第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

トレメリムマブ

版番号：[redacted]

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ..... 1
目次..... 2
1.5.1　開発に至った背景..... 3
1.5.2　開発の経緯..... 3
1.5.2.1　品質に関する試験の概略..... 3
1.5.2.2　非臨床試験の概略..... 3
1.5.2.3　臨床試験の概略..... 3
1.5.3　申請効能以外の開発状況..... 3

図目次

図 1　切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を予定効能・効果とする本品目の開発経緯図..... 4

1.5.1 開発に至った背景

当該内容については、臨床に関する概括評価 2.5.1 項及びその補遺に示した。

1.5.2 開発の経緯

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を予定効能・効果とする本申請にかかるトレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ）の開発の経緯図は、本文書の文末に示した（図 1）。

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

本剤の原薬に関する規格及び試験方法の設定については、品質に関する概括評価－原薬－2.3.S.4 項に示した。また原薬の安定性試験成績については、品質に関する概括評価－原薬－2.3.S.7 項に示した。

本剤の製剤に関する規格及び試験方法の設定については、品質に関する概括評価－製剤－2.3.P.5 項に示した。また製剤の安定性試験成績については、品質に関する概括評価－製剤－2.3.P.8 項に示した。

1.5.2.2 非臨床試験の概略

当該内容については、非臨床試験の概括評価 2.4.1 項に示した。

1.5.2.3 臨床試験の概略

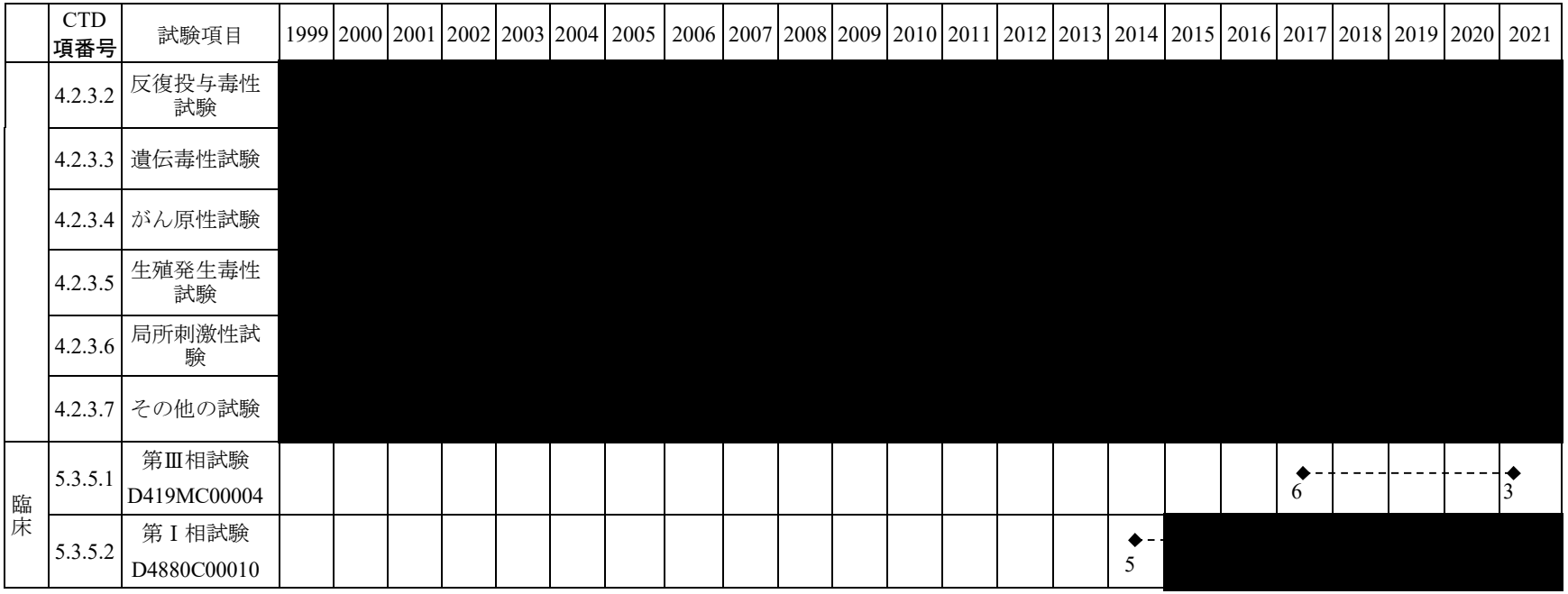
当該内容については、臨床に関する概括評価 2.5.1.5 項及びその補遺に示した。

1.5.3 申請効能以外の開発状況

申請者は、トレメリムマブとデュルバルマブ（遺伝子組換え）又はその他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、複数の治験を進めている。非小細胞肺癌以外の開発については、小細胞肺癌、膀胱癌及び肝臓癌を対象とした臨床試験を実施中である。

図 1　　切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を予定効能・効果とする本品目の開発経緯図

	CTD 項番号	試験項目	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
原薬	3.2.S.7	安定性																							
製剤	3.2.P.8	安定性																							
薬理	4.2.1.1	効力を裏付ける試験																							
	4.2.1.2	副次的薬理試験																							
	4.2.1.3	安全性薬理試験																							
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験																							
薬物動態	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書																							
	4.2.2.2	吸収																							
	4.2.2.3	分布																							
	4.2.2.4	代謝																							
	4.2.2.5	排泄																							
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）																							
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験																							
毒	4.2.3.1	単回投与毒性試験																							



本申請パッケージ内で評価資料とした試験のみ

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

トレメリムマブ

版番号：[redacted]

1.6　外国における使用状況等に関する資料
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
1.6.1　外国における使用状況 3
1.6.2　米国の添付文書の概要 4

表目次

表 1　米国の添付文書の概要 4

1.6.1　外国における使用状況

2022 年 10 月 21 日現在、本剤は米国において承認されている。欧州においては承認申請中である。

1.6.2 米国の添付文書の概要

米国の添付文書の概要を表 1 に示す。なお、原文は企業中核データシート（CDS）とともに添付資料とした。

表 1 米国の添付文書の概要

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>IMJUDO® (tremelimumab-actl) injection, for intravenous use</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>1 効能・効果
1.1 肝細胞癌
切除不能な肝細胞癌の成人患者におけるデュルバルマブとの併用療法</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>2 用法・用量
2.1 推奨用量
IMJUDO の推奨用量を表 1 に示す。
IMJUDO を推奨どおりに希釈後、点滴で投与する［調整及び投与方法（2.3）参照］。
表 1 IMJUDO の推奨用量
<table>
<tr><th>効能・効果</th><th>IMJUDO の推奨用量</th><th>投与期間</th></tr>
<tr><td>切除不能な肝細胞癌</td><td><u>体重 30kg 以上の患者：</u>
• サイクル 1 の 1 日目に IMJUDO[1] を 300mg、続けてデュルバルマブ [2] 1,500mg を単独投与
• 継続して 4 週間ごとにデュルバルマブ 1,500mg を単独投与

<u>体重 30kg 未満の患者：</u>
• サイクル 1 の 1 日目に IMJUDO[1] を 4mg/kg、続けてデュルバルマブ [2] 20mg/kg を単独投与
• 継続して 4 週間ごとにデュルバルマブ 20mg/kg を単独投与</td><td>併用療法 1 サイクル終了後、病勢進行または許容できない毒性の発現までデュルバルマブを 4 週間ごとに単独投与する</td></tr>
</table>
[1] IMJUDO の投与は、デュルバルマブの投与前かつ同日に実施すること。
[2] デュルバルマブの投与情報については、デュルバルマブの添付文書を参照すること。</td></tr>
</table>

表 1 米国の添付文書の概要

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th></tr>
<tr><td></td><td>

2.2 副作用発現時の用量変更

減量は推奨されていない。一般に、重度（グレード 3）の免疫介在性副作用が発現した場合は休薬する。生命を脅かす（グレード 4）免疫介在性副作用が発現した場合、重度（グレード 3）の免疫介在性副作用が再発により全身的な免疫抑制治療が必要な場合、又は、副腎皮質ホルモン剤開始から 12 週間以内にプレドニゾン換算で 10mg/日以下に減量できない場合は、本剤を完全に中止する。

推奨用量の変更基準について表 2 に示す。

表 2 副作用発現時の用量変更の基準

<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度 [1]</th><th>用量変更</th></tr>
<tr><td colspan="3">免疫介在性副作用 ［警告及び使用上の注意（5.1）参照］</td></tr>
<tr><td rowspan="2">肺臓炎</td><td>グレード 2 の場合</td><td>休薬する [2]</td></tr>
<tr><td>グレード 3 又は 4 の場合</td><td>中止する</td></tr>
<tr><td rowspan="2">大腸炎</td><td>グレード 2 の場合</td><td>休薬する [2]</td></tr>
<tr><td>グレード 3 又は 4 の場合</td><td>中止する</td></tr>
<tr><td>腸管穿孔</td><td>グレードを問わない</td><td>中止する</td></tr>
<tr><td rowspan="2">肝臓の腫瘍病変を伴わない肝炎</td><td>ALT 又は AST が ULN の 3 倍超～8 倍まで増加した場合
又は
総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超～3 倍まで増加した場合</td><td>休薬する [2]</td></tr>
<tr><td>ALT 又は AST が ULN の 8 倍超まで増加した場合
又は
ビリルビン値が ULN の 3 倍超まで増加した場合</td><td>中止する</td></tr>
<tr><td>肝臓の腫瘍病変を伴う肝炎 [3]</td><td>AST 又は ALT がベースライン時に ULN の 1 倍超～3 倍を示し、UN の 5 倍超～10 倍まで増加した場合
又は
AST 又は ALT がベースライン時に ULN の 3 倍超～5 倍を示し、ULN の 8 倍超～10 倍まで増加した場合</td><td>休薬する [2]</td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国		
		AST 又は ALT が ULN の 10 倍超まで増加した場合 又は 総ビリルビン値が ULN の 3 倍超まで増加した場合	中止する
	内分泌障害	グレード 3 又は 4 の場合	重症度に応じて、臨床的に安定するまで休薬する、又は、中止する
	腎機能障害を伴う腎炎	グレード 2 又は 3 の血中クレアチニン増加の場合	休薬する [2]
		グレード 4 の血中クレアチニン増加の場合	中止する
	剥脱性皮膚炎	SJS、TEN 又は DRESS が疑われる場合	休薬する [2]
		SJS、TEN 又は DRESS が確認された場合	中止する
	心筋炎	グレード 2、3 又は 4 の場合	中止する
	神経学的毒性	グレード 2 の場合	休薬する [2]
		グレード 3 又は 4 の場合	中止する
	その他の副作用		
	注入に伴う反応 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*	グレード 1 又は 2 の場合	注入を一時中断又は注入速度を下げる
		グレード 3 又は 4 の場合	中止する
	ALT＝アラニンアミドトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミドトランスフェラーゼ、DRESS＝好酸球増加と全身症状を伴う薬疹、SJS＝スティーブンス・ジョンソン症候群、TEN＝中毒性表皮壊死融解症、ULN＝基準値上限 [1] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03 に基づく。 [2] 副腎皮質ホルモン剤減量後に完全又は部分的に回復した（グレード0～1）患者では、本剤を再開する。副腎皮質ホルモン剤開始から12週間以内に完全若しくは部分的に回復しなかった場合、又は、副腎皮質ホルモン剤開始から12週間以内にプレドニゾン換算で10mg/日以下まで減量できなかった場合は、中止する。 [3] 肝臓の病変を伴う患者において、ベースライン時の AST 又は ALT が ULN 以下の場合は、肝臓の病変を伴わない肝炎に関する推奨事項に基づき、休薬又は中止する。		
禁忌	なし		
警告及び使用上の注意	**5 警告及び使用上の注意** **5.1 重篤かつ致命的な免疫介在性副作用** IMJUDO は、CTLA-4 によって誘導される T 細胞制御シグナルを遮断し、免疫応答の抑制を排除するモノクローナル抗体である。PD-L1 阻害剤であるデュルバルマブとの併用投与により、免疫介在性副作用を誘発する可能性がある。以下に記載する		

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	免疫介在性副作用は、起こりうる重篤の免疫介在性副作用や死に至る免疫介在性副作用をすべて網羅したものではない。 免疫介在性副作用は重度又は死に至ることがあり、あらゆる器官系や組織で発現する可能性がある。また、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与開始後、あらゆる時期に発現する可能性がある。通常は治療中に発現するが、IMJUDO 及び／又はデュルバルマブを中止した後にも発現することがある。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用を安全に行うにあたっては、免疫介在性副作用を早期に発見し、管理することが不可欠である。基礎にある免疫介在性副作用の臨床的現れの可能性がある症状及び徴候がないか、患者を観察すること。ベースライン時および各薬剤の投与前に、肝酵素、クレアチニン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）値、甲状腺機能等の臨床化学物質の評価を行うこと。適宜、専門医のコンサルテーションを含め、医学的管理を速やかに開始すること。 IMJUDO とデュルバルマブの併用投与を中断又は中止する*［用法・用量（2.2）参照］*。一般に、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を中断又は中止する必要がある場合は、グレード 1 以下に改善するまで全身性副腎皮質ホルモン剤を投与する（プレドニゾン換算で 1～2mg/kg）。グレード 1 以下に改善したら、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、1 カ月以上かけて漸減し続ける。副腎皮質ホルモン剤では免疫介在性副作用がコントロールできない患者には、他の全身用免疫抑制剤の投与を検討する。 必ずしも全身性副腎皮質ホルモン剤を必要としない副作用（内分泌障害及び皮膚反応等）に関する毒性管理ガイドラインを以下に記載する。 <u>免疫介在性肺臓炎</u> IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により免疫介在性肺臓炎が発現し、死に至る場合がある。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 1.3%（388 例中 5 例）に免疫介在性肺臓炎が発現し、この中には致死的（0.3%）及びグレード 3（0.2%）の免疫介在性肺臓炎が含まれていた。5 例中 3 例で回復し、1 例で投与を中止した。免疫介在性肺臓炎を発現したすべての患者が全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、うち 4 例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）、1 例（5 例中 1 例）は、他の免疫抑制剤を必要とした。 <u>免疫介在性大腸炎</u> IMJUDO 及びデュルバルマブの併用により、しばしば下痢を伴う免疫介在性大腸炎が発現することがある。副腎皮質ホルモン剤抵抗性の免疫介在性大腸炎を発現した患者に、サイトメガロウイルス（CMV）感染／再活性化が報告されている。副腎皮質ホルモン剤抵抗性の大腸炎の症例では、他の原因を除外するために感染症の再検査を行うこと。

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 6%（388 例中 23 例）に免疫介在性大腸炎又は下痢が発現し、この中には、グレード 3（3.6%）の免疫介在性大腸炎が含まれていた。23 例中 22 例で回復し、5 例で投与を中止した。免疫介在性大腸炎を発現したすべての患者が副腎皮質ホルモン剤の投与を受け、23 例中 20 例が高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を受けた。また、3 例は他の免疫抑制剤の投与も受けた。 腸管穿孔は、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与に係る他の試験で確認されている <u>免疫介在性肝炎</u> IMJUDO 及びデュルバルマブの併用により免疫介在性肝炎が発現し、死に至る場合がある。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 7.5%（388 例中 29 例）に免疫介在性肝炎が発現し、この中には致死的（0.8%）、グレード 4（0.3%）及びグレード 3（4.1%）の免疫介在性肝炎が含まれていた。29 例中 12 例で回復し、9 例で投与を中止した。免疫介在性肝炎を発現した 29 例すべての患者において、全身性副腎皮質ホルモン剤とともに高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。また、8 例（29 例中 8 例）は他の免疫抑制剤を必要とした。 <u>免疫介在性内分泌障害</u> *副腎機能不全：*IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により、原発性又は続発性副腎機能不全が発現することがある。グレード 2 以上の副腎機能不全には、臨床的に適切な場合、ホルモン補充療法を含む対症療法を開始する。副作用の程度に応じ、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.2）参照］*。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 1.5%（388 例中 6 例）に免疫介在性副腎機能不全が発現し、この中にはグレード 3（0.3%）の免疫介在性肝炎が含まれていた。6 例中 2 例で回復した。副腎機能保全を発現した 6 例すべての患者において全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、うち 1 例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。 *下垂体炎：*IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により、下垂体炎が発現することがある。下垂体炎は圧排効果に伴う頭痛、羞明、視野狭窄等の急性症状を呈することがあり、下垂体機能低下症を引き起こすこともある。臨床的に適切な場合、ホルモン補充療法を含む対症療法を開始する。副作用の程度に応じ、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用を中断又は中止すること*［用法・用量（2.2）参照］*。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 1%（388 例中 4 例）に免疫介在性下垂体炎／下垂体機能低下症が発現し、4 例中 2 例で回復した。下垂体機能低下症を発現した患者のうち 3 例が全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、うち 1

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。また、2 例は他の免疫抑制剤を必要とした。 *甲状腺障害：*IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により、免疫介在性甲状腺障害が発現することがある。甲状腺炎は、内分泌障害を伴うこともあれば伴わないこともある。甲状腺機能亢進症発症後に甲状腺機能低下症への移行が認められる場合もある。甲状腺機能低下症に対してホルモン補充療法を開始し、また、臨床的必要性に応じて甲状腺機能亢進症の医学的管理を行う。副作用の程度に応じ、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.2）参照］*。 *甲状腺炎：*IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 1.5%（388 例中 6 例）に免疫介在性甲状腺炎が発現し、6 例中 2 例で回復した。免疫介在性甲状腺炎を発現した患者のうち、2 例（6 例中 2 例）が全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、うち 1 例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。また、免疫介在性甲状腺炎を発現したすべての患者において、ホルモン補充療法、チアマゾール、カルビマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸塩、カルシウム拮抗薬、β 遮断薬等の他の治療を必要とした。 *甲状腺機能亢進症：*IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 4.6%（388 例中 18 例）に免疫介在性甲状腺機能亢進症が発現し、この中にはグレード 3（0.3%）の免疫介在性甲状腺機能亢進症が含まれていた。18 例中 5 例で回復した。免疫介在性甲状腺機能亢進症を発現した患者のうち、2 例（18 例中 2 例）が高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とし、17 例がチアマゾール、カルビマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸塩、カルシウム拮抗剤、β 遮断剤等の他の治療を必要とした。 *甲状腺機能低下症：*IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 11%（388 例中 42 例）に免疫介在性甲状腺機能低下症が発現し、42 例中 5 例で回復した。免疫介在性甲状腺機能亢進症を発現した患者のうち、1 例が高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とし、42 例すべての患者がチアマゾール、カルビマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸塩、カルシウム拮抗剤、β 遮断剤等の他の治療を必要とした。 *1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシスを伴うことがある）：*高血糖又は糖尿病の他の徴候及び症状がないか、患者の状態を観察すること。臨床的必要性に応じてインスリン投与を開始する。副作用の程度に応じ、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.2）参照］*。 2 例（0.5%、388 例中 2 例）において、インスリン治療を必要とする高血糖事象が発現し、最終フォローアップ時点で回復していなかった。 腎機能障害を伴う免疫介在性腎炎

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により、免疫介在性腎炎が発現することがある。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 1%（388 例中 4 例）に免疫介在性腎炎が発現し、この中にはグレード 3（0.5%）の免疫介在性腎炎が含まれていた。4 例中 3 例で回復し、2 例で投与を中止した。免疫介在性甲状腺機能亢進症を発現したすべての患者において全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とし、うち 3 例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。 免疫介在性の皮膚反応 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により、免疫介在性発疹又は皮膚炎が発現することがある。CTLA-4 および PD-1/L-1 阻害抗体薬の投与に伴い、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）、中毒性表皮壊死症（TEN）などの剥離性皮膚炎が認められている。剥脱性ではない軽度～中等度の発疹の治療には、局所用皮膚軟化剤及び／又は局所用副腎皮質ホルモン剤が適切な場合がある。副作用の程度に応じ、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を中断又は中止すること*［用法・用量（2.2）参照］*。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 4.9%（388 例中 19 例）に免疫介在性発疹又は皮膚炎が発現し、この中にはグレード 4（0.3%）及びグレード 3（1.5%）の免疫介在性発疹又は皮膚炎が含まれていた。19 例中 13 例で回復し、2 例で投与を中止した。免疫介在性発疹又は皮膚炎を発現したすべての患者において全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とし、うち 12 例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。また、1 例は他の免疫抑制剤の投与を受けた。 免疫介在性膵炎 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により、免疫介在性膵炎が発現することがある。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 2.3%（388 例中 9 例）に免疫介在性膵炎が発現し、この中にはグレード 4（0.3%）及びグレード 3（1.5%）の免疫介膵炎が含まれていた。9 例中 6 例で回復した。免疫介在性膵炎を発現した 9 例すべての患者において全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とし、うち 7 例は高用量の副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 40mg/日以上）を必要とした。 その他の免疫介在性副作用 次の臨床的に重要な免疫介在性副作用が、IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 1%未満で発現、又は、他の免疫チェックポイント阻害抗体薬を使用した患者の 1%未満で発現したことが報告された。

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	心血管系：心筋炎、心膜炎、血管炎。 ***神経系：***髄膜炎、脳炎、脊髄炎及び脱髄、筋無力症候群／重症筋無力症（増悪を含む）、ギラン・バレー症候群、神経不全麻痺、自己免疫性ニューロパチー。 ***眼：***ぶどう膜炎、虹彩炎及びその他の眼の炎症性毒性が発現することがある。また、網膜剥離を伴う症例もある。失明を含むさまざまなグレードの視力障害が発現する可能性がある。ぶどう膜炎が他の免疫介在性の副作用に伴って発現する場合は、フォークト・小柳・原田様症候群を考慮すること。フォークト・小柳・原田様症候群は、永続的な視力喪失のリスクを低減させるために全身性ステロイド剤による治療が必要な場合がある。 ***胃腸：***胃炎、十二指腸炎。 ***筋骨格系および結合組織障害：***筋炎／多発性肺炎、横紋筋融解症とそれに伴う後遺症（腎不全、関節炎、リウマチ性多発筋痛を含む）。 ***内分泌：***副甲状腺機能低下症。 ***その他（血液／免疫）：***溶血性貧血、再生不良性貧血、血球貪食性リンパ組織球症、全身性炎症反応症候群、組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）、サルコイドーシス及び免疫性血小板減少症。 **5.2 注入に伴う反応** IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与により重度又は生命を脅かす注入に伴う反応があらわれることがある。 注入に伴う反応の徴候及び症状がないか観察すること。副作用の程度に応じて IMJUDO 及びデュルバルマブの注入を一時中断する、注入速度を下げる、又は中止すること*［用法・用量（2.2）参照］*。グレード 1 又は 2 の注入に伴う反応に対して、次回投与時より前投薬の実施を考慮すること。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者のうち 10 例（2.6%）に注入に伴う反応が発現した。 **5.3 胚・胎児毒性** 動物試験の結果及びその作用機序から、IMJUDO を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。動物試験においては、CTLA-4 阻害に伴い流産の発生率が上昇した。 妊婦に対し、胎児への潜在的リスクを説明すること。妊娠可能な女性患者に対しては、IMJUDO の投与中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間は有効性の高い避妊を行うよう指導すること*［特定の患者集団への投与（8.1、8.3）参照］*。

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
副作用	**6 副作用** 以下の副作用については、添付文書の他の項で詳細に考察している。 • 免疫介在性の副作用*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。 • 注入に伴う反応*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。 **6.1 臨床試験で認められた副作用** 臨床試験が実施される状況は多岐にわたり、ある医薬品の臨床試験でみられた副作用発現率は、別の医薬品の臨床試験で得られた発現率と直接比較可能なものではなく、また、臨床現場でみられる発現率を反映していないことがある。 <u>肝細胞癌</u> IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与における安全性は、切除不能な肝細胞癌を有する計 388 例の患者が参加した HIMALAYA 試験（多施設共同無作為化非盲検試験）において評価された*［臨床試験（14.1）参照］*。患者には、IMJUDO 300mg 及びデュルバルマブ 1,500mg を単回静脈内注射により同日に併用投与し、その後 4 週間ごとにデュルバルマブを投与するか、ソラフェニブ 400mg を 1 日 2 回経口投与した。 IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 41%に、重篤な副作用が発現した。1%を超える患者に発現した重篤な副作用は、出血（6%）、下痢（4%）、敗血症（2.1%）、肺炎（2.1%）、発疹（1.5%）、嘔吐（1.3%）、急性腎障害（1.3%）、および貧血（1.3%）であった。死亡に至った副作用は IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者の 8%に発現し、この中には死亡（1%）、頭蓋内出血（0.5%）、心停止（0.5%）、肺臓炎（0.5%）、肝不全（0.5%）および免疫介在性肝炎（0.5%）が含まれていた。主な副作用（20%以上の患者に発現）は、発疹、下痢、疲労、そう痒症、筋骨格痛、腹痛であった。 患者の 14%が副作用のために投与を中止した。中止に至った主な副作用（1%以上）は、出血（1.8%）、下痢（1.5%）、AST 増加（1%）及び肝炎（1%）であった。 患者の 35%が副作用のために投与を中断又は遅延した。患者の 1%以上において認められた投与の中断又は遅延に至った副作用は、ALT 増加（3.6%）、下痢（3.6%）、発疹（3.6%）、アミラーゼ増加（3.4%）、AST 増加（3.1%）、リパーゼ増加（2.8%）、肺炎（1.5%）、肝炎（1.5%）、発熱（1.5%）、貧血（1.3%）、血小板減少（1%）、甲状腺機能亢進（1%）、肺臓炎（1%）、血液クレアチニン増加（1%）等であった。 HIMALAYA 試験において IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者に発現した副作用の要約を表 4 に示す。

表 1 米国の添付文書の概要

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th></tr>
<tr><td></td><td>
表 4 HIMALAYA 試験において 10%以上の患者で発現した副作用
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">IMJUDO 及び
デュルバルマブ
N=388</th><th colspan="2">ソラフェニブ
N=374</th></tr>
<tr><th>副作用</th><th>全グレード
(%)</th><th>グレード 3～4
(%)</th><th>全グレード
(%)</th><th>グレード 3～4
(%)</th></tr>
<tr><td colspan="5">胃腸障害</td></tr>
<tr><td>下痢 [1]</td><td>27</td><td>6</td><td>45</td><td>4.3</td></tr>
<tr><td>腹痛 [1]</td><td>20</td><td>1.8</td><td>24</td><td>4</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>12</td><td>0</td><td>14</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">皮膚および皮膚組織障害</td></tr>
<tr><td>発疹 [1]</td><td>32</td><td>2.8</td><td>57</td><td>12</td></tr>
<tr><td>そう痒症</td><td>23</td><td>0</td><td>6</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td colspan="5">代謝および栄養障害</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>17</td><td>1.3</td><td>18</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td colspan="5">一般・全身障害および投与部位の状態</td></tr>
<tr><td>疲労 [1]</td><td>26</td><td>3.9</td><td>30</td><td>6</td></tr>
<tr><td>発熱 [1]</td><td>13</td><td>0.3</td><td>9</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td colspan="5">精神障害</td></tr>
<tr><td>不眠症</td><td>10</td><td>0.3</td><td>4.3</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">内分泌障害</td></tr>
<tr><td>甲状腺機能低下症 [1]</td><td>14</td><td>0</td><td>6</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">筋骨格系および結合組織障害</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国

筋肉痛 [1]	22	2.6	17	0.8

[1] 複数の関連用語を含む。

HIMALAYA 試験において IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた患者に認められた臨床検査値異常の要約を表 5 に示す。

表 5 HIMALAYA 試験において 20%以上の患者で発現した臨床検査値異常のベースラインからの悪化

	IMJUDO 及びデュルバルマブ		ソラフェニブ	
臨床検査値異常	**全グレード [1] (%) [2]**	**グレード 3 [1] 又は 4 (%) [2]**	**全グレード [1] (%) [2]**	**グレード 3 [1] 又は 4 (%) [2]**
生化学的検査				
アスパラギン酸アミドトランスフェラーゼ増加	63	27	55	21
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	56	18	53	12
ナトリウム減少	46	15	40	11
ビリルビン増加	41	8	47	11
アルカリフォスファターゼ減少	41	8	44	5
グルコース増加	39	14	29	4
カルシウム減少	34	0	43	0.3
アルブミン減少	31	0.5	37	1.7
カリウム増加	28	3.8	21	2.6
クレアチニン減少	21	1.3	15	0.9
血液学的検査				

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	<table><tr><td>ヘモグロビン減少</td><td>52</td><td>4.8</td><td>40</td><td>6</td></tr><tr><td>リンパ球数減少</td><td>41</td><td>11</td><td>39</td><td>10</td></tr><tr><td>血小板数減少</td><td>29</td><td>1.6</td><td>35</td><td>3.1</td></tr><tr><td>白血球数減少</td><td>20</td><td>0.8</td><td>30</td><td>1.1</td></tr></table> [1] NCI CTCAE version 4.03 に基づきグレード評価を行った。 [2] 各検査の発現頻度は、ベースライン時及び試験中 1 回以上の臨床検査値の測定が可能であった患者数（IMJUDO 及びデュルバルマブ併用群：367～378 例、ソラフェニブ投与群 344～352 例）に基づいている。
特定の患者集団への投与	**8 特定の患者集団への投与** **8.1 妊娠** リスクの要約 動物実験の結果及びその作用機序から、IMJUDO を妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［臨床薬理（12.1）参照］*。妊娠中における IMJUDO の投与に関し、利用可能なデータはない。動物試験の結果及びその作用機序から、IMJUDO を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。動物試験においては、CTLA-4 阻害剤が胎児における免疫介在性疾患発現及び胎児死亡のリスクを増加させる可能性があることが認められた（*データを参照*）。 ヒト免疫グロブリン G2（IgG2）は胎盤を通過することが知られている。したがって、IMJUDO は母体から発達中の胎児へ移行する可能性がある。妊婦に対し、胎児への潜在的リスクを説明すること。 米国の一般集団で臨床的に認められた妊娠における主な先天性異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。 データ *動物データ* 生殖試験において、妊娠中のカニクイザルに対し、器官形成期から分娩までの期間にトレメリムマブを投与した場合、推奨用量 300mg の 31 倍以上の曝露量（AUC に基づく）において母体毒性及び胚・胎児発生への影響は認められなかった。CTLA-4 は、母体胎児間免疫寛容による妊娠維持に重要な役割を果たすことが知られている。マウス妊娠モデルにおいて、CTLA-4 阻害により再吸収が増加するとともに、胎児死亡が増加することが示されている。CTLA-4 ヘテロ接合体（CTLA-4+/-）の遺伝子操作マウスを交配した場合、CTLA-4+/-の子供と CTLA-4 を欠損した子供（ホモ接合体陰性、CTLA-4-/-）が生まれ、出生時は健康であるように見受けられたものの、CTLA-4-/-ホモ接合体陰性の子供はリンパ球数増加症の兆候を示し、多臓器組織

表 1 米国の添付文書の概要

国名	米国
	破壊により 3～4 週齢までに死亡した。その作用機序から、トレメリムマブの胎児への暴露は、免疫介在性疾患の発現又は正常な免疫反応の変化のリスクを増加する可能性がある。 **8.2 授乳** リスクの要約 トレメリムマブのヒト母乳中への移行や、母乳を与えられた幼児への影響、あるいは母乳産生への影響に関する情報はない。ヒト IgG はヒト乳汁中に存在することが知られている。母乳栄養児における、トレメリムマブの消化器官への局所的な曝露及び全身への限定的な曝露の影響は不明である。母乳哺育児に副作用が発現する可能性があるため、女性に対し、IMJUDO の投与中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間は授乳を中止するよう指導すること。授乳に関する推奨事項については、IMJUDO と併用投与する薬剤の処方情報を参照すること。 **8.3 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性** トレメリムマブを妊婦に投与すると、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［特定の患者集団への投与（8.1）参照］*。 妊娠検査 妊娠可能な女性患者に対し、IMJUDO を投与する前に妊娠の有無を確認すること。 避妊 妊娠可能な女性患者に対し、IMJUDO の治療中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月間は有効性の高い避妊を行うよう指導すること。推奨避妊期間については、IMJUDO と併用投与する薬剤の処方情報を参照すること。 **8.4 小児への投与** 小児患者におけるトレメリムマブの安全性及び有効性は確立されていない。 **8.5 高齢者への投与** IMJUDO 及びデュルバルマブの併用投与を受けた切除不能な肝細胞癌を有する患者 393 例中、50%が 65 歳以上、13%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者及び若年の成人患者間において、安全性又は有効性について臨床的に意味のある差は認められなかった。
備考	2022 年 10 月発行

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

IMJUDO® (tremelimumab-actl) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2022

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------
IMJUDO is a cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) blocking antibody indicated in combination with durvalumab, for the treatment of adult patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). (1.1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------
- Administer IMJUDO as an intravenous infusion over 60 minutes after dilution. (2.3)
- uHCC:
  - Weight 30 kg and more: IMJUDO 300 mg as a single dose in combination with durvalumab 1,500 mg at Cycle 1/Day 1, followed by durvalumab as a single agent every 4 weeks (2.1)
  - Weight less than 30 kg: IMJUDO 4 mg/kg as a single dose in combination with durvalumab 20 mg/kg at Cycle 1/Day 1, followed by durvalumab as a single agent every 4 weeks (2.1)
- See full Prescribing Information for preparation and administration instructions and dosage modifications for adverse reactions.

