	628	625
イベント発現例数	428	456
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	10.5 (9.5-11.2)	9.1 (8.4-10.0)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.857(0.751-0.979) P=0.024	



リスク集団(at risk数)													
本剤+ドセタキセル投与群	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
プラセボ+ドセタキセル投与群	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

図5) 全生存期間のKaplan-Meier曲線（REVEL試験）

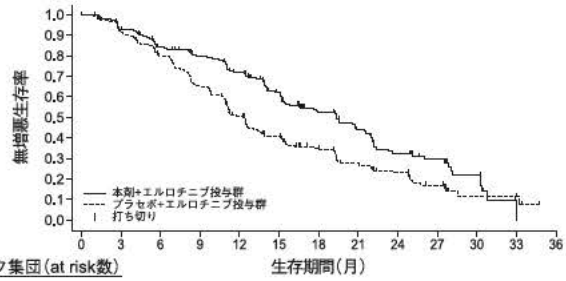
本剤が投与された627例において発現した主な有害事象は、好中球減少症（55.0%）、疲労/無力症（54.7%）、口内炎（23.3%）、鼻出血（18.5%）、末梢性浮腫（16.3%）、粘膜の炎症（16.1%）等であった。[5.9、7.6参照]

***17.1.6 国際共同第Ib/III相試験（RELAY試験）**

化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異[注5)]陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者449例（日本人症例211例を含む）を対象に、本剤＋エルロチニブとプラセボ＋エルロチニブとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験（第III相パート）を実施した。本剤10mg/kg又はプラセボ（2週間に1回）とエルロチニブ150mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めた。1年無増悪生存率は本剤＋エルロチニブ投与群で71.9%（95%信頼区間65.1～77.6）、プラセボ＋エルロチニブ投与群で50.7%（95%信頼区間43.7～57.3）であった[8)]。

表5) 国際共同第Ib/III相試験（RELAY試験）における成績

	本剤＋エルロチニブ投与群	プラセボ＋エルロチニブ投与群
症例数	224	225
イベント発現例数	122	158
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	19.35 (15.38-21.55)	12.39 (10.97-13.50)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.591(0.461-0.760) P<0.0001	



リスク集団(at risk数)													
本剤+エルロチニブ投与群	224	196	170	154	133	103	69	49	32	20	10	1	0
プラセボ+エルロチニブ投与群	225	196	167	136	99	72	52	37	27	15	4	4	0

図6) 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（RELAY試験）

また、RELAY試験において、化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異[注5)]陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者82例（日本人症例68例を含む）を対象に、本剤とゲフィチニブを併用投与する非盲検非対照試験（パートC）を実施した。本剤10mg/kg（2週間に1回）とゲフィチニブ250mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。1年無増悪生存率は65.0%（95%信頼区間52.4～75.1）であった[9)]。

注5) *EGFR*遺伝子の活性型変異であるエクソン19の欠失（Ex19del）又はエクソン21の変異（L858R）が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

本剤とエルロチニブが併用投与された221例（日本人症例105例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（80.5%）、下痢（70.1%）、高血圧（45.2%）、口内炎（41.6%）、蛋白尿（34.4%）等であった。また、本剤とゲフィチニブが併用投与された82例（日本人症例68例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（67.1%）、下痢（62.2%）、高血圧（45.1%）、口内炎（42.7%）、蛋白尿（40.2%）等であった。[5.9、7.6参照]

〈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〉

17.1.7 国際共同第III相無作為化比較試験（REACH-2試験）

ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者のうち、ベースライン時の血清AFP値が400ng/mL以上の患者[注6)] 292例（日本人症例59例を含む）を対象に、best supportive care（BSC）との併用において本剤とプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[19)]。

注6）局所療法の適応とならない、肝機能の状態がChild-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

表6）国際共同第III相無作為化比較試験（REACH-2試験）における成績

	本剤投与群	プラセボ投与群
症例数	197	95
イベント発現例数	147	74
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.51 (7.00-10.58)	7.29 (5.42-9.07)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.710(0.531-0.949) P=0.0199	

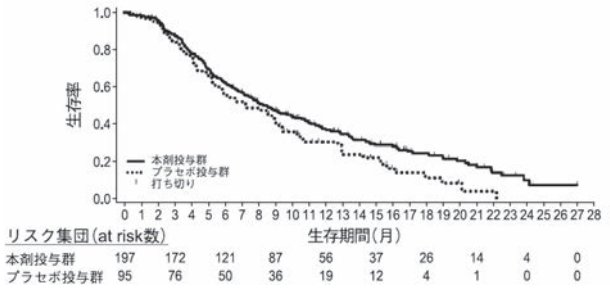


図7）全生存期間のKaplan-Meier曲線（REACH-2試験）

本剤が投与された197例（日本人症例41例を含む）において発現した主な有害事象は、末梢性浮腫（25.4%）、高血圧（24.9%）、蛋白尿（20.3%）、血小板減少症（14.7%）、頭痛（14.2%）等であった。[5.13参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラムシルマブはヒトVEGFR-2に対する抗体であり、VEGF-A、VEGF-C及びVEGF-DのVEGFR-2への結合を阻害することにより、VEGFR-2の活性化を阻害する[20)]。ラムシルマブは、VEGFR-2の活性化阻害により、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害すると考えられる[21)]。

18.2 抗腫瘍効果

胃癌患者由来の癌組織片、ヒト胃癌由来MKN-45細胞株、結腸・直腸癌由来HT-29、HCT-8、HCT-116及びColo205細胞株、非小細胞肺癌由来HCC827、NCI-H441、NCI-H460、NCI-H292、NCI-H2122及びNCI-H1975細胞株並びに肝細胞癌由来HuH-7細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101（マウスVEGFR-2に対する抗体）は腫瘍増殖抑制作用を示した[22)-25)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ラムシルマブ（遺伝子組換え）[Ramucirumab(Genetical Recombination)]［JAN］

本　　質:ラムシルマブは、ヒト血管内皮増殖因子受容体2の細胞外領域に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ラムシルマブは、マウスミエローマ細胞（NS0）により産生される。ラムシルマブは、446個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量:約147,000）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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈サイラムザ点滴静注液100mg〉

10mL［1バイアル］

〈サイラムザ点滴静注液500mg〉

50mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）社内資料: ラムシルマブの生殖発生毒性に関する科学的評価(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6)
2）社内資料: ラムシルマブの反復投与毒性試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3)
3）Yamaguchi K, et al.: Gastric Cancer. 2018; 21(6): 1041-1049
4）Ueda S, et al.: Oncologist. 2015; 20(5): 493-494
5）社内資料: 胃癌患者におけるラムシルマブ反復投与(パクリタキセル併用)後の薬物動態(第III相)(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.12)
6）社内資料: 結腸・直腸癌患者におけるラムシルマブ反復投与(FOLFIRI併用)後の薬物動態(第III相)(2016年5月23日承認、CTD2.7.6.4)
7）社内資料: 日本人非小細胞肺癌患者におけるラムシルマブ反復投与(ドセタキセル併用)後の薬物動態(第II相)
*8）Nakagawa K, et al.: Lancet Oncol. 2019; (doi: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5)
*9）社内資料: 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ib/III相試験(RELAY試験 PartC)
10）社内資料: 肝細胞癌患者におけるラムシルマブ反復投与後の薬物動態(第III相)
11）Chow LQM, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 78(2): 433-441
12）Wang D, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 78(4): 727-733
13）Stein MN, et al.: Clin Pharmacol Biopharm. 2016; 5(4): 161-166
14）Fuchs CS, et al.: Lancet. 2014; 383(9911): 31-39
15）Wilke H, et al.: Lancet Oncol. 2014; 15(11): 1224-1235
16）Tabernero J, et al.: Lancet Oncol. 2015; 16(5): 499-508
17）Yoh K, et al.: Lung Cancer. 2016; 99: 186-193
18）Garon EB, et al.: Lancet. 2014; 384(9944): 665-673
19）Zhu AX, et al.: Lancet Oncol. 2019; 20(2): 282-296
20）社内資料: VEGFリガンドのVEGFR-2への結合に対するラムシルマブの作用(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2)
21）社内資料: ラムシルマブの細胞機能に対する作用(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2)
22）社内資料: ヒト胃癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2)
23）社内資料: ヒト結腸・直腸癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果(2016年5月23日承認、CTD2.6.2.2)
24）社内資料: ヒト非小細胞肺癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果
25）社内資料: ヒト肝細胞癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 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

®:登録商標

最新の添付文書を参照すること

**2021年 8 月改訂（第 6 版、効能変更、用法及び用量変更）
*2021年 6 月改訂（第 5 版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：2～8℃保存、凍結を避けること
有効期間：24箇月