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
- Injection: 25 mg/1.25 mL (20 mg/mL) solution in a single-dose vial. (3)
- Injection: 300 mg/15 mL (20 mg/mL) solution in a single-dose vial. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Immune-Mediated Adverse Reactions (5.1)
  - Immune-mediated adverse reactions, which may be severe or fatal, can occur in any organ system or tissue, including the following: immune-mediated pneumonitis, immune-mediated colitis, immune-mediated hepatitis, immune-mediated endocrinopathies, immune-mediated dermatologic adverse reactions, immune-mediated nephritis with renal dysfunction and immune-mediated pancreatitis.
  - Monitor for early identification and management. Evaluate liver enzymes, creatinine, adrenocorticotropic hormone level and thyroid function at baseline and before each dose.
  - Withhold or permanently discontinue based on severity and type of reaction.
- Infusion-Related Reactions: Interrupt, slow the rate of infusion, or permanently discontinue treatment based on the severity of the reaction. (5.2)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.3, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Most common adverse reactions (≥ 20%) of patients with uHCC are rash, diarrhea, fatigue, pruritus, musculoskeletal pain, and abdominal pain. Most common laboratory abnormalities (≥ 40%) of patients with uHCC are AST increased, ALT increased, hemoglobin decreased, sodium decreased, bilirubin increased, alkaline phosphatase increased, and lymphocytes decreased. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------
Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Issued: 10/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Hepatocellular Carcinoma
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage for Unresectable Hepatocellular Carcinoma
2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.3 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions
5.2 Infusion-Related Reactions
5.3 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Hepatocellular Carcinoma (HCC)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Hepatocellular Carcinoma

IMJUDO in combination with durvalumab is indicated for the treatment of adult patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Unresectable Hepatocellular Carcinoma

The recommended dosage of IMJUDO is presented in Table 1.

Administer IMJUDO as an intravenous infusion after dilution as recommended *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Table 1. Recommended dosage of IMJUDO

Indication	**Recommended IMJUDO Dosage**	**Duration of Therapy**
uHCC	Patients with a body weight of 30 kg and more: • A single dose of IMJUDO[1] 300 mg followed by durvalumab[2] 1,500 mg at Day 1 of Cycle 1; • Continue durvalumab 1,500 mg as a single agent every 4 weeks Patients with a body weight of less than 30 kg: • A single dose of IMJUDO[1] 4 mg/kg followed by durvalumab[2] 20 mg/kg at Day 1 of Cycle 1; • Continue durvalumab 20 mg/kg as a single agent every 4 weeks	After Cycle 1 of combination therapy, administer durvalumab as a single agent every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity

[1] Administer IMJUDO prior to durvalumab on the same day.

[2] Refer to the Prescribing Information for durvalumab dosing information

2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions

No dose reduction for treatment is recommended. In general, withhold treatment regimen for severe (Grade 3) immune-mediated adverse reactions. Permanently discontinue treatment regimen for life-threatening (Grade 4) immune-mediated adverse reactions, recurrent severe (Grade 3) immune-mediated reactions that require systemic immunosuppressive treatment, or an inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg or less of prednisone or equivalent per day within 12 weeks of initiating corticosteroids.

Recommended treatment modifications are presented in Table 2.

Table 2. Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity[1]	Dosage Modification
Immune-Mediated Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*		
Pneumonitis	Grade 2	Withhold[2]
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Colitis	Grade 2	Withhold[2]
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Intestinal perforation	Any grade	Permanently discontinue
Hepatitis with no tumor involvement of the liver	ALT or AST increases to more than 3 and up to 8 times the ULN or total bilirubin increases to more than 1.5 and up to 3 times ULN	Withhold[2]
	ALT or AST increases to more than 8 times ULN or total bilirubin increases to more than 3 times the ULN	Permanently discontinue
Hepatitis with tumor involvement of the liver[3]	AST or ALT is more than 1 and up to 3 times ULN at baseline and increases to more	Withhold[2]

Adverse Reaction	Severity[1]	Dosage Modification
	than 5 and up to 10 times ULN or AST or ALT is more than 3 and up to 5 times ULN at baseline and increases to more than 8 and up to 10 times ULN	
	AST or ALT increases to more than 10 times ULN or Total bilirubin increases to more than 3 times ULN	Permanently discontinue
Endocrinopathies	Grade 3 or 4	Withhold until clinically stable or permanently discontinue depending on severity
Nephritis with Renal Dysfunction	Grade 2 or 3 increased blood creatinine	Withhold[2]
	Grade 4 increased blood creatinine	Permanently discontinue
Exfoliative Dermatologic Conditions	Suspected SJS, TEN, or DRESS	Withhold[2]
	Confirmed SJS, TEN, or DRESS	Permanently discontinue
Myocarditis	Grade 2, 3, or 4	Permanently discontinue
Neurological Toxicities	Grade 2	Withhold[2]
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Other Adverse Reactions		
Infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 1 or 2	Interrupt or slow the rate of infusion
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue

ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, SJS = Stevens Johnson Syndrome, TEN = toxic epidermal necrolysis, ULN = upper limit normal

[1] Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.

[2] Resume in patients with complete or partial resolution (Grade 0 to 1) after corticosteroid taper. Permanently discontinue if no complete or partial resolution within 12 weeks of initiating steroids or an inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg of prednisone or less per day (or equivalent) within 12 weeks of initiating corticosteroids.

[3] If AST and ALT are less than or equal to ULN at baseline in patients with liver involvement, withhold or permanently discontinue durvalumab based on recommendations for hepatitis with no liver involvement.

2.3 Preparation and Administration

Preparation

- Visually inspect drug product for particulate matter and discoloration. Discard if the solution is cloudy, discolored, or visible particles are observed.
- Do not shake the vial.
- Withdraw the required volume from the vial(s) of IMJUDO and transfer into an intravenous bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP. Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake the solution. The maximum final concentration of the diluted solution should not exceed 10 mg/mL. The total volume of diluent for use with each dose and patient weight is presented in Table 3.
- Discard partially used or empty vial(s) of IMJUDO.

Table 3. IMJUDO Infusion Conditions

Dose	Patient Weight	Maximum diluent volume
300 mg	≥ 30 kg	150 mL
4 mg/kg	< 30 kg	80 mL

Storage of Diluted IMJUDO

- IMJUDO does not contain a preservative. Administer infusion solution immediately once prepared. If infusion solution is not administered immediately and needs to be stored, the total time from preparation to the start of administration should not exceed:
    - 24 hours in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F)
    - 24 hours at room temperature up to 30°C (86°F)
- Do not freeze.
- Do not shake.

Administration

- Administer IMJUDO infusion solution intravenously over 60 minutes through an intravenous line containing a sterile, low-protein binding 0.2 or 0.22 micron filter.
- Observe patient for 60 minutes following completion of IMJUDO infusion *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Then administer durvalumab as a separate intravenous infusion over 60 minutes on the same day.
- Use separate infusion bags and filters for each infusion.
- Do not co-administer other drugs through the same infusion line.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 25 mg/1.25 mL (20 mg/mL) or 300 mg/15 mL (20 mg/mL) clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions

IMJUDO is a monoclonal antibody that blocks T-cell inhibitory signals induced by the CTLA-4 pathway, thereby removing inhibition of the immune response. In combination with durvalumab, a PD-L1 inhibitor, these drugs have the potential for induction of immune-mediated adverse reactions. Immune-mediated adverse reactions listed herein may not be inclusive of all possible severe and fatal immune-mediated reactions.

Immune-mediated adverse reactions, which may be severe or fatal, can occur in any organ system or tissue. Immune-mediated adverse reactions can occur at any time after starting IMJUDO in combination with durvalumab. While immune-mediated adverse reactions usually manifest during treatment, immune-mediated adverse reactions can also manifest after discontinuation of IMJUDO and/or durvalumab.

Early identification and management of immune-mediated adverse reactions are essential to ensure safe use of IMJUDO in combination with durvalumab. Monitor for signs and symptoms that may be clinical manifestations of underlying immune-mediated adverse reactions. Evaluate clinical chemistries including liver enzymes, creatinine, adrenocorticotropic hormone (ACTH) level, and thyroid function at baseline and before each dose. Institute medical management promptly, including specialty consultation as appropriate.

Withhold or permanently discontinue IMJUDO and durvalumab depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*. In general, if combination of IMJUDO and durvalumab requires interruption or discontinuation, administer systemic corticosteroid therapy (1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent) until improvement to Grade 1 or less. Upon improvement to Grade 1 or less, initiate corticosteroid taper and continue to taper over at least 1 month. Consider administration of other systemic immunosuppressants in patients whose immune-mediated adverse reactions are not controlled with corticosteroid therapy.

Toxicity management guidelines for adverse reactions that do not necessarily require systemic steroids (e.g., endocrinopathies and dermatologic reactions) are discussed below.

Immune-Mediated Pneumonitis

IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated pneumonitis, which may be fatal.

Immune-mediated pneumonitis occurred in 1.3% (5/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including fatal (0.3%) and Grade 3 (0.2%) adverse reactions. Events resolved in 3 of

the 5 patients and resulted in permanent discontinuation in 1 patient. Systemic corticosteroids were required in all patients, of these 4 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). One patient (1/5) required other immunosuppressants.

Immune-Mediated Colitis

IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated colitis that is frequently associated with diarrhea. Cytomegalovirus (CMV) infection/reactivation has been reported in patients with corticosteroid-refractory immune-mediated colitis. In cases of corticosteroid-refractory colitis, consider repeating infectious workup to exclude alternative etiologies.

Immune-mediated colitis or diarrhea occurred in 6% (23/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including Grade 3 (3.6%) adverse reactions. Events resolved in 22 of the 23 patients and resulted in permanent discontinuation in 5 patients. All patients received systemic corticosteroids, and 20 of the 23 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Three patients also received other immunosuppressants.

Intestinal perforation has been observed in other studies of IMJUDO in combination with durvalumab.

Immune-Mediated Hepatitis

IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated hepatitis, which may be fatal.

Immune-mediated hepatitis occurred in 7.5% (29/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including fatal (0.8%), Grade 4 (0.3%), and Grade 3 (4.1%) adverse reactions. Events resolved in 12 of the 29 patients and resulted in permanent discontinuation in 9 patients. Systemic corticosteroids were required in all 29 patients and all 29 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Eight patients (8/29) required other immunosuppressants.

Immune-Mediated Endocrinopathies

Adrenal Insufficiency: IMJUDO in combination with durvalumab can cause primary or secondary adrenal insufficiency. For Grade 2 or higher adrenal insufficiency, initiate symptomatic treatment, including hormone replacement as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue IMJUDO in combination with durvalumab based on the severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Immune-mediated adrenal insufficiency occurred in 1.5% (6/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including Grade 3 (0.3%) adverse reactions. Events resolved in 2 of the 6 patients. Systemic corticosteroids were required in all 6 patients and of these, 1 patient required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day).

Hypophysitis: IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated hypophysitis. Hypophysitis can present with acute symptoms associated with mass effect such as headache, photophobia, or visual field cuts. Hypophysitis can cause hypopituitarism. Initiate symptomatic treatment including hormone replacement as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue IMJUDO in combination with durvalumab depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Immune-mediated hypophysitis/hypopituitarism occurred in 1% (4/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab. Events resolved in 2 of the 4 patients. Systemic corticosteroids were required in 3 patients and of these, 1 patient received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Two patients also required endocrine therapy.

Thyroid Disorders: IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated thyroid disorders. Thyroiditis can present with or without endocrinopathy. Hypothyroidism can follow hyperthyroidism. Initiate hormone replacement therapy for hypothyroidism or institute medical management of hyperthyroidism as clinically indicated. Withhold or discontinue IMJUDO in combination with durvalumab based on the severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Thyroiditis: Immune-mediated thyroiditis occurred in 1.5% (6/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab. Events resolved in 2 of the 6 patients. Systemic corticosteroids were required in 2 patients (2/6) with immune-mediated thyroiditis, of these 1 patient required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). All patients required other therapy including hormone replacement therapy, thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, calcium channel blocker, or beta-blocker.

Hyperthyroidism: Immune-mediated hyperthyroidism occurred in 4.6% (18/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including Grade 3 (0.3%) adverse reactions. Events resolved in 15 of the 18 patients. Two patients (2/18) required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Seventeen patients required other therapy (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, calcium channel blocker, or beta-blocker).

Hypothyroidism: Immune-mediated hypothyroidism occurred in 11% (42/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab. Events resolved in 5 of the 42 patients. One patient received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). All patients required other therapy (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, calcium channel blocker, or beta-blocker).

Type 1 Diabetes Mellitus, Which Can Present with Diabetic Ketoacidosis: Monitor patients for hyperglycemia or other signs and symptoms of diabetes. Initiate treatment with insulin as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue IMJUDO in combination with durvalumab based on the severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Two patients (0.5%, 2/388) had events of hyperglycemia requiring insulin therapy that had not resolved at last follow-up.

Immune-Mediated Nephritis with Renal Dysfunction

IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated nephritis.

Immune-mediated nephritis occurred in 1% (4/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including Grade 3 (0.5%) adverse reactions. Events resolved in 3 of the 4 patients and resulted in permanent discontinuation in 2 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated nephritis, of these 3 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day).

Immune-Mediated Dermatology Reactions

IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated rash or dermatitis. Exfoliative dermatitis, including Stevens Johnson Syndrome (SJS), drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and toxic epidermal necrolysis (TEN), has occurred with CTLA-4 and PD-1/L-1 blocking antibodies. Topical emollients and/or topical corticosteroids may be adequate to treat mild to moderate non-exfoliative rashes. Withhold or permanently discontinue IMJUDO in combination with durvalumab depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Immune-mediated rash or dermatitis occurred in 4.9% (19/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including Grade 4 (0.3%) and Grade 3 (1.5%) adverse reactions. Events resolved in 13 of the 19 patients and resulted in permanent discontinuation in 2 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated rash or dermatitis, of these 12 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). One patient received other immunosuppressants.

Immune-Mediated Pancreatitis

IMJUDO in combination with durvalumab can cause immune-mediated pancreatitis.

Immune-mediated pancreatitis occurred in 2.3% (9/388) of patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab, including Grade 4 (0.3%) and Grade 3 (1.5%) adverse reactions. Events resolved in 6 of the 9 patients. Systemic corticosteroids were required in all 9 patients and of these, 7 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day).

Other Immune-Mediated Adverse Reactions

The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions occurred at an incidence of less than 1% each in patients who received IMJUDO in combination with durvalumab or were reported with the use of other immune-checkpoint inhibitors.

Cardiac/vascular: Myocarditis, pericarditis, vasculitis.

Nervous system: Meningitis, encephalitis, myelitis and demyelination, myasthenic syndrome/myasthenia gravis (including exacerbation), Guillain-Barré syndrome, nerve paresis, autoimmune neuropathy.

Ocular: Uveitis, iritis, and other ocular inflammatory toxicities can occur. Some cases can be associated with retinal detachment. Various grades of visual impairment to include blindness can occur. If uveitis occurs in combination with other immune-mediated adverse reactions, consider a Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome, as this may require treatment with systemic steroids to reduce the risk of permanent vision loss.

Gastrointestinal: Gastritis, duodenitis.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Myositis/polymyositis, rhabdomyolysis and associated sequelae including renal failure, arthritis, polymyalgia rheumatica.

Endocrine: Hypoparathyroidism.

Other (hematologic/immune): Hemolytic anemia, aplastic anemia, hemophagocytic lymphohistiocytosis, systemic inflammatory response syndrome, histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis), sarcoidosis, and immune thrombocytopenia.

5.2 Infusion-Related Reactions

IMJUDO in combination with durvalumab can cause severe or life-threatening infusion-related reactions.

Monitor for signs and symptoms of infusion-related reactions. Interrupt, slow the rate of, or permanently discontinue IMJUDO and durvalumab based on the severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*. For Grade 1 or 2 infusion-related reactions, consider using pre-medications with subsequent doses.

Infusion-related reactions occurred in 10 (2.6%) patients receiving IMJUDO in combination with durvalumab.

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, IMJUDO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal studies, CTLA-4 blockade is associated with higher incidence of pregnancy loss.

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMJUDO and for 3 months after the last dose of IMJUDO *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling.

- Immune-Mediated Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Infusion-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

6.1 Clinical Trials Experience

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

Hepatocellular Carcinoma

The safety of IMJUDO administered in combination with durvalumab was evaluated in a total of 388 patients with uHCC in HIMALAYA, a randomized, open-label, multicenter study *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients received IMJUDO 300 mg administered as a single intravenous infusion in combination with durvalumab 1,500 mg on the same day, followed by durvalumab every 4 weeks or sorafenib 400 mg given orally twice daily.

Serious adverse reactions occurred in 41% of patients who received IMJUDO in combination with durvalumab. Serious adverse reactions in > 1% of patients included hemorrhage (6%), diarrhea (4%),

sepsis (2.1%), pneumonia (2.1%), rash (1.5%), vomiting (1.3%), acute kidney injury (1.3%), and anemia (1.3%). Fatal adverse reactions occurred in 8% of patients who received IMJUDO in combination with durvalumab, including death (1%), hemorrhage intracranial (0.5%), cardiac arrest (0.5%), pneumonitis (0.5%), hepatic failure (0.5%), and immune-mediated hepatitis (0.5%). The most common adverse reactions (occurring in ≥ 20% of patients) were rash, diarrhea, fatigue, pruritus, musculoskeletal pain, and abdominal pain.

Permanent discontinuation of the treatment regimen due to an adverse reaction occurred in 14% of patients; the most common adverse reactions leading to treatment discontinuation (≥ 1%) were hemorrhage (1.8%), diarrhea (1.5%), AST increased (1%), and hepatitis (1%).

Dosage interruptions or delay of the treatment regimen due to an adverse reaction occurred in 35% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption or delay in ≥ 1% of patients included ALT increased (3.6%), diarrhea (3.6%), rash (3.6%), amylase increased (3.4%), AST increased (3.1%), lipase increased (2.8%), pneumonia (1.5%), hepatitis (1.5%), pyrexia (1.5%), anemia (1.3%), thrombocytopenia (1%), hyperthyroidism (1%), pneumonitis (1%), and blood creatinine increased (1%).

Table 4 summarizes the adverse reactions that occurred in patients treated with IMJUDO in combination with durvalumab in the HIMALAYA study.

Table 4. Adverse Reactions Occurring in ≥ 10% Patients in the HIMALAYA study

	IMJUDO and Durvalumab (N=388)		**Sorafenib (N=374)**	
Adverse Reaction	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea[1]	27	6	45	4.3
Abdominal pain[1]	20	1.8	24	4
Nausea	12	0	14	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[1]	32	2.8	57	12
Pruritus	23	0	6	0.3
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	17	1.3	18	0.8
General disorders and administration site conditions				
Fatigue[1]	26	3.9	30	6

	IMJUDO and Durvalumab (N=388)		Sorafenib (N=374)	
Adverse Reaction	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Pyrexia[1]	13	0.3	9	0.3
Psychiatric disorders				
Insomnia	10	0.3	4.3	0
Endocrine disorders				
Hypothyroidism[1]	14	0	6	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain[1]	22	2.6	17	0.8

[1] Represents a composite of multiple related terms.

Table 5 summarizes the laboratory abnormalities that occurred in patients treated with IMJUDO in combination with durvalumab in the HIMALAYA study.

Table 5. Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥ 20% of Patients in the HIMALAYA study

	IMJUDO and Durvalumab		Sorafenib	
Laboratory Abnormality	**Any grade[1] (%)[2]**	**Grade 3[1] or 4 (%)[2]**	**Any grade[1] (%)[2]**	**Grade 3[1] or 4 (%)[2]**
Chemistry				
Aspartate Aminotransferase increased	63	27	55	21
Alanine Aminotransferase increased	56	18	53	12
Sodium decreased	46	15	40	11
Bilirubin increased	41	8	47	11
Alkaline Phosphatase increased	41	8	44	5
Glucose increased	39	14	29	4

	IMJUDO and Durvalumab		Sorafenib	
Laboratory Abnormality	**Any grade[1] (%)[2]**	**Grade 3[1] or 4 (%)[2]**	**Any grade[1] (%)[2]**	**Grade 3[1] or 4 (%)[2]**
Calcium decreased	34	0	43	0.3
Albumin decreased	31	0.5	37	1.7
Potassium increased	28	3.8	21	2.6
Creatinine increased	21	1.3	15	0.9
Hematology				
Hemoglobin decreased	52	4.8	40	6
Lymphocytes decreased	41	11	39	10
Platelets decreased	29	1.6	35	3.1
Leukocytes decreased	20	0.8	30	1.1

[1] Graded according to NCI CTCAE version 4.03.
[2] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: IMJUDO with durvalumab (range: 367-378) and sorafenib (range: 344-352).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, IMJUDO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on the use of IMJUDO in pregnant women. In animal studies, CTLA-4 blockade is associated with increased risk of immune-mediated rejection of the developing fetus and fetal death (*see Data*).

Human immunoglobulin G2 (IgG2) is known to cross the placental barrier; therefore, IMJUDO has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus.

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

Data

Animal Data

In reproduction studies, administration of tremelimumab-actl to pregnant cynomolgus monkeys during the period of organogenesis through delivery was not associated with maternal toxicity or effects on embryo-fetal development at exposure levels approximately 31-times higher than those observed at a recommended dose of 300 mg (based on AUC). CTLA-4 plays a role in maintaining maternal immune tolerance to the fetus to preserve pregnancy and in immune regulation of the newborn. In a murine model of pregnancy, CTLA-4 blockade resulted in increased resorptions and reduced live fetuses. Mated genetically engineered mice heterozygous for CTLA-4 (CTLA-4+/-) gave birth to CTLA-4+/- offspring and offspring deficient in CTLA-4 (homozygous negative, CTLA-4-/-) that appeared healthy at birth. The CTLA-4-/- homozygous negative offspring developed signs of a lymphoproliferative disorder and died by 3 to 4 weeks of age with multiorgan tissue destruction. Based on its mechanism of action, fetal exposure to tremelimumab-actl may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of tremelimumab-actl in human milk, its effects on a breastfed child, or on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to IMJUDO are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with IMJUDO and for 3 months after the last dose. Refer to the Prescribing Information for agents administered in combination with IMJUDO for breastfeeding recommendations, as appropriate.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

IMJUDO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating treatment with IMJUDO.

Contraception

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMJUDO and for 3 months after the last dose. Refer to the Prescribing Information for the agents administered in combination with IMJUDO for recommended contraception duration, as appropriate

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of tremelimumab-actl have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 393 patients with uHCC treated with IMJUDO in combination with durvalumab, 50% of patients were 65 years or older and 13% of patients were 75 years or older. No overall differences in safety or efficacy of IMJUDO have been observed between patients 65 years or older and younger adult patients.

11 DESCRIPTION

Tremelimumab-actl, a cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) blocking human IgG2 monoclonal antibody, is produced by recombinant DNA technology in NS0 cell suspension culture and has a molecular weight of 149 kDa.

IMJUDO (tremelimumab-actl) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution in a single-dose vial for intravenous infusion after dilution. IMJUDO contains tremelimumab-actl at a concentration of 20 mg/mL in either a 25 mg/1.25 mL or a 300 mg/15 mL single-dose vial.

Each mL contains 20 mg of tremelimumab-actl, and edetate disodium (0.09 mg), histidine (0.68 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (3.3 mg), polysorbate 80 (0.2 mg), trehalose (76 mg), and Water for Injection, USP. The pH is approximately 5.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

CTLA-4 is a negative regulator of T-cell activity. Tremelimumab-actl is a monoclonal antibody that binds to CTLA-4 and blocks the interaction with its ligands CD80 and CD86, releasing CTLA-4-mediated inhibition of T-cell activation. In synergistic mouse tumor models, blocking CTLA-4 activity resulted in decreased tumor growth and increased proliferation of T cells in tumors.

12.2 Pharmacodynamics

The exposure-response relationship and time course of pharmacodynamic response for the safety and effectiveness of tremelimumab-actl have not been fully characterized.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of tremelimumab-actl was studied in patients with other solid tumors following administration of doses 1 mg/kg, 3 mg/kg, and 10 mg/kg (1- to 10-times the approved recommended dosage) administered once every 4 weeks for 4 doses. The pharmacokinetics of tremelimumab-actl as a single dose of 300 mg were evaluated in patients with HCC.

The AUC of tremelimumab-actl increased proportionally from 1 mg/kg to 10 mg/kg every 4 weeks (1 to 10-times the approved recommended dosage) and steady state was achieved at approximately 12 weeks.

Distribution

The geometric mean (% coefficient of variation [CV%]) of tremelimumab-actl for central (V1) and peripheral (V2) volume of distribution was 3.45 (24%) and 2.66 (34%) L, respectively.

Elimination

The geometric mean (CV%) terminal half-life of tremelimumab-actl was 16.9 days (19%) after a single dose and 18.2 days (19%) during steady state. The geometric mean (CV%) clearance of tremelimumab-actl was 0.286 L/day (32%) after a single dose and 0.263 L/day (32%) during steady state.

Specific Populations

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of tremelimumab-actl based on body weight (34 to149 kg), age (18 to 87 years), sex, race (White, Black, Asian, Native Hawaiian, Pacific Islander, or American Indian), serum albumin levels (0.3 to 396 g/L), lactate dehydrogenase levels (12 to 5570 U/L), soluble PD-L1 (67 to 349 pg/mL), organ dysfunction including mild to moderate renal impairment (CLcr 30 to 89 mL/min), and mild to moderate hepatic impairment (bilirubin < 3 x ULN and any AST).

The effect of severe renal impairment (CLcr 15 to 29 mL/min) or severe hepatic impairment (bilirubin > 3 x ULN and any AST) on the pharmacokinetics of tremelimumab-actl is unknown.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADA in other studies, including those of tremelimumab-actl.

In the HIMALAYA study, of the 182 patients who were treated with a single dose of tremelimumab-actl in combination with durvalumab once in every 4 weeks therapy and evaluable for the presence of ADAs against tremelimumab-actl at predose week 0 and week 4, 11% (20/182) of patients tested positive for anti-tremelimumab-actl antibodies. Among the 20 patients who tested positive for ADAs 40% (8/20) tested positive for neutralizing antibodies against tremelimumab-actl. There was no identified clinically significant effect of anti-tremelimumab antibodies on the pharmacokinetics or safety of tremelimumab-actl; however, the effect of ADAs and neutralizing antibodies on the effectiveness of tremelimumab-actl is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic and genotoxic potential of tremelimumab-actl have not been evaluated.

Animal fertility studies have not been conducted with tremelimumab-actl.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Hepatocellular Carcinoma (HCC)

The efficacy of IMJUDO in combination with durvalumab was evaluated in the HIMALAYA study (NCT03298451), a randomized (1:1:1), open-label, multicenter study in patients with confirmed uHCC who had not received prior systemic treatment for HCC. Patients were randomized to one of two investigational arms (IMJUDO plus durvalumab or durvalumab) or sorafenib. Study treatment consisted of IMJUDO as a one-time single intravenous infusion of 300 mg in combination with durvalumab 1,500 mg on the same day, followed by durvalumab every 4 weeks; durvalumab 1,500 mg every 4 weeks (an unapproved regimen for uHCC); or sorafenib 400 mg given orally twice daily, until disease progression or unacceptable toxicity. The efficacy assessment of IMJUDO is based on patients randomized to the IMJUDO plus durvalumab arm versus the sorafenib arm. Randomization was stratified by macrovascular

invasion (MVI) (yes or no), etiology of liver disease (hepatitis B virus vs. hepatitis C virus vs. others) and ECOG performance status (0 vs. 1).

The study enrolled patients with BCLC Stage C or B (not eligible for locoregional therapy). The study excluded patients with co-infection of viral hepatitis B and hepatitis C; active or prior documented gastrointestinal (GI) bleeding within 12 months; ascites requiring non-pharmacologic intervention within 6 months; hepatic encephalopathy within 12 months before the start of treatment; active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders. Esophagogastroduodenoscopy was not mandated prior to enrollment but adequate endoscopic therapy, according to institutional standards, was required for patients with a history of esophageal variceal bleeding or those assessed as high risk for esophageal variceal bleeding by the treating physician.

Study treatment was permitted beyond disease progression if the patient was clinically stable and was deriving clinical benefit as determined by the investigator.

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS) between the IMJUDO plus durvalumab arm versus the sorafenib arm. Additional efficacy outcomes were investigator-assessed progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR) and duration of response (DoR) according to RECIST v1.1. Tumor assessments were conducted every 8 weeks for the first 12 months and then every 12 weeks thereafter.

The baseline demographics of the IMJUDO plus durvalumab and sorafenib arms were as follows: male (85%), age < 65 years (50%), median age of 65 years (range: 18 to 88 years), White (46%), Asian (49%), Black or African American (2%), Native Hawaiian or other Pacific Islander (0.1%), race Unknown (2%), Hispanic or Latino (5%), Not Hispanic or Latino (94%), ethnicity Unknown (1%), ECOG PS 0 (62%); Child-Pugh Class score A (99%), macrovascular invasion (26%), extrahepatic spread (53%), viral etiology hepatitis B (31%), hepatitis C (27%), uninfected (42%).

Efficacy results are presented in Table 6 and Figure 1.

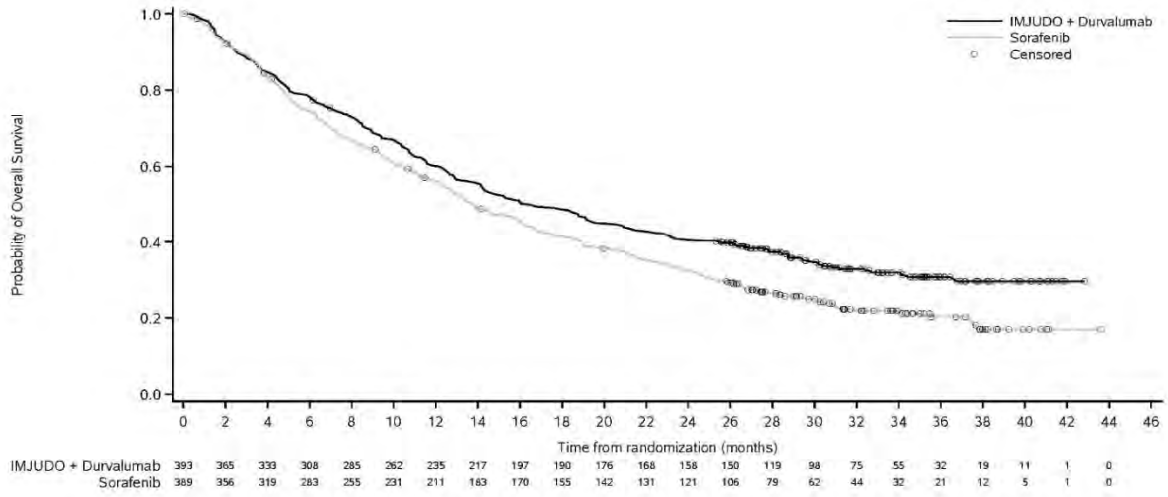
Table 6. Efficacy Results for HIMALAYA Study

Endpoint	**IMJUDO and Durvalumab (N=393)**	**Sorafenib (N=389)**
OS		
Number of deaths (%)	262 (66.7)	293 (75.3)
Median OS (months) (95% CI)	16.4 (14.2, 19.6)	13.8 (12.3, 16.1)
HR (95% CI) [1]	0.78 (0.66, 0.92)	
p-value[2,3]	0.0035	
PFS		
Number of events (%)	335 (85.2)	327 (84.1)
Median PFS (months) (95% CI)	3.8 (3.7, 5.3)	4.1 (3.7, 5.5)
HR (95% CI)[1]	0.90 (0.77, 1.05)	

Endpoint	IMJUDO and Durvalumab (N=393)	Sorafenib (N=389)
ORR		
ORR % (95% CI)[4,5]	20.1 (16.3, 24.4)	5.1 (3.2, 7.8)
Complete Response n (%)	12 (3.1)	0
Partial Response n (%)	67 (17.0)	20 (5.1)
DoR		
Median DoR (months) (95% CI)	22.3 (13.7, NR)	18.4 (6.5, 26.0)
% with duration ≥ 6 months	82.3	78.9
% with duration ≥ 12 months	65.8	63.2

[1] HR (IMJUDO and durvalumab vs. sorafenib) based on the stratified Cox proportional hazard model.
[2] Based on a stratified log-rank test.
[3] Based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary and the actual number of events observed, the boundary for declaring statistical significance for IMJUDO and durvalumab vs. sorafenib was 0.0398 (Lan and DeMets 1983).
[4] Confirmed complete response or partial response.
[5] Based on Clopper-Pearson method.
CI=Confidence Interval, HR=Hazard Ratio, NR=Not Reached

Figure 1. Kaplan-Meier curve of OS



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

IMJUDO (tremelimumab-actl) injection is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution supplied in a carton containing one single-dose vial in the following concentrations:

- 25 mg/1.25 mL (20 mg/mL) (NDC 0310-4505-25)
- 300 mg/15 mL (20 mg/mL) (NDC 0310-4535-30)

Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in original carton to protect from light.
Do not freeze. Do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Immune-Mediated Adverse Reactions
Inform patients of the risk of immune-mediated adverse reactions that may require corticosteroid treatment and interruption or discontinuation of IMJUDO in combination with durvalumab, including *[see Warnings and Precautions (5.1)]*:

- Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any new or worsening cough, chest pain, or shortness of breath.
- Colitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for diarrhea, blood or mucus in stools, or severe abdominal pain.
- Hepatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for jaundice, severe nausea or vomiting, pain on the right side of abdomen, lethargy, or easy bruising or bleeding.
- Endocrinopathies: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus, or hypophysitis.
- Nephritis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of nephritis.
- Dermatological Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of severe dermatological reactions.
- Pancreatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of pancreatitis.
- Other Immune-Mediated Adverse Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of aseptic meningitis, immune thrombocytopenia, myocarditis, hemolytic anemia, myositis, uveitis, keratitis, and myasthenia gravis.

Infusion-Related Reactions:
- Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Embryo-Fetal Toxicity:
- Advise females of reproductive potential that IMJUDO can cause harm to a fetus and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of IMJUDO *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation:
- Advise female patients not to breastfeed while taking IMJUDO and for 3 months after the last dose *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured for:
AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850

Manufactured By:

AstraZeneca AB
Södertälje, Sweden SE-15185
US License No. 2059

IMJUDO® is a registered trademark of AstraZeneca group of companies.
©AstraZeneca 2022

MEDICATION GUIDE

IMJUDO® (im-JEW-doh)
(tremelimumab-actl)
injection

What is the most important information I should know about IMJUDO?

IMJUDO is a medicine that may treat a certain type of liver cancer by working with your immune system.

IMJUDO in combination with durvalumab can cause your immune system to attack normal organs and tissues in any area of your body and can affect the way they work. These problems can sometimes become severe or life-threatening and can lead to death. You can have more than one of these problems at the same time. These problems may happen anytime during treatment or even after your treatment has ended.

Call or see your healthcare provider right away if you develop any new or worsening signs or symptoms, including:

Lung problems.

- Cough
- shortness of breath
- chest pain

Intestinal problems.

- diarrhea (loose stools) or more frequent bowel movements than usual
- stools that are black, tarry, sticky, or have blood or mucus
- severe stomach-area (abdomen) pain or tenderness

Liver problems.

- yellowing of your skin or the whites of your eyes
- severe nausea or vomiting
- pain on the right side of your stomach-area (abdomen)
- dark urine (tea colored)
- bleeding or bruising more easily than normal

Hormone gland problems.

- headaches that will not go away or unusual headaches
- eye sensitivity to light
- eye problems
- rapid heartbeat
- increase sweating
- extreme tiredness
- weight gain or weight loss
- feeling more hungry or thirsty than usual
- urinating more often than usual
- hair loss
- feeling cold
- constipation
- your voice gets deeper
- dizziness or fainting
- changes in mood or behavior, such as decreased sex drive, irritability, or forgetfulness

Kidney problems.

- decrease in your amount of urine
- blood in your urine
- swelling of your ankles
- loss of appetite

Skin problems.

- rash
- itching
- skin blistering or peeling
- painful sores or ulcers in mouth or nose, throat, or genital area
- fever or flu-like symptoms
- swollen lymph nodes

Pancreas problems.

- Pain in your upper stomach-area (abdomen)
- severe nausea or vomiting
- loss of appetite

Problems can also happen in other organs and tissues. These are not all of the signs and symptoms of immune system problems that can happen with IMJUDO. Call or see your healthcare provider right away for any new or worsening signs or symptoms, which may include:

- chest pain, irregular heartbeats, shortness of breath or swelling of ankles
- confusion, sleepiness, memory problems, changes in mood or behavior, stiff neck, balance problems, tingling or numbness of the arms or legs
- double vision, blurry vision, sensitivity to light, eye pain, changes in eye sight
- persistent or severe muscle pain or weakness, muscle cramps
- low red blood cells, bruising

Infusion reactions that can sometimes be severe or life-threatening. Signs and symptoms of infusion reactions may include:

- chills or shaking
- itching or rash
- flushing
- shortness of breath or wheezing
- dizziness
- feel like passing out
- fever
- back or neck pain

Getting medical treatment right away may help keep these problems from becoming more serious. Your healthcare provider will check you for these problems during your treatment with IMJUDO. Your healthcare provider may treat you with corticosteroid or hormone replacement medicines. Your healthcare provider may also need to delay or completely stop treatment with IMJUDO, if you have severe side effects.

What is IMJUDO?

IMJUDO is a prescription medicine used in combination with durvalumab to treat adults with:

- a type of liver cancer that cannot be removed by surgery (unresectable hepatocellular carcinoma or uHCC).

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

Before you receive IMJUDO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have immune system problems such as Crohn's disease, ulcerative colitis, or lupus
- have a condition that affects your nervous system, such as myasthenia gravis or Guillain-Barré syndrome
- are pregnant or plan to become pregnant. IMJUDO can harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if IMJUDO passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 3 months after your last dose of IMJUDO.

Females who are able to become pregnant

- Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with IMJUDO.
- You should use an effective method of birth control during your treatment and for 3 months after your last dose of IMJUDO. Talk to your healthcare provider about birth control methods that you can use during this time.
- Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with IMJUDO.

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

How will I receive IMJUDO?

- Your healthcare provider will give you IMJUDO into your vein through an intravenous (IV) line over 60 minutes. Then durvalumab is also given through an intravenous (IV) line over 60 minutes.
- IMJUDO is given to you as a single dose.
- Your healthcare provider will test your blood to check you for certain side effects.
- If you miss your appointment, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What are the possible side effects of IMJUDO?

IMJUDO can cause serious side effects, including:

See "What is the most important information I should know about IMJUDO?"

The most common side effects of IMJUDO when used in combination with durvalumab include:

- rash
- diarrhea
- feeling tired
- itchiness
- muscle or bone pain
- stomach (abdominal) pain

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.
These are not all the possible side effects of IMJUDO. Ask your healthcare provider or pharmacist for more information.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of IMJUDO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. If you would like more information about IMJUDO, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider for information about IMJUDO that is written for health professionals.

What are the ingredients in IMJUDO?
Active ingredient: tremelimumab-actl
Inactive ingredients: edetate disodium, histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, trehalose, and Water for Injection, USP.

Manufactured for: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850
Manufactured by: AstraZeneca AB, Södertälje, Sweden SE-15185
US License No. 2059
IMJUDO® is a registered trademark of AstraZeneca group of companies.
For more information, call 1-800-236-9933 or go to www.IMJUDO.com
© AstraZeneca 2022

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: October 2022

CDS Version: [redacted]

Drug Substance Tremelimumab

Date [redacted], 20[redacted]

Supersedes [redacted], 20[redacted]

Core Data Sheet

TRADENAME™, 25 mg (25 mg/1.25 mL) for intravenous infusion

TRADENAME ™, 300 mg (300 mg/15 mL) for intravenous infusion

[redacted]

P2～P65は新薬承認情報提供時に非公表のため削除とした

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
トレメリムマブ
版番号：[redacted]

1.7　同種同効品一覧表
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
1.7.1　同種同効品一覧表 3

表目次

表 1　同種同効品一覧 4

1.7.1　　同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品として、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、ニボルマブの情報を表 1 に示す。

表 1　　同種同効品一覧

販売名	イジュド点滴静注 25 mg	ヤーボイ®点滴静注液 20 mg ヤーボイ®点滴静注液 50 mg	キイトルーダ®点滴静注 100 mg	オプジーボ®点滴静注 20 mg オプジーボ®点滴静注 100 mg オプジーボ®点滴静注 120 mg オプジーボ®点滴静注 240 mg
一般名	トレメリムマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
会社名	アストラゼネカ株式会社	小野薬品工業株式会社	MSD 株式会社	小野薬品工業株式会社

表 1　　同種同効品一覧

販売名	イジュド点滴静注 25 mg	ヤーボイ®点滴静注液 20 mg ヤーボイ®点滴静注液 50 mg	キイトルーダ®点滴静注 100 mg	オプジーボ®点滴静注 20 mg オプジーボ®点滴静注 100 mg オプジーボ®点滴静注 120 mg オプジーボ®点滴静注 240 mg
効能又は効果	○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	○根治切除不能な悪性黒色腫 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌	○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 ○がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）[注)] ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○腎細胞癌における術後補助療法 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○治癒切除不能な進行・再発の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 ○ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 ○がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 ○がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） ○進行又は再発の子宮頸癌 注）条件付き早期承認対象	○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○食道癌における術後補助療法 ○原発不明癌 ○尿路上皮癌における術後補助療法

表 1　　同種同効品一覧

販売名	イジュド点滴静注 25 mg	ヤーボイ®点滴静注液 20 mg ヤーボイ®点滴静注液 50 mg	キイトルーダ®点滴静注 100 mg	オプジーボ®点滴静注 20 mg オプジーボ®点滴静注 100 mg オプジーボ®点滴静注 120 mg オプジーボ®点滴静注 240 mg
添付文書改訂日	―	2022 年 10 月改訂（第 10 版）	2022 年 10 月改訂（第 13 版）	2022 年 10 月改訂（第 16 版）

最新の添付文書を参照すること

＊＊2022年10月改訂（第10版）
＊2022年７月改訂（第9版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：凍結を避け，2～8℃で保存
有効期間：24箇月

	20mg	50mg
承認番号	30300AMX00428000	22700AMX00696000
販売開始	2021年11月	2015年8月

生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品[注)]

抗悪性腫瘍剤

ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体
イピリムマブ（遺伝子組換え）製剤

ヤーボイ® 点滴静注液 20mg
ヤーボイ® 点滴静注液 50mg

YERVOY® Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

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

1.2 本剤投与により，重篤な下痢，大腸炎，消化管穿孔があらわれることがあり，本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し，死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく，投与終了後も観察を十分に行い，異常が認められた場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2，11.1.1，11.1.2参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
成分		1バイアル中の分量	
		4mL	10mL
有効成分	イピリムマブ（遺伝子組換え）	20mg	50mg
添加剤	トロメタモール塩酸塩	12.6mg	31.5mg
	塩化ナトリウム	23.4mg	58.4mg
	D-マンニトール	40mg	100mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.16mg	0.39mg
	ポリソルベート80	0.44mg	1.10mg
	その他pH調節剤を含有する。		

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	ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
外観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で，微粒子をわずかに認めることがある。	
pH	6.6～7.6	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1	

4．効能又は効果
○根治切除不能な悪性黒色腫
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
○根治切除不能な進行・再発の食道癌

5．効能又は効果に関連する注意
〈根治切除不能な悪性黒色腫〉
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「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。特に，化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては，他の治療の実施についても慎重に検討すること。［17.1.1-17.1.4参照］
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
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 IMDC[注1)]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
5.5「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。［17.1.5参照］
注1）International Metastatic RCC Database Consortium
〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉
5.6 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。
5.7 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤，オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5.8 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，ニボルマブ（遺伝子組換え）のMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的とし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
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，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。［17.1.6参照］
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
5.10 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。
5.11 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。［17.1.7，17.1.8参照］
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.14「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］

6．用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお，他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は，ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

〈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，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫，根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 副作用が発現した場合には，下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。

投与延期及び中止の基準

副作用	処置
・Grade2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） ・Grade3の皮膚障害 ・症候性の内分泌障害	Grade1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については，症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は，投与を中止する。
・Grade3以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） ・局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade2以上の眼障害 ・Grade4の皮膚障害	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0に準じる。

7.2 本剤は，30分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

7.3 ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，併用の必要性について慎重に判断すること。また，本剤のニボルマブ（遺伝子組換え）への上乗せによる延命効果は，PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ，PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）単独投与の実施についても十分検討した上で，慎重に判断すること。［17.1.1-17.1.4参照］

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.4 ニボルマブ（遺伝子組換え）を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。［17.1.7，17.1.8参照］

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.5 ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与の有効性は，PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPS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，ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用療法の必要性について慎重に判断すること。［17.1.10参照］

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。

8.2 本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用（下痢，大腸炎，下垂体機能低下症等）があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されているので，本剤投与終了後も観察を十分に行い，異常が認められた場合は，適切な処置を行うこと。［1.2参照］

8.3 肝不全，肝機能障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に確認すること。［11.1.3参照］

8.4 下垂体炎，下垂体機能低下症，甲状腺機能低下症，副腎機能不全があらわれることがあるので，定期的に内分泌機能検査（TSH，遊離T3，遊離T4，ACTH，血中コルチゾール等の測定）を行い，患者の状態を十分に確認すること。また，必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.5参照］

8.5 筋炎があらわれることがあるので，筋力低下，筋肉痛，CK上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.9参照］

8.6 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。［11.1.10参照］

＊＊**8.7** ぶどう膜炎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。［11.1.12参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 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が発現するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

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指導すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか，本剤投与中の患者が妊娠した場合は，本剤投与による催奇形性，流産等が生じる可能性があることについて，患者に十分説明すること。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており，本剤は胎児へ移行する可能性がある。また，動物実験（サル）で器官形成期から分娩までの投与により，AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で，泌尿生殖器系の奇形，早産，出生児低体重が認められ，AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で，流産，死産，出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で，乳汁中への移行が認められている。また，ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため，本剤も移行する可能性がある[1)]。

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

患者の状態を確認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 大腸炎（6.6%, 4.2%）, **消化管穿孔**（1.3%*, 0.1%未満）
死亡に至った例も報告されている。また，消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。［1.2参照］

11.1.2 重度の下痢（4.0%，3.6%）
［1.2参照］

11.1.3 肝不全，肝機能障害
肝不全（0.7%，頻度不明），ALT上昇（3.3%，10.1%），AST上昇（2.6%，9.9%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。［8.3参照］

11.1.4 重度の皮膚障害
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.3%*, 頻度不明），薬剤性過敏症症候群（いずれも頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.5 下垂体炎（1.3%，3.4%），**下垂体機能低下症**（2.0%，1.3%），**甲状腺機能低下症**（1.3%，14.0%），**副腎機能不全**（1.3%，4.1%）
異常が認められた場合には，本剤の投与延期，副腎皮質ホルモン剤の投与，ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。［8.4参照］

11.1.6 末梢神経障害
ギラン・バレー症候群（0.3%*，0.1%未満）等の末梢神経障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。

11.1.7 腎障害
腎不全（1.3%, 1.9%）等の腎障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。

11.1.8 間質性肺疾患
急性呼吸窮迫症候群（0.3%*，頻度不明），肺臓炎（0.3%*，6.0%），間質性肺疾患（頻度不明，0.9%）等があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。

11.1.9 筋炎（頻度不明，0.4%）
［8.5参照］

11.1.10 心筋炎（頻度不明，0.2%）
［8.6参照］

11.1.11 Infusion reaction（0.7%，3.4%）
異常が認められた場合には，本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。

＊＊**11.1.12 ぶどう膜炎**（1.3%，0.4%）
［8.7参照］

注）「重大な副作用」の発現頻度は，本剤単独投与時，併用投与時の順に記載した。

*：単独投与における海外第3相試験（MDX010-20試験）の本剤+gp100併用群での発現頻度

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.9%)，発疹	そう痒性皮疹，全身性皮疹，斑状丘疹状皮疹，紅斑，全身性そう痒症，尋常性白斑，脱毛症，寝汗	皮膚炎，湿疹，蕁麻疹，皮膚剥脱，皮膚乾燥，白血球破砕性血管炎，毛髪変色
消化器	悪心，嘔吐，腹痛	腹部不快感，下腹部痛，便秘，放屁	胃腸出血，胃食道逆流性疾患，食道炎，腹膜炎，胃腸炎，憩室炎，膵炎，腸炎，胃潰瘍，大腸潰瘍，イレウス，リパーゼ上昇，血中アミラーゼ上昇，口内炎
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下，血中甲状腺刺激ホルモン上昇，血中コルチゾール減少，血中コルチコトロピン減少，血中テストステロン減少，血中プロラクチン異常
肝臓		ALP上昇，血中ビリルビン上昇	肝炎，肝腫大，黄疸，γ-GTP上昇
腎臓			糸球体腎炎，腎尿細管性アシドーシス，血中クレアチニン上昇
呼吸器		咳嗽，呼吸困難	呼吸不全，肺浸潤，肺水腫，アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛，筋肉痛，背部痛，頚部痛	関節炎，筋骨格痛，筋痙縮，リウマチ性多発筋痛
全身・投与部位	疲労（21.2%），発熱	悪寒，無力症，倦怠感，浮腫，体重減少，インフルエンザ様疾患，局所腫脹，注射部位疼痛，注射部位反応	粘膜の炎症，疼痛，多臓器不全，全身性炎症反応症候群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群，低カリウム血症，低ナトリウム血症，低リン酸血症，アルカローシス
＊＊ 眼		霧視	眼痛，硝子体出血，視力低下，結膜炎，眼の異物感，フォークト・小柳・原田病
神経系		頭痛，味覚異常	末梢性ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパチー，浮動性めまい，嗜眠，失神，構語障害，脳浮腫，脳神経障害，運動失調，振戦，ミオクローヌス，重症筋無力症様症状，髄膜炎
精神			錯乱状態，精神状態変化，うつ病，リビドー減退
心・血管系		潮紅，低血圧，ほてり	血管炎，血管障害，末梢性虚血，起立性低血圧，不整脈，心房細動
血液		貧血	溶血性貧血，リンパ球減少症，好中球減少症，血小板減少症，好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染，気道感染
生殖器			無月経

11.2.2 併用投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.3%)，発疹（20.1%），斑状丘疹状皮疹	脱毛症，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，湿疹，紅斑，毛髪変色，多汗症，寝汗，紅斑性皮疹，斑状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，皮膚色素減少，蕁麻疹，乾癬，尋常性白斑，皮膚乾燥	
消化器	下痢（23.5%），腹痛，便秘，悪心，嘔吐	口内乾燥，腹部不快感，消化不良，胃食道逆流性疾患，口内炎，膵炎，胃炎，腹部膨満，嚥下障害，十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎，血中甲状腺刺激ホルモン減少，血中甲状腺刺激ホルモン増加，自己免疫性甲状腺障害，副甲状腺機能低下症	

	5%以上	5%未満	頻度不明
肝臓		肝炎，高ビリルビン血症，高トランスアミナーゼ血症，ALP上昇，γ-GTP上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇，尿細管間質性腎炎，腎炎	
呼吸器		咳嗽，口腔咽頭痛，胸水，発声障害，呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮，筋力低下，四肢痛，筋骨格痛，脊椎関節障害，関節炎，背部痛，横紋筋融解症，関節硬直，壊死性筋炎，リウマチ性多発筋痛，ミオパチー，筋肉痛	シェーグレン症候群
全身・投与部位	疲労（21.8%），無力症，発熱	インフルエンザ様疾患，倦怠感，粘膜の炎症，疼痛，口渇，浮腫，胸痛，悪寒，体重減少，顔面浮腫	
代謝	食欲減退，高アミラーゼ血症，高リパーゼ血症	脱水，糖尿病，高血糖，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，高カリウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，糖尿病性ケトアシドーシス	
＊＊ 眼		眼乾燥，霧視，視力障害，上強膜炎	
神経系	頭痛	味覚不全，感覚鈍麻，嗜眠，末梢性ニューロパチー，錯感覚，失神，多発ニューロパチー，神経炎，腓骨神経麻痺，脳炎，浮動性めまい，回転性めまい，重症筋無力症	自己免疫性ニューロパチー
精神		不安，うつ病，不眠症，錯乱状態	
心・血管系		頻脈，ほてり，高血圧，低血圧，不整脈，動悸，心房細動，徐脈	
血液	貧血	好酸球増加症，好中球減少症，血小板減少症，白血球減少症，リンパ球減少症	
感染症		結膜炎，肺炎，気道感染，気管支炎	
その他		過敏症，LDH上昇，CRP上昇，サルコイドーシス	

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与前に，溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが，微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお，着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.2 本剤は，そのまま，もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4mg/mLの濃度に希釈し，投与すること。

14.1.3 用時調製し，調製後は速やかに使用すること。また，残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は，0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 本剤は，独立したラインにより投与すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外及び国内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 本剤とダカルバジンを併用投与した国内第2相試験において，重度の肝機能障害が高頻度に発現し，忍容性が認められなかった。また，本剤とベムラフェニブを併用投与した海外第1相試験において，重度の肝機能障害が高頻度に発現し，忍容性が認められなかった。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

根治切除不能な悪性黒色腫患者12例に本剤3mg/kgを投与したときの血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す[2]（外国人における成績）。

表1： 単回投与時の薬物動態パラメータ

Cmax（μg/mL）*	84.5（38%）
AUC（0-21d）（μg・h/mL）*	12383（32%）
Tmax（h）**	1.75（1.5，4.0）
T-HALF（day）***	17.3（11.0）
CL（mL/h）***	13.8（8.1）
Vss（L）***	5.88（1.61）

*：幾何平均値（変動係数），**：中央値（最小値，最大値），
***：平均値（標準偏差）

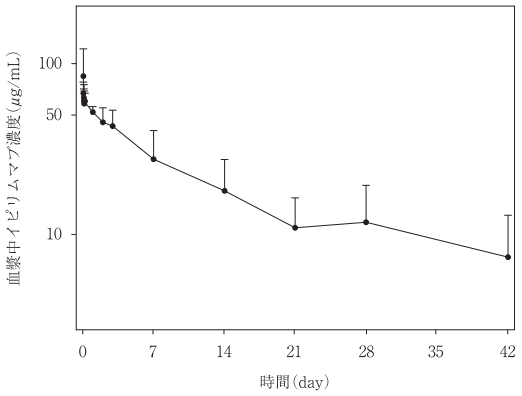


図1： 単回投与時の血漿中イピリムマブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

16.1.2 反復投与

日本人根治切除不能な悪性黒色腫患者20例に本剤3mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注したときの血清中濃度を以下に示す[3]。

表2： 反復投与時の血清中イピリムマブのピーク濃度及びトラフ濃度

サイクル（測定日）	ピーク濃度（μg/mL）*	トラフ濃度（μg/mL）*
1（1日目）	59.0（36%）[20]	－
3（43日目）	79.0（27%）[16]	16.4（25%）[14]
4（64日目）	－	17.5（31%）[14]

*：幾何平均値（変動係数）［例数］

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第2相試験（CA184396試験）

根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者20例（前治療歴を有する患者16例，前治療歴のない患者4例）を対象として，本剤3mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注した[3]。有効性評価項目であった奏効率（修正WHO規準に基づく主治医判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR））は10.0%（95%信頼区間：1.2，31.7%）であった。

本剤が単独投与された60.0%（12/20例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹35.0%（7/20例），発熱，AST上昇，ALT上昇各15.0%（3/20例），そう痒症，食欲減退，下痢各10.0%（2/20例）であった。［5.2，7.3参照］

17.1.2 海外第3相試験（MDX010-20試験）

前治療歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者*1 676例を対象として，本剤3mg/kgとgp100*2，本剤3mg/kg又はgp100を3週間間隔で4回投与した（本剤は点滴静注，gp100は皮下注射）。主要評価項目とされた全生存期間の結果は以下のとおりであった[4]。

*1：HLA-A2*0201陽性患者のみが対象
*2：悪性黒色腫由来の抗原ペプチド，未承認

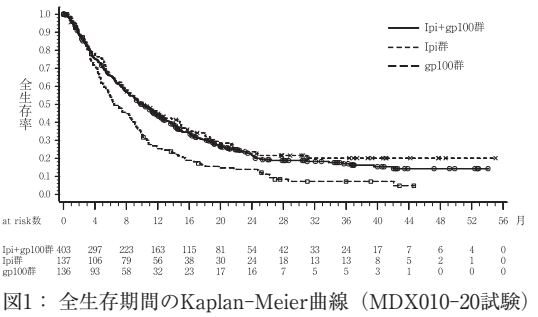


図1： 全生存期間のKaplan-Meier曲線（MDX010-20試験）

表1： 既治療患者に対する効果（MDX010-20試験）

	本剤+gp100 併用群 （n=403）	本剤群 （n=137）	gp100群 （n=136）
死亡イベント数	306	100	119
生存期間中央値［月］ （95%信頼区間）	10.0 （8.5,11.5）	10.1 （8.0,13.8）	6.4 （5.5,8.7）
gp100群に対する ハザード比 （95%信頼区間）	0.68 （0.55,0.85）	0.66 （0.51,0.87）	－
gp100群に対するp値 （両側有意水準）	0.0004 （0.05）	0.0026	－
本剤群に対する ハザード比 （95%信頼区間）	1.04 （0.83,1.30）	－	－
本剤群に対するp値	0.7575	－	－

本剤が単独投与された80.2%（105/131例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢27.5%（36/131例），そう痒症，疲労各24.4%（32/131例），悪心23.7%（31/131例），発疹19.1%（25/131例），嘔吐12.2%（16/131例），食欲減退11.5%（15/131例）であった。［5.2，7.3参照］

17.1.3 国内第2相試験（ONO-4538-17試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者30例を対象として，本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）を併用投与[*3]した[5]。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は33.3%（95%信頼区間：17.3，52.8%）であった。なお，事前に設定した閾値は23.8%であった。

表2： 有効性成績（ONO-4538-17試験）

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

[*3]：本剤1回3mg/kg及びニボルマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された100%（30/30例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹60.0%（18/30例），下痢53.3%（16/30例），発熱，高リパーゼ血症各40.0%（12/30例），AST上昇，ALT上昇各36.7%（11/30例），そう痒症33.3%（10/30例），食欲減退26.7%（8/30例），甲状腺機能低下症，倦怠感，肝機能異常各23.3%（7/30例），嘔吐20.0%（6/30例），低ナトリウム血症，高アミラーゼ血症，γ-GTP上昇，便秘，疲労，関節痛，頭痛各16.7%（5/30例），ALP上昇，斑状丘疹状皮疹，悪心各13.3%（4/30例），口内炎10.0%（3/30例）であった。［5.2，7.3参照］

17.1.4 海外第3相試験（CA209067試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例（本剤及びニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）[*4]群314例，ニボルマブ（遺伝子組換え）単独（N単独）群316例，本剤単独群315例）を対象に，本剤単独群を対照としてN+I併用群とN単独群の有効性及び安全性を検討した[6]。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I併用群でNE[*5]［NE，NE］ヵ月，本剤単独群で19.98［17.08，24.61］ヵ月であり，N+I併用群は本剤単独群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.55［98%信頼区間：0.42，0.72］，p<0.0001［層別log-rank検定］，2016年8月1日データカットオフ）。

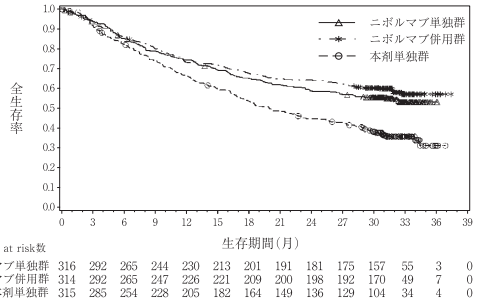


図2： 全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209067試験）

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

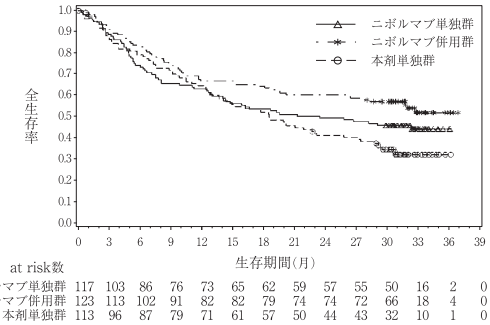


図3： PD-L1発現率1%未満の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209067試験）

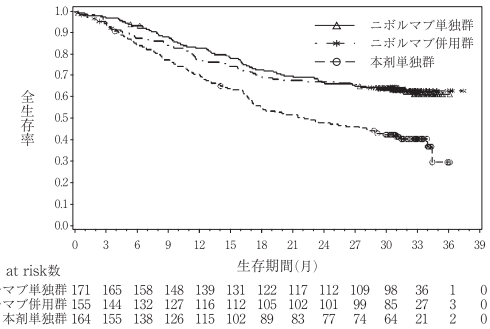


図4： PD-L1発現率1%以上の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209067試験）

表3： PD-L1発現率別の全生存期間（CA209067試験）

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

[*4]：本剤1回3mg/kg及びニボルマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

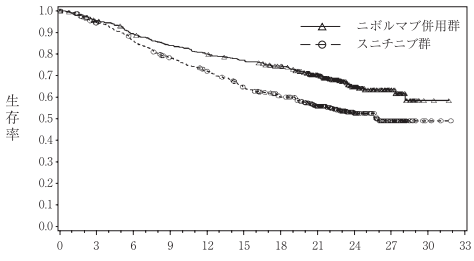
[*5]：NEは推定不能

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された95.8%（300/313例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢45.4%（142/313例），疲労37.7%（118/313例），そう痒症35.8%（112/313例），発疹29.1%（91/313例），悪心28.1%（88/313例），発熱，食欲減退各19.2%（60/313例），ALT上昇18.8%（59/313例），AST上昇，甲状腺機能低下症各16.3%（51/313例），嘔吐16.0%（50/313例），高リパーゼ血症14.4%（45/313例），関節痛13.4%（42/313例），大腸炎13.1%（41/313例），斑状丘疹状皮疹12.1%（38/313例），呼吸困難11.5%（36/313例），頭痛，甲状腺機能亢進症各10.9%（34/313例）であった。［5.2，7.3参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.5 国際共同第3相試験（CA209214試験）

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者1096例（日本人患者72例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）[*6]群550例，スニチニブ群546例）を対象に，スニチニブを対照として，N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるIMDC[*7]リスク分類Intermediate及びPoorリスク患者（N+I併用群425例，スニチニブ群422例）の全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I併用群でNE[*8]［28.16，NE］ヵ月，スニチニブ群で25.95［22.08，NE[*8]］ヵ月であり，N+I併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63［99.8%信頼区間：0.44，0.89］，p<0.0001［層別log-rank検定］，2017年8月7日データカットオフ）[7]。



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

図5： Intermediate及びPoorリスク患者の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209214試験）

*6：本剤1回1mg/kgとニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*7：International Metastatic RCC Database Consortium

*8：NEは推定不能

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された93.1%（509/547例）に副作用が認められた。主な副作用は，疲労36.9%（202/547例），そう痒症28.2%（154/547例），下痢26.5%（145/547例），発疹21.6%（118/547例），悪心19.9%（109/547例），リパーゼ増加16.5%（90/547例），甲状腺機能低下症15.5%（85/547例），発熱14.4%（79/547例），関節痛13.9%（76/547例），食欲減退13.7%（75/547例），無力症13.2%（72/547例），アミラーゼ増加13.0%（71/547例），ALT増加11.0%（60/547例），嘔吐及び甲状腺機能亢進症10.8%（59/547例）及びAST増加10.6%（58/547例）であった。［5.5参照］

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

17.1.6 海外第2相試験（CA209142試験）

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者119例を対象に，本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）を併用投与*9した[8]。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は，54.6%（95%信頼区間：45.2～63.8%，2017年7月6日データカットオフ）であった。

表4： 有効性成績（CA209142試験）

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

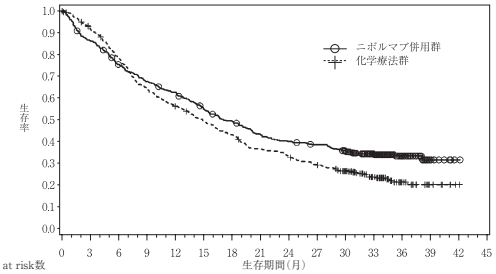
*9：本剤1回1mg/kgとニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを同日に3週間間隔で4回点滴静注した後，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された73.1%（87/119例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢21.8%（26/119例），疲労17.6%（21/119例），そう痒症16.8%（20/119例），発熱15.1%（18/119例），AST増加14.3%（17/119例），甲状腺機能低下症13.4%（16/119例），悪心12.6%（15/119例），ALT増加11.8%（14/119例），甲状腺機能亢進症10.9%（13/119例）及び発疹10.9%（13/119例）であった。［5.9参照］

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.7 国際共同第3相試験（CA209227試験）

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,166例（日本人患者143例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*10群583例，プラチナ製剤を含む化学療法群583例）を対象に，化学療法を対照として，N+I併用群の有効性及び安全性を検討した[9]。主要評価項目であるPD-L1発現率が1%以上の患者（N+I併用群396例，化学療法群397例）における全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I併用群で17.08［14.95，20.07］ヵ月，化学療法群で14.88［12.71，16.72］ヵ月であり，N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79［97.72%信頼区間：0.65，0.96］，p=0.0066［層別log-rank検定］，2019年7月2日データカットオフ）。



at risk数															
ニボルマブ併用群	396	341	295	264	244	212	190	165	153	145	129	91	41	9	1	0
化学療法群	397	358	306	250	218	190	166	141	126	112	93	57	22	6	1	0

図6： PD-L1発現率が1%以上の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209227試験）

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された77.2%（302/391例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹18.7%（73/391例），下痢17.9%（70/391例），そう痒症15.9%（62/391例），疲労14.3%（56/391例），甲状腺機能低下症13.6%（53/391例），食欲減退13.6%（53/391例），悪心10.7%（42/391例）であった。

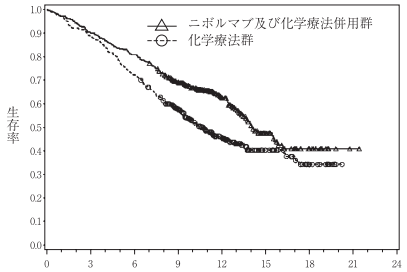
検定対象とされなかったPD-L1発現率が1%未満の患者（N+I併用群187例，化学療法群186例）における全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I併用群で17.15［12.85，22.05］ヵ月，化学療法群で12.19［9.17，14.32］ヵ月であり，ハザード比0.62［95%信頼区間：0.48，0.78］であった（2019年7月2日データカットオフ）。