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

承認番号	22800AMX00696000
販売開始	2017年 2 月

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

キイトルーダ® 点滴静注100mg

最適使用推進ガイドライン対象品目
*（一部）条件付き早期承認品目

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

KEYTRUDA® Injection 100mg

MSD

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

注）条件付き早期承認対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉
5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4 参照]
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.3 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断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
[17.1.7-17.1.9 参照]
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5、17.1.7-17.1.9 参照]
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10 参照]
〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉
5.6 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.11 参照]
5.8 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
5.9 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断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
**5.10 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
5.11 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。
5.12 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12、17.1.13 参照]
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
5.13 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
5.14 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.15 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.15 参照]

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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.15 参照]

〈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〉

5.17 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。

5.18 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。

5.19 PD-L1発現率（CPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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、PD-L1の発現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
[17.1.16 参照]

**〈治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉

**5.20 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

**5.21 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。

**〈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〉

**5.22 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

**5.23 PD-L1発現率（CPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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、PD-L1の発現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
[17.1.18 参照]

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

**〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、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、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

**〈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〉

**他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.5、17.1.6 参照]

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7.2 本剤の用法及び用量は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。[17.1.15 参照]

**〈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〉

**7.3 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.18 参照]

**〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、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、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉

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

〈効能共通〉

7.5 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎／下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 ・腎細胞癌患者における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 ・腎細胞癌患者における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。

副作用	程度	処置
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を定期的に行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7-11.1.9 参照]

*8.4 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、肝機能検査を定期的（特にアキシチニブとの併用投与時は頻回）に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.10 参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11 参照]

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.13 参照]

8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.14 参照]

8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15 参照]

8.10 ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

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

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

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

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

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

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

**11.1.1 間質性肺疾患（4.0%）
[1.2、8.2、9.1.2 参照]

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

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

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

**11.1.5 神経障害
末梢性ニューロパチー（2.1%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害があらわれることがある。

***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）、肝不全（0.1%未満）、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（11.9%）、肝炎（1.1%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがある。[8.4 参照]

**11.1.7 甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（11.2%）、甲状腺機能亢進症（5.1%）、甲状腺炎（1.1%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

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

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

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

11.1.11 腎障害
腎不全（1.4%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）、糸球体腎炎（0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.12 膵炎（0.3%）

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

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

11.1.15 心筋炎（0.1%）
[8.9 参照]

11.1.16 脳炎（0.1%未満）、髄膜炎（0.1%）

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

11.1.18 血球貪食症候群（頻度不明）

**11.1.19 結核（0.1%未満）
[9.1.4 参照]

**11.1.20 Infusion reaction（1.5%）
アナフィラキシーを含むInfusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

**11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血	好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少、発熱性好中球減少症	好酸球増加症	
耳及び迷路障害			耳鳴	
内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少	
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎注)、虹彩毛様体炎注)、虹彩炎注)	フォークト・小柳・原田症候群
**胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内炎、口内乾燥、腹痛、上腹部痛、消化不良	口腔内痛、胃炎、嚥下障害、鼓腸、腹部膨満	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、粘膜の炎症、末梢性浮腫、倦怠感、悪寒、インフルエンザ様疾患	胸痛、疼痛	
感染症及び寄生虫症		肺炎	結膜炎、口腔カンジダ症、上気道感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高血糖	低リン酸血症、脱水、低カルシウム血症、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋痙縮	筋骨格痛、関節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直	
精神・神経障害		味覚異常、頭痛、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	不眠症、嗜眠	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、胸水、鼻漏、労作性呼吸困難	
**皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、尋常性白斑、紅斑	湿疹、ざ瘡様皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚炎、皮膚色素減少、じん麻疹、寝汗、乾癬、斑状皮疹、皮膚病変、多汗症、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色	
**血管障害		高血圧	低血圧、ほてり、潮紅	
**その他		体重減少	体重増加、血中LDH増加、サルコイドーシス	

注）[8.10 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。

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

*14.1.3 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

*14.2.1 必要量（4mL以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。過度に振盪すると、半透明から白色のタンパク質性の粒子がみられることがある。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2.2 希釈液は凍結させないこと。

*14.2.3 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で96時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.3 薬剤投与時の注意

*14.3.1 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

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

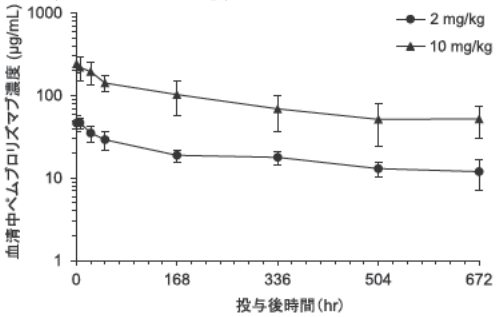


表1　本剤2又は10mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-011試験）

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

幾何平均（幾何変動係数［%］）
†：中央値（範囲）
‡：T_{last}を超える$t_{1/2}$を有する患者1例を平均値に含む

16.1.2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

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

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

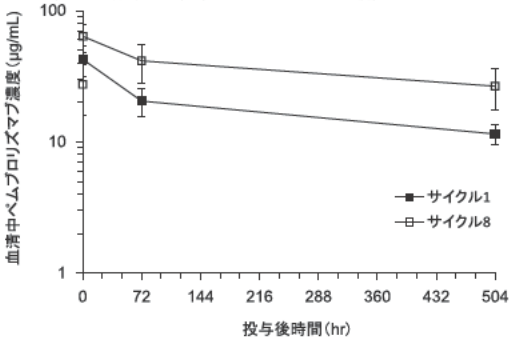


表2　本剤2mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041試験）

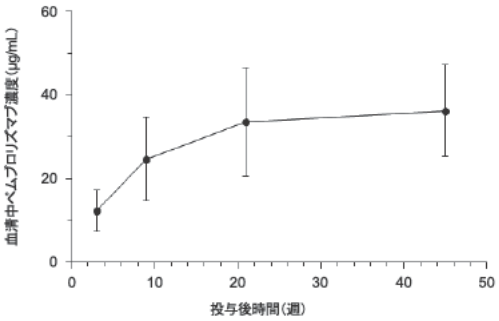
	C_{max}（μg/mL）	C_{trough}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}21day}$（μg・day/mL）	CL（mL/day/kg）
サイクル1（42例）	40.9（28.1）	11.3†‡（19.0）	393†（18.2）	NA
サイクル8（28例）	61.8（24.5）	24.5§‖（48.8）	797§（32.4）	2.51§（32.4）

幾何平均（幾何変動係数［%］）
†：41例
‡：サイクル2投与前の血清中濃度
§：25例
‖：サイクル9投与前の血清中濃度
NA：該当なし

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

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



16.1.3 母集団薬物動態解析

本剤200mgを3週間間隔（Q3W）又は400mgを6週間間隔（Q6W）で投与したときの母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータと海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-555試験）にて本剤400mgをQ6Wで投与したときの実測値に基づく薬物動態パラメータを比較した結果は、表3のとおりであった。母集団薬物動態解析には、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）、海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験）、海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）及び海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）に組み入れられた患者2,993例のデータ（うち日本人は83例）を含む。

表3　本剤投与後の薬物動態パラメータの要約

	用法・用量	C_{max}（μg/mL）	C_{avg}（μg/mL）	C_{trough}（μg/mL）
サイクル1	200mg Q3W†	59.1（58.5, 59.7）	27.9（27.7, 28.1）	18.1‡（17.8, 18.3）
	400mg Q6W†	123（122, 124）	32.4（32.0, 32.7）	10.6‡（10.4, 10.8）
	400mg Q6W（実測値）	136.0§（135.6, 136.4）	NA	14.9‖（14.4, 15.4）
定常状態	200mg Q3W†	92.8（91.7, 94.1）	50.4（49.8, 51.0）	30.9（30.5, 31.4）
	400mg Q6W†	148（146, 149）	50.7（50.1, 51.3）	20.3（19.8, 20.9）

†：2,993例×100回のシミュレーションにより算出した幾何平均値の中央値（2.5%点, 97.5%点）
C_{avg}：平均血清中濃度
‡：サイクル2投与前の血清中濃度
§：56例の幾何平均値（95%信頼区間）
‖：41例の幾何平均値（95%信頼区間）
NA：該当なし

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200mgをQ3Wで投与した際と本剤400mgをQ6W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）本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）

化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者42例（有効性解析対象37例）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、24%（95%信頼区間：12～41）であった。
安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。

17.1.2 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）

イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFSを有意に延長した（表1、図1及び図2）[1)]。
本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間

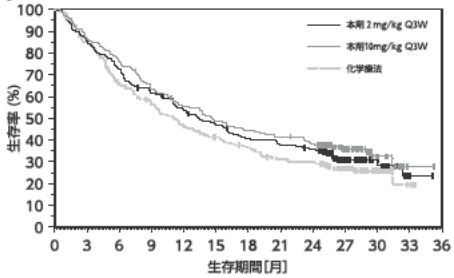
隔投与[注1)]で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

表1　有効性成績（KEYNOTE-002試験）

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

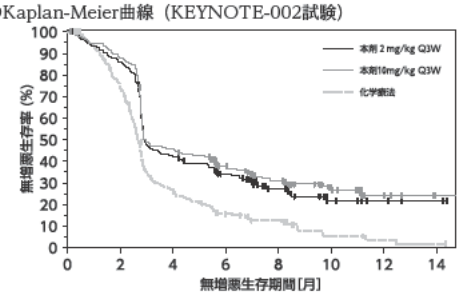
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図1　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



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

図2　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



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

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）

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

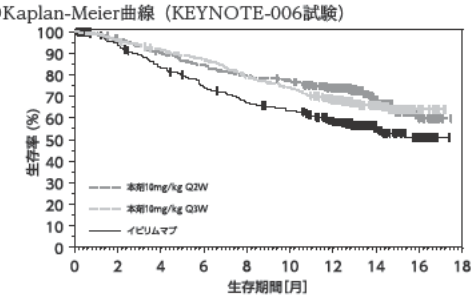
本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例277例中202例（72.9%）、及び本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例278例中221例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）、本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、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

表2　有効性成績（KEYNOTE-006試験）

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

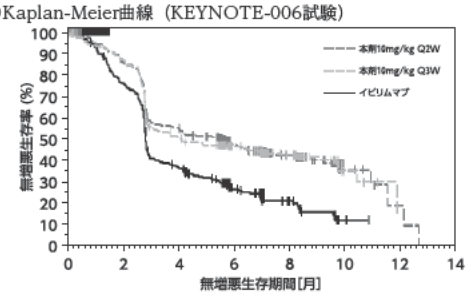
†：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

図3　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



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

図4　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



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

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

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

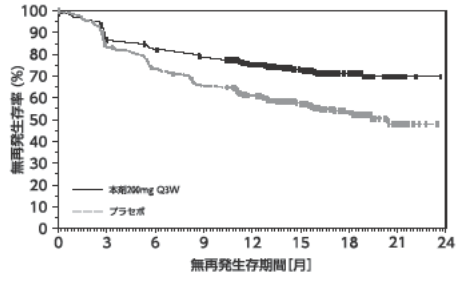
安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。[5.1 参照]

表3　有効性成績（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）

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

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

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



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

注1）悪性黒色腫の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）

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

安全性解析対象例405例中372例（91.9%）（日本人4例中3例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心187例（46.2%）、貧血154例（38.0%）、疲労134例（33.1%）、好中球減少症101例（24.9%）及び食欲減退84例（20.7%）であった。[5.4、7.1 参照]

表4　有効性成績（KEYNOTE-189試験）

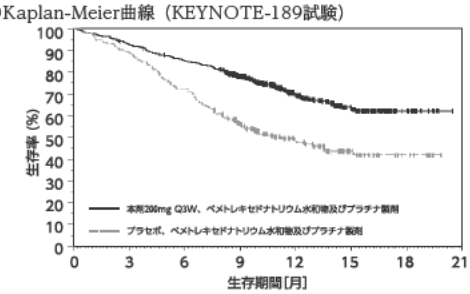
		本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注2)] (410例)	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注3)] (206例)
OS†	中央値［月］ (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	11.3 (8.7, 15.1)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.49 (0.38, 0.64) <0.00001	–
PFS†‖	中央値［月］ (95%信頼区間)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.52 (0.43, 0.64) <0.00001	–

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

注2）本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、本剤200mg及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。

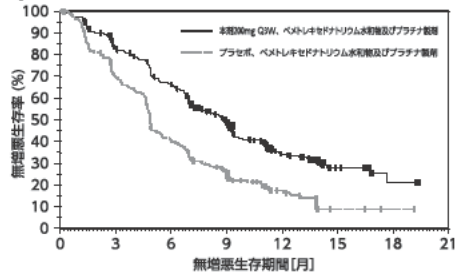
注3）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。

図6　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



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

図7　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



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

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）

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

安全性解析対象例278例中265例（95.3%）（日本人22例中22例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症126例（45.3%）、貧血123例（44.2%）、好中球減少症97例（34.9%）、悪心85例（30.6%）、血小板減少症81例（29.1%）及び下痢61例（21.9%）であった。[7.1 参照]

表5　有効性成績（KEYNOTE-407試験）

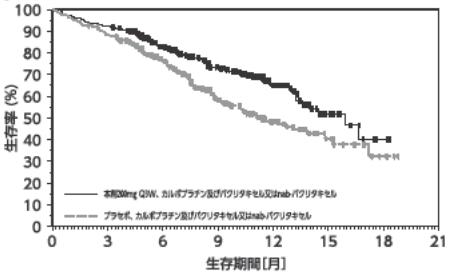
		本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル[注4)] (278例)	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル[注5)] (281例)
OS†	中央値［月］ (95%信頼区間)	15.9 (13.2, NE)	11.3 (9.5, 14.8)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.64 (0.49, 0.85) 0.0008	–
PFS†‖	中央値［月］ (95%信頼区間)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.2, 5.7)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.56 (0.45, 0.70) <0.0001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

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

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

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

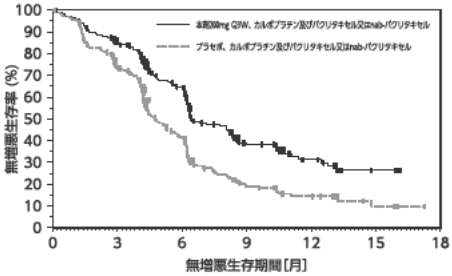
図8　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



at risk数

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

図9　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



at risk数

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

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）

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

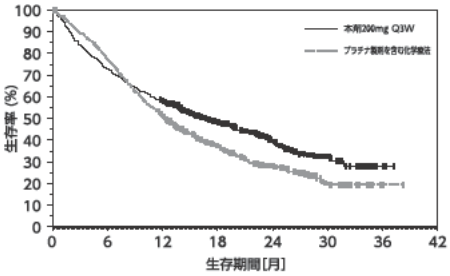
安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。[5.3、5.4 参照]

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

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

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

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



at risk数

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

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）

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

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

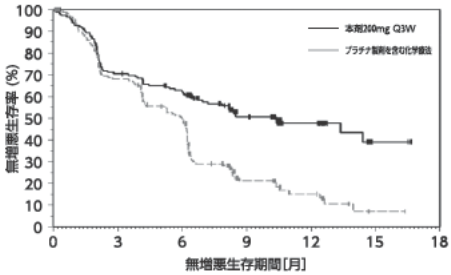
安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。[5.3、5.4 参照]

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

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

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

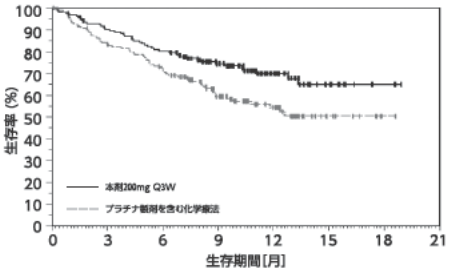
図11　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）



at risk数

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

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



at risk数

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

17.1.9 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注6)]を有するPD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人91例を含む）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7)]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注7)]の有効性及び安全性が、ドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OSを有意に延長した（表8及び図13）[7)]。

本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7)]の安全性解析対象例339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注7)]の安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7)]で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注7)]で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。[5.3、5.4 参照]

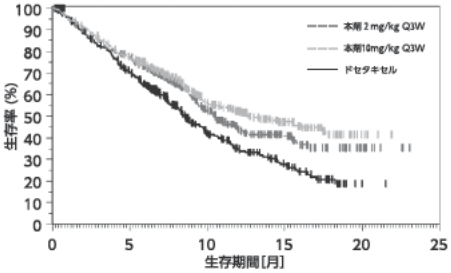
注6）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

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

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

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

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



at risk数

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

注7）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17.1.10 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）

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

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

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表9のとおりであった。

なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%であった。

安全性解析対象例210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。［5.5 参照］

表9　有効性成績（KEYNOTE-087試験）

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

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注8)]を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例（日本人52例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunine）[注9)]を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表10及び図14）[8)]。