*10：本剤1回1mg/kgを6週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを同日に2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された75.7%（140/185例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢15.1%（28/185例），疲労14.6%（27/185例），発疹13.5%（25/185例），食欲減退12.4%（23/185例），無力症11.4%（21/185例），ALT増加11.4%（21/185例），リパーゼ増加11.4%（21/185例），そう痒症10.8%（20/185例），AST増加10.8%（20/185例），甲状腺機能低下症10.3%（19/185例）であった。［5.11，7.4参照］

17.1.8 国際共同第3相試験（CA2099LA試験）

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者719例（日本人患者50例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用（N+I+C併用）*11群361例，プラチナ製剤を含む化学療法群358例）を対象に，化学療法を対照として，N+I+C併用群の有効性及び安全性を検討した[10]。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は，N+I+C併用群で14.13［13.24，16.16］ヵ月，化学療法群で10.74［9.46，12.45］ヵ月であり，N+I+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.69［96.71%信頼区間：0.55，0.87］，p=0.0006［層別log-rank検定］，2019年10月3日データカットオフ）。



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

図7： 全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA2099LA試験）

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

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

併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

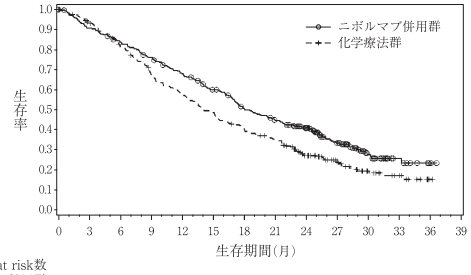
また，化学療法はニボルマブ（遺伝子組換え）又は本剤（本剤の投与を予定している場合）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）とプラチナ製剤を含む化学療法と併用投与された89.9%（322/358例）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心26.3%（94/358例），貧血22.3%（80/358例），下痢20.4%（73/358例），無力症20.4%（73/358例），そう痒症18.4%（66/358例），発疹17.9%（64/358例），疲労16.5%（59/358例），食欲減退15.6%（56/358例），甲状腺機能低下症14.5%（52/358例），嘔吐13.1%（47/358例）であった。［5.11，7.4参照］

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

17.1.9 国際共同第3相試験（CA209743試験）

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫605例（日本人患者60例を含む。ニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*12群303例，化学療法群302例）を対象に，ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）併用療法を対照として，N+I併用群の有効性及び安全性を検討した[11]。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は，N+I併用群で18.07［16.82，21.45］ヵ月，化学療法群で14.09［12.45，16.23］ヵ月であり，N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.74［96.6%信頼区間：0.60，0.91］，p=0.002［層別log-rank検定］，2020年3月25日データカットオフ）。



at risk数

ニボルマブ併用群	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
化学療法群	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

図8： 全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209743試験）

*12：本剤1回1mg/kgを6週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された80.0%（240/300例）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢20.7%（62/300例），そう痒症16.3%（49/300例），発疹14.3%（43/300例），疲労13.7%（41/300例），甲状腺機能低下症10.7%（32/300例）及び悪心10.0%（30/300例）であった。

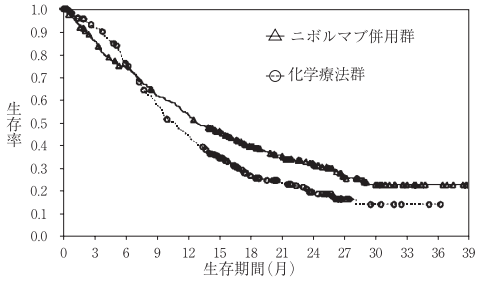
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17.1.10 国際共同第3相試験（CA209648試験）

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*13970例（日本人患者394例を含む。本剤とニボルマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*14群325例，ニボルマブ（遺伝子組換え）と化学療法（フルオロウラシルとシスプラチンとの併用）併用（N+C併用）群321例，化学療法群324例）を対象に，化学療法を対照として，N+I併用群の有効性及び安全性を検討した[12]。主要評価項目であるTPS≧1%集団における全生存期間について，N+I併用群は化学療法群に対し，統計学的に有意な延長を示した。さらに，事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果，副次評価項目とされたITT集団における全生存期間について，N+I併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。もう一つの主要評価項目であるTPS≧1%集団における無増悪生存期間について，N+I併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（2021年1月18日データカットオフ）。

表5： TPS≧1%集団及びITT集団における有効性成績（CA209648試験）

	患者集団	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
OS	TPS≧1%	N+I併用群	158	13.70［11.24,17.02］	0.64［98.6%信頼区間 0.46,0.90］
		化学療法群	157	9.07［7.69,9.95］	
	ITT	N+I併用群	325	12.75［11.27,15.47］	0.78［98.2%信頼区間 0.62,0.98］
		化学療法群	324	10.71［9.40,11.93］	
PFS	TPS≧1%	N+I併用群	158	4.04［2.40,4.93］	1.02［98.5%信頼区間 0.73,1.43］
		化学療法群	157	4.44［2.89,5.82］	



at risk数

ニボルマブ併用群	325	274	232	191	166	129	97	77	55	33	22	12	6	0
化学療法群	324	281	229	171	131	93	56	41	23	9	5	2	1	0

図9： ITT集団における全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209648試験）

また，全生存期間及び無増悪生存期間について，TPS<1%集団に対して探索的に解析を行った結果を以下に示す。

表6： TPS<1%集団における有効性成績（CA209648試験）

	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95%信頼区間］
OS	N+I併用群	164	11.96［10.09,16.03］	0.96［0.74,1.25］
	化学療法群	166	12.16［10.71,14.00］	
PFS	N+I併用群	164	2.83［1.68,4.17］	1.45［1.13,1.88］
	化学療法群	166	5.75［5.39,6.97］	

*13：病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌（主に扁平上皮癌が分化）と診断され，大動脈，気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象とされた。

*14：本剤1回1mg/kgを6週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては，ニボルマブ（遺伝子組換え）を最初に投与し，本剤はニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された79.5%（256/322例）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹17.1%（55/322例），そう痒症13.4%（43/322例）及び甲状腺機能低下症13.4%（43/322例）であった。［5.14，7.5参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

イピリムマブは細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（CTLA-4）に対する抗体であり，CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1（CD80）及びB7.2（CD86）分子との結合を阻害することにより，活性化T細胞における抑制的調節を遮断し，腫瘍抗原特異的なT細胞の増殖，活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制する。また，本薬は，制御性T細胞（Treg）の機能低下及び腫瘍組織におけるTreg数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ，抗腫瘍効果を示すと考えられる。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：イピリムマブ（遺伝子組換え）
Ipilimumab（Genetical Recombination）

本　質：イピリムマブは，ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4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。イピリムマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは，448個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び215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148,000）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

〈ヤーボイ点滴静注液20mg〉

4mL［1バイアル］

〈ヤーボイ点滴静注液50mg〉

10mL［1バイアル］

23．主要文献

1）社内資料：拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（2015年7月3日承認，CTD 2.4.4.5）

2）社内資料：海外第1相臨床試験（MDX010-15）（2015年7月3日承認，CTD 2.7.6.2）

3）社内資料：国内第2相臨床試験（CA184396）（2015年7月3日承認，CTD 2.7.6.11）

4）Hodi FS，et al.：N.Engl.J.Med.，2010；363（8）：711-723

5）社内資料：国内第2相臨床試験（ONO-4538-17）
6）社内資料：海外第3相臨床試験（CA209067）
7）Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med., 2018；378：1277-1290（CA209214）
8）Overman M.J. et al.：J.Clin.Oncol., 2018；36：773-779（CA209142）
9）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA209227）
10）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA2099LA）
11）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA209743）（2021年5月27日承認，CTD 2.7.6.5）
12）社内資料：国際共同第3相臨床試験（CA209648）

＊24．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

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

26．製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

26.2 プロモーション提携

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町１丁目８番２号

®：登録商標

**2022年10月改訂（第13版）
*2022年 9 月改訂（第12版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

承認番号	22800AMX00696000
販売開始	2017年 2 月

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

キイトルーダ®点滴静注100mg

KEYTRUDA® Injection 100mg

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

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
○ 腎細胞癌における術後補助療法
○ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
○ 根治切除不能な進行・再発の食道癌
○ 治癒切除不能な進行・再発の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
*○ ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
○ がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
○ がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
*○ 進行又は再発の子宮頸癌

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、17.1.5 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
[17.1.8-17.1.10 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。[17.1.6、17.1.8-17.1.10 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。[17.1.11 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。[17.1.12 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、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるMSI検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、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がん種等について、「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。[17.1.13、17.1.14 参照]

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

5.13 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。[17.1.17 参照]

〈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。[17.1.18 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。[17.1.18 参照]

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.17 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に対して、本剤を単独で投与する場合には、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
[17.1.20 参照]

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。

〈治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉

5.19 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

5.20 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〉

5.21 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
[17.1.22 参照]

＊〈ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉

＊5.22 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「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。[17.1.23 参照]

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉

5.23 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。

5.24 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。

5.25 「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。[17.1.24 参照]

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

5.26 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、TMB-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるTMB検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、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

5.27 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。

5.28 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。

5.29 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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。[17.1.25 参照]

＊〈進行又は再発の子宮頸癌〉

＊5.30 本剤の有効性は、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。[17.1.26 参照]

＊5.31 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈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、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

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、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、進行又は再発の子宮頸癌〉

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。

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回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。投与期間は12ヵ月間までとする。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、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。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に対しては、本剤を単独投与することもできる。

＊〈ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉

＊通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回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。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉

レンバチニブメシル酸塩との併用において、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。[17.1.6、17.1.7 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。[17.1.18 参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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。[17.1.15、17.1.16 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〉

7.4 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。[17.1.22 参照]

＊〈ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉

＊7.5 本剤の用法及び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。[17.1.23 参照]

＊〈進行又は再発の子宮頸癌〉

＊7.6 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。[17.1.26 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）、腎細胞癌における術後補助療法、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

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。

〈効能共通〉

7.8 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 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用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 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

8. 重要な基本的注意

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

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

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

8.4 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。[11.1.19 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。[11.1.21 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**（3.5%）
[1.2、8.2、9.1.2 参照]

*11.1.2 **大腸炎**（2.2%）、**小腸炎**（0.1%）、**重度の下痢**（2.3%）
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）**（0.1%未満）、**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（4.4%）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満）等の神経障害があらわれることがある。

*11.1.6 **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（15.1%）、肝炎（1.2%）、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（15.4%）、甲状腺機能亢進症（5.9%）、甲状腺炎（1.2%）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（0.6%）、下垂体機能低下症（0.3%）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（1.2%）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）（0.4%）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（1.6%）、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**（0.4%）

11.1.13 **筋炎**（0.3%）、**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**（0.2%）
[8.9 参照]

11.1.16 **脳炎**（0.1%）、**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（0.1%未満）、溶血性貧血（0.1%未満）、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 **重度の胃炎**（0.1%）
免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.19 **ぶどう膜炎（0.2%）
[8.10 参照]

11.1.20 **血球貪食症候群**（頻度不明）

11.1.21 **結核**（0.1%未満）
[9.1.4 参照]

*11.1.22 Infusion reaction（3.0%）
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
血液及びリンパ系障害	好中球減少、貧血、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、回転性めまい
内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少
** 眼障害		眼乾燥、流涙増加	霧視、フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、便秘、口内乾燥、腹痛、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	口腔内痛、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、口腔内潰瘍形成、鼓腸
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、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒、インフルエンザ様疾患	疼痛、浮腫、胸痛
感染症及び寄生虫症		肺炎	尿路感染、結膜炎、上気道感染、口腔カンジダ症
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、リパーゼ増加、脱水、高血糖、アミラーゼ増加、低リン酸血症	低カルシウム血症、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、高コレステロール血症、血中コレステロール増加、高尿酸血症
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	筋力低下、骨痛、関節炎、筋骨格痛、筋骨格硬直
* 精神・神経障害		味覚異常、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	感覚鈍麻、嗜眠、多発ニューロパチー
腎及び尿路障害		蛋白尿、血中クレアチニン増加	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		発声障害、呼吸困難、咳嗽、鼻出血	しゃっくり、口腔咽頭痛、鼻漏、肺塞栓症、労作性呼吸困難、胸水

	10%以上	1～10%未満	1%未満
*皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、脱毛症	手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、尋常性白斑、紅斑、ざ瘡様皮膚炎	湿疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、爪変色、じん麻疹、皮膚色素過剰、乾癬、斑状皮疹、丘疹性皮疹、皮膚病変、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色
血管障害		高血圧、ほてり	低血圧、潮紅
その他		体重減少	血中LDH増加、体重増加、血中CK増加、サルコイドーシス

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 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。[20.2 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）

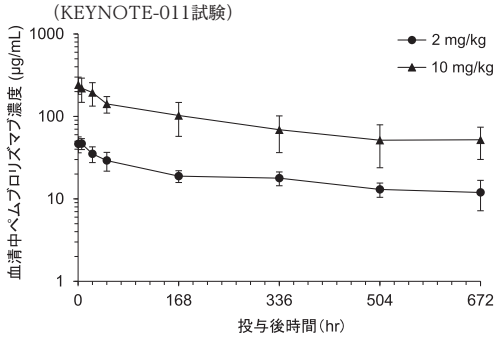


表1　本剤2又は10mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-011試験）

	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）

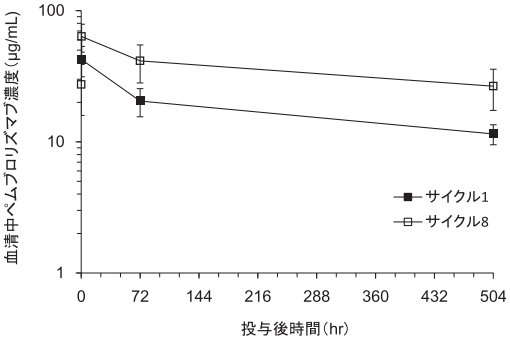


表2　本剤2mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041試験）

	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

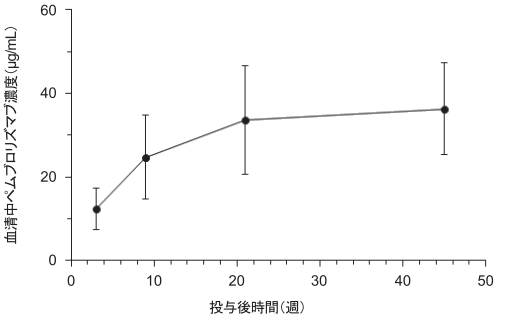
NA：該当なし

〈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)]。

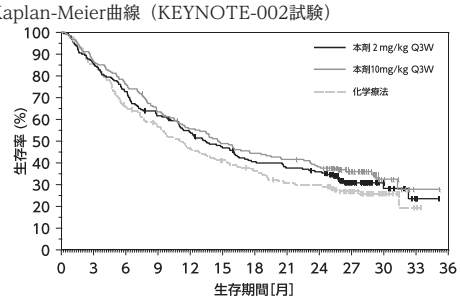
本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

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	−

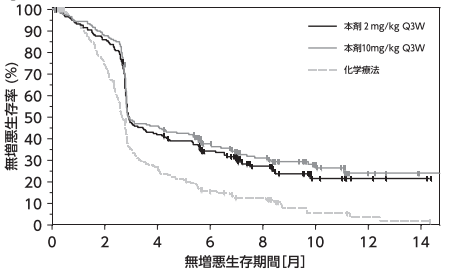
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

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)]。

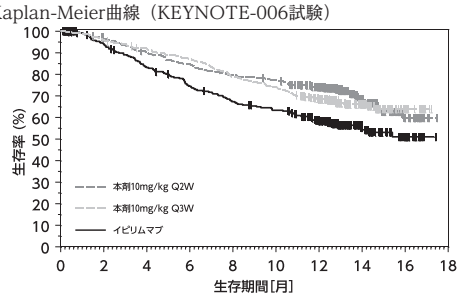
本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例277例中202例（72.9%）、及び本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例278例中221例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）、本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、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

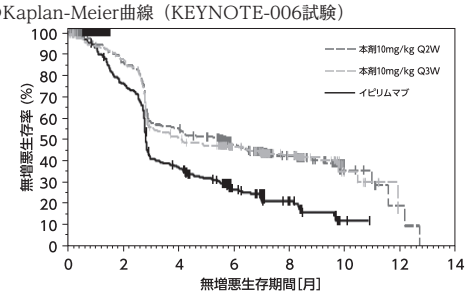
†：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

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

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。

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）。

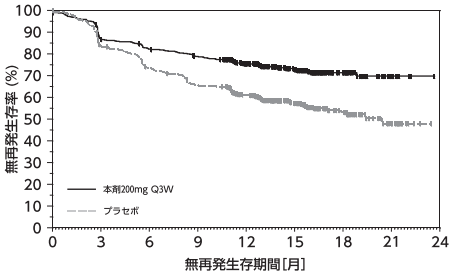
安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。[5.1 参照]

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

＊17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716試験）

完全切除後のステージⅡB期又はⅡC期の悪性黒色腫患者（日本人3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た二重盲検試験で検討された。1回目の中間解析（2020年12月4日データカットオフ）において、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4及び図6）。

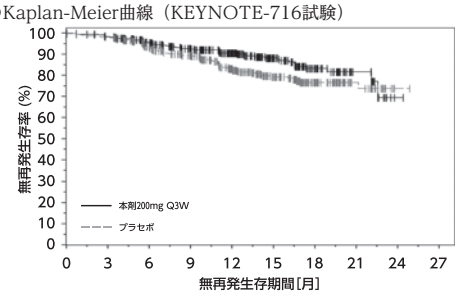
安全性解析対象例483例中400例（82.8%）（日本人2例中2例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症117例（24.2%）、疲労102例（21.1%）、下痢90例（18.6%）、関節痛78例（16.1%）、発疹76例（15.7%）及び甲状腺機能低下症75例（15.5%）であった（2回目の中間解析、2021年6月21日データカットオフ）。[5.1 参照]

表4　有効性成績（KEYNOTE-716試験）

		本剤200mg Q3W（487例）	プラセボ（489例）
RFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（22.6, NE）	NE（NE, NE）
	1年RFS率［%］（95%信頼区間）	90.5（87.1, 93.0）	83.1（79.0, 86.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.65（0.46, 0.92）0.00658	−

†：1回目の中間解析時のデータ：2020年12月4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6　RFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-716試験）



at risk数										
本剤200mg Q3W	487	465	401	340	249	149	71	21	1	0
プラセボ	489	475	400	336	229	149	77	27	1	0

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.6 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5、図7及び図8）[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5　有効性成績（KEYNOTE-189試験）

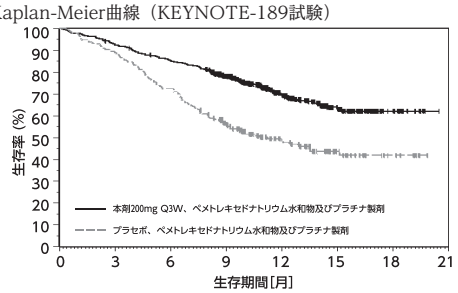
		本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤注2)（410例）	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤注3)（206例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	11.3（8.7, 15.1）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.49（0.38, 0.64）<0.00001	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	8.8（7.6, 9.2）	4.9（4.7, 5.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.52（0.43, 0.64）<0.00001	−

†：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/m^2、シスプラチン75mg/m^{2}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/m^{2}をQ3Wで投与した。

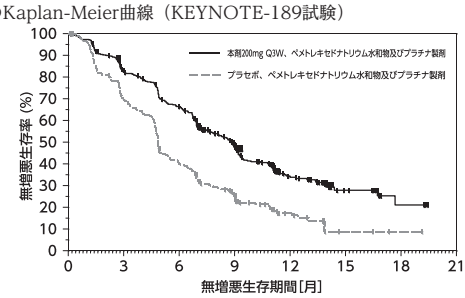
注3）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^2、シスプラチン75mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^{2}をQ3Wで投与した。

図7　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8　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

17.1.7 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6、図9及び図10）[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6　有効性成績（KEYNOTE-407試験）

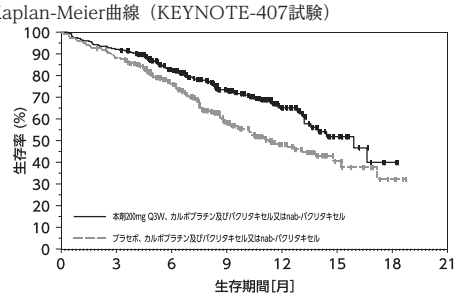
		本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル注4)（278例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル注5)（281例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	15.9（13.2, NE）	11.3（9.5, 14.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.64（0.49, 0.85）0.0008	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6.4（6.2, 8.3）	4.8（4.2, 5.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.56（0.45, 0.70）<0.0001	−

†：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。

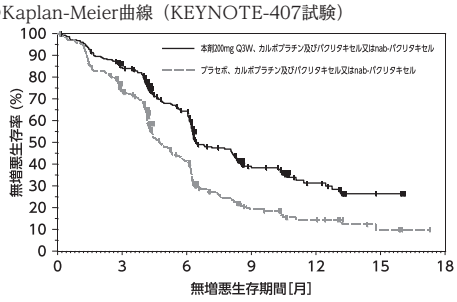
注5）プラセボ、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量の順にQ3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、プラセボをQ3Wで投与した。

図9　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10　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	

17.1.8 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7及び図11）[5)]。

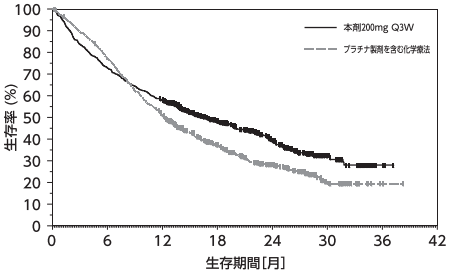
安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。[5.3、5.4 参照]

表7　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11　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

17.1.9 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8、図12及び図13）[6)]。

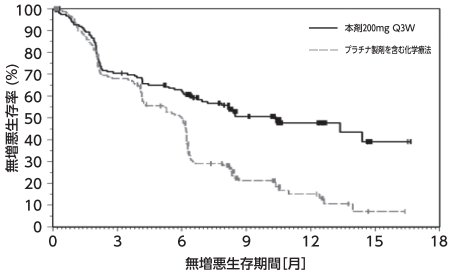
安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。[5.3、5.4 参照]

表8　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	−

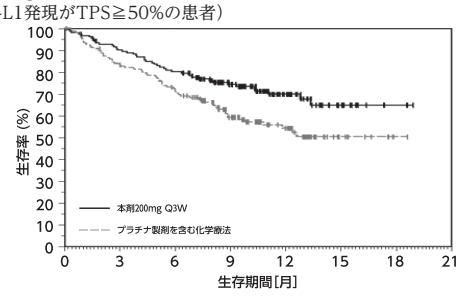
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図12　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13　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

17.1.10 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9及び図14）[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]

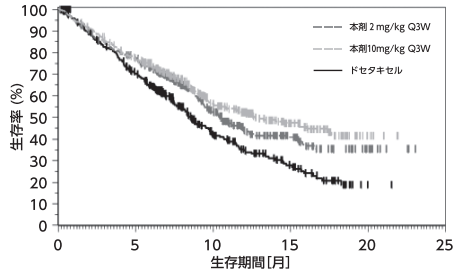
注6）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

表9　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14　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〉

17.1.11 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10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10　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〉

17.1.12 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11及び図15）[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。

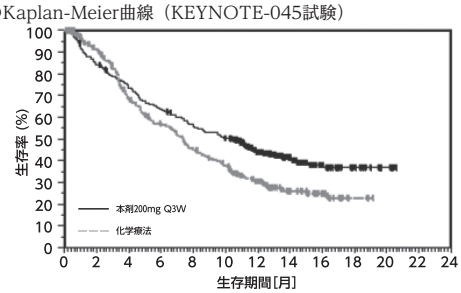
注9）本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表11　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15　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）〉

17.1.13 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12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12　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）

17.1.14 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13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13　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例におけるがん種別の奏効率［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14のとおりであった。［5.12 参照］

表14　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

がん種	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〉

17.1.15 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15、図16及び図17）。

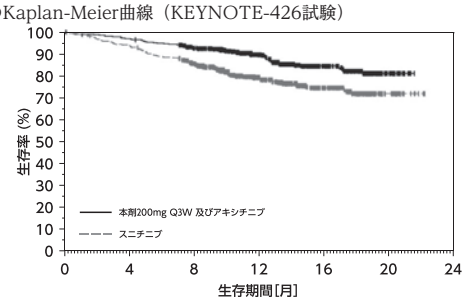
安全性解析対象例429例中413例（96.3%）（日本人44例中44例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢210例（49.0%）、高血圧179例（41.7%）、甲状腺機能低下症135例（31.5%）、疲労130例（30.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例（27.7%）、ALT増加102例（23.8%）、発声障害98例（22.8%）、AST増加97例（22.6%）、食欲減退94例（21.9%）及び悪心91例（21.2%）であった。［7.3 参照］

表15　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	–

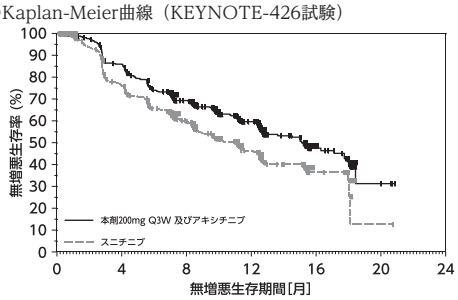
†：中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
注10）本剤200mgをQ3W、アキシチニブ開始用量として5mg（経口）をbidで投与した。
注11）スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

図16　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17　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

17.1.16 国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581試験）

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者[注12)] 712例（日本人73例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とレンバチニブ20mg 1日1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）とされ、本剤とレンバチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してPFSを有意に延長した（表16及び図18）[9)]。

安全性解析対象例352例中341例（96.9%）（日本人42例中42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192例（54.5%）、高血圧184例（52.3%）、甲状腺機能低下症150例（42.6%）、食欲減退123例（34.9%）、口内炎113例（32.1%）、疲労113例（32.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群99例（28.1%）、蛋白尿97例（27.6%）、悪心94例（26.7%）、発声障害87例（24.7%）、発疹77例（21.9%）及び無力症71例（20.2%）であった。[7.3 参照]

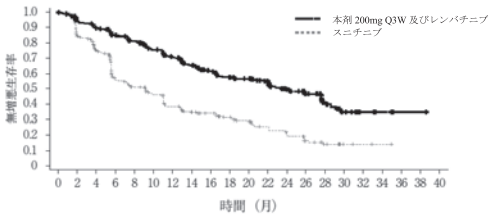
注12）腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。

表16　有効性成績（E7080-307／KEYNOTE-581試験）

		本剤200mg Q3W、レンバチニブ[注13)]（355例）	スニチニブ[注14)]（357例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	23.9（20.8, 27.7）	9.2（6.0, 11.0）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.39（0.32, 0.49）<0.0001	–

†：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スニチニブとの比較
§：層別ログランク検定によるP値（両側）
注13）本剤200mgをQ3W、レンバチニブ20mg（経口）をqdで投与した。
注14）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、qd：1日1回

図18　PFSのKaplan-Meier曲線
（E7080-307／KEYNOTE-581試験）



at risk 数																					
本剤 200mg Q3W 及びレンバチニブ	355	321	300	276	259	235	213	186	160	136	126	106	80	56	30	14	6	3	1	1	0
スニチニブ	357	262	218	145	124	107	85	69	62	49	42	32	25	16	9	3	2	1	0		

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

17.1.17 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564試験）

腎摘除術又は腎部分切除術後の再発リスクが高い[注15)]淡明細胞型腎細胞癌患者994例（日本人59例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤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た二重盲検試験で検討された。主要評価項目は無病生存期間（DFS）とされ、本剤はプラセボと比較して、DFSを有意に延長した（表17及び図19）[10)]。

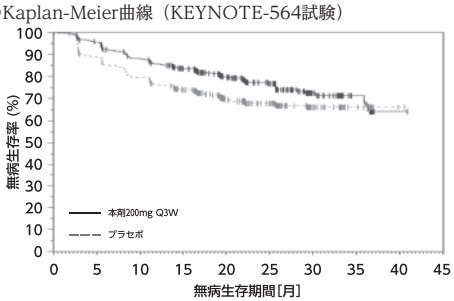
安全性解析対象例488例中386例（79.1%）（日本人27例中18例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労99例（20.3%）、そう痒症91例（18.6%）、甲状腺機能低下症86例（17.6%）、下痢77例（15.8%）、発疹73例（15.0%）及び甲状腺機能亢進症50例（10.2%）であった。[5.13 参照]

表17　有効性成績（KEYNOTE-564試験）

		本剤200mg Q3W（496例）	プラセボ（498例）
DFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
	2年DFS率［%］（95%信頼区間）	77.3（72.8, 81.1）	68.1（63.5, 72.2）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.68（0.53, 0.87）0.0010	–

†：中間解析時のデータ：2020年12月14日カットオフ（DFSは治験担当医師による評価）
‡：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19　DFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-564試験）



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

注15）以下の（i）又は（ii）の患者が組み入れられた。
（i）術後の病理組織学的診断により下記のいずれかに該当する患者（GradeはFuhrman分類）
・pT2、Grade 4又は肉腫様変化を伴う、N0かつM0
・pT3/4、Grade問わず、N0かつM0
・pT問わず、Grade問わず、N1かつM0
（ii）M1 no evidence of disease（M1 NED）であり、原発巣及び遠隔転移巣ともに、腎摘除術時点又は腎摘除術後1年以内のいずれかの時点で完全切除可能であった患者

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17.1.18 国際共同第Ⅲ相試験（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16)]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18及び図20）。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19及び図21）。

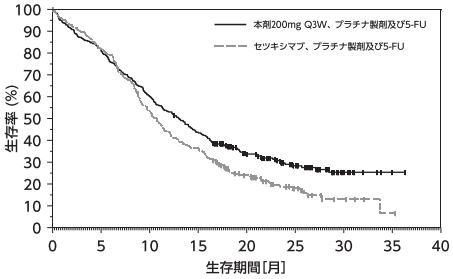
本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法において、安全性解析対象例276例中263例（95.3%）（日本人25例中25例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血133例（48.2%）、悪心124例（44.9%）、好中球減少症91例（33.0%）、疲労84例（30.4%）、粘膜の炎症77例（27.9%）、血小板減少症75例（27.2%）、嘔吐75例（27.2%）、口内炎67例（24.3%）及び食欲減退62例（22.5%）であった。本剤単独療法において、安全性解析対象例300例中175例（58.3%）（日本人23例中17例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、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18　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17)]（281例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注18)]（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20　本剤併用療法のOSのKaplan-Meier曲線
（KEYNOTE-048試験）



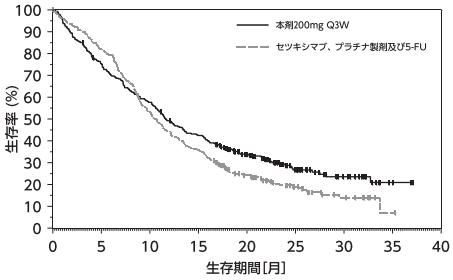
at risk数									
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	227	169	122	75	40	10	1	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0

表19　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18)] （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21　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20　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18)]	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18)]	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18)]	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16）頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。
注17）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18）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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17.1.19 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590試験）

化学療法歴のない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並びに食道胃接合部（Siewert分類type Ⅰ）の腺癌患者749例（日本人141例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与、5-FU及びシスプラチン併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法を対照として二重盲検試験で検討された。シスプラチンの投与は最大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5-FU及びシスプラチン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、5-FU及びシスプラチン併用療法はプラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表21、図22及び図23）[11)]。

安全性解析対象例370例中364例（98.4%）（日本人74例中73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233例（63.0%）、食欲減退145例（39.2%）、貧血143例（38.6%）、疲労135例（36.5%）、好中球数減少135例（36.5%）、嘔吐110例（29.7%）、下痢97例（26.2%）、好中球減少症96例（25.9%）、口内炎96例（25.9%）及び白血球数減少89例（24.1%）であった。

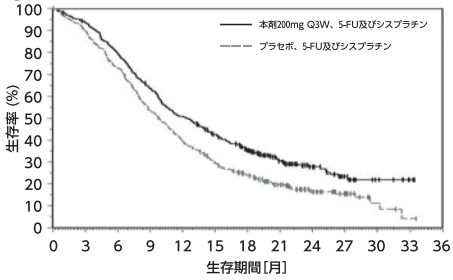
表21　有効性成績（KEYNOTE-590試験）

		本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン[注19)] （373例）	プラセボ、5-FU及びシスプラチン[注20)] （376例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	12.4 （10.5, 14.0）	9.8 （8.8, 10.8）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.73 （0.62, 0.86） ＜0.0001	−
PFS‖	中央値［月］ （95%信頼区間）	6.3 （6.2, 6.9）	5.8 （5.0, 6.0）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.65 （0.55, 0.76） ＜0.0001	−

†：中間解析時のデータ：2020年7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、5-FU及びシスプラチン併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：治験担当医師による評価
Q3W：3週間間隔投与

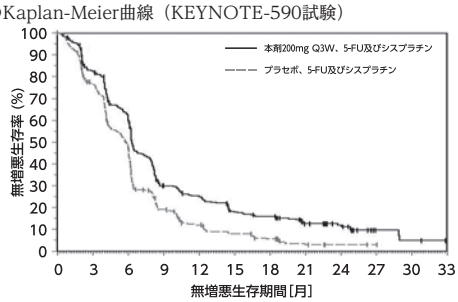
注19）本剤200mg、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mg及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。
注20）プラセボ、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、プラセボ及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。

図22　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-590試験）



at risk数													
本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン	373	348	295	235	187	151	118	68	36	17	7	2	0
プラセボ、5-FU及びシスプラチン	376	338	274	200	147	108	82	51	28	15	4	1	0

図23　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-590試験）



at risk数													
本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン	373	289	210	96	79	55	45	25	17	4	2	0	
プラセボ、5-FU及びシスプラチン	376	278	172	62	36	22	14	6	2	1	0	0	

17.1.20 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21)]≧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22及び図24）。

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。[5.17 参照]

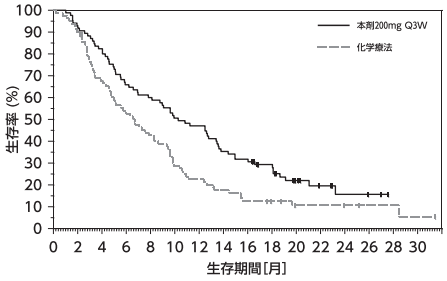
注21）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表22　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24　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〉

17.1.21 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23及び図25）[12)]。

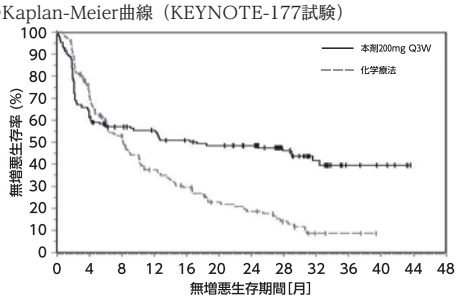
安全性解析対象例153例中122例（79.7%）（日本人12例中10例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢38例（24.8%）、疲労32例（20.9%）、そう痒症21例（13.7%）、悪心19例（12.4%）、AST増加17例（11.1%）、発疹17例（11.1%）、関節痛16例（10.5%）及び甲状腺機能低下症16例（10.5%）であった。

表23　有効性成績（KEYNOTE-177試験）

		本剤200mg Q3W（153例）	化学療法[注22)]（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25　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22）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〉

17.1.22 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23)]≧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24及び図26）[13)]。

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。[5.21、7.4 参照]

注23）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24　有効性成績（KEYNOTE-355試験）
[PD-L1陽性（CPS≧10）の患者]

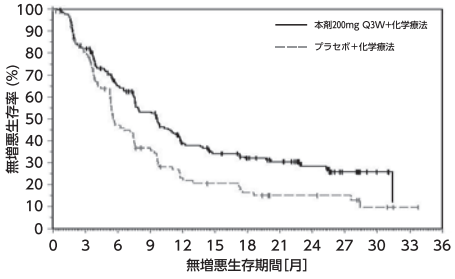
		本剤200mg Q3W +化学療法[注24)]（220例）	プラセボ+化学療法[注25)]（103例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	9.7（7.6, 11.3）	5.6（5.3, 7.5）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.65（0.49, 0.86） 0.0012	–

†：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24）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25）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26　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-355試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］



at risk数

本剤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

＊〈ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉

＊17.1.23 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522試験）

ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスク[注26]の周術期の乳癌患者1,174例（日本人76例を含む）を対象に、術前薬物療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としての本剤単独療法[注27]の有効性及び安全性が、術前薬物療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としてのプラセボ投与[注28]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目の一つは無イベント生存期間（EFS）とされ、術前の本剤と化学療法との併用療法及び術後の本剤単独投与は、術前のプラセボと化学療法との併用療法及び術後のプラセボ投与と比較してEFSを有意に延長した（表25及び図27）[14]。

安全性解析対象例783例中774例（98.9%）（日本人45例中45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495例（63.2%）、脱毛症471例（60.2%）、貧血429例（54.8%）、好中球減少症367例（46.9%）、疲労330例（42.1%）、下痢238例（30.4%）、ALT増加204例（26.1%）、嘔吐200例（25.5%）、無力症198例（25.3%）、発疹196例（25.0%）、便秘188例（24.0%）、好中球数減少185例（23.6%）、AST増加157例（20.1%）であった。［5.22、7.5 参照］

表25　有効性成績（KEYNOTE-522試験）

術前薬物療法／術後薬物療法		本剤と化学療法との併用療法／本剤[注27]（784例）	プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ[注28]（390例）
EFS†	3年EFS率（%）（95%信頼区間）	84.5（81.7, 86.9）	76.8（72.2, 80.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.63（0.48, 0.82）0.00031	−

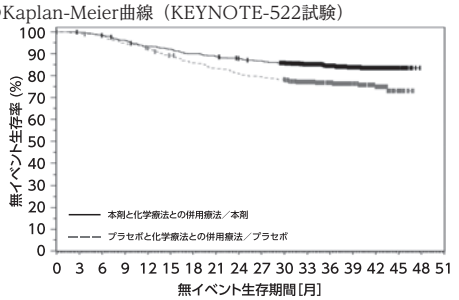
†：中間解析時のデータ：2021年3月23日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法／プラセボとの比較
§：層別ログランク検定

注26）術前薬物療法を開始する前に、画像診断又は臨床診断によりTNM分類でT1cかつN1～2、又はT2～4かつN0～2に該当する遠隔転移を有しない患者が対象とされた。なお、TNM分類について、治験実施計画書第1版ではAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）第7版が、治験実施計画書改訂第2版以降はAJCC第8版が用いられた。

注27）術前薬物療法として本剤200mg 3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法を併用し、術後薬物療法として本剤200mg Q3W（各コースの1日目に投与）を9コース投与した［パクリタキセル80mg/m^2 1週間間隔投与（QW）（1コース21日間、各コースの1、8、15日目に投与）及びカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）又はAUC 1.5mg・min/mL 相当量QW（1コース21日間、各コースの1、8、15日目に投与）を4コース、その後ドキソルビシン塩酸塩60mg/m^2 Q3W又はエピルビシン塩酸塩90mg/m^2 Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）及びシクロホスファミド（無水物換算）600mg/m^2 Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）を4コース投与。ドキソルビシン又はエピルビシンは、治験担当医師が患者ごとに選択した］。

注28）術前薬物療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注27）と同一の化学療法を併用し、術後薬物療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）を9コース投与した。

図27　EFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-522試験）



at risk数

本剤と化学療法との併用療法／本剤	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉

17.1.24 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者827例（日本人104例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とレンバチニブ20mg 1日1回投与の併用療法の有効性及び安全性が、化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）を対照として検討された。化学療法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、本剤とレンバチニブの併用療法は、化学療法と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表26、図28及び図29）[15]。また、無作為化前に選択された化学療法群の薬剤［①ドキソルビシン（605例）又は②パクリタキセル（222例）］別の部分集団解析を事後的に実施した結果、化学療法群に対する本剤とレンバチニブの併用療法群のPFSのハザード比（95%信頼区間）は、それぞれ①0.47（0.39, 0.58）及び②0.85（0.61, 1.20）であった。また、OSのハザード比（95%信頼区間）は、それぞれ①0.49（0.39, 0.61）及び②1.40（0.93, 2.12）であった。

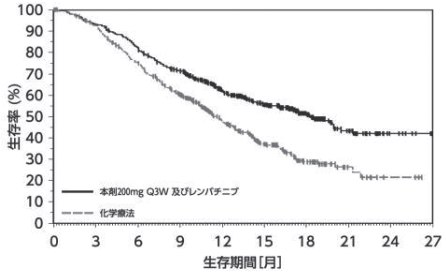
安全性解析対象例406例中395例（97.3%）（日本人52例中51例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、高血圧249例（61.3%）、甲状腺機能低下症222例（54.7%）、下痢171例（42.1%）、悪心158例（38.9%）、食欲減退151例（37.2%）、疲労113例（27.8%）、蛋白尿105例（25.9%）、嘔吐98例（24.1%）、体重減少91例（22.4%）、関節痛87例（21.4%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群84例（20.7%）であった（2021年2月8日データカットオフ）。［5.25 参照］

表26　有効性成績（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

		本剤200mg Q3W、レンバチニブ[注29]（411例）	化学療法[注30]（416例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	18.3（15.2, 20.5）	11.4（10.5, 12.9）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.62（0.51, 0.75）<0.0001	−
PFS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	7.2（5.7, 7.6）	3.8（3.6, 4.2）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.56（0.47, 0.66）<0.0001	−

†：中間解析時のデータ：2020年10月26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版に基づく盲検下独立中央判定
注29）本剤200mgをQ3W、レンバチニブ20mg（経口）をqdで投与した。
注30）ドキソルビシン塩酸塩60mg/m^{2}をQ3W、又はパクリタキセル80mg/m^{2}を各コース（1コース28日間）の1、8、15日目に投与した。
Q3W：3週間間隔投与、qd：1日1回

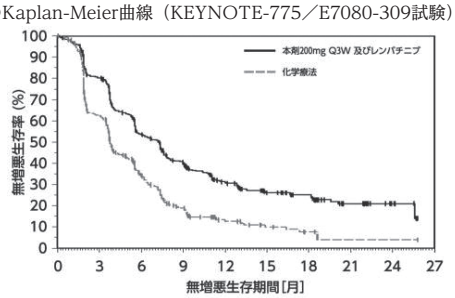
図28　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



at risk数

本剤200mg Q3W 及びレンバチニブ	411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
化学療法	416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

図29　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



at risk数

本剤200mg Q3W 及びレンバチニブ	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
化学療法	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

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

17.1.25 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験　グループA～J）

化学療法歴[注31)]のある進行・再発の固形癌患者[注32)]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。本剤の有効性は、TMBスコア[注33)]が10以上の場合をTMB-Highと事前に定義し、解析計画に従って、グループA～Jに登録された固形癌患者に対して解析を行った。TMB-Highを有する102例（日本人6例を含む）及びTMB-Highを有しない689例（日本人71例を含む）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27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。

グループA～Jに登録されTMB-Highを有すると判定された安全性解析対象例105例中67例（63.8%）（日本人6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17例（16.2%）、甲状腺機能低下症13例（12.4%）、無力症13例（12.4%）、食欲減退11例（10.5%）及びそう痒症11例（10.5%）であった。

注31）一次治療として標準的に実施されている化学療法並びに日常診療で用いられている手術及び放射線療法を含む治療に抵抗性又は不耐容の患者を組み入れることとされた。

注32）各グループにおいて、それぞれ以下の患者が組み入れられた。
A：肛門癌（扁平上皮癌）、B：胆道癌（胆嚢及び胆管の腺癌、ただしファーター膨大部腫瘍を除く）、C：肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍（高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍）、D：子宮内膜癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）、E：子宮頸癌（扁平上皮癌）、F：外陰癌（扁平上皮癌）、G：小細胞肺癌、H：中皮腫、I：甲状腺癌、J：唾液腺癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）

注33）5%以上のアレル頻度で検出された同義変異及び非同義変異から、生殖細胞系列の変異及び既知又は機能的意義があると考えられる変異を除いた百万塩基あたりの変異の数（mutations/megabase）。

表27　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

		TMB-High 102例	Non TMB-High 689例
例数（%）	完全奏効（CR）	4（3.9）	11（1.6）
	部分奏効（PR）	26（25.5）	32（4.6）
	安定（SD）	14（13.7）	228（33.1）
	Non-CR/Non-PD†	0	3（0.4）
	疾患進行（PD）	48（47.1）	349（50.7）
	評価不能（NE）	10（9.8）	66（9.6）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		29.4（20.8, 39.3）	6.2（4.6, 8.3）

†：中央判定で登録時点では測定病変なしとされ、治験薬投与後にNon-CR/Non-PDと評価された患者

TMB-Highを有する102例（日本人6例を含む）及びTMB-Highを有しない689例（日本人71例を含む）における、がん種別の奏効率［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28のとおりであった（2019年6月27日データカットオフ）。[5.29 参照]

表28　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

がん種	TMB-High		Non TMB-High	
	例数 102例	奏効（CR+PR）［奏効率（%）］	例数 689例	奏効（CR+PR）［奏効率（%）］
小細胞肺癌	34	10（29.4）	42	4（9.5）
子宮頸癌	16	5（31.3）	59	7（11.9）
子宮内膜癌	15	7（46.7）	67	4（6.0）
肛門癌	14	1（7.1）	75	8（10.7）
外陰癌	12	2（16.7）	60	2（3.3）
神経内分泌腫瘍	5	2（40.0）	82	1（1.2）
唾液腺癌	3	1（33.3）	79	3（3.8）
甲状腺癌	2	2（100）	78	3（3.8）
中皮腫	1	0	84	9（10.7）
胆道癌	0	−	63	2（3.2）

−：推定不可

＊〈進行又は再発の子宮頸癌〉

＊17.1.26 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826試験）

根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行又は再発の子宮頸癌患者617例（日本人57例を含む）を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル及びプラチナ製剤±ベバシズマブ）との併用療法[注34)]の有効性及び安全性が、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注35)]を対照とした二重盲検試験で検討された。なお、617例の患者の63%がベバシズマブの投与を受けた。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、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表29、図30及び図31）[16)]。

安全性解析対象例307例中298例（97.1%）（日本人35例中35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171例（55.7%）、貧血149例（48.5%）、悪心104例（33.9%）、下痢76例（24.8%）、末梢性ニューロパチー75例（24.4%）、疲労70例（22.8%）、末梢性感覚ニューロパチー69例（22.5%）、好中球減少症68例（22.1%）及び嘔吐63例（20.5%）であった。

表29　有効性成績（KEYNOTE-826試験）

		本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注34)]（308例）	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注35)]（309例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	24.4（19.2, NE）	16.5（14.5, 19.4）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.67（0.54, 0.84）0.0003	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	10.4（9.1, 12.1）	8.2（6.4, 8.4）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.65（0.53, 0.79）<0.0001	−

†：中間解析時のデータ：2021年5月3日カットオフ

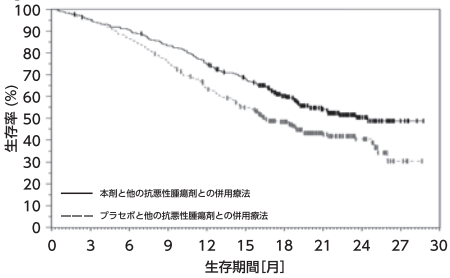
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較

§：層別ログランク検定

‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定

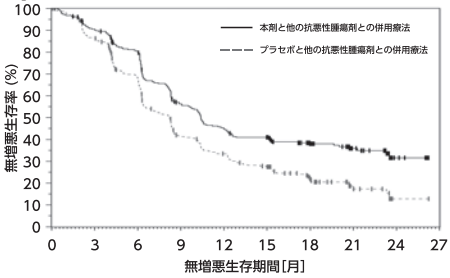
NE：Not Estimated

図30　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-826試験）



at risk数											
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	308	291	277	254	228	201	145	89	36	6	0
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	309	295	268	234	191	160	116	60	28	4	0

図31　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-826試験）



at risk数										
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	308	263	229	155	123	110	70	35	10	0
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	309	259	195	113	89	71	39	13	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（中間解析時のデータ：2021年5月3日データカットオフ）。[5.30、7.6 参照]

表30　OSの有効性成績（KEYNOTE-826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	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注34)]	35	19.0（12.6, 21.4）	1.00（0.53, 1.89）‡
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注35)]	34	18.9（11.7, 21.3）	
1≦CPS＜10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注34)]	115	24.4（18.2, NE）	0.67（0.46, 0.97）‡
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注35)]	116	15.9（13.4, 23.5）	
CPS≧10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注34)]	158	NE（19.1, NE）	0.61（0.44, 0.84）
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注35)]	159	16.4（14.0, 25.0）	

†：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較

‡：探索的な解析

NE：Not Estimated

表31　PFS†の有効性成績（KEYNOTE-826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	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法注34)	35	8.1 (6.1, 12.6)	0.94 (0.52, 1.70) §
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法注35)	34	8.2 (6.2, 10.4)	
1≦CPS＜10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法注34)	115	11.2 (8.3, 15.3)	0.68 (0.49, 0.94) §
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法注35)	116	8.2 (6.3, 10.0)	
CPS≧10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法注34)	158	10.4 (8.9, 15.1)	0.58 (0.44, 0.77)
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法注35)	159	8.1 (6.2, 8.8)	

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
§：探索的な解析

注34）本剤200mg 3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）と以下の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。
・パクリタキセル175mg/m^{2}及びプラチナ製剤（シスプラチン50mg/m^{2}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、シスプラチンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。
・パクリタキセル175mg/m^2、プラチナ製剤（シスプラチン50mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量）及びベバシズマブ15mg/kgの順にQ3W（各コースの1日目に投与、シスプラチンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。

注35）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注34）と同一の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。
20.2 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（4mL）

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）Motzer R, et al. N Engl J Med. 2021；384：1289-1300.
10）Choueiri TK, et al. N Engl J Med. 2021；385：683-94.
11）Sun J, et al. Lancet. 2021；398：759-71.
12）André T, et al. N Engl J Med. 2020；383：2207-18.
13）Cortes J, et al. Lancet. 2020；396：1817-28.
＊14）Schmid P, et al. N Engl J Med. 2022；386：556-67.
15）Makker V, et al. N Engl J Med. 2022；386：437-48.
＊16）Colombo N, et al. N Engl J Med. 2021；385：1856-67.

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

**2022年10月改訂（第16版）
*2022年7月改訂

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号 874291

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

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

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

オプジーボ®点滴静注20mg
オプジーボ®点滴静注100mg
オプジーボ®点滴静注120mg
オプジーボ®点滴静注240mg

OPDIVO® I.V. Infusion

最適使用推進ガイドライン対象品目

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注120mg	オプジーボ点滴静注240mg
有効成分		ニボルマブ（遺伝子組換え）注1）			
含量/容量注2）（1バイアル中）		20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL
添加剤	D-マンニトール	60mg	300mg	360mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	70.6mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	35.0mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	2.4mg	4.8mg
	pH調節剤2成分	適量	適量	適量	適量

注1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注120mg	オプジーボ点滴静注240mg
剤形	注射剤（バイアル）			
pH	5.5～6.5			
浸透圧比	約1.2（生理食塩液対比）			
性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。			

4. 効能又は効果

○悪性黒色腫
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
○治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
○根治切除不能な進行・再発の食道癌
○食道癌における術後補助療法
○原発不明癌
○尿路上皮癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉

5.1「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1-17.1.7参照］

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.9-17.1.11参照］

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.4 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、IMDC注）リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

5.5 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.6「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12-17.1.14参照］

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

5.7「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全

性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.15-17.1.17 参照］

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5. 8 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5. 9 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5. 10「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.18 参照］

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5. 11 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

5. 12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

5. 13 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5. 14 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. 15「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。［17.1.24 参照］

5. 16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5. 17「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.25、17.1.26 参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

5. 18 術前補助療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。

5. 19 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5. 20 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCR の定義等について、「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。［17.1.27 参照］

〈原発不明癌〉

5. 21「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。

5. 22「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。［17.1.28 参照］

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

5. 23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5. 24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「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、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、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。［17.1.29 参照］

5. 25 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。［17.1.29 参照］

5. 26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

注）International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 ヵ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 80mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 360mg を3週間間隔で点滴静注する。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。

カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。

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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 360mg を3週間間隔で点滴静注する。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔、1回 360mg を3週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。

〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は 12 ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7. 1 本剤は、30 分以上かけて点滴静注すること。

〈悪性黒色腫〉
7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。［17.1.6参照］
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
7.3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。［17.1.10参照］
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
7.5 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
7.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
7.8 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
7.9 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
7.10 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、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、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。［17.1.20参照］
7.11 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。［17.1.20、17.1.21参照］
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
7.12 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPS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、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。［17.1.26参照］
7.15 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た上で、選択すること。［17.1.26参照］
〈食道癌における術後補助療法〉
7.16 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。
〈原発不明癌〉
7.17 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。
〈尿路上皮癌における術後補助療法〉
7.18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常（捻髪音）等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、9.1.2、11.1.1参照］
8.3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.2参照］
8.4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。［11.1.4参照］
8.5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6参照］
8.6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.7、11.1.8、11.1.11参照］
8.7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.10参照］
8.8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.15参照］
**8.9 ぶどう膜炎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。［11.1.20参照］
〈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、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.1参照］
9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。
9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者
結核を発症するおそれがある。［11.1.17参照］
9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［9.5参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。［9.4参照］
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9. 7 小児等

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 8 高齢者

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

10. 相互作用

10. 2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.6%、6.2%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、8.2、9.1.2参照］

11. 1. 2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%未満）、**心筋炎**（0.2%、0.2%）、**筋炎**（0.1%未満、0.3%）、**横紋筋融解症**（頻度不明、0.1%未満）

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

11. 1. 3 大腸炎（1.2%、3.2%）、**小腸炎**（0.1%未満、0.2%）、**重度の下痢**（0.8%、3.6%）

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

11. 1. 4 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%、0.5%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.4参照］

11. 1. 5 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）、発熱性好中球減少症（0.1%未満、1.8%）等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症（15.8%[注1)]）があらわれることがある。［8.10参照］

注1）発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

11. 1. 6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

劇症肝炎（頻度不明、頻度不明）、肝不全（0.1%未満、0.1%未満）、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.9%、4.3%）、肝炎（0.3%、1.6%）、硬化性胆管炎（頻度不明、頻度不明）があらわれることがある。［8.5参照］

11. 1. 7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（7.6%、12.8%）、甲状腺機能亢進症（3.8%、6.4%）、甲状腺炎（0.9%、1.4%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.6参照］

11. 1. 8 下垂体機能障害

下垂体炎（0.3%、2.0%）、下垂体機能低下症（0.2%、1.0%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.6参照］

11. 1. 9 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.3%、18.8%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%未満）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11. 1. 10 腎障害

腎不全（0.6%、2.0%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.1%）、糸球体腎炎（頻度不明、0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。［8.7参照］

11. 1. 11 副腎障害

副腎機能不全（0.6%、3.1%）等の副腎障害があらわれることがある。［8.6参照］

11. 1. 12 脳炎（0.1%未満、0.2%）

11. 1. 13 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明、0.1%未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、0.1%未満）、類天疱瘡（0.1%未満、0.1%未満）、多形紅斑（0.2%、0.4%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11. 1. 14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.4%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.4%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11. 1. 15 Infusion reaction

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（3.2%、7.0%）があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.8参照］

11. 1. 16 血球貪食症候群（頻度不明、頻度不明）

11. 1. 17 結核（頻度不明、頻度不明）［9.1.4参照］

11. 1. 18 膵炎（0.3%、0.7%）

11. 1. 19 重度の胃炎

免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎（頻度不明、頻度不明）があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

****11. 1. 20 ぶどう膜炎**（0.3%、0.3%）［8.9参照］

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与

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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労(19.7%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛	四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯感覚	
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎	

11. 2. 2 併用投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	好中球減少症(19.5%)、貧血(15.2%)、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	単球数減少
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性	抗甲状腺抗体陽性
** 眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心(27.4%)、下痢(26.9%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻	胃潰瘍
全身障害	疲労(21.8%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	癰、外耳炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.9%)、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少	高マグネシウム血症、血中リン増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頚部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、顎骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	尿沈渣異常
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛	喉頭浮腫
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.1%)、そう痒症(17.1%)、丘疹性皮疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	酒さ
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘢孔、乳頭痛	血中CK減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、組織球性壊死性リンパ節炎

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

14. 1. 1 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

14. 1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。

3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。

14. 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

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

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

14. 1. 6 他剤との混注はしないこと。

14. 2 薬剤投与時の注意

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

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

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

15. 2 非臨床試験に基づく情報

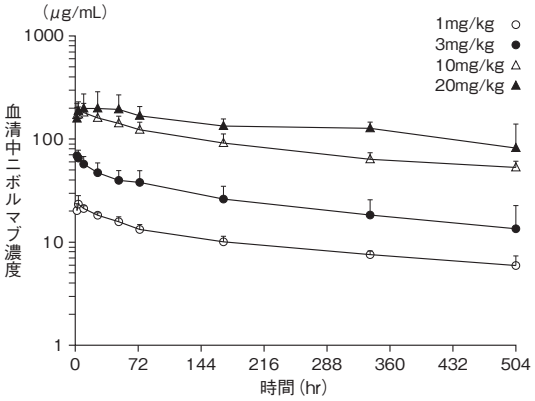
サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

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



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

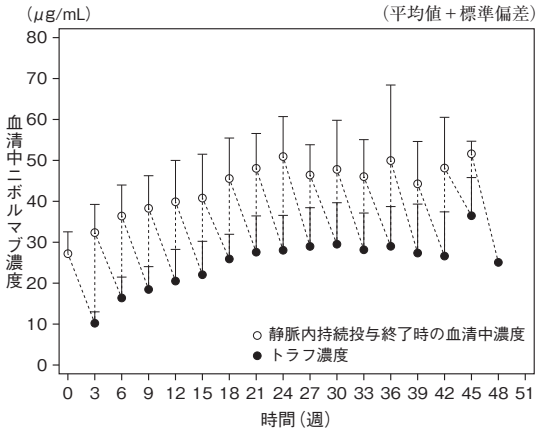
平均値±標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

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

16. 1. 2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

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



〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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

16. 1. 3 母集団薬物動態解析

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

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

幾何平均値（変動係数%）、Cavg：平均血清中濃度

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 小児等

日本人の1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫の小児患者及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者に本剤3mg/kgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、単回投与時のCmaxは46.4±8.7μg/mL、$AUC_{0\text{-}336}$は7,224±1,635μg·hr/mL及び$T_{1/2}$は347±108hrであった（n=26）。また、投与後2週、4週、8週、12週及び18週の

血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ15.6±3.4μg/mL、27.7±7.2μg/mL、41.7±12.7μg/mL、51.1±17.6μg/mL及び57.4±24.7μg/mLであった（n＝7～24）。

16. 8 その他

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

注）本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17. 1. 1 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者35例を対象に、本剤2mg/kgを3週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は22.9％（90％信頼区間：13.4～36.2％*1）であった。なお、事前に設定した閾値は12.5％であった。また、安全性評価対象35例中30例（85.7％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症11例（31.4％）、遊離T3減少8例（22.9％）、血中TSH増加7例（20.0％）、白血球数減少6例（17.1％）、遊離T4減少6例（17.1％）、白斑6例（17.1％）であった[5)]。［5.1参照］

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

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

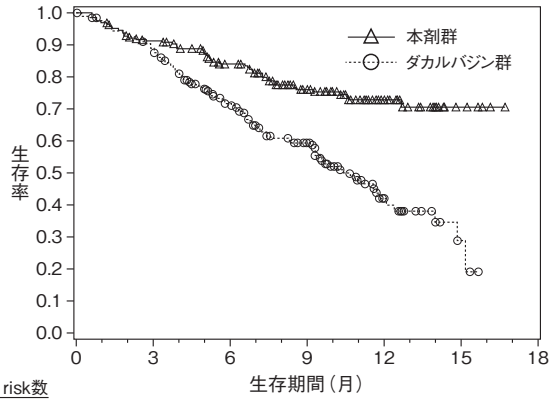
17. 1. 2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者24例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.2％（90％信頼区間：16.7～45.9％）であった。なお、事前に設定した閾値は6.0％であった。また、安全性評価対象24例中18例（75.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症6例（25.0％）、白斑5例（20.8％）、そう痒症5例（20.8％）、倦怠感4例（16.7％）であった[6)]。［5.1参照］

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

17. 1. 3 海外第Ⅲ相試験（CA209066試験）

BRAF V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者418例（本剤群210例、ダカルバジン群208例）を対象に、ダカルバジンを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群でNE*2［NE～NE］ヵ月、ダカルバジン群で10.84［9.33～12.09］ヵ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.42［99.79％信頼区間：0.25～0.73］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2014年6月24日データカットオフ）。また、安全性評価対象206例中153例（74.3％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労41例（19.9％）、そう痒症35例（17.0％）、悪心34例（16.5％）、下痢33例（16.0％）、発疹31例（15.0％）であった[7)]。［5.1参照］



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

＊2：NEは推定不能

17. 1. 4 海外第Ⅲ相試験（CA209037試験）

イピリムマブ（遺伝子組換え）又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者405例（本剤群272例、化学療法（ダカルバジン又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群133例）を対象に、化学療法を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）について本剤が投与された最初の120例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で31.7％（95％信頼区間：23.5～40.8％、2014年3月10日データカットオフ）であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）について182例のイベント（死亡）数にて中間解析を行った結果、本剤群で15.47［12.39～NE*3］ヵ月、化学療法群で13.67［11.50～NE*3］ヵ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比0.93［95％信頼区間：0.68～1.26］、p=0.6299［層別log-rank検定］、2014年11月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象268例中199例（74.3％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労82例（30.6％）、そう痒症51例（19.0％）、下痢42例（15.7％）、発疹34例（12.7％）、悪心33例（12.3％）であった[8,9)]。［5.1参照］

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

＊3：NEは推定不能

17. 1. 5 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）

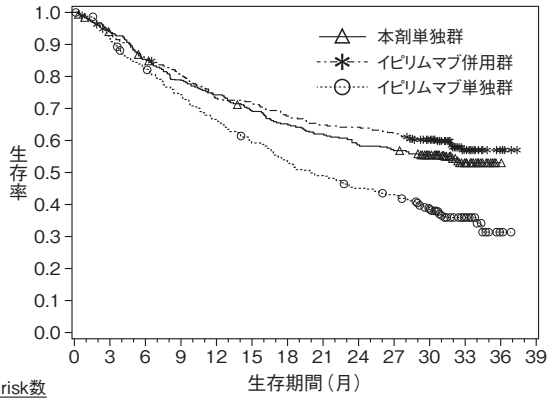
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者30例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した*4。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は33.3％（95％信頼区間：17.3～52.8％）であった。なお、事前に設定した閾値は23.8％であった。また、安全性評価対象30例中30例（100％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹18例（60.0％）、下痢16例（53.3％）、発熱12例（40.0％）、リパーゼ増加12例（40.0％）、ALT増加11例（36.7％）、AST増加11例（36.7％）、そう痒症10例（33.3％）、食欲減退8例（26.7％）、倦怠感7例（23.3％）、甲状腺機能低下症7例（23.3％）、肝機能異常7例（23.3％）、嘔吐6例（20.0％）であった[10)]。［5.1参照］

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

17. 1. 6 海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例（イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*4群314例、本剤単独群316例、イピリムマブ（遺伝子組換え）単独（I単独）群315例）を対象に、I単独投与を対照としてN+I併用投与と本剤単独投

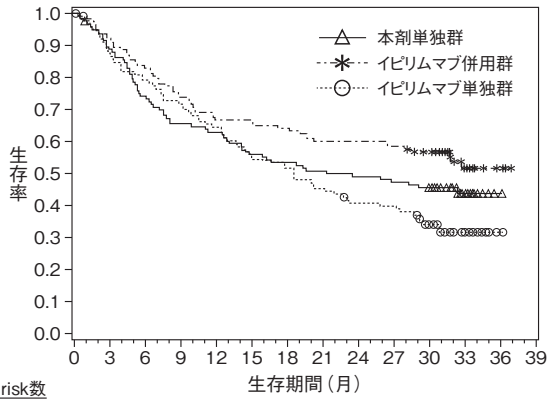
与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、N+I 併用群で NE*5［NE～NE］ヵ月、本剤単独群で NE*5［29.08～NE］ヵ月、I 単独群で 19.98［17.08～24.61］ヵ月であり、N+I 併用投与及び本剤単独投与は I 単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した（N+I 併用投与：ハザード比 0.55［98％信頼区間：0.42～0.72］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、本剤単剤投与：ハザード比 0.63［98％信頼区間：0.48～0.81］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、2016 年 8 月 1 日データカットオフ）。N+I 併用投与群では安全性評価対象 313 例中 300 例（95.8％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、下痢 142 例（45.4％）、疲労 118 例（37.7％）、そう痒症 112 例（35.8％）、発疹 91 例（29.1％）、悪心 88 例（28.1％）であった[11]。



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

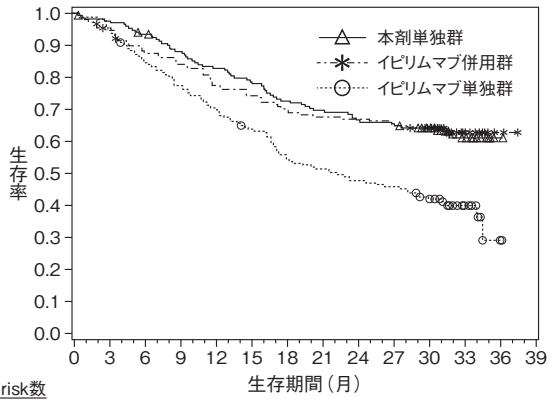
また、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1 発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1 発現率別（1％未満及び 1％以上）の全生存期間の結果を以下に示す。［5.1、7.2 参照］