安全性解析対象例266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）であった。［5.7 参照］

注8）①プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。

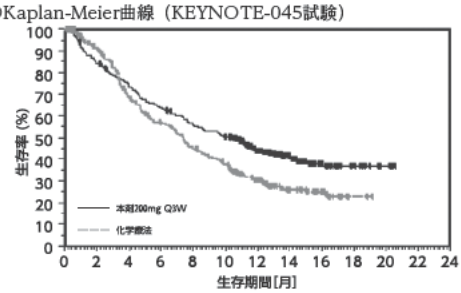
注9）本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表10　有効性成績（KEYNOTE-045試験）

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

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

図14　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-045試験）



at risk数

本剤200mg Q3W	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
化学療法	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

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

17.1.12 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験　コホートA）

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

安全性解析対象例61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11.5%）であった。［5.12 参照］

表11　有効性成績（KEYNOTE-164試験　コホートA）

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

17.1.13 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）

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

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

表12　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

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

†：日本人3例を含む

本試験に登録された94例における癌腫別の奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表13のとおりであった。［5.12 参照］

表13　癌腫別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者861例（日本人94例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とアキシチニブ開始用量として5mg 1日2回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とアキシチニブの併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とアキシチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表14、図15及び図16）。

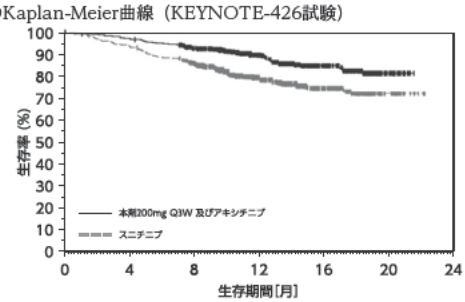
安全性解析対象例429例中413例（96.3%）（日本人44例中44例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢210例（49.0%）、高血圧179例（41.7%）、甲状腺機能低下症135例（31.5%）、疲労130例（30.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例（27.7%）、ALT増加102例（23.8%）、発声障害98例（22.8%）、AST増加97例（22.6%）、食欲減退94例（21.9%）及び悪心91例（21.2%）であった。

表14　有効性成績（KEYNOTE-426試験）

		本剤200mg Q3W、アキシチニブ[注10] （432例）	スニチニブ[注11] （429例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	NE （NE, NE）	NE （NE, NE）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.53 （0.38, 0.74） 0.00005	–
PFS†‖	中央値［月］ （95%信頼区間）	15.1 （12.6, 17.7）	11.0 （8.7, 12.5）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.69 （0.56, 0.84） 0.00012	–

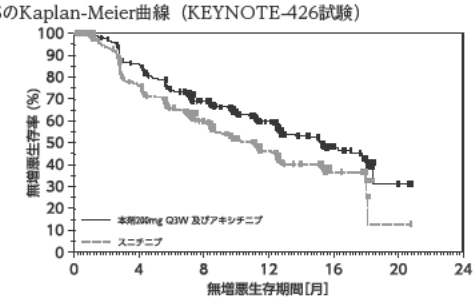
†：中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
注10）本剤200mgをQ3W、アキシチニブ開始用量として5mg（経口）をbidで投与した。
注11）スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

図15　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-426試験）



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

図16　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-426試験）



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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17.1.15 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048試験）

化学療法歴のない、再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌[注12]患者882例（日本人67例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与、プラチナ製剤及び5-FU併用療法、又は本剤200mg 3週間間隔投与単独療法の有効性及び安全性が、セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法を対照として検討された。プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が選択し、プラチナ製剤及び5-FUの投与は最大6コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とプラチナ製剤及び5-FUの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSを有意に延長した（表15及び図17）。また、本剤の単独療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSは非劣性を示した（表16及び図18）。

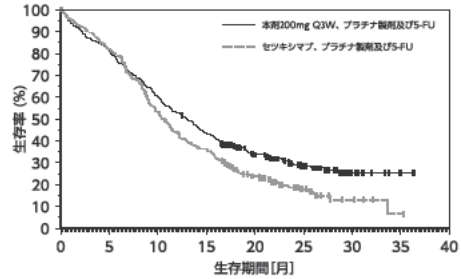
本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法において、安全性解析対象例276例中263例（95.3%）（日本人25例中25例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血133例（48.2%）、悪心124例（44.9%）、好中球減少症91例（33.0%）、疲労84例（30.4%）、粘膜の炎症77例（27.9%）、血小板減少症75例（27.2%）、嘔吐75例（27.2%）、口内炎67例（24.3%）及び食欲減退62例（22.5%）であった。本剤単独療法において、安全性解析対象例300例中175例（58.3%）（日本人23例中17例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、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

表15　本剤併用療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU[注13] （281例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14] （278例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	13.0 （10.9, 14.7）	10.7 （9.3, 11.7）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.77 （0.63, 0.93） 0.00335	–

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

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



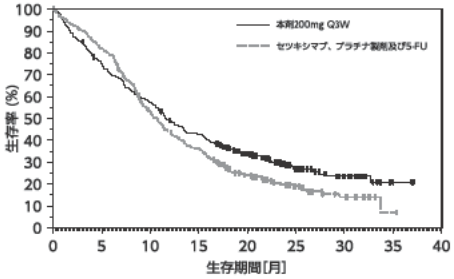
at risk数									
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	227	169	122	75	40	10	1	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0

表16　本剤単独療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg Q3W (301例)	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14] (300例)
OS†	中央値［月］ (95%信頼区間)	11.6 (10.5, 13.6)	10.7 (9.3, 11.7)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.85 (0.71, 1.03) 0.00014	–

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

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



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

CPS［PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った。［5.15、5.16、7.2 参照］

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

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［月］ (95%信頼区間)	ハザード比 (95%信頼区間)
CPS＜1	本剤200mg Q3W	44	7.9 (4.7, 13.6)	1.37 (0.86, 2.20) ‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14]	45	11.3 (9.1, 15.9)	
1≦CPS＜20	本剤200mg Q3W	124	10.8 (9.0, 12.6)	0.90 (0.68, 1.18) ‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14]	133	10.1 (8.7, 12.1)	
CPS≧20	本剤200mg Q3W	133	14.9 (11.6, 21.5)	0.61 (0.45, 0.83) §
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14]	122	10.7 (8.8, 12.8)	

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

注12）頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。
注13）本剤200mg、シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量及び5-FU 1000mg/m²/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mgを3週間間隔で投与した。
注14）セツキシマブ（初回400mg/m²、2回目以降250mg/m²）、シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量及び5-FU 1000mg/m²/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔（セツキシマブのみ1週間間隔）で6コース投与後、セツキシマブ250mg/m²を1週間間隔で投与した。

〈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〉

17.1.16 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181試験）
一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者628例（日本人152例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、主解析対象として設定された（i）PD-L1陽性（CPS[注15] ≧10）集団、（ii）扁平上皮癌集団及び（iii）ITT集団におけるOSの結果は事前に規定された基準を満たさなかった。一方、事前規定された解析対象ではないものの、PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者167例（日本人77例を含む）において以下の有効性成績が得られた（表18及び図19）。

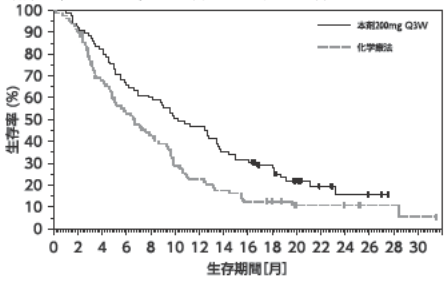
PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者における安全性解析対象例85例中55例（64.7%）（日本人40例中26例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労10例（11.8%）及び食欲減退10例（11.8%）であった。［5.19 参照］
注15）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表18　有効性成績（KEYNOTE-181試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］

		本剤200mg Q3W (85例)	化学療法 (82例)
OS	中央値［月］ (95%信頼区間)	10.3 (7.0, 13.5)	6.7 (4.8, 8.6)
	ハザード比† (95%信頼区間)	0.64 (0.46, 0.90)	–

†：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
Q3W：3週間間隔投与

図19　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-181試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］



at risk数															
本剤200mg Q3W	85	79	70	56	51	43	40	30	27	21	11	7	4	3	1	0
化学療法	82	74	54	42	34	23	18	14	10	8	4	4	3	2	2	1

〈治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉

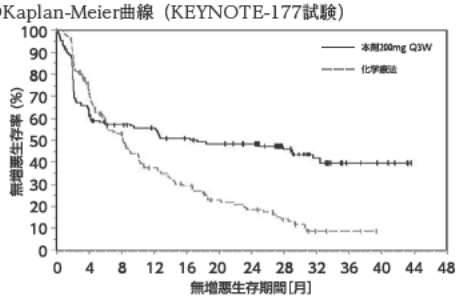
**17.1.17 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-177試験）
化学療法歴のない（術後補助療法を除く）治癒切除不能な進行・再発のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者307例（日本人22例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、担当医師の選択する化学療法［5-FU・ホリナート・オキサリプラチン療法（mFOLFOX6）、mFOLFOX6とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法、5-FU・ホリナート・イリノテカン療法（FOLFIRI）、又はFOLFIRIとベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法］を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、本剤は化学療法と比較してPFSを有意に延長した（表19及び図20）[9]。
安全性解析対象例153例中122例（79.7%）（日本人12例中10例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢38例（24.8%）、疲労32例（20.9%）、そう痒症21例（13.7%）、悪心19例（12.4%）、AST増加17例（11.1%）、発疹17例（11.1%）、関節痛16例（10.5%）及び甲状腺機能低下症16例（10.5%）であった。