PD-L1 発現率 1％未満



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

PD-L1 発現率 1％以上



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

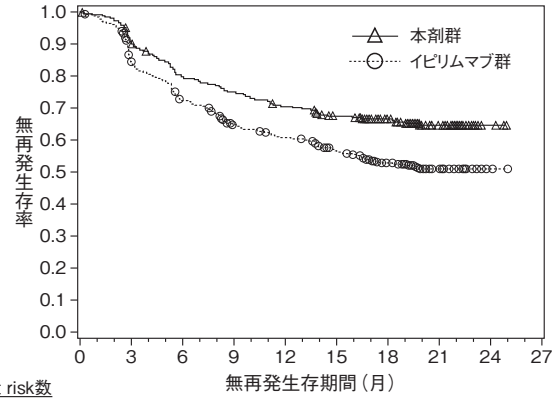
PD-L1 発現率	投与群	例数	中央値［95％信頼区間］（ヵ月）*5	ハザード比［95％信頼区間］
<1％	N+I 併用群	123	NE［26.45～NE］	0.59［0.42～0.83］
	I 単独群	113	18.56［13.67～23.20］	
≧1％	N+I 併用群	155	NE［NE～NE］	0.54［0.39～0.74］
	I 単独群	164	22.11［17.08～29.67］	
<1％	N+I 併用群	123	NE［26.45～NE］	0.74［0.52～1.06］
	本剤単独群	117	23.46［13.01～NE］	
≧1％	N+I 併用群	155	NE［NE～NE］	1.03［0.72～1.48］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

＊4：本剤 1 回 1mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）3mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注[注2)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

＊5：NE は推定不能

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

完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 906 例（日本人患者 28 例を含む。本剤群 453 例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群 453 例）を対象に、イピリムマブ（遺伝子組換え）*6 を対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間（中央値［95％信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で NE*7［NE～NE］ヵ月、イピリムマブ（遺伝子組換え）群で NE*7［16.56～NE］ヵ月であり、本剤はイピリムマブ（遺伝子組換え）に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.65［97.56％信頼区間：0.51～0.83］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、2017 年 6 月 12 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 452 例中 385 例（85.2％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労 156 例（34.5％）、下痢 110 例（24.3％）、そう痒症 105 例（23.2％）、発疹 90 例（19.9％）、悪心 68 例（15.0％）であった[12)]。［5.1 参照］



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

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

＊7：NE は推定不能

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17. 1. 8 扁平上皮癌

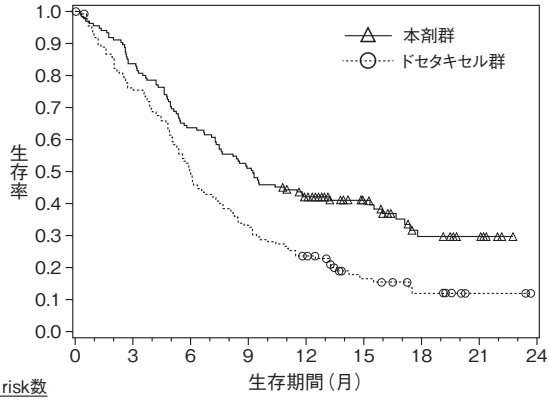
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）

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

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

(2) 海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）272例（本剤群135例、ドセタキセル群137例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で9.23[7.33～13.27]ヵ月、ドセタキセル群で6.01[5.13～7.33]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.59[96.85%信頼区間：0.43～0.81]、p=0.0002[層別log-rank検定]、2014年12月15日データカットオフ）。また、安全性評価対象131例中76例（58.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労21例（16.0%）、食欲減退14例（10.7%）であった[14)]。



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

17. 1. 9 非扁平上皮癌

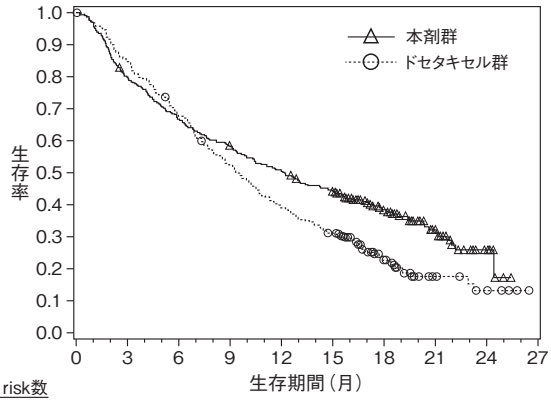
(1) 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）

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

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

(2) 海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）

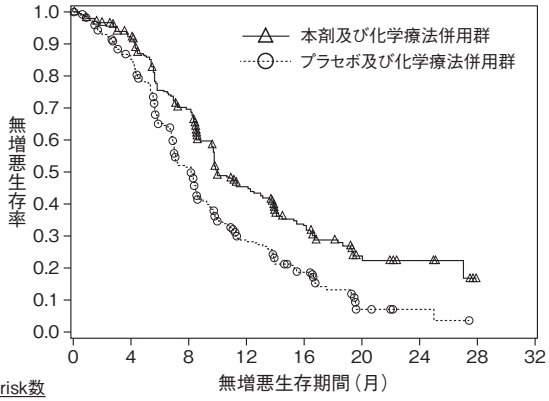
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）582例（本剤群292例、ドセタキセル群290例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で12.19[9.66～14.98]ヵ月、ドセタキセル群で9.36[8.05～10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73[95.92%信頼区間：0.59～0.89]、p=0.0015[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



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

(3) 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52 試験）

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及び*ROS1*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者550例（日本人患者371例を含む。本剤とプラチナ製剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用（N+C併用）[*8]群275例、プラセボとプラチナ製剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用（P+C併用）群275例）を対象に、P+C併用を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+C併用群で12.12[9.76～14.00]ヵ月、P+C併用群で8.11[6.97～8.54]ヵ月であり、N+C併用投与はP+C併用投与に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.56[96.37%信頼区間：0.43～0.71]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2020年2月10日データカットオフ）。また、安全性評価対象273例中269例（98.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、脱毛症143例（52.4%）、末梢性感覚ニューロパチー120例（44.0%）、好中球数減少116例（42.5%）、白血球数減少93例（34.1%）、便秘85例（31.1%）、食欲減退81例（29.7%）、発疹81例（29.7%）、貧血78例（28.6%）、関節痛69例（25.3%）であった[17)]。[5.2参照]



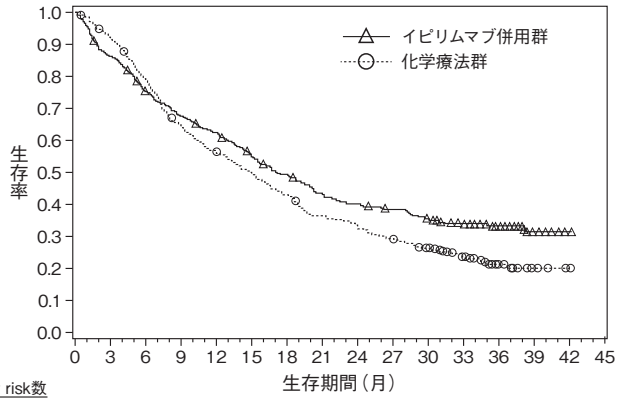
at risk数									
本剤及び化学療法併用群	275	231	163	88	48	16	6	0	0
プラセボ及び化学療法併用群	275	225	127	53	27	5	2	0	0

＊8：本剤1回360mg、カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）、パクリタキセル1回200mg/m²、ベバシズマブ（遺伝子組換え）1回15mg/kgを3週間間隔で最大6サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びベバシズマブ（遺伝子組換え）1回15mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

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

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,166例（日本人患者143例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）[*9]群583例、プラチナ製剤を含む化学療法群583例）を対象に、化学療法を対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるPD-L1発現率が1%以上の患者（N+I併用群396例、化学療法群397例）における全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群で17.08[14.95～20.07]ヵ月、化学療法群で14.88[12.71～16.72]ヵ月であり、N+I併用投与は化学療法に対し統計学的

に有意な延長を示した（ハザード比0.79［97.72％信頼区間：0.65～0.96］、p=0.0066［層別log-rank検定］、2019年7月2日データカットオフ）。また、安全性評価対象391例中302例（77.2％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹73例（18.7％）、下痢70例（17.9％）、そう痒症62例（15.9％）、疲労56例（14.3％）、甲状腺機能低下症53例（13.6％）、食欲減退53例（13.6％）、悪心42例（10.7％）であった[18]。



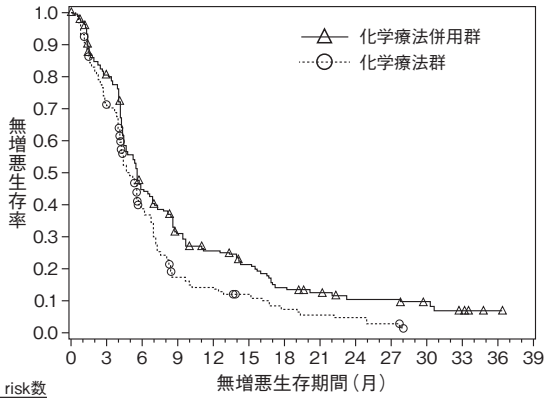
at risk数

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

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

＊9：本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔[注3)]で、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に6週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

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



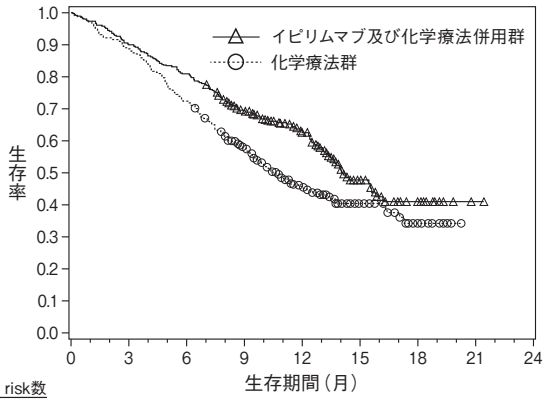
at risk数

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

＊10：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1000若しくは1250mg/m^2、シスプラチン1回75mg/m^{2}又は本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1000mg/m^2、カルボプラチン1回AUC5（mg/mL・min）を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔で点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ペメトレキセド1回500mg/m^2、シスプラチン1回75mg/m^{2}又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びペメトレキセド1回500mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

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

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者719例（日本人患者50例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用（N+I+C併用）*11群361例、プラチナ製剤を含む化学療法群358例）を対象に、化学療法を対照として、N+I+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、N+I+C併用群で14.13［13.24～16.16］ヵ月、化学療法群で10.74［9.46～12.45］ヵ月であり、N+I+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.69［96.71％信頼区間：0.55～0.87］、p=0.0006［層別log-rank検定］、2019年10月3日データカットオフ）。また、安全性評価対象358例中322例（89.9％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心94例（26.3％）、貧血80例（22.3％）、下痢73例（20.4％）、無力症73例（20.4％）、そう痒症66例（18.4％）、発疹64例（17.9％）、疲労59例（16.5％）、食欲減退56例（15.6％）、甲状腺機能低下症52例（14.5％）、嘔吐47例（13.1％）であった[19]。［5.2参照］



at risk数

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

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

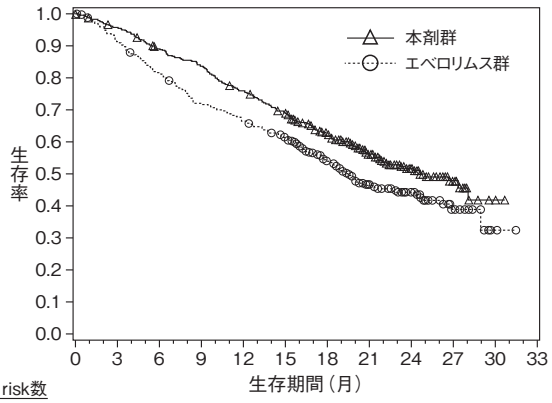
マブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、ペメトレキセド1回500mg/m^2、シスプラチン1回75mg/m^{2}又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。

併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）（イピリムマブの投与を予定している場合）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。また、化学療法は本剤又はイピリムマブ（遺伝子組換え）（イピリムマブの投与を予定している場合）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

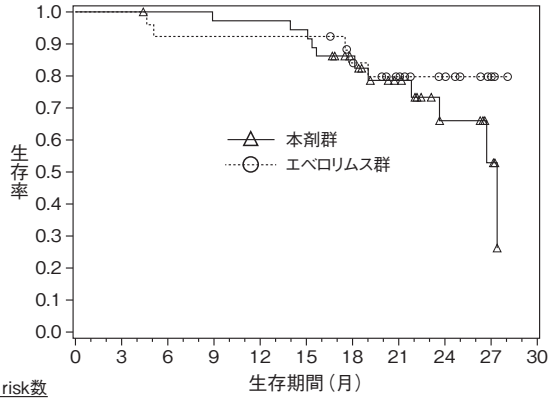
17.1.12 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）

血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者821例（日本人患者63例を含む。本剤群410例、エベロリムス群411例）を対象に、エベロリムスを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で25.00[21.75～NE*[12]]ヵ月、エベロリムス群で19.55[17.64～23.06]ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73[98.52%信頼区間：0.57～0.93]、p=0.0018[層別log-rank検定]、2015年6月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象406例中319例（78.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労134例（33.0%）、悪心57例（14.0%）、そう痒症57例（14.0%）、下痢50例（12.3%）、食欲減退48例（11.8%）、発疹41例（10.1%）であった[20)]。[5.6参照]



at risk数												
本剤群	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

また、日本人部分集団63例（本剤群37例、エベロリムス群26例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で27.37[23.62～NE*[12]]ヵ月、エベロリムス群でNE*[12][NE～NE]ヵ月であった（ハザード比1.50[95%信頼区間：0.49～4.54]、2015年6月18日データカットオフ）。

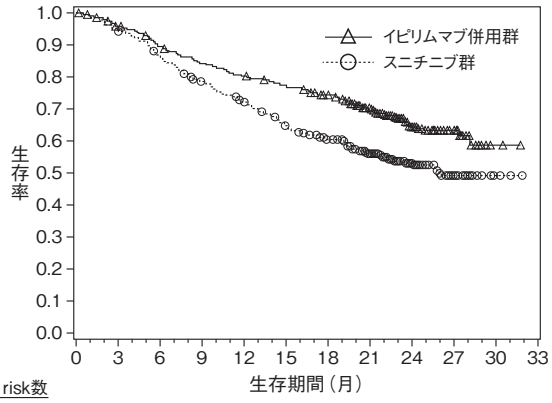


at risk数											
本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

＊12：NEは推定不能

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

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者1,096例（日本人患者72例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*[13]群550例、スニチニブ群546例）を対象に、スニチニブを対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるIMDC*[14]リスク分類intermediate及びpoorリスク患者（N+I併用群425例、スニチニブ群422例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群でNE*[15][28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で25.95[22.08～NE*[15]]ヵ月であり、N+I併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63[99.8%信頼区間：0.44～0.89]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2017年8月7日データカットオフ）。また、安全性評価対象547例中509例（93.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労202例（36.9%）、そう痒症154例（28.2%）、下痢145例（26.5%）、発疹118例（21.6%）、悪心109例（19.9%）、リパーゼ増加90例（16.5%）、甲状腺機能低下症85例（15.5%）であった[21)]。[5.6参照]



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

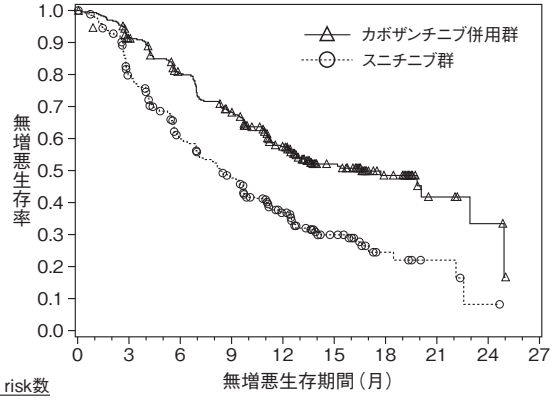
＊13：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注4)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

＊14：International Metastatic RCC Database Consortium

＊15：NEは推定不能

17. 1. 14 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER試験）

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者651例（日本人患者46例を含む。カボザンチニブ併用（N+C併用群）*[16]群323例、スニチニブ群328例）を対象に、スニチニブを対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）の結果は、N+C併用群で16.59[12.45～24.94]ヵ月、スニチニブ群で8.31[6.97～9.69]ヵ月であり、N+C併用群はスニチニブ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.51[95%信頼区間：0.41～0.64]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2020年2月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象320例中309例（96.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢182例（56.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群122例（38.1%）、甲状腺機能低下症107例（33.4%）、高血圧97例（30.3%）、疲労86例（26.9%）、ALT増加80例（25.0%）、AST増加75例（23.4%）、味覚不全69例（21.6%）、悪心68例（21.3%）、食欲減退65例（20.3%）であった[22)]。[5.6参照]



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

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

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17. 1. 15 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）17例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注6)]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は75.0％（95％信頼区間：47.6～92.7％）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0％であった。また、安全性評価対象17例中17例（100％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱7例（41.2％）、そう痒症5例（29.4％）、発疹4例（23.5％）、甲状腺機能低下症3例（17.6％）、疲労2例（11.8％）、倦怠感2例（11.8％）、筋肉痛2例（11.8％）であった[23)]。［5.7参照］

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

有効性評価対象16例の試験成績を示した。

17. 1. 16 海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）

自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（コホートB、ECOG Performance Status 0及び1）80例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注6)]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は66.3％（95％信頼区間：54.8～76.4％）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0％であった。また、安全性評価対象80例中72例（90.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労20例（25.0％）、注入に伴う反応16例（20.0％）、発疹13例（16.3％）、発熱11例（13.8％）、関節痛11例（13.8％）、悪心10例（12.5％）、そう痒症8例（10.0％）、下痢8例（10.0％）であった[24)]。［5.7参照］

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

17. 1. 17 国内第Ⅰ相試験（NCCH1606 試験）

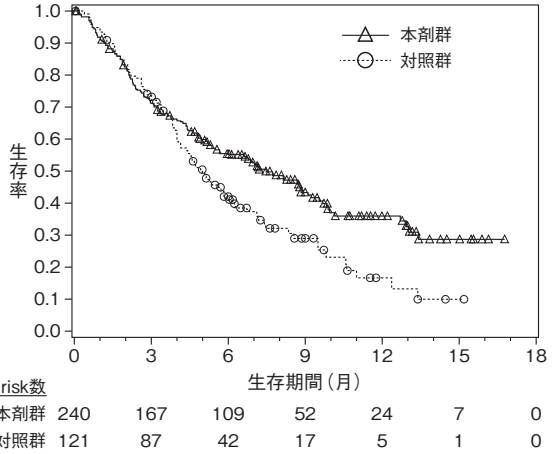
2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者*17を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された26例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は1例組み入れられ、その最良総合効果（改訂IWG criteria（2007）に基づく治験責任医師判定）は完全寛解（CR）であった。また、安全性評価対象26例中23例（88.5％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少14例（53.8％）、貧血12例（46.2％）、白血球数減少8例（30.8％）、血小板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

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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17. 1. 18 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法*18終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*19患者361例（日本人患者27例を含む。本剤群240例、対照群121例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ）を対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で7.49［5.49～9.10］ヵ月、対照群で5.06［4.04～6.05］ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.70［97.73％信頼区間：0.51～0.96］、p=0.0101［層別log-rank検定］、2015年12月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象236例中139例（58.9％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労33例（14.0％）、悪心20例（8.5％）、発疹18例（7.6％）、そう痒症17例（7.2％）、食欲減退17例（7.2％）、下痢16例（6.8％）、貧血12例（5.1％）であった[26)]。［5.10参照］



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

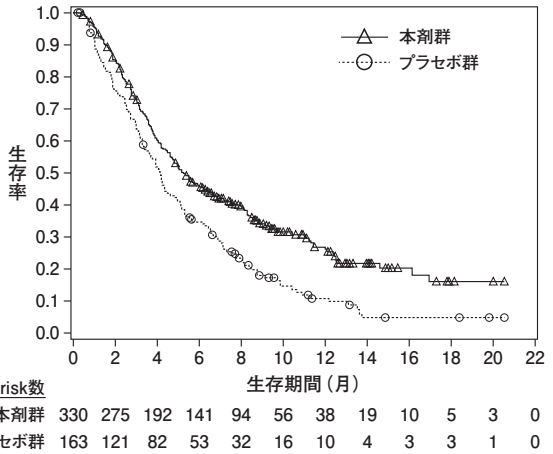
＊18：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

＊19：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17. 1. 19 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm以内に位置する腺癌）患者493例（日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例）を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、本剤群で5.26［4.60～6.37］ヵ月、プラセボ群で4.14［3.42～4.86］ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63［95％信頼区間：0.51～0.78］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2016年8月13日データカットオフ）。また、安全性評価対象330例中141例（42.7％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症30例（9.1％）、下痢23例（7.0％）、発疹19例（5.8％）、疲労18例（5.5％）であった[27)]。



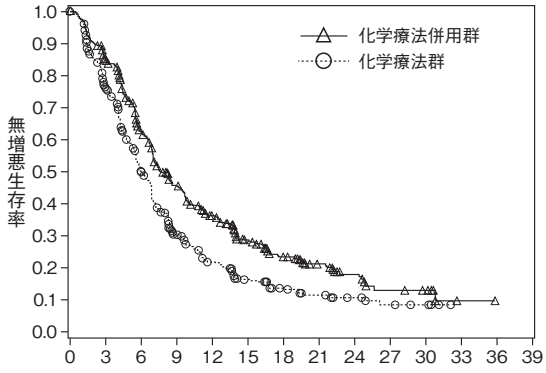
at risk数												
本剤群	330	275	192	141	94	56	38	19	10	5	3	0
プラセボ群	163	121	82	53	32	16	10	4	3	3	1	0

17. 1. 20 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）

化学療法歴のないHER2陰性*20の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者等*21 1,581例（日本人患者109例を含む。化学療法併用（N＋C併用）*22群789例、化学療法群792例）を対象に、化学療法を対照としてN＋C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるCPS≧5集団における無増悪生存期間及びCPS≧5集団における全生存期間について、N＋C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされたCPS≧1集団及びITT集団における全生存期間についても、N＋C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した（2020年5月27日データカットオフ）。

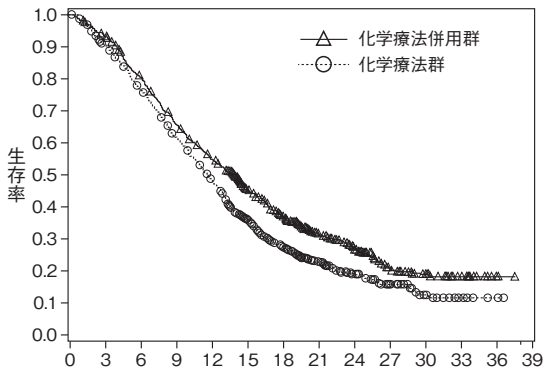
	患者集団	投与群	例数	中央値［95% 信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
PFS	CPS≧5	N＋C 併用群	473	7.69［7.03～9.17］	0.68［98% 信頼区間：0.56～0.81］
		化学療法群	482	6.05［5.55～6.90］	
OS	CPS≧5	N＋C 併用群	473	14.39［13.11～16.23］	0.71［98.4% 信頼区間：0.59～0.86］
		化学療法群	482	11.10［10.02～12.09］	
	CPS≧1	N＋C 併用群	641	13.96［12.55～14.98］	0.77［99.3% 信頼区間：0.64～0.92］
		化学療法群	655	11.33［10.64～12.25］	
	ITT	N＋C 併用群	789	13.83［12.55～14.55］	0.80［99.3% 信頼区間：0.68～0.94］
		化学療法群	792	11.56［10.87～12.48］	

CPS≧5集団における無増悪生存期間



at risk数													
化学療法併用群	473	384	258	181	132	89	60	39	23	10	8	1	0	0
化学療法群	482	325	200	109	72	41	25	18	12	7	4	0	0	0

ITT集団における全生存期間



at risk数													
化学療法併用群	789	731	621	506	420	308	226	147	100	49	34	14	2	0
化学療法群	792	697	586	469	359	239	160	94	59	35	15	7	2	0

また、無増悪生存期間及び全生存期間について、PD-L1 発現率（CPS）別に探索的に解析を行った結果を以下に示す。

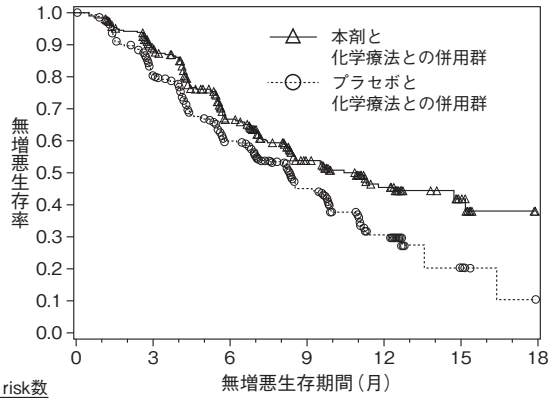
PD-L1 発現率	投与群	例数	無増悪生存期間の中央値［95% 信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95% 信頼区間］
CPS＜1	N＋C 併用群	140	8.67［6.93～9.69］	0.93［0.69～1.26］
	化学療法群	125	8.11［6.87～9.82］	
1≦CPS＜5	N＋C 併用群	168	7.16［6.83～8.38］	0.93［0.73～1.20］
	化学療法群	173	8.15［7.03～9.07］	
CPS≧5	N＋C 併用群	473	7.69［7.03～9.17］	0.69［0.59～0.80］
	化学療法群	482	6.05［5.55～6.90］	
PD-L1 発現率	投与群	例数	全生存期間の中央値［95% 信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95% 信頼区間］
CPS＜1	N＋C 併用群	140	13.08［9.82～16.66］	0.92［0.70～1.23］
	化学療法群	125	12.48［10.12～13.83］	
1≦CPS＜5	N＋C 併用群	168	12.29［9.63～14.26］	0.97［0.76～1.24］
	化学療法群	173	11.99［10.87～13.90］	
CPS≧5	N＋C 併用群	473	14.39［13.11～16.23］	0.70［0.60～0.81］
	化学療法群	482	11.10［10.02～12.09］	

＊20：HER2判定不能又は未測定の患者は組入れ可能とされた。
＊21：食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組み入れ可能とされた。
＊22：本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m^2（体表面積）を3週間間隔で点滴静注し、カペシタビン1,000mg/m^2（体表面積）を1日2回、2週間経口投与後に1週間休薬、又は本剤1回240mg、オキサリプラチン1回85mg/m^2（体表面積）、ホリナートカルシウム1回400mg/m^2（体表面積）及びフルオロウラシル1回400mg/m^2（体表面積）を2週間間隔で点滴静注し、フルオロウラシル2,400mg/m^2（体表面積）を2日間かけて静脈内持続投与後に12日間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

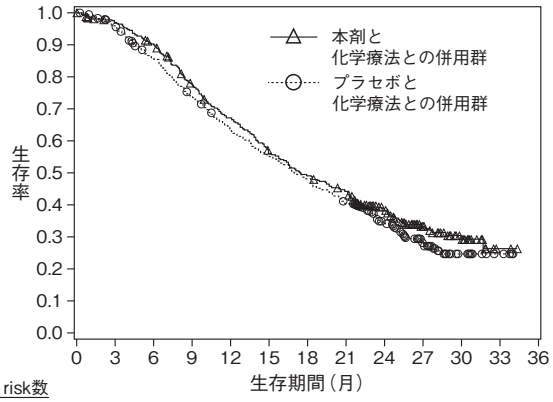
安全性評価対象782例中738例（94.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心323例（41.3%）、下痢253例（32.4%）、末梢性ニューロパチー 221例（28.3%）、貧血203例（26.0%）、疲労202例（25.8%）、嘔吐195例（24.9%）、好中球減少症191例（24.4%）、好中球数減少158例（20.2%）、血小板減少症157例（20.1%）、食欲減退157例（20.1%）であった[28]。［7.10、7.11参照］

17. 1. 21 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37試験）

化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm以内に位置する腺癌）患者724例（日本人患者395例を含む。本剤と化学療法との併用（N＋C併用）＊23群362例、プラセボと化学療法との併用（P＋C併用）群362例）を対象に、P＋C併用を対照としてN＋C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N＋C併用群で10.45［8.44～14.75］ヵ月、P＋C併用群で8.34［6.97～9.40］ヵ月であり、N＋C併用群はP＋C併用群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.68［98.51%信頼区間：0.51～0.90］、p＝0.0007［層別log-rank検定］、2018年10月31日データカットオフ）。また、もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N＋C併用群で17.45［15.67～20.83］ヵ月、P＋C併用群で17.15［15.18～19.65］ヵ月であり、N＋C併用群はP＋C併用群に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比0.90［95%信頼区間：0.75～1.08］、p＝0.257［層別log-rank検定］、2020年1月31日データカットオフ）。安全性評価対象359例中351例（97.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 201例（56.0%）、食欲減退187例（52.1%）、悪心181例（50.4%）、好中球数減少157例（43.7%）、血小板数減少144例（40.1%）、下痢125例（34.8%）、白血球数減少77例（21.4%）、嘔吐72例（20.1%）、疲労72例（20.1%）であった[29]。［7.11参照］



at risk数							
本剤と化学療法との併用群	362	274	168	94	46	13	0
プラセボと化学療法との併用群	362	259	160	80	30	5	0



at risk数													
本剤と化学療法との併用群	362	346	318	269	232	193	169	150	102	58	23	2	0
プラセボと化学療法との併用群	362	342	301	259	219	192	167	141	97	48	16	5	0

＊23：本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m^2（体表面積）を3週間間隔で点滴静注し、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤40mg/m^2（体表面積）又はカペシタビン1,000mg/m^2（体表面積）を1日2回、2週間経口投与し、1週間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、オキサリプラチンは本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

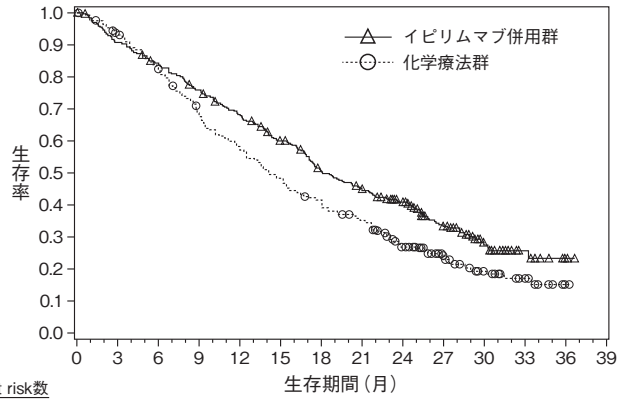
17. 1. 22 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）34例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（Modified RECIST criteria（2004）に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.4%（95%信頼区間：16.8～46.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は5.0%であった。また、安全性評価対象34例中23例（67.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢4例（11.8%）、発疹4例（11.8%）、リパーゼ増加4例（11.8%）であった[30]。

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

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

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者605例（日本人患者60例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*24群303例、化学療法群302例）を対象に、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）併用療法を対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群で18.07[16.82～21.45]ヵ月、化学療法群で14.09[12.45～16.23]ヵ月であり、N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.74[96.6%信頼区間：0.60～0.91]、p=0.002[層別log-rank検定]、2020年3月25日データカットオフ）。また、安全性評価対象300例中240例（80.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢62例（20.7%）、そう痒症49例（16.3%）、発疹43例（14.3%）、疲労41例（13.7%）、甲状腺機能低下症32例（10.7%）、悪心30例（10.0%）であった[31]。



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

＊24：本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注[注5]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

17. 1. 24 海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者74例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は、31.1%（95%信頼区間：20.8～42.9%、2016年8月10日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象74例中51例（68.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労17例（23.0%）、下痢16例（21.6%）、そう痒症10例（13.5%）、リパーゼ増加9例（12.2%）、発疹8例（10.8%）であった[32]。

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

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者119例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した*25。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は、54.6%（95%信頼区間：45.2～63.8%、2017年7月6日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象119例中87例（73.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢26例（21.8%）、疲労21例（17.6%）、そう痒症20例（16.8%）、発熱18例（15.1%）、AST増加17例（14.3%）、甲状腺機能低下症16例（13.4%）、悪心15例（12.6%）、ALT増加14例（11.8%）、甲状腺機能亢進症13例（10.9%）、発疹13例（10.9%）であった[33]。[5.15参照]

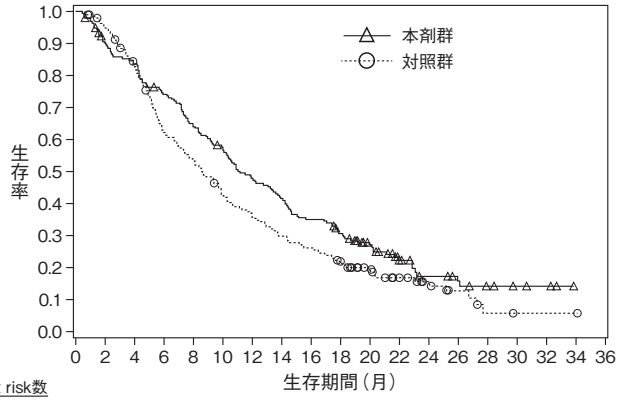
	例数（%）
完全奏効（CR）	4（3.4）
部分奏効（PR）	61（51.3）
安　　定（SD）	37（31.1）
進　　行（PD）	14（11.8）
評価不能	3（2.5）

＊25：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注4]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17. 1. 25 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*[26]388 例（日本人患者 274 例を含む。本剤群 193 例、対照群 195 例）を対象に、タキサン系薬剤（ドセタキセル又はパクリタキセル）を対照として本剤 240mg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、本剤群で 11.17［9.99～13.73］ヵ月、対照群で 8.54［7.20～9.89］ヵ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.79［95％信頼区間：0.63～0.99］、p=0.0381［層別 log-rank 検定］、2018 年 11 月 12 日データカットオフ）。また、安全性評価対象 192 例中 129 例（67.2％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹 23 例（12.0％）、下痢 20 例（10.4％）、甲状腺機能低下症 17 例（8.9％）、そう痒症 17 例（8.9％）、食欲減退 15 例（7.8％）、発熱 15 例（7.8％）、疲労 14 例（7.3％）であった[34]。［5.17 参照］



at risk数

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

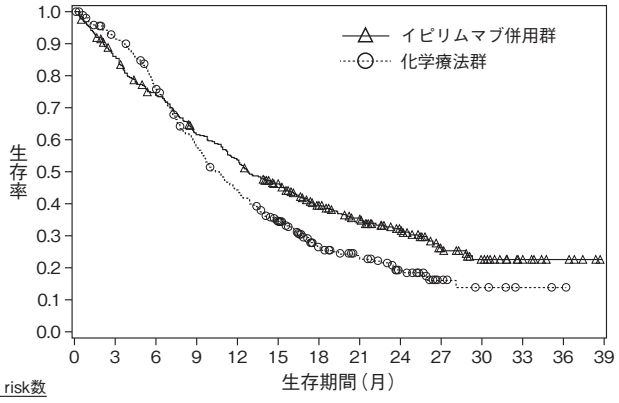
＊26：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

17. 1. 26 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648 試験）

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌*[27]患者 970 例（日本人患者 394 例を含む。本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I 併用）*[28]群 325 例、本剤と化学療法（フルオロウラシルとシスプラチンとの併用）併用（N+C 併用）*[29]群 321 例、化学療法群 324 例）を対象に、化学療法を対照として、N+I 併用群及び N+C 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である TPS≧1％集団における無増悪生存期間について、N＋C 併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。また、もう一つの主要評価項目である TPS≧1％集団における全生存期間について、N＋I 併用群及び N＋C 併用群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされた ITT 集団における全生存期間について、N＋I 併用群及び N＋C 併用群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した（2021 年 1 月 18 日データカットオフ）。

	患者集団	投与群	例数	中央値［95％信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
PFS	TPS≧1％	N＋I 併用群	158	4.04［2.40～4.93］	1.02［98.5％信頼区間：0.73～1.43］
		N＋C 併用群	158	6.93［5.68～8.34］	0.65［98.5％信頼区間：0.46～0.92］
		化学療法群	157	4.44［2.89～5.82］	—
OS	TPS≧1％	N＋I 併用群	158	13.70［11.24～17.02］	0.64［98.6％信頼区間：0.46～0.90］
		N＋C 併用群	158	15.44［11.93～19.52］	0.54［99.5％信頼区間：0.37～0.80
		化学療法群	157	9.07［7.69～9.95］	—
	ITT	N＋I 併用群	325	12.75［11.27～15.47］	0.78［98.2％信頼区間：0.62～0.98］
		N＋C 併用群	321	13.21［11.14～15.70］	0.74［99.1％信頼区間：0.58～0.96］
		化学療法群	324	10.71［9.40～11.93］	—

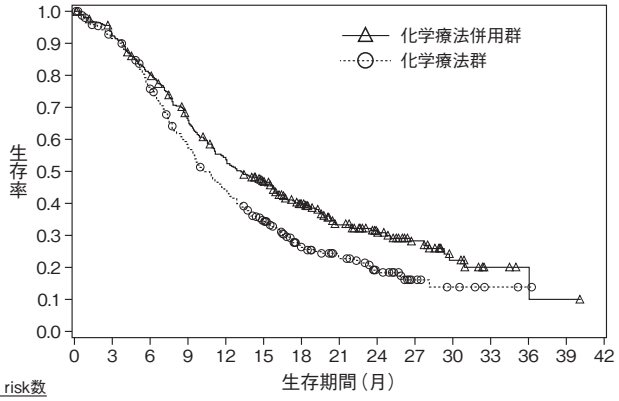
ITT集団における全生存期間
（イピリムマブ併用群と化学療法群との比較）



at risk数

イピリムマブ併用群	325	274	232	191	166	129	97	77	55	33	22	12	6	0
化学療法群	324	281	229	171	131	93	56	41	23	9	5	2	1	0

ITT集団における全生存期間
（化学療法併用群と化学療法群との比較）



at risk数

化学療法併用群	321	293	253	203	163	133	92	60	40	26	12	4	1	1	0
化学療法群	324	281	229	171	131	93	56	41	23	9	5	2	1	0	0

また、無増悪生存期間及び全生存期間について、TPS＜1％集団に対して探索的に解析を行った結果を以下に示す。

	投与群	例数	中央値［95％信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95％信頼区間］
PFS	N＋I 併用群	164	2.83［1.68～4.17］	1.45［1.13～1.88］
	N＋C 併用群	163	5.55［4.44～6.93］	0.95［0.73～1.24］
	化学療法群	166	5.75［5.39～6.97］	—
OS	N＋I 併用群	164	11.96［10.09～16.03］	0.96［0.74～1.25］
	N＋C 併用群	163	11.96［9.86～15.54］	0.98［0.76～1.28］
	化学療法群	166	12.16［10.71～14.00］	—

＊27：病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌（主に扁平上皮癌が分化）と診断され、大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象とされた。

＊28：本剤 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔[注7)]、イピリムマブ（遺伝子組換え）1 回 1mg/kg（体重）を 6 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

＊29：4 週間を 1 サイクルとして、本剤 1 回 240mg を 2 週間間隔、フルオロウラシル 800mg/m^2/ 日を各サイクルの 1 日目から 5 日目まで（5 日間）、シスプラチン 80mg/m^2 を各サイクルの 1 日目に静脈内投与した。本剤と化学療法を同日に投与する場合は本剤を最初に投与し、フルオロウラシル及びシスプラチンは本剤の投与終了から 30 分以上間隔をおいて投与を開始した。

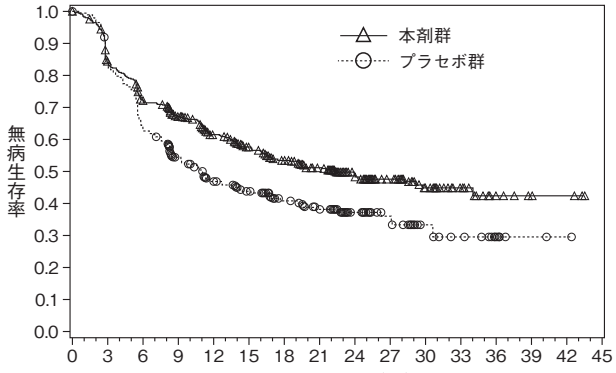
N+I 併用群の安全性評価対象 322 例中 256 例（79.5％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹 55 例（17.1％）、甲状腺機能低下症 43 例（13.4％）、そう痒症 43 例（13.4％）であった。N+C 併用群の安全性評価対象 310 例中 297 例（95.8

%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心182例（58.7%）、食欲減退132例（42.6%）、口内炎98例（31.6%）、貧血93例（30.0%）、好中球数減少65例（21.0%）、疲労61例（19.7%）、下痢60例（19.4%）、便秘59例（19.0%）、嘔吐56例（18.1%）、倦怠感50例（16.1%）であった[35]。[5.17、7.14、7.15参照]

〈食道癌における術後補助療法〉

17. 1. 27 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577試験）

術前化学放射線療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった*[30]食道癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌又は扁平上皮癌）の術後患者794例（日本人患者63例を含む。本剤群532例、プラセボ群262例）を対象に、プラセボを対照として本剤240mgを2週間間隔で8回点滴静注した後、480mgを4週間間隔で点滴静注[注8)]（最長12ヵ月間）したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無病生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で22.41［16.62～34.00］ヵ月、プラセボ群で11.04［8.34～14.32］ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.69［96.4%信頼区間：0.56～0.86］、p＝0.0003［層別log-rank検定］、2020年5月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象532例中376例（70.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労90例（16.9%）、下痢88例（16.5%）、そう痒症53例（10.0%）であった[36]。[5.20参照]



at risk数																	
本剤群	532	430	364	306	249	212	181	147	92	68	41	22	8	4	3	0	
プラセボ群	262	214	163	126	96	80	65	53	38	28	17	12	5	2	1	0	

＊30：術後の病理組織学的検査でAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）病期分類（第7版）に基づくypT1以上又はypN1以上であることと定義された。

〈原発不明癌〉

17. 1. 28 国内第Ⅱ相試験（NM-K2002試験）

腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸腹部骨盤CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索及び必要に応じた専門的な診察（乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科）により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった上皮性悪性腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く）患者*[31]56例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である化学療法歴を有する患者（45例）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CR又はPR）の結果は、22.2%（95%信頼区間：11.2～37.1%、事前に設定した閾値は5.0%）であった。なお、化学療法歴のない患者（11例）の奏効率の結果は、18.2%（95%信頼区間：2.3～51.8%）であった。また、安全性評価対象56例中35例（62.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症9例（16.1%）、発疹9例（16.1%）、そう痒症6例（10.7%）であった[37]。[5.22参照]

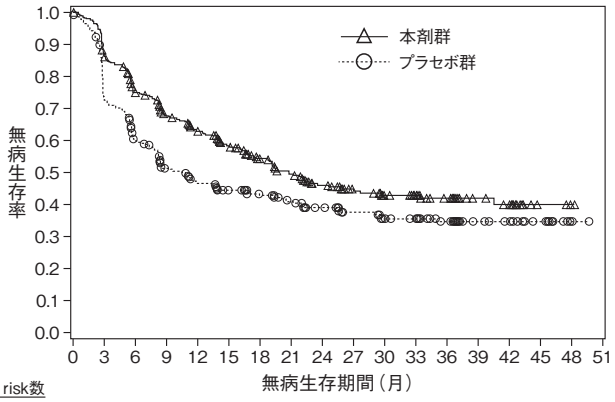
	化学療法歴有 例数（%）	化学療法歴無 例数（%）
完全奏効（CR）	2（4.4）	1（9.1）
部分奏効（PR）	8（17.8）	1（9.1）
安　定（SD）	14（31.1）	4（36.4）
進　行（PD）	18（40.0）	4（36.4）
評価不能	3（6.7）	1（9.1）

＊31：以下のいずれかに該当する患者は除外とした。
- 腋窩リンパ節腫大のみを有する女性の腺癌患者
- 腹膜播種（腹水）のみを有する女性の腺癌患者
- 頚部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
- 鼠径部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
- 胚細胞腫瘍又は神経内分泌腫瘍の特徴を有する患者
- 骨硬化性の骨転移のみを有し、血清又は腫瘍内の前立腺特異抗原（PSA）が高値を示す男性患者

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

17. 1. 29 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274試験）

筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者*[32]709例（日本人患者49例を含む。本剤群353例、プラセボ群356例）を対象に、プラセボを対照として本剤240mgを2週間間隔で点滴静注（最長12ヵ月間）したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無病生存期間（中央値［95% 信頼区間］）は、本剤群で20.76［16.49～27.63］ヵ月、プラセボ群で10.84［8.25～13.86］ヵ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.70［98.22%信頼区間：0.55～0.90］、p=0.0008［層別log-rank検定］、2020年8月27日データカットオフ）。



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

＊32：シスプラチンを含む術前補助療法を受け、術後の病理組織学的診断結果がypT2-ypT4a又はypN＋の患者、又はシスプラチンを含む術前補助療法を受けておらず、術後の病理組織学的診断結果がpT3-pT4a又はpN＋であり、かつシスプラチンを含む術後補助療法が不適応又は当該療法を拒否した患者を対象とした。

また、無病生存期間について、原発部位別に探索的に解析を行った結果を以下に示す。

原発部位	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）*[33]	ハザード比［95%信頼区間］
膀胱	本剤群	279	21.88［17.35～40.54］	0.62［0.49～0.78］
	プラセボ群	281	8.41［7.26～13.57］	
腎盂	本剤群	44	19.45［6.41～NE］	1.23［0.67～2.23］
	プラセボ群	52	25.95［8.25～NE］	
尿管	本剤群	30	11.10［5.59～27.04］	1.56［0.70～3.48］
	プラセボ群	23	8.44［5.42～NE］	

＊33：NEは推定不能

安全性評価対象351例中272例（77.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症81例（23.1%）、疲労61例（17.4%）、下痢59例（16.8%）、発疹53例（15.1%）であった[38]。[5.24、5.25参照]

注1）本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注2）本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注3）本剤の承認された切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」である。

注4）本剤の承認された化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回

480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注5）本剤の承認された切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」である。

注6）本剤の承認された再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

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

注7）本剤の承認された根治切除不能な進行・再発の食道癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注8）本剤の承認された食道癌における術後補助療法の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニボルマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[39]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）
Nivolumab（Genetical Recombination）

分子量：約145,000

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌〉

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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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

22. 包装

〈オプジーボ点滴静注20mg〉
2mL［1バイアル］

〈オプジーボ点滴静注100mg〉
10mL［1バイアル］

〈オプジーボ点滴静注120mg〉
12mL［1バイアル］

〈オプジーボ点滴静注240mg〉
24mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド（単剤療法版・併用療法版）
2）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CA209039）試験成績（社内資料）
3）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
4）Yamamoto N. et al.：Invest. New Drugs, 2017；35：207-216（ONO-4538-01試験）
5）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料；2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.4）
6）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
7）Robert C. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；372：320-330（CA209066試験）
8）Weber J. S. et al.：Lancet Oncol., 2015；16：375-384（CA209037試験）
9）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
10）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
11）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）
12）Weber J. et al.：N. Engl. J. Med., 2017；377：1824-1835（ONO-4538-21/CA209238試験）
13）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料；2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.7）
14）Brahmer J. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：123-135（CA209017試験）
15）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料；2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.8）
16）Borghaei H. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：1627-1639（CA209057試験）
17）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-52）試験成績（社内資料）
18）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-27/CA209227）試験成績（社内資料）
19）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-77/CA2099LA）試験成績（社内資料）
20）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：1803-1813（ONO-4538-03/CA209025試験）
21）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2018；378：1277-1290（ONO-4538-16/CA209214試験）
22）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-81/CA2099ER）試験成績（社内資料）
23）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料；2016年12月2日承認、CTD 2.7.6.4）
24）Younes A. et al.：Lancet Oncol., 2016；17：1283-1294（CA209205試験）
25）小野薬品工業：国内第Ⅰ相（NCCH1606）試験成績（社内資料；2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.1）
26）Ferris R. L. et al.：N. Engl. J. Med., 2016；375：1856-1867（ONO-4538-11/CA209141試験）
27）Kang Y-K. et al.：Lancet, 2017；390：2461-2471（ONO-4538-12試験）
28）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-44/CA209649）試験成績（社内資料）
29）小野薬品工業：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相（ONO-4538-37）試験成績（社内資料）
30）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-41）試験成績（社内資料；2018年8月21日承認、CTD 2.7.6.1）
31）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-48/CA209743）試験成績（社内資料）
32）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209142）試験成績（社内資料）
33）Overman M. J. et al.：J. Clin. Oncol., 2018；36：773-779（CA209142試験）
34）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-24/BMS CA209473）試験成績（社内資料）
35）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-50/CA209648）試験成績（社内資料）
36）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-43/CA209577）試験成績（社内資料）
37）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（NM-K2002）試験成績（社内資料；2021年12月24日承認、CTD 2.7.6.1）
38）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-33/CA209274）試験成績（社内資料）
39）Wang C. et al.：Cancer Immunol. Res., 2014；2：846-856

＊24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1－2－1
（TEL）0120-093-507

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町１丁目８番２号

＊26. 2 プロモーション提携



ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

東京都千代田区大手町 1-2-1

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

トレメリムマブ

版番号：[redacted]

1.8　添付文書（案）
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1 効能又は効果（案） 4
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠 4
1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 5
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.1 用法及び用量（案） 5
1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠 7
1.8.2.3 用法及び用量に関する注意（案）の設定根拠 9
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 11
1.8.4 添付文書（案） 17

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ALK	anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
AUC	area under the plasma or serum concentration-time curve：血漿（清）中濃度-時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
C_{max1}	Maximum serum concentration following the first dose：初回投与後の C_{max}
C_{min}	minimum serum concentration：最低血清中濃度
C_{trough}	Trough serum concentration：血清中トラフ濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event(s)：有害事象共通用語規準
D	durvalumab：デュルバルマブ
D419MC00001	POSEIDON 試験
EGFR	epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
HR	hazard ratio：ハザード比
imAE	immune-mediated adverse event：免疫介在性の有害事象
IV	Intravenous(ly)：持続静脈内（投与）
NSCLC	non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌
OS	overall survival：全生存期間
PFS	progression free survival：無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic(s)：母集団薬物動態
Q2W	every 2 weeks：2 週間毎（の投与）
Q3W	every 3 weeks：3 週間毎（の投与）
Q4W	every 4 weeks：4 週間毎（の投与）
SCLC	Small cell lung cancer：小細胞肺癌
SoC	standard of care：標準化学療法
sPD-L1	Soluble programmed cell death ligand-1：可溶性 PD-L1
T	tremelimumab：トレメリムマブ

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）を以下のとおり設定した。

4. 効能又は効果
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 臨床成績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、「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。

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対する一次治療として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュルバルマブ）又はデュルバルマブ＋トレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ）と化学療法の併用療法を実施した場合の有効性について、化学療法に対する優越性を検証するための第 III 試験である D419MC00001 試験（POSEIDON 試験）において、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用により、標準化学療法単独と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS（HR：0.72、95% CI：0.600～0.860、p=0.00031）及び OS（HR：0.77、95% CI：0.650～0.916、p=0.00304）の延長が示された。

標準化学療法単独と比較してトレメリムマブ + デュルバルマブ + 標準化学療法（T + D + SoC）の生存ベネフィットは長期間持続した。生存割合は 24 カ月時点で T + D + SoC 群 32.9%、SoC 群 22.1%、36 カ月時点で T + D + SoC 群 25.3%、SoC 群 13.3%であった。

安全性については、全体として、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法に関連する有害事象は、トレメリムマブ + デュルバルマブの併用による既知の安全性及び忍容性プロファイル、及び白金製剤を含む化学療法で多くみられる有害事象と一致していた。最も多く報告された有害事象（CTCAE Grade 3 又は 4 の重症又は重篤な有害事象）は、化学療法に起因する血液関連事象及び胃腸関連事象であった。有害事象には、貧血、悪心、好中球減少症、食欲減退、疲労、下痢が含まれ、標準的な治療ガイドラインに則った処置により管理可能であった。トレメリムマブ及びデュルバルマブの作用機序に一致して、報告された imAE の発現割合は T + D + SoC 群で高かった。上記事象の多くは、内分泌障害、皮膚炎／発疹、下痢／大腸炎、肝臓に関連する事象、肺臓炎であった。imAE の大部分は、重症度の低い CTCAE Grade 1 又は 2 の軽症又は中等症の有害事象であり、ステロイドや内分泌療法による治療ガイドラインに則った処置により管理可能であった。

また、日本人集団において、OS イベント数及び患者数が限られており、日本人集団の結果の解釈には注意が必要であるが、日本人患者から得られた有効性及び安全性の成績は、概ね全体集団の成績と類似しており、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法は、日本人の転移性 NSCLC 患者においても一次治療として良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示唆された。

以上より、POSEIDON 試験において転移性 NSCLC 患者におけるトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法による良好なベネフィット・リスクプロファイルが明確に示されたことから、効能又は効果（案）を「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

効能又は効果に関連する注意（案）（1.8.1.1 項参照）の設定根拠は以下のとおりである。

5.1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、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ことから設定した。

5.2 適応患者の選択を行う上で、POSEIDON 試験に組み入れられた NSCLC 患者の遺伝子検査に関する情報は重要であると考えることから、「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することが重要である旨を注意喚起することとした。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

用法及び用量（案）及び用法及び用量に関連する注意（案）は以下のとおり設定した。

6.用法及び用量

デュルバルマブ（遺伝子組換え）及びがん化学療法との併用療法として、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）1 回 75mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。投与開始 16 週後に、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の 6 回目の投与との併用において、トレメリムマブ（遺伝子組換え）75mg の 5 回目の投与を 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 1 mg/kg（体重）とする。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤及びデュルバルマブ（遺伝子組換え）投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤並びにデュルバルマブ（遺伝子組換え）の休薬等を考慮すること。

副作用	程度※	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍以下まで増加した場合 ・AST 若しくは ALT が基準値上限の 8 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍以下まで増加した場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 8 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍超まで増加した場合 ・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
腸管穿孔	全 Grade	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade2～4 の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 1.5～3 倍まで増加した場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
筋炎	Grade2 又は 3 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 30 日以内に Grade1 以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade4 の場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	・Grade2 で 1 週間以上継続した場合 ・Grade3 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade4 の場合	本剤の投与を中止する。
心筋炎	Grade2 以上の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade2 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
膵炎	Grade3 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade4 の場合	本剤の投与を中止する。

脳炎	Grade3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade1 又は 2 の場合	本剤の投与を中断若しくは投与速度を 50%減速する。
	Grade3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用（甲状腺機能低下症、1 型糖尿病を除く）	Grade2 又は 3 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade4 の場合	本剤の投与を中止する。

※：Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.03 に準じる。

7.2 併用薬剤の添付文書も熟読して投与すること。併用するがん化学療法剤は、本剤の【臨床成績】の項の内容を熟知し、組織型等を考慮した上で投与すること。

7.3 投与開始 16 週後に 5 回目の投与が行えなかった場合には、16 週後以降に投与可能とする。また、がん化学療法の投与が 4 回未満の場合は、がん化学療法併用後においてもデュルバルマブとの併用で本剤を 5 回まで投与可能とする。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

デュルバルマブ及びトレメリムマブについての設定根拠を記載する。

デュルバルマブ 10 mg/kg 2 週間間隔（Q2W）の単独療法は、尿路上皮癌（本邦では未承認）及び III 期 NSCLC を適応として世界の多くの地域で承認されている。既承認の用法及び用量である 10 mg/kg Q2W は、臨床及び非臨床データに基づいた用量設定根拠と一貫しており、これら 2 疾患の集団における有効性及び安全性について適切な臨床的ベネフィット・リスクプロファイルを示す。

患者の利便性、処方の簡便性及び投薬過誤のリスク減少などの理由から、最適なデュルバルマブの用法及び用量として、より低頻度な 4 週間間隔（Q4W）投与及び固定用量 1500 mg を提案し、承認されてきた。PPK 解析によりデュルバルマブ 1500 mg Q4W の固定用量（標準体重［75 kg］における 20 mg/kg Q4W に相当）を 10 mg/kg Q2W と比較した結果、定常状態におけるデュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} の中央値は異なるものの、AUC は両者で同様であると推定されているため、デュルバルマブ 1500 mg Q4W の有効性及び安全性プロファイルは 10 mg/kg Q2W と同様であると考えられる。

また、デュルバルマブ 1500 mg Q4W の定常状態における曝露量（AUC、C_{max} 及び C_{trough}）は、CD-ON-MEDI4736-1108 試験及び主に日本人を対象とする D4190C00002 試験（いずれも既提出）において可溶性 PD-L1（sPD-L1）の完全な抑制を示した用量である 20 mg/kg Q4W（2.7.2.3.3.1 項）と同様であるため、1500 mg Q4W 投与においても sPD-L1 は完全に抑制されると考えられる。したがって、様々な癌種を対象とした複数の第 III 相試験（実施中の試験を含む）で検討すべきデュルバルマブの用法及び用量として、固定用量である 1500 mg Q4W が選択された。

その後の開発により、デュルバルマブは CASPIAN 試験の結果に基づき進展型小細胞肺癌（SCLC）の適応で「デュルバルマブ 1500 mg Q3W をエトポシドと白金系抗悪性腫瘍剤との併用下で 4 サイクル投与後、デュルバルマブ 1500 mg Q4W を単独で IV 投与」の用法及び用量で承認された。このデュルバルマブ 1500 mg Q3W は CASPIAN 試験の化学療法のスケジュールに合わせて選択されており、PK のモデル解析により Q3W と Q4W の用法間では臨床的に意義のある曝露量の差はないことが示された（2.7.2.3.2.2.3 項）。

上述した設定根拠に基づき、POSEIDON 試験のデュルバルマブの用法及び用量は、デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W を 4 サイクル投与後デュルバルマブ 1500 mg

Q4W を単独で投与とした。この用法及び用量は、用量設定試験（D4190C00006 試験）及び CASPIAN 試験の結果に合致している。

トレメリムマブの用量 1 mg/kg は用量設定試験（D4190C00006 試験）の結果に基づき選択された。D4190C00006 試験では、デュルバルマブ 20 mg/kg とトレメリムマブ 1 mg/kg の併用群は許容可能な忍容性及び安全性を示し、用量制限毒性を生じず、臨床活性の強いエビデンスを示した。デュルバルマブの単剤療法に比べ、トレメリムマブ 1 mg/kg との併用では薬理活性の増強が認められた。

臨床では固定用量による処方がより好まれることから、PPK 解析によりトレメリムマブ 75 mg Q4W の固定用量（標準体重［75 kg］における 1 mg/kg Q4W に相当）を 1 mg/kg Q4W と比較した。このトレメリムマブの PPK モデルは、D4190C00010 試験、D4190C00002 試験、D4190C00006 試験、D4884C00001 試験、DETERMINE 試験及び POSEIDON 試験のデータを用いて構築されたものである（既提出の試験又は本申請の臨床データパッケージに含まれない試験を含む）。本 PPK モデルでは、体重はトレメリムマブの曝露量に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。シミュレーションにより、体重換算用量と固定用量のいずれも定常状態の曝露量の中央値は同程度であり、固定用量の個体間変動は体重換算用量に比べてやや低かった。トレメリムマブの固定用量の適切性をさらに評価するために、トレメリムマブの曝露量を体重の四分位範囲ごとに層別して比較した。各四分位範囲でのトレメリムマブの曝露量（AUC、C_{max} 及び C_{min}）の差は小さく（20%未満）、分布も概ね重なっていたことから、トレメリムマブの固定用量レジメンは妥当と考えられた（2.7.2.3.1.3.6 項）。

トレメリムマブとデュルバルマブの併用により、増殖性 T 細胞が有意に増加した（D4190C00006 試験）（2.7.2.3.3.2 項）。増殖性 T 細胞はトレメリムマブの用量に比例して増加した。トレメリムマブ 1 mg/kg とデュルバルマブ 15 又は 20 mg/kg との併用は増殖性 T 細胞の有意な増加をもたらすために十分であった。

上記の根拠に基づき、POSEIDON 試験ではデュルバルマブ 1500 mg Q4W 及びトレメリムマブ 75 mg Q4W が選択されたが、併用する SoC の投与間隔（Q3W）と一致させるため、SoC との併用時はデュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W を投与することとした。デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W は、最適なベネフィットを得るための目標曝露量が得られるデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 及びトレメリムマブ 1 mg/kg Q4W 投与時と同等以上の曝露量を確保するために選択された。デュルバルマブ 1500 mg Q3W による曝露量の増加は一時的なものであること（デュルバルマブは、最長 12 週間のデュルバルマブ、トレメリムマブ及び SoC 併用療法後にデュルバルマブ 1500 mg Q4W 単独療法に変更され、病勢進行又は許容できない毒性発現まで投与される）を考慮すると、曝露量の増加による安全性のリスクの上昇はないと考えられた。細胞傷害性の化学療法はトレメリムマブが T 細胞に及ぼす作用を減弱させる可能性を考慮し、SoC 完了後の投与 16 週後にトレメリムマブを 1 回追加投与することとした。

POSEIDON 試験においてデュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W を SoC との併用下で 4 サイクル IV 投与後、投与 16 週後にトレメリムマブ 75 mg を 1 回追加投与するとともに、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまでデュルバルマブ 1500 mg Q4W を単独で IV 投与した結果、転移性 NSCLC 患者における適切な用法及び用量であることが示された。その根拠を以下に示す。

- この用法及び用量において、臨床的に意義のある有効性プロファイル及び管理可能な安全性プロファイルが認められた。

- トレメリムマブの C_{max1} 及び投与 12 週時の C_{trough} の幾何平均値は、参考資料の併合データに基づく 1 mg/kg Q4W 投与時と比較してそれぞれ 12%及び 86%高かった。したがって、トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W 投与時に認められた薬力学的反応に関連する目標曝露量は 75 mg Q3W 投与時にも達成されることが確認された。

- T+D+SoC 群（デュルバルマブ 1500 mg Q3W）におけるデュルバルマブの C_{max1} 及び投与 12 週時の C_{trough} の幾何平均値は、20 mg/kg Q4W で投与した他試験の併合データと比較してそれぞれ 11%及び 117%高かった。したがって、デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W 投与時に認められた臨床的ベネフィットに関連する目標曝露量は 1500 mg Q3W 投与時にも達成されることが確認された。

- 本用法及び用量における曝露量と有効性又は安全性の間に臨床的に意味のある相関は認められず、NSCLC 患者における用量調整は不要であることが示された。

- PPK モデルによる共変量解析の結果、体重（30 kg 超）又はその他の内因性及び外因性要因による用量調整は不要であることが示された。

- 体重と有効性又は安全性の間に明らかな相関は認められず、CASPIAN 試験で用いた固定用量は適切であることが示された。

以上より、認められた臨床的に意味のある有効性プロファイル及び管理可能な安全性プロファイル、並びに PK 及び曝露－反応データから、EGFR 活性化変異及び ALK 融合遺伝子のない転移性 NSCLC 患者（体重 30 kg 超）における一次治療としてのデュルバルマブ及びトレメリムマブの用法及び用量として「デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W を白金製剤を含む SoC との併用下で 4 サイクル IV 投与後、投与 16 週後にトレメリムマブ 75 mg を 1 回追加投与するとともに、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまでデュルバルマブ 1500 mg Q4W を単独で IV 投与」の適切性が支持された。

また、POSEIDON 試験では体重が 30 kg 超の患者のみを組み入れたため、体重が 30 kg 以下の患者における固定用量の安全性プロファイルは不明である。したがって、体重が 30 kg 以下の患者では、体重が 30 kg を超えるまで体重に基づく用量、すなわち「デュルバルマブ 20 mg/kg Q3W 及びトレメリムマブ 1 mg/kg を SoC との併用下で 4 サイクル IV 投与後、投与 16 週後にトレメリムマブ 1 mg/kg を 1 回追加投与するとともに、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまでデュルバルマブ 20 mg/kg Q4W を単独で IV 投与」を用いることを推奨する。

なお、用法及び用量（案）は、承認審査の過程において、以下の記載となった。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 75 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、7 週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75 mg を 1 回 60 分間以上かけて点滴静注する。

1.8.2.3 用法及び用量に関する注意（案）の設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）（1.8.2.1 項参照）の設定根拠は以下のとおりである。

7.1 副作用発現時に、症状や重症度に応じて適切に本剤処置を実施する必要がある事から、NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインを参考に設定された CCDS の基準に従い、適切な休薬及び中止基準を設定した。

7.2 転移性非小細胞肺癌に対して、第 III 相 POSEIDON 試験において本剤と併用投与をした薬剤（トレメリムマブ及び標準化学療法）以外の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床試験成績は得られていないこと、また組織型によって併用する化学療法剤が異なることから、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書と、本剤の「臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与する旨を注意喚起する。

7.3 期待される効果を得るために、臨床試験の設定に従い、化学療法の投与の中止があった場合にも、トレメリムマブ及びデュルバルマブの併用療法の最大 5 回投与を確保することが重要であると考え設定した。

なお、本申請に関連する用法及び用量に関連する注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

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、下表を参考に、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	Grade 2 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
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 倍まで増加した場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・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 倍超まで増加した場合 ・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害（ベースラインの AST 若しくは ALT が基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者）	・AST 若しくは ALT がベースラインの 2.5～5 倍、かつ基準値上限の 20 倍以下に増加した場合	ベースラインの 2.5 倍未満に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST 若しくは ALT がベースラインの 5 倍超、又は基準値上限の 20 倍超に増加した場合 ・AST 若しくは ALT がベースラインの 2.5 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超～2 倍未満に増加し本剤以外に原因がない場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
消化管穿孔	全 Grade	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade2～4 の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。

腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 1.5～3 倍まで増加した場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
筋炎	Grade2 又は 3 の場合	・Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30 日以内に Grade1 以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade4 の場合	本剤の投与を中止する。
心筋炎	Grade2～4 の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade2～4 の場合	本剤の投与を中止する。
脳炎	Grade2～4 の場合	本剤の投与を中止する。
神経障害	Grade2 の場合	・Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30 日以内に Grade1 以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	・Grade2 で 1 週間以上継続した場合 ・Grade3 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade4 の場合 ・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）又は中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）の場合	本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade1 又は 2 の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を 50%減速する。
	Grade3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用（甲状腺機能低下症、1 型糖尿病を除く）	Grade2 又は 3 の場合	Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade4 の場合	本剤の投与を中止する。

※：Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.03 に準じる。

〈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。［17.1.1 参照］

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本申請における変更箇所は下線にて示した。

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（放射線肺臓炎を含む）があらわれ、死亡に至った症例も報告されているの