表19　有効性成績（KEYNOTE-177試験）

		本剤200mg Q3W (153例)	化学療法[注16] (154例)
PFS†	中央値［月］ (95%信頼区間)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1. 10.2)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.60 (0.45, 0.80) 0.0002	–

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図20　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-177試験）



at risk数													
本剤200mg Q3W	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
化学療法	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

注16）化学療法の各レジメンは以下のとおり投与した。
mFOLFOX6：
オキサリプラチン85mg/m²、ホリナート400mg/m²又はレボホリナート200mg/m²、5-FU 400mg/m²（急速静注）、5-FU 2400mg/m²（46～48時間持続静注）を2週間間隔で投与した。
FOLFIRI：
イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、ホリナート400mg/m²又はレボホリナート200mg/m²、5-FU 400mg/m²（急速静注）、5-FU 2400mg/m²（46～48時間持続静注）を2週間間隔で投与した。
ベバシズマブ：
5mg/kgを2週間間隔で投与した。
セツキシマブ：
初回は400mg/m²、2回目以降は250mg/m²を1週間間隔で投与した。

**〈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〉
** 17.1.18 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-355試験）
転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者847例（日本人87例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与+化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ+化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、本剤+化学療法の併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1陽性（CPS注17）≧10）の患者323例（日本人28例を含む）においてPFSを有意に延長した（表20及び図21）[10]。
PD-L1陽性（CPS≧10）の患者における安全性解析対象例219例中212例（96.8%）（日本人19例中19例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血107例（48.9%）、悪心90例（41.1%）、好中球減少症87例（39.7%）、脱毛症76例（34.7%）、疲労64例（29.2%）、好中球数減少52例（23.7%）、下痢48例（21.9%）、ALT増加47例（21.5%）及び嘔吐44例（20.1%）であった。[5.23、7.3 参照]
注17）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

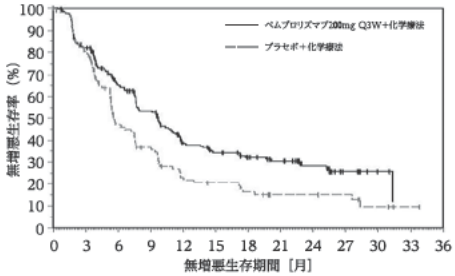
表20 有効性成績（KEYNOTE-355試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］

		本剤200mg Q3W +化学療法注18) (220例)	プラセボ+化学療法注19) (103例)
PFS†	中央値［月］ (95%信頼区間)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.65 (0.49, 0.86) 0.0012	–

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

注18）本剤200mg Q3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［ゲムシタビン1000mg/m²及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）］。
注19）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［ゲムシタビン1000mg/m²及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）］。

図21 PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-355試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］



at risk数

ペムブロリズマブ200mg Q3W＋化学療法	220	173	122	96	63	52	44	37	25	12	5	0	0
プラセボ＋化学療法	103	80	41	30	18	15	12	8	8	7	3	1	0

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

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

20. 取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。[14.1.2 参照]

21. 承認条件
21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉
21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
21.3 がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌患者を対象に実施中の2つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。
21.4 MSI-Highを有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装
1バイアル（4 mL）

23. 主要文献

1) Ribas A, et al. Lancet Oncol. 2015；16：908-18.
2) Robert C, et al. N Engl J Med. 2015；372：2521-32.
3) Gandhi L, et al. N Engl J Med. 2018；378：2078-92.
4) Paz-Ares L, et al. N Engl J Med. 2018；379：2040-51.
5) Mok TSK, et al. Lancet. 2019；393：1819-30.
6) Reck M, et al. N Engl J Med. 2016；375：1823-33.
7) Herbst R, et al. Lancet. 2016；387：1540-50.
8) Bellmunt J, et al. N Engl J Med. 2017；376：1015-26.
** 9) André T, et al. N Engl J Med. 2020；383：2207-18.
** 10) Cortes J, et al. Lancet. 2020；396：1817-28.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1−13−12

7004608216

最新の添付文書を参照すること

＊＊2020年12月改訂（第2版、用法及び用量変更）
＊2020年9月改訂（第1版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1[注1)]ヒト化モノクローナル抗体
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

テセントリク®点滴静注840mg
テセントリク®点滴静注1200mg
TECENTRIQ® for Intravenous Infusion

	点滴静注840mg	点滴静注1200mg
承認番号	30100AMX00261	23000AMX00014
販売開始	2019年11月	2018年4月

貯　　法：2～8℃保存
＊＊有効期間：36箇月

最適使用推進ガイドライン対象品目

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注1）PD-L1：Programmed Death-Ligand 1
注2）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（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、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	テセントリク点滴静注840mg	テセントリク点滴静注1200mg
有効成分	1バイアル（14.0mL）中 アテゾリズマブ（遺伝子組換え）[注)] 840mg	1バイアル（20.0mL）中 アテゾリズマブ（遺伝子組換え）[注)] 1200mg
添加剤	1バイアル（14.0mL）中 L-ヒスチジン 43.4mg 氷酢酸 11.5mg 精製白糖 575.1mg ポリソルベート20 5.6mg	1バイアル（20.0mL）中 L-ヒスチジン 62.0mg 氷酢酸 16.5mg 精製白糖 821.6mg ポリソルベート20 8.0mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	テセントリク点滴静注840mg	テセントリク点滴静注1200mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	澄明～乳白光を呈する無色～帯褐黄色の液	
pH	5.5～6.1	
浸透圧比	0.45～0.80	

＊4．効能又は効果

〈テセントリク点滴静注1200mg〉
○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
〈テセントリク点滴静注840mg〉
○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

5．効能又は効果に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

＊＊5.1 化学療法未治療のPD-L1陰性の扁平上皮癌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。

＊＊5.2 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して本剤を単独で投与する場合には、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現率について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、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、PD-L1の発現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

5.3 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。

＊＊5.4 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、*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。

〈進展型小細胞肺癌〉

5.5 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈切除不能な肝細胞癌〉

＊5.6 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌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。

＊5.7 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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。

〈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〉

5.8 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

＊5.9 PD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の占める割合について、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、PD-L1の発現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

HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：*c-erb*B-2）

＊＊6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。 化学療法未治療のPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
進展型小細胞肺癌	カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
切除不能な肝細胞癌	ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
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	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回840mgを60分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患等の呼吸器障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性の場合	本剤を中止する。
＊肝機能障害（切除不能な肝細胞癌を除く）	Grade 2（AST若しくはALTが基準値上限の3倍超かつ5倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超かつ3倍以下の増加）が5日を超えて継続する場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上（AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加）の場合	本剤を中止する。
＊肝機能障害（切除不能な肝細胞癌の場合）	・ベースラインのAST又はALTが基準値内の患者では、AST又はALTが基準値上限の3倍超かつ10倍以下に増加した場合 ・ベースラインのAST又はALTが基準値上限の1倍超かつ3倍以下の患者では、AST又はALTが基準値上限の5倍超かつ10倍以下に増加した場合 ・ベースラインのAST又はALTが基準値上限の3倍超かつ5倍以下の患者では、AST又はALTが基準値上限の8倍超かつ10倍以下に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	AST若しくはALTが基準値上限の10倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
膵炎	・Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 ・Grade 2又は3の膵炎	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性の膵炎	本剤を中止する。

副作用	程度	処置
内分泌障害	Grade 3以上の高血糖	血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。
	・症候性の甲状腺機能低下症 ・症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値0.1mU/L未満の無症候性の甲状腺機能亢進症	左記の状態が回復するまで、本剤を休薬する。
	Grade 2以上の副腎機能不全	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	・Grade 2又は3の下垂体炎 ・Grade 2又は3の下垂体機能低下症	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	・Grade 4又は再発性の下垂体炎 ・Grade 4又は再発性の下垂体機能低下症	本剤を中止する。
脳炎、髄膜炎	全Grade	本剤を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
	全Gradeのギラン・バレー症候群	本剤を中止する。
重症筋無力症	全Grade	本剤を中止する。
皮膚障害	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
腎炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
筋炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3の再発又はGrade 4の場合	本剤を中止する。
心筋炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
眼障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を50%に減速する。なお、軽快した後30分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。
	Grade 2の場合	投与を中断し、軽快後に投与速度を50%に減速し再開する。
	Grade 3以上の場合	本剤を直ちに中止する。

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

〈化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

〈化学療法未治療のPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

＊＊**7.3** 扁平上皮癌の場合、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。

〈化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.4 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。

〈進展型小細胞肺癌〉

7.5 カルボプラチン及びエトポシドとの併用に際しては「17. 臨床成績」の項の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。

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。患者の状態を十分に観察し、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た場合には、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、本剤投与終了後も患者の状態を十分に観察すること。

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、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。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 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]

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。[11.1.5参照]

8.5 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に

内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）等を行うこと。また、必要に応じて、画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.6-11.1.8参照]

8.6 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.11参照]

8.7 腎機能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。[11.1.13参照]

8.8 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]

8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15参照]

〈化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8.10 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、投与中は定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.18参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。[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性については不明であるが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出されることが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を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ことが多い。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊**11.1.1 間質性肺疾患**（2.7%）

[1.2、8.2、9.1.2参照]

＊＊＊**11.1.2 肝機能障害、肝炎**

AST増加（5.5%）、ALT増加（5.5%）、Al-P増加（1.9%）、γ-GTP増加（0.8%）、ビリルビン増加（1.4%）等を伴う肝機能障害、肝炎（0.8%）があらわれることがある。[8.3参照]

＊＊＊**11.1.3 大腸炎**（1.2%）、**重度の下痢**（1.4%）

持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

＊＊＊**11.1.4 膵炎**（0.1%）

11.1.5 1型糖尿病（0.1%）

糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

＊＊＊**11.1.6 甲状腺機能障害**

甲状腺機能低下症（7.5%）、甲状腺機能亢進症（2.9%）、甲状腺炎（0.4%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.7 副腎機能障害

副腎機能不全（0.4%）、急性副腎皮質機能不全（0.1%未満）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

＊＊**11.1.8 下垂体機能障害**

下垂体炎（0.3%）、下垂体機能低下症（0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.9 脳炎（0.1%）、**髄膜炎**（0.1%）

＊＊＊**11.1.10 神経障害**

末梢性ニューロパチー（3.1%）、多発ニューロパチー（0.2%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.11 重症筋無力症（頻度不明）

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。[8.6参照]

11.1.12 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）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑（0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

＊＊**11.1.13 腎機能障害**

急性腎障害（0.4%）、腎不全（0.4%）、尿細管間質性腎炎（0.3%）、腎炎（0.2%）等の腎機能障害があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.14 筋炎（0.1%）、**横紋筋融解症**（0.1%）

[8.8参照]

＊＊**11.1.15 心筋炎**（0.1%）

[8.9参照]

＊＊**11.1.16 血球貪食症候群**（0.1%未満）

＊＊＊**11.1.17 Infusion reaction**（2.8%）

アナフィラキシーを含むInfusion reaction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本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.1.18 発熱性好中球減少症（2.8%[注)]）

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があらわれることがある。[8.10参照]

11.2 その他の副作用

		5%以上	1%以上～5%未満	1%未満
＊＊＊	精神神経系		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	意識レベルの低下、回転性めまい、感覚鈍麻、失神
＊	眼			結膜炎、霧視、眼乾燥、流涙増加

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満
＊＊＊ 消化器	下痢(12.5%)、悪心(11.7%)、食欲減退、便秘、嘔吐	口内炎、腹痛、口内乾燥	腹部膨満、消化不良、嚥下障害、リパーゼ増加、アミラーゼ増加
＊ 循環器		高血圧	低血圧、頻脈、ほてり、潮紅
＊＊＊ 呼吸器		呼吸困難、咳嗽、気道感染、肺炎、鼻出血	発声障害、鼻炎、胸水、しゃっくり、口腔咽頭痛、喀血、鼻閉、低酸素症
皮膚	発疹、そう痒症	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、紅斑	ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、乾癬、紅斑性皮疹、寝汗
＊＊＊ 筋骨格系	関節痛	筋骨格痛、筋肉痛	筋力低下、筋痙縮
＊ 泌尿器		蛋白尿、高クレアチニン血症	尿路感染
＊ 血液	貧血、血小板減少、好中球減少	白血球減少、リンパ球減少	
＊＊＊ 代謝		低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高血糖、脱水、低アルブミン血症	血中甲状腺刺激ホルモン増加、高カリウム血症、低リン酸血症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、低カルシウム血症
＊＊＊ その他	疲労(16.3%)、無力症、発熱	浮腫、体重減少、倦怠感、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	腫脹、疼痛、胸痛、過敏症、血中乳酸脱水素酵素増加

注）発現頻度は、IMpower150試験から集計した。

14．適用上の注意

＊14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

＊＊**14.1.4** 投与時には本剤を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加し、最終濃度を3.2～12.0mg/mLとした上で点滴静注する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2又は0.22μmのインラインフィルターを使用すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

カニクイザルに本剤50mg/kgを週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。

16．薬物動態

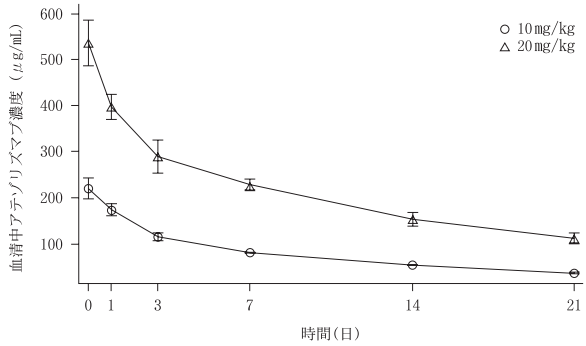
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20mg/kg[注1)]を90分（±15分）間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。両用量群の全身クリアランスは同程度の値を示し、分布容積はほぼ血漿容量に相当した[1)]。

注1）承認された用法及び用量：1200mgを3週間間隔又は840mgを2週間間隔で60分かけて点滴静注

単回投与時の血清中濃度推移（各用量N=3、平均値±標準偏差）



単回投与時の薬物動態パラメータ（各用量N=3、平均値±標準偏差）

投与量 (mg/kg)	C_{max}* (μg/mL)	AUC_{inf} (μg·day/mL)	$V_{d,ss}$ (L)	CL (L/day)	$t_{1/2}$ (day)
10	220± 21.9	2290± 101	3.72± 1.14	0.236± 0.0572	11.7± 0.969
20	536± 49.4	6630± 668	3.82± 0.718	0.213± 0.0609	13.0± 1.32

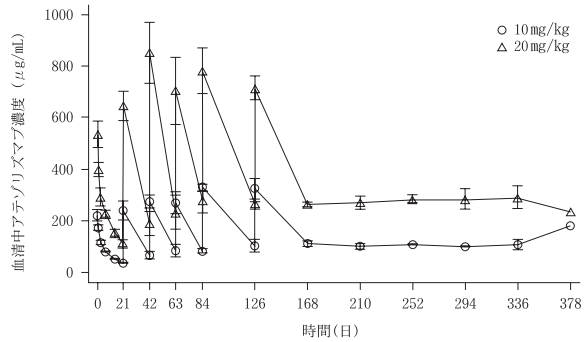
*C_{max}：初回投与時（Cycle 1 Day 1）の投与後30分の採血

16.1.2 反復投与

(1) 日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20mg/kg[注2)]を3週間間隔で90分（±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分（±10分）に短縮可能）間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。蓄積係数の平均値は1.25～3.06であった[1)]。

注2）承認された用法及び用量：1200mgを3週間間隔又は840mgを2週間間隔で60分かけて点滴静注

反復投与時の血清中濃度推移（各用量N=1～3、平均値±標準偏差）



(2) 非小細胞肺癌患者613例（日本人患者56例）を対象に本剤1200mgを3週間間隔で60分（±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分（±10分）に短縮可能）間点滴静注したときの日本人における血清中ア

テゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。（1サイクル：21日）[2)]

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度（平均値±標準偏差（例数））

サイクル	採血時点	血清中濃度（μg/mL）
Cycle1 Day1	投与30分後	452±107（N=56）
Cycle2 Day1	投与前	98.2±32.4（N=46）
Cycle3 Day1	投与前	162±40.8（N=40）
Cycle4 Day1	投与前	188±55.6（N=35）
Cycle8 Day1	投与前	224±99.1（N=18）

(3) 乳癌患者451例（日本人患者34例）を対象に本剤840mgを2週間間隔で60分（±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分（±10分）に短縮可能）間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。（1サイクル：28日）[3)]

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度（平均値±標準偏差（例数））

サイクル	採血時点	血清中濃度（μg/mL）
Cycle1 Day1	投与30分後	411±98.9（N=34）
Cycle2 Day1	投与前	178±67.5（N=32）
Cycle3 Day1	投与前	264±95.0（N=32）
Cycle4 Day1	投与前	293±116（N=29）
Cycle8 Day1	投与前	316±162（N=17）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）

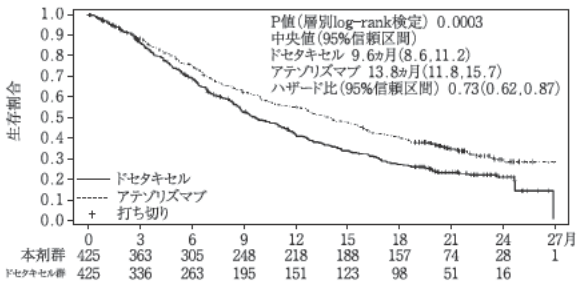
プラチナ製剤を含む化学療法歴[注1)]のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1225例（本剤群613例、ドセタキセル群612例）を対象に、本剤とドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。

本剤1200mg又はドセタキセル75mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静注した。最初にランダム化された850例（日本人64例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.73［0.62,0.87］、P=0.0003［層別log-rank検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で13.8［11.8，15.7］カ月、ドセタキセル群で9.6［8.6，11.2］カ月であった[4)]。

本剤が投与された609例（日本人56例を含む）において390例（64.0%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、疲労87例（14.3%）、悪心53例（8.7%）、食欲減退52例（8.5%）、無力症51例（8.4%）、発熱49例（8.0%）、下痢47例（7.7%）、発疹42例（6.9%）、そう痒症38例（6.2%）等であった[5)]。

注1) *EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

OAK試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（全患者集団）



＊＊17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験(IMpower110試験)

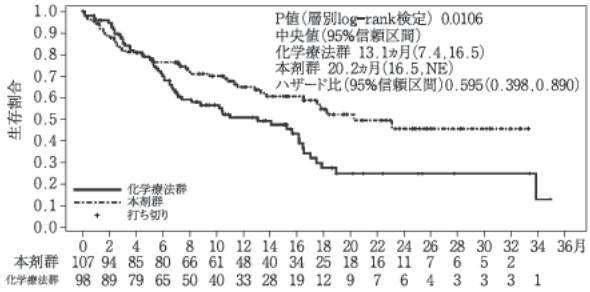
化学療法歴のない[注2)]、PD-L1陽性（腫瘍細胞又は腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現率が1%以上）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者572例（日本人51例を含む）を対象に、本剤1200 mg（本剤群）の有効性及び安全性を、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及びペメトレキセド又はゲムシタビンの併用投与（化学療法群）と比較する第Ⅲ相試験を実施した。中間解析の結果、*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を除く554例のITT-WT集団のうちTC3/IC3-WT[注3)]集団205例（日本人24例を含む）において、本剤群（107例）で化学療法群（98例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.595［0.398，0.890］、P = 0.0106［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0413）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で20.2［16.5，推定不能］カ月、化学療法群で13.1［7.4，16.5］カ月であった[6)]。

本剤が投与された286例（日本人28例を含む）において173例（60.5%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、疲労22例（7.7%）、無力症21例（7.3%）、悪心20例（7.0%）、食欲減退20例（7.0%）、甲状腺機能低下症19例（6.6%）、発疹19例（6.6%）、ALT増加18例（6.3%）、下痢17例（5.9%）等であった[7)]。

注2) *EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注3) 腫瘍細胞又は腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現率がそれぞれ50%以上又は10%以上と判定された患者。

IMpower110試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（TC3/IC3-WT集団）



17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower150試験）

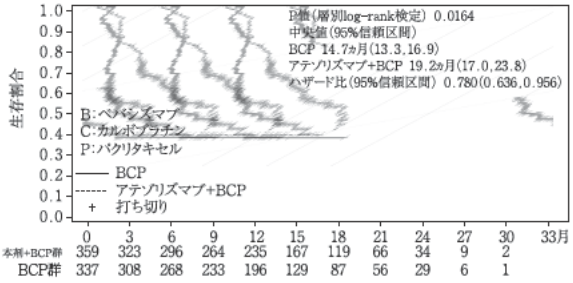
化学療法歴のない[注4)]、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1202例（日本人93例を含む）を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル［A群、402例］、又はカルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［B群、400例］）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［C群、400例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注5)]。2018年1月22日の中間解析の結果、*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を除く1045例（日本人67例を含む）のITT-WT集団において、本剤併用群（B群359例）で対照群（C群337例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.780［0.636，0.956］、P=0.0164［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0184）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群B群で19.2［17.0，23.8］カ月、対照群C群で14.7［13.3，16.9］カ月であった。なお、本剤併用群（A群349例）は対照群C群と比較して全生存期間において有意な延長は認められなかった[8)]。また、日本人患者におけるITT-WT集団の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群（B群32例）で19.8［14.1，24.2］カ月、対照群（C群14例）で推定不能［13.2，推定不能］であった（ハザード比［95%信頼区間］：1.311［0.498，3.446］）[9)]。本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え））が投与されたB群393例

（日本人36例を含む）において370例（94.1%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症185例（47.1%）、悪心135例（34.4%）、疲労104例（26.5%）、貧血97例（24.7%）、食欲減退89例（22.6%）、末梢性ニューロパチー88例（22.4%）、下痢84例（21.4%）等であった。また、B群の日本人36例において7例（19.4%）に発熱性好中球減少症が認められた[9]。

注4）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注5）本剤1200mg、カルボプラチンAUC6、パクリタキセル200mg/m^2、ベバシズマブ（遺伝子組換え）15mg/kgを3週間間隔で4又は6サイクル投与後、本剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を3週間間隔で投与した。

IMpower150試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT-WT集団）



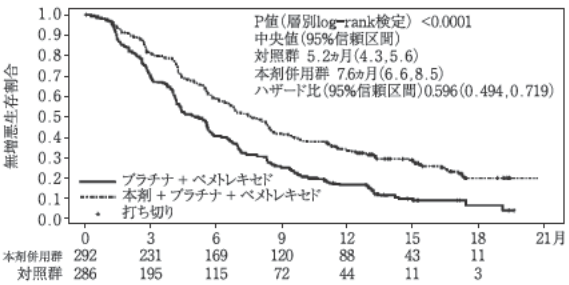
17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower132試験）

化学療法歴のない、扁平上皮癌を除く、*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578例（日本人101例を含む）を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン＋ペメトレキセド［本剤併用群292例］）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン又はシスプラチン＋ペメトレキセド［対照群286例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注6)]。全患者集団において、本剤併用群で対照群と比較して主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.596［0.494，0.719］、P<0.0001［層別log-rank検定］、有意水準両側0.004）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で7.6［6.6，8.5］カ月、対照群で5.2［4.3，5.6］カ月であった。

本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン＋ペメトレキセド）が投与された291例（日本人48例を含む）において267例（91.8%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血113例（38.8%）、悪心96例（33.0%）、無力症59例（20.3%）等であった[10]。

注6）本剤1200mg、カルボプラチンAUC6又はシスプラチン75mg/m^2、ペメトレキセド500mg/m^{2}を3週間間隔で4又は6サイクル投与後、本剤及びペメトレキセドを3週間間隔で投与した。

IMpower132試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（全患者集団）



17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（IMpower130試験）

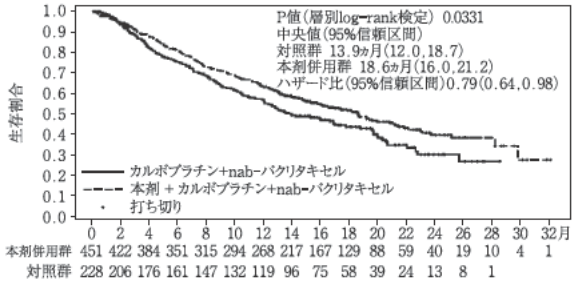
化学療法歴のない[注7)]、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者724例を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下、nab-パクリタキセル）［本剤併用群484例］）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋nab-パクリタキセル［対照群240例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注8)]。中間解析の結果、*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を除く679例のITT-WT集団において、本剤併用群（451例）で対照群（228例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.791［0.637，0.982］、P=0.0331［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0425）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で18.6［16.0，21.2］カ月、対照群で13.9［12.0，18.7］カ月であった[11]。

本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋nab-パクリタキセル）が投与された473例において455例（96.2%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血248例（52.4%）、好中球減少症218例（46.1%）、悪心207例（43.8%）、疲労185例（39.1%）、下痢150例（31.7%）、脱毛症145例（30.7%）、血小板減少症127例（26.8%）、食欲減退107例（22.6%）、血小板数減少105例（22.2%）、嘔吐99例（20.9%）等であった[12]。

注7）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注8）本剤1200mg及びカルボプラチンAUC6を各サイクルの1日目に、nab-パクリタキセル100mg/m^{2}を各サイクルの1、8、15日目に3週間間隔で4又は6サイクル投与後、本剤を3週間間隔で投与した。

IMpower130試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT-WT集団）



〈進展型小細胞肺癌〉

17.1.6 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験（IMpower133試験）

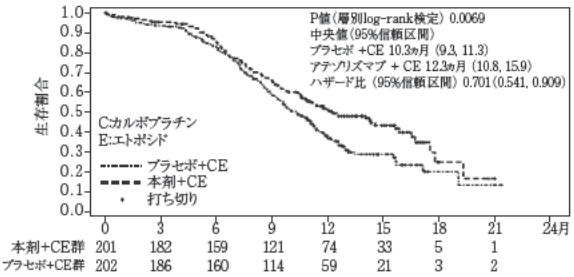
化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者[注9)]403例（日本人42例を含む）を対象に、本剤1200mgとカルボプラチン＋エトポシドの併用療法（本剤群、201例）の3週間間隔投与の有効性及び安全性をプラセボとカルボプラチン＋エトポシドの併用療法（プラセボ群、202例）と比較する第Ⅰ/Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注10)]。中間解析の結果、全患者集団において、本剤群でプラセボ群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.701［0.541，0.909］、P=0.0069［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0193）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で12.3［10.8，15.9］カ月、プラセボ群で10.3［9.3，11.3］カ月であった[13]。

本剤とカルボプラチン＋エトポシドが投与された198例（日本人20例を含む）において188例（94.9%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血77例（38.9%）、好中球減少症72例（36.4%）、脱毛症69例（34.8%）、悪心63例（31.8%）、疲労42例（21.2%）、食欲減退41例（20.7%）等であった[14]。

注9）進展型の基準はVeterans Administration Lung Study Group（VALG）staging system for SCLCに基づいて判断された。また、限局型小細胞肺癌に対する根治的化学放射線療法（CRT）を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又はCRTから6カ月以上経過した後に進展型小細胞肺癌と診断された患者も組み入れられた。

注10）本剤1200mg（又はプラセボ）及びカルボプラチンAUC5を各サイクルの1日目に、エトポシド100mg/m^{2}を各サイクルの1、2、3日目に3週間間隔で4サイクル投与後、本剤1200mg（又はプラセボ）を3週間間隔で投与した。

IMpower133試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（全患者集団）



〈切除不能な肝細胞癌〉

＊17.1.7 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMbrave150試験）

全身化学療法歴のないChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者[注11]501例（日本人61例を含む）を対象に、本剤1200mgとベバシズマブ（遺伝子組換え）（本剤併用群、336例）の併用投与の有効性及び安全性を、ソラフェニブ（対照群、165例）と比較する第Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注12]。

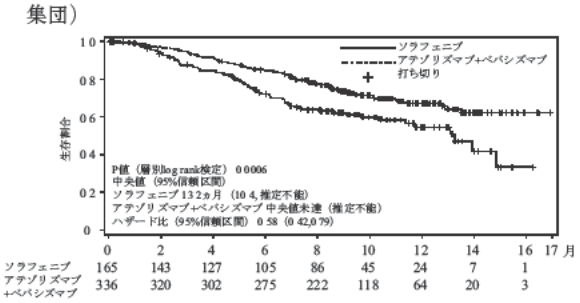
中間解析の結果、501例（日本人61例を含む）のITT集団において、本剤併用群で対照群と比較して、主要評価項目の一つである全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.58［0.42，0.79］、P=0.0006［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0033）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で13.2［10.4，推定不能］カ月であった。もう一つの主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.59［0.47，0.76］、P<0.0001［層別log-rank検定］、有意水準両側0.002）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で6.8［5.7，8.3］カ月、対照群で4.3［4.0，5.6］カ月であった[15]。また、日本人患者（本剤併用群35例、対照群26例）におけるITT集団の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で14.9［推定不能］カ月であり（ハザード比［95%信頼区間］：1.71［0.50，5.84］）、無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［6.4，推定不能］カ月、対照群で7.7［4.2，12.7］カ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：0.85［0.39，1.86］）。

本剤とベバシズマブ（遺伝子組換え）が投与された329例（日本人35例を含む）において276例（83.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、高血圧78例（23.7%）、蛋白尿62例（18.8%）、疲労50例（15.2%）、AST増加46例（14.0%）、そう痒症43例（13.1%）、注入に伴う反応36例（10.9%）、下痢34例（10.3%）、ALT増加34例（10.3%）、食欲減退33例（10.0%）等であった[15]。

注11）局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外された。

注12）本剤併用群では本剤1200mg及びベバシズマブ（遺伝子組換え）15mg/kgを3週間間隔で投与し、対照群ではソラフェニブ400mgを1日2回投与した。

IMbrave150試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）



〈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〉

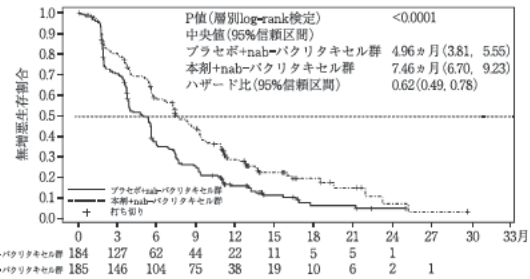
＊17.1.8 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpassion130試験）

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者902例（日本人65例を含む）を対象に、本剤＋nab-パクリタキセル併用療法（本剤群451例）とプラセボ＋nab-パクリタキセル併用療法（プラセボ群451例）の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤840mgは2週間間隔、nab-パクリタキセル100mg/m^2は週1回（28日を1サイクルとし、第1、8、15日目に投与）で点滴静注した。なお、本剤群では、有害事象又はその他の理由によりどちらかの薬剤を中止した後は、本剤又はnab-パクリタキセルを同一の用法及び用量で病勢進行まで投与継続した。ランダム化された患者のうち、PD-L1陽性患者集団369例（日本人25例を含む）において、本剤群（185例）でプラセボ群（184例）と比較して主要評価項目[注13]の一つである無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.62［0.49，0.78］、P<0.0001［層別log-rank検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で7.46［6.70，9.23］カ月、プラセボ群で4.96［3.81，5.55］カ月であった[16]。

PD-L1陽性患者集団のうち、本剤とnab-パクリタキセルが投与された185例（日本人12例を含む）において180例（97.3%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症109例（58.9%）、疲労85例（45.9%）、悪心83例（44.9%）、貧血49例（26.5%）、下痢41例（22.2%）、好中球減少症41例（22.2%）、末梢性ニューロパチー39例（21.1%）等であった[17]。

注13）主要評価項目はランダム化されたすべての患者集団及びPD-L1陽性患者集団における無増悪生存期間及び全生存期間とした。

IMpassion130試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（PD-L1陽性患者集団）



18．薬効薬理

18.1 作用機序

アテゾリズマブは、ヒトPD-L1に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1とその受容体であるPD-1との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的なT細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[18]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
（Atezolizumab（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：H鎖（$C_{2191}H_{3362}N_{580}O_{665}S_{15}$）
L鎖（$C_{1032}H_{1593}N_{273}O_{334}S_6$）

分子量：144,610.56

構造式：アミノ酸214個のL鎖2本とアミノ酸448個のH鎖2本からなるタンパク質

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。

〈化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

22．包装

〈テセントリク点滴静注840mg〉

14mL×1バイアル

〈テセントリク点滴静注1200mg〉

20mL×1バイアル

＊＊＊23．主要文献

1）Mizugaki H，et al．Invest New Drugs．2016;34（5）：596-603
2）国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）（2018年1月19日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.4）
3）社内資料：薬物動態解析報告書（IMpassion130試験）
4）Rittmeyer A，et al．Lancet．2017;389（10066）:255-265
5）国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）（2018年1月19日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1.3）
6）Herbst R，et al．N Engl J Med．2020;383（14）：1328-1339
7）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower110試験）
8）Socinski MA，et al．N Engl J Med．2018;378（24）：2288-2301
9）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower150試験）
10）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower132試験）
11）West H，et al．Lancet Oncol．2019;20（7）:924-937
12）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（IMpower130試験）
13）Horn L，et al．N Engl J Med．2018;379（23）：2220-2229
14）国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験（IMpower133試験）（2019年8月22日承認、申請資料概要 2.7.4.2.1.1）
15）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMbrave150試験）
16）Schmid P，et al．N Engl J Med．2018;379（22）：2108-2121
17）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpassion130試験）
18）効力を裏付ける試験（2018年1月19日承認、申請資料概要2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標