で、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 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］

（設定根拠）

1.1 本剤の適切な使用のため、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師により使用されるべきである。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性を十分説明し、同意を得る必要があることから設定した。

1.2 本剤の臨床試験において、本剤とデュルバルマブの併用投与後に間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）を発症し、死亡に至った症例が報告されていることから、本剤投与後の患者観察、異常が認められた際の検査実施、並びに本剤処置等の対応について、特に注意喚起すべきであるため設定した。

承認審査の過程で間質性肺疾患に関する注意喚起を 1.2 項に追記した。

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

（設定根拠）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を起こす可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として設定した。

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、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、9.1.2、11.1.1 参照］

8.3 消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛・悪心・嘔吐等の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。［11.1.2 参照］

8.4 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）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.3-11.1.5 参照］

8.5 肝機能障害・肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6 参照］

8.6 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.7 参照］

8.7 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.8 参照］

8.8 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。［11.1.9 参照］

（設定根拠）

8.1 本剤投与後に異常が認められた場合には、過度の免疫反応に起因するものの可能性を考慮した上で、適切に鑑別診断を行っていただくことが必要であり、また過度の免疫反応が原因と疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等による対処を行うことが重要であることから、本項を設定した。

8.2 本剤投与後に発現するおそれのある間質性肺疾患を早期に検出し、重症化を防止するため、初期症状の確認や胸部画像検査を実施いただくことが重要であることから、本項を設定した。

8.3 本剤投与後に発現するおそれのある消化管穿孔を早期に検出し、重症化を防止するため、腹痛・悪心・嘔吐等の初期症状に十分注意いただくことが重要であることから、本項を設定した。

8.4 本剤投与後に発現するおそれのある内分泌関連事象を早期に検出し、重症化を防止するため、患者自覚症状の注意深い観察と定期的な検査を実施いただくことが重要であることから、本項を設定した。

8.5 本剤投与後に発現するおそれのある肝機能障害、肝炎関連事象を早期に検出し、重症化を防止するため、定期的な検査を実施いただくことが重要であることから、本項を設定した。

8.6 本剤投与後に発現するおそれのある腎障害関連事象を早期に検出し、重症化を防止するため、定期的な検査を実施いただくことが重要であることから、本項を設定した。

8.7 本剤投与後に発現するおそれのある筋炎を早期に検出し、重症化を防止するため、筋関連の症状や臨床検査値の異常に十分注意いただくことが重要であることから、本項を設定した。

8.8 本剤投与後に発現するおそれのある心筋炎を早期に検出し、重症化を防止するため、患者自覚症状や臨床検査値の異常に十分注意いただくことが重要であることから、本項を設定した。

承認審査の過程で「1 型糖尿病」、「重症筋無力症」及び「Infusion reaction」の記載は削除した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が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。他の CTLA-4 阻害剤の生殖発生毒性試験（妊娠カニクイザル）において、器官形成期から分娩までの投与により、流産、死産、早産、出生児の早期死亡及び低体重等の発現頻度の増加が報告されている。ヒト IgG2 は胎盤を通過することが報告されており、本剤は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。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG2 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。

（設定根拠）

9.1.1 本剤は免疫系に影響を及ぼすため、自己免疫疾患の合併又は既往歴を有する患者では、自己免疫疾患の増悪あるいは免疫関連の副作用が発現又は増悪する可能性があることから設定した。
9.1.2 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の合併又は既往のある患者では、本剤とデュルバルマブの併用投与後に重篤な間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が発現又は増悪する可能性があり、本剤の投与に際して十分に注意する必要があることから設定した。
9.4 妊娠する可能性のある婦人に対しては、胎児への本剤の影響を避けるため、本剤の投与中及び本剤投与後の避妊について注意する必要があることから設定した。
9.5 類薬の生殖発生毒性試験（妊娠カニクイザル）において、器官形成期から分娩までの投与により、流産、死産、早産、出生児の早期死亡及び低体重等の発現頻度の増加が報告されているため、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べきであることから設定した。
9.6 本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、一般的にヒト IgG2 は乳汁へ移行することが知られていることから設定した。
9.7 本剤の臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性及び有効性は確立していないことから設定した。
9.8 臨床試験の結果、高齢者における用量調節の必要性は認められなかったものの、高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられることから設定した。

承認審査の過程で間質性肺疾患に関する注意喚起を 9.1.2 項に、類薬の生殖発生毒性試験からの報告を 9.5 項に追記のうえ修正した。9.6 項の「及び乳児への影響」は削除した。

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（3.2%）［1.2、8.2、9.1.2 参照］
11.1.2 大腸炎（3.3%）、重度の下痢（2.1%）、消化管穿孔（0.1%）
持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。重度の下痢があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。［8.3 参照］
11.1.3 甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（10.7%）、甲状腺機能亢進症（8.4%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］
11.1.4 副腎機能障害
副腎機能不全（1.7%）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］
11.1.5 下垂体機能障害
下垂体機能低下症（1.0%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.6 肝機能障害、肝炎
AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（10.7%）、肝炎（4.7%）があらわれることがある。［8.5 参照］
11.1.7 腎障害
尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（頻度不明）、腎炎（0.7%）等の腎障害があらわれることがある。［8.6 参照］
11.1.8 筋炎（0.8%）［8.7 参照］
11.1.9 心筋炎（0.4%）［8.8 参照］
11.1.10 膵炎（1.5%）
11.1.11 脳炎（0.1%）
11.1.12 Infusion reaction（2.6%）
本剤の投与を中止する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確認すること。
11.1.13 重度の皮膚障害
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%）等があらわれることがある。重度の皮膚障害があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。また、類天疱瘡（0.1%）があらわれることがあるので、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。
11.1.14 神経障害
末梢性ニューロパチー（0.6%）、多発ニューロパチー（0.3%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹（21.6%）、そう痒症		皮膚炎	
呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽、肺炎	発声障害、上気道感染、インフルエンザ	
口腔内			口腔カンジダ	歯周病（歯肉炎）、口腔感染
内分泌		TSH 上昇、TSH 低下		
腎・泌尿器			排尿困難	
消化器	下痢	腹痛、アミラーゼ増加、リパーゼ増加		
その他		発熱、筋肉痛、末梢性浮腫	寝汗	

（設定根拠）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項には、本剤投与後に発現する可能性のある事象を、CCDS に基づき設定した。

承認審査の過程で「消化管穿孔」、「重度の皮膚障害」及び「神経障害」を「重大な副作用」に追記し、注意喚起することとした。なお、「1 型糖尿病」、「重症筋無力症」及び「免疫性血小板減少性紫斑病」の記載は削除した。

各事象の発現頻度は、国際共同第 III 相試験（POSEIDON 試験）及び国際共同第 III 相試験（HIMALAYA 試験）の結果について本剤又はデュルバルマブとの因果関係が否定できない事象から集計した。

それぞれの試験において報告がなく、他の臨床試験等で報告された事象については、「頻度不明」とした。

14.適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 本剤のバイアルは 1 回使い切りであり、保存剤を含まない。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。
14.1.2 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。本剤は、無色～微黄色の澄明～僅かに乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
14.1.3 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。
14.1.4 必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 0.1～10mg/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。希釈液を凍結又は振盪させないこと。
14.1.5 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2～8℃では 28 日以内、室温保存では 48 時間以内に投与を開始すること。
14.1.6 バイアル中の残液は廃棄すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い 0.2 又は 0.22μm インラインフィルターを使用して点滴静注すること。
14.2.2 同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しないこと。

（設定根拠）

本剤は抗体製剤であることから、調製時及び投与時における取扱い上の注意を類薬の使用上の注意を参考に、CCDS に基づき設定した。

本剤は抗体製剤であることから、激しい振盪や攪拌による微粒子形成の可能性に関する注意、調製前後の製剤及び希釈液の保管環境に関する注意及び調製前の確認に関する注意を、類薬の使用上の注意を参考に、CCDS に基づき設定した。

なお、承認審査の過程において「14.1.6 バイアルから薬剤を抜き取った後は、元のバイアルに戻さないこと。」の記載は削除となった。

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。

（設定根拠）

抗体の安全性への潜在的影響や臨床的に意味のある薬物動態への影響は確認されていないが、本剤の国内外の臨床試験において本剤に対する抗体産生が報告されたことから設定した。

1.8.4　　添付文書（案）

JDO-1.0

2022年11月作成

最新の添付文書を参照すること

－抗悪性腫瘍剤－
ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体
トレメリムマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：4年

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

イジュド®点滴静注25mg
イジュド®点滴静注300mg
IMJUDO® Injection 25mg・300mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	点滴静注25mg	点滴静注300mg
承認番号		
販売開始	yyyy-mm	

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（放射線肺臓炎を含む）があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部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	イジュド点滴静注25mg	イジュド点滴静注300mg
有効成分	1バイアル（1.25mL）中トレメリムマブ（遺伝子組換え）25mg	1バイアル（15mL）中トレメリムマブ（遺伝子組換え）300mg
添加剤	1バイアル（1.25mL）中L-ヒスチジン 1mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 4mg、トレハロース水和物 105mg、エデト酸ナトリウム水和物 0.1mg、ポリソルベート80 0.3mg	1バイアル（15mL）中L-ヒスチジン 10mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 49mg、トレハロース水和物 1260mg、エデト酸ナトリウム水和物 1.5mg、ポリソルベート80 3mg

本剤は、遺伝子組換え技術によりマウスミエローマ（NS0）細胞を用いて製造される。セルバンク構築時にウシ血清由来成分（アルブミン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	イジュド点滴静注25mg	イジュド点滴静注300mg
性状	無色～微黄色の澄明～僅かに乳白光を呈する液	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

〈イジュド点滴静注25mg〉
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○切除不能な肝細胞癌
〈イジュド点滴静注300mg〉
○切除不能な肝細胞癌

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 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 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。[17.1.1参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.3 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。

5.4 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。[17.1.2参照]

6. 用法及び用量

	効能又は効果	用法及び用量
イジュド点滴静注25mg	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1回75mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。
	切除不能な肝細胞癌	デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。
イジュド点滴静注300mg	切除不能な肝細胞癌	デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、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	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。

副作用	程度※	処置
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倍まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・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倍超まで増加した場合 ・AST若しくはALTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害 (ベースラインのAST若しくはALTが基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者)	AST若しくはALTがベースラインの2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST若しくはALTがベースラインの5倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 ・AST若しくはALTがベースラインの2.5倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超～2倍未満に増加し本剤以外に原因がない場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
消化管穿孔	全Grade	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade2～4の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～3倍まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
筋炎	Grade2又は3の場合	・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30日以内にGrade1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade4の場合	本剤の投与を中止する。
心筋炎	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
脳炎	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
神経障害	Grade2の場合	・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30日以内にGrade1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	・Grade2で1週間以上継続した場合 ・Grade3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade4の場合 ・皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)又は中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)の場合	本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade1又は2の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を50%減速する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用 (甲状腺機能低下症、1型糖尿病を除く)	Grade2又は3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade4の場合	本剤の投与を中止する。

※：GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.03に準じる。

〈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。[17.1.1参照]

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、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛・悪心・嘔吐等の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。[11.1.2参照]

8.4 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)を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.3-11.1.5参照]

8.5 肝機能障害・肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.7 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.8参照]

8.8 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。[11.1.9参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が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。他のCTLA-4阻害剤の生殖発生毒性試験(妊娠カニクイザル)において、器官形成期から分娩までの投与により、流産、死産、早産、出生児の早期死亡及び低体重等の発現頻度の増加が報告されている。ヒトIgG2は胎盤を通過することが報告されており、本剤は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。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgG2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(3.2%)[1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 大腸炎(3.3%)、**重度の下痢**(2.1%)、**消化管穿孔**(0.1%)

持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。重度の下痢があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。[8.3参照]

11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(10.7%)、甲状腺機能亢進症(8.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.4 副腎機能障害

副腎機能不全(1.7%)等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.5 下垂体機能障害

下垂体機能低下症(1.0%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.6 肝機能障害、肝炎

AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(10.7%)、肝炎(4.7%)があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.7 腎障害

尿細管間質性腎炎(頻度不明)、糸球体腎炎(頻度不明)、腎炎(0.7%)等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.8 筋炎(0.8%)[8.7参照]

11.1.9 心筋炎(0.4%)[8.8参照]

11.1.10 膵炎(1.5%)

11.1.11 脳炎(0.1%)

11.1.12 Infusion reaction(2.6%)

本剤の投与を中止する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確認すること。

11.1.13 重度の皮膚障害

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%)等があらわれることがある。重度の皮膚障害があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。また、類天疱瘡(0.1%)があらわれることがあるので、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。

11.1.14 神経障害

末梢性ニューロパチー(0.6%)、多発ニューロパチー(0.3%)、ギラン・バレー症候群(頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹(21.6%)、そう痒症		皮膚炎	
呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽、肺炎	発声障害、上気道感染、インフルエンザ	
口腔内			口腔カンジダ	歯周病(歯肉炎)、口腔感染
内分泌		TSH上昇、TSH低下		
腎・泌尿器			排尿困難	
消化器	下痢	腹痛、アミラーゼ増加、リパーゼ増加		
その他		発熱、筋肉痛、末梢性浮腫	寝汗	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 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。本剤は、無色～微黄色の澄明～僅かに乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.3 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

14.1.4 必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を0.1～10mg/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。希釈液を凍結又は振盪させないこと。

14.1.5 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2～8℃では28日以内、室温保存では48時間以内に投与を開始すること。

14.1.6 バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22μmインラインフィルターを使用して点滴静注すること。

14.2.2 同一の点滴ラインを使用して他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

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。

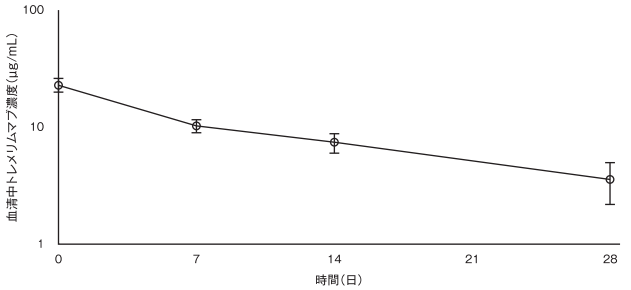
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

第I相試験(D4880C00010試験)で日本人の進行性固形癌患者に本剤75mgとデュルバルマブ1500mgを点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであ

る[1]。



n=6、算術平均値±標準偏差

C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}28}$（day·μg/mL）	T_{max}（day）
22.9（14.2%）	239（15.9%）	0.044（0.042，0.047）

n=6、幾何平均値（変動係数%）を示す。T_{max}は中央値（最小値、最大値）を示す。

国際共同第III相試験（HIMALAYA試験）で切除不能な肝細胞癌患者に本剤300mg及びデュルバルマブ1500mgを1日目に、さらに4週後からデュルバルマブ1500mgを4週間間隔で反復点滴静注したときの本剤の血清中濃度を示す（日本人を含む）[2]。

評価時点	血清中濃度（μg/mL）幾何平均値（例数、変動係数%）
投与終了時	78.0（n=379，117.2%）
投与4週後	10.7（n=221，84.7%）
投与12週後	1.3（n=113，156.5%）

16.1.2 反復投与

国際共同第III相試験（POSEIDON試験）で切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に、本剤75mgを3週間間隔で反復点滴静注（併用療法としてデュルバルマブ及び白金製剤を含む化学療法を投与）したときの本剤の血清中濃度を示す（日本人を含む）[3]。

評価時点	血清中濃度（μg/mL）幾何平均値（例数、変動係数%）
初回投与後	23.17（n=294，65.62%）
3週目（投与前）	4.16（n=285，80.83%）
12週目（投与前）	7.82（n=183，75.68%）

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相試験（POSEIDON試験）

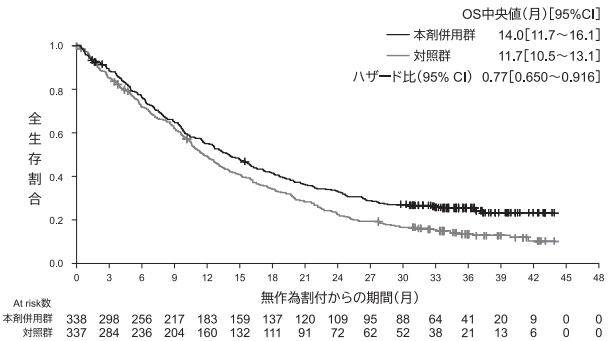
化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注1)]（WHO/ECOG Performance Status 0又は1）675例（本剤[注2)]＋デュルバルマブ[注2)]＋白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法[注3)]［本剤併用群338例］、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法[注3)]単独［対照群337例］）（日本人49例［本剤併用群21例、対照群28例］を含む）を対象に、本剤、デュルバルマブ及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した[3]。

全生存期間（中央値［95%信頼区間］）（536件のイベント）の結果は、本剤併用群で14.0［11.7～16.1］カ月、対照群で11.7［10.5～13.1］カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［95%信頼区間］：0.77［0.650～0.916］、p=0.00304［層別log-rank検定、有意水準（両側）0.00797］、2021年3月12日データカットオフ）。

注1）体重30kg超であり、*EGFR*遺伝子変異陰性かつ*ALK*融合遺伝子陰性の患者が対象とされた。ただし、扁平上皮癌患者又は*KRAS*遺伝子変異陽性の患者は*EGFR*遺伝子変異及び*ALK*融合遺伝子変異の検査を実施しないことが許容された。

注2）本剤75mg及びデュルバルマブ1,500mgを第0、3、6、9週目に各1回投与し、その後第12週目からデュルバルマブ1,500mgを4週間間隔で投与した。また、第16週目に本剤75mgを1回投与した。

注3）3週間を1サイクルとして、①パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（第1、8、15日目に100mg/m²を投与）＋カルボプラチン（第1日目にAUC 5又は6を投与）、②ゲムシタビン（第1、8日目に1,000mg/m²又は1,250mg/m²を投与）＋シスプラチン（第1日目に75mg/m²を投与）若しくはカルボプラチン（第1日目にAUC 5又は6を投与）（扁平上皮癌のみ）、又は③ペメトレキセド（第1日目に500mg/m²を投与）＋シスプラチン（第1日目に75mg/m²を投与）若しくはカルボプラチン（第1日目にAUC 5又は6を投与）（非扁平上皮癌のみ）のいずれかを4サイクル投与した。対照群では、必要と判断された場合さらに2サイクルまで追加可とした。③ペメトレキセド＋白金系抗悪性腫瘍剤投与後に病勢が進行していない患者は、ペメトレキセド（500mg/m²）維持療法（本剤併用群では4週間間隔投与、対照群では3週間又は4週間間隔投与）に移行した。



本剤併用群で治験薬が投与された330例（日本人20例を含む）中321例（97.3%）に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、貧血164例（49.7%）、悪心137例（41.5%）、好中球減少症99例（30.0%）、食欲減退93例（28.2%）、疲労81例（24.5%）及び下痢71例（21.5%）であった。

〈切除不能な肝細胞癌〉

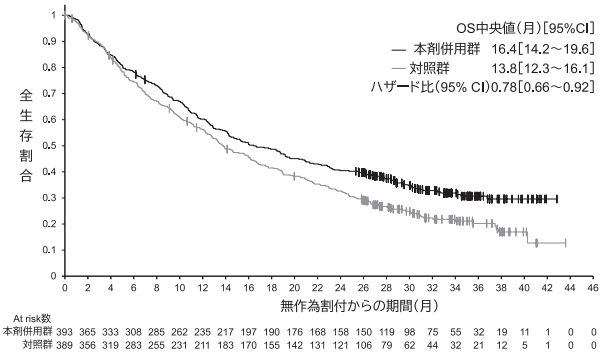
17.1.2 国際共同第III相試験（HIMALAYA試験）

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者[注4)]（ECOG Performance Status 0又は1）782例（本剤＋デュルバルマブ[注5)]［本剤併用群393例］、ソラフェニブ群［対照群389例］）（日本人63例［本剤併用群34例、対照群29例］を含む）を対象に、本剤とデュルバルマブを併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した[4]。

主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）（556件のイベント）は、本剤併用群で16.4［14.2～19.6］カ月、対照群で13.8［12.3～16.1］カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［95%信頼区間］：0.78［0.66～0.92］、p=0.0035［層別log-rank検定、有意水準（両側）0.0398］、2021年8月27日データカットオフ）。

注4）局所療法の適応とならない、Child-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

注5）本剤300mg及びデュルバルマブ1,500mgを1回、その後4週間の間隔を空けてデュルバルマブ1,500mgを4週間間隔で投与した。



本剤併用群で治験薬が投与された388例（日本人34例を含む）中378例（97.4%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、下痢103例（26.5%）、そう痒症89例（22.9%）、発疹87例（22.4%）、食欲減退66例（17.0%）、疲労66例（17.0%）、発熱51例（13.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加48例（12.4%）、甲状腺機能低下症47例（12.1%）、悪心47例（12.1%）、腹痛46例（11.9%）、不眠症40例（10.3%）、無力症39例（10.1%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トレメリムマブは、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（CTLA-4）に対する抗体であり、CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1（CD80）及びB7.2（CD86）分子との結合を阻害することにより、活性化T細胞における抑制的調節を遮断し、がん抗原

特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により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

有効成分に関する理化学的知見のセクションのタイトル

一般的名称

トレメリムマブ(遺伝子組換え)(Tremelimumab(Genetical Recombination))(JAN)

本質

トレメリムマブは、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4(CTLA-4)に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。トレメリムマブは、マウスミエローマ(NS0)細胞により産生される。トレメリムマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ2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149,000)である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈イジュド点滴静注25mg〉

1.25mL[1バイアル]

〈イジュド点滴静注300mg〉

15mL[1バイアル]

23. 主要文献

1)社内資料：国内第I相試験(2022年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2.x)

2)社内資料：国際共同第III相HIMALAYA試験(2022年X月X日承認、CTD 2.7.6.2.x)

3)社内資料：国際共同第III相POSEIDON試験(2022年X月X日承認、CTD 2.7.6.2.x)

4)Abou-Alfa GK, et al. NEJM Evid. 2022;1(8):1-12.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2022

AstraZeneca

PI630_01

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
トレメリムマブ
版番号：[redacted]

1.9　一般的名称に係る文書
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9.1 JAN

一般的名称（JAN）は、平成 28 年 7 月 5 日付薬生審発 0705 第 3 号により通知された。

（日本名）：トレメリムマブ（遺伝子組換え）

（英名）：Tremelimumab (Genetical Recombination)

1.9.2 INN

国際一般名（INN）は、tremelimumab として Recommended INN：List 59（WHO Drug Information, Vol. 22, No. 1, 2008）に収載された。

1.9.3 化学名

（日本名）：

トレメリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。トレメリムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。トレメリムマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ 2 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 149,000）である。

（英名）：

Tremelimumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4). Tremelimumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Tremelimumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
トレメリムマブ
版番号：[redacted]

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>トレメリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。トレメリムマブは，マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。トレメリムマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 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 149,000）である。</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>アミノ酸配列は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 75mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後，7 週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mg を 1 回 60 分間以上かけて点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>イジュド点滴静注 25mg は 1 バイアル（1.25mL）中、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として 25mg を含有する</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>概略の致死量
(mg/kg)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">カニクイザル</td><td>雌雄</td><td>静脈内 [a]</td><td>10</td><td>10 超</td></tr>
<tr><td>雌雄</td><td>静脈内 [b]</td><td>0, 10, 30, 100</td><td>100 超</td></tr>
</table>
a: GLP 非適用、b: GLP 適用

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
(投与頻度)</th><th>性別</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="2">カニクイザル</td><td>1 カ月間
(週 1 回) [a]</td><td>雌雄</td><td>静脈内</td><td>0, 5, 15, 50</td><td>5</td><td>下痢又は軟便，肝臓門脈周囲の単核細胞浸潤，脾臓及び腸間膜リンパ節のリンパ組織過形成</td></tr>
<tr><td>6 カ月間
(週 1 回) [a]</td><td>雌雄</td><td>静脈内</td><td>0, 5, 15, 50</td><td>5 未満</td><td>下痢，皮膚病変，単核細胞浸潤及び炎症（多臓器），末梢リンパ節のリンパ組織過形成，甲状腺の萎縮</td></tr>
</table>
a: GLP 適用</td></tr>
</table>

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>副作用</td><td>国際共同第 III 相試験（POSEIDON 試験）で本剤+デュルバルマブ+白金製剤併用標準化学療法が投与された 330 例（うち日本人患者 20 例）中 261 例（79.1%）*
*本剤又はデュルバルマブのどちらかに因果関係がある事象
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>発疹</td><td>51 例（15.5%）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>37 例（11.2%）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>36 例（10.9%）</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>34 例（10.3%）</td></tr>
<tr><td>甲状腺機能低下症</td><td>34 例（10.3%）</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>34 例（10.3%）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙

L 鎖

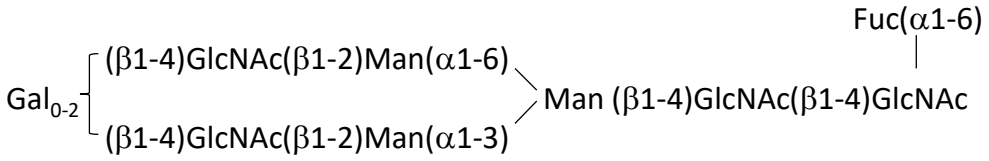
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIN SYLDWYQQKP GKAPKLLIYA
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YYSTPFTFGP
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV
IWYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDP
RGATLYYYYY GMDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN
FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
NSTFRVVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
MLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング
L 鎖 C214 – H 鎖 C227，H 鎖 C139 – H 鎖 C228，H 鎖 C231 – H 鎖 C231，H 鎖 C234 – H 鎖 C234：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	トレメリムマブ（遺伝子組換え）
販売名：	イジュド点滴静注 25 mg イジュド点滴静注 300 mg
申請者：	アストラゼネカ株式会社
効能・効果：	＜イジュド点滴静注 25 mg＞ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 切除不能な肝細胞癌 ＜イジュド点滴静注 300 mg＞ 切除不能な肝細胞癌
用法・用量：	＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 75 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、7 週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75 mg を 1 回 60 分間以上かけて点滴静注する。 ＜切除不能な肝細胞癌＞ デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mg を 60 分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の投与量は 4mg/kg（体重）とする。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、■動物由来細胞・組織、■動物由来成分（血液、その他） 原材料名；マウスミエローマ（NS0）細胞、ウシ血清アルブミン（BSA）、カゼイン由来ペプトン（ウシ乳由来）
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、□製剤添加物、■その他（BSA：MCB の[redacted]培地の成分、カゼイン由来ペプトン：[redacted]培地成分の製造に使用）

原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 1 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）]	マウスミエローマ（NS0）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、 □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	トレメリムマブ（遺伝子組換え）の製造に使用する MCB 及び WCB は NS0 宿主細胞株より樹立し、動物由来成分不含培地に順化させたものである。 ICH Q5A ガイドラインに準じ、MCB 及び WCB の外来性感染性物質に関する試験を実施し、汚染されていないことを確認した。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当しない
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙 2 参照

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）	ウシ血清アルブミン（BSA）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、 □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、■その他（MCB の[redacted]培地の成分）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）の要件及び「ウシ等由来原材料を使用した医薬品，医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」（平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号/薬食安発第 0801001 号）に示される安全性確保の目安を満たしていることを確認した。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当しない
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙 2 参照

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）	カゼイン由来ペプトン
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、 □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、■その他（[redacted]培地成分の製造に使用）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	カゼイン由来ペプトンはヒトの食用に適したニュージーランドのウシの乳に由来し、生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に基づく低リスク原料に該当するものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当しない
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙2参照

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1：原薬の製造工程の概要

原薬の製造工程の概要を以下に示す。ウイルスの不活化及び除去処理には下線を付す。

細胞融解、接種拡大培養
↓
種培養
↓
本培養
↓
ハーベスト
↓
[redacted]
↓
[redacted]クロマトグラフィー
[操作条件]
・カラム高：[redacted] cm
・タンパク質負荷量：[redacted] g/L
・線速度：[redacted] cm/hr
↓
[redacted]ウイルス不活化（[redacted]処理によるウイルスの不活化）
[操作条件]
・[redacted]処理の[redacted]：[redacted]～[redacted]
・[redacted]処理時間：[redacted]～[redacted]分間
・[redacted]処理温度：[redacted]～[redacted]℃
↓
[redacted]クロマトグラフィー
[操作条件]
・カラム高：[redacted] cm
・タンパク質負荷量：[redacted] g/L
・線速度：[redacted] cm/hr
・導電率：[redacted] mS/cm
↓
[redacted]及び[redacted]
↓
ウイルス除去ろ過（ウイルス除去膜によるろ過）
[操作条件]
・差圧：[redacted] bar
・総負荷量：[redacted] L/m^{2}以下
・フィルター孔径：[redacted] μm
・[redacted]℃での保持時間：[redacted]時間以内
[工程内管理試験]
・金コロイド除去試験：[redacted]
↓

[redacted]クロマトグラフィー

[操作条件]
- カラム高：[redacted] cm
- タンパク質負荷量：[redacted] g/L 以下
- 線速度：[redacted] cm/hr
- [redacted]℃での保持時間（[redacted]）：[redacted] 時間以内

↓

薬液調製

↓

凍結、保存及び融解（原薬を凍結保存する場合）

↓

充塡

↓

試験及び保管

別紙 2：ウイルスクリアランス試験

[redacted]クロマトグラフィー、[redacted] ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過及び[redacted]クロマトグラフィーにおけるウイルス不活化及び除去結果の要約を表 1 に示す。

表 1　[redacted]クロマトグラフィー、[redacted] ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過及び[redacted]クロマトグラフィーにおけるウイルス不活化及び除去結果の要約

Purification Step	XMuLV	PRV	Reo-3	MVM
[redacted] Chromatography	[redacted]			
[redacted] Treatment [a]				
[redacted] Chromatography				
Virus Filtration				
[redacted] Chromatography				
Cumulative LRV	≥ 15.66	≥ 12.78	≥ 11.55	≥ 16.49

LRV = $\log_{10}$ reduction value; [redacted] = [redacted]

a　Reported based on the worst case combination of [redacted].

b　ウイルス除去ろ過工程について、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] が、[redacted]は、それぞれ[redacted]、[redacted] 及び[redacted] となる。

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
第3部（モジュール3） 品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	AstraZeneca	名称	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2	AstraZeneca	構造	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.3	AstraZeneca	一般特性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	AstraZeneca	製造業者	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.2	AstraZeneca	製造方法及びプロセス・コントロール	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.3	AstraZeneca	原材料の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.6	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1	AstraZeneca	構造その他の特性の解明	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3.2	AstraZeneca	不純物	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.4	AstraZeneca	ロット分析	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.5	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5	AstraZeneca	標準品又は標準物質	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	AstraZeneca	安定性データ	20[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
3.2.P　製剤							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1	AstraZeneca	製剤及び処方	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2　製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	AstraZeneca	製剤成分	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2	AstraZeneca	製剤	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.3	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.4	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.5	AstraZeneca	微生物学的観点からみた特徴	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.6	AstraZeneca	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1	AstraZeneca	製造者	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.2	AstraZeneca	製造処方	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.3	AstraZeneca	製造工程及びプロセス・コントロール	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4	AstraZeneca	ロット分析	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.5	AstraZeneca	不純物の特性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.6	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6	AstraZeneca	標準品及び標準物質	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ	20[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.A その他							
3.2.A.1　製造施設及び設備							
3.2.A.1	AstraZeneca	製造施設及び設備 Vetter	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.1	AstraZeneca	製造施設及び設備 Boehringer Ingelheim	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価（品名、剤型、製造業者）							
3.2.A.2	AstraZeneca	外来性感染性物質の安全性評価- 非ウイルス性感染性物質	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.2	AstraZeneca	外来性感染性物質の安全性評価- 内在性及び外来性ウイルス	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A その他							
該当なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
モジュール2.3で引用した文献を添付した。							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	[redacted]	Selectivity Of CP-675,206 Relative To CTLA4 Binding	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.2	[redacted]	Binding Of CP-675,206 To Activated T Cells Or Lymphocytes	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.3	[redacted]	Comparison Of CP-675,206 Binding Affinities To Recombinant Human And Recombinant Cynomolgus Monkey CTLA4-Ig Using Biacore Technology	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.4	[redacted]	Inhibition Of CTLA4 Binding To B7 By CP-675,206	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.5	[redacted]	Enhancement Of IL-2 And IFN-γ Production By CP-675,206 In Human T Cell Blasts Stimulated With Raji Cells	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.6	[redacted]	B7 Dependence Of The SEA Superantigen Assay	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.7	[redacted]	Enhancement Of IL-2 Production By CP-675,206 In Superantigen-Stimulated Human PBMC Or Blood Cultures	19[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.8	[redacted]	Enhancement Of IL-2 Production By CP-675,206 In Superantigen-Stimulated Human PBMC Or Blood Cultures From Cancer Patients	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.9	[redacted]	Enhancement Of IL-2 Production By CP-675,206 In Superantigen-Stimulated Cynomolgus Monkey Blood	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
4.2.1.1.10	[redacted]	Effects Of CP-675,206 On Suppression Of CD4+CD25- T Cells By Human T Regulatory Cells	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.11	[redacted]	Activity Of Plate-Bound CP-675,206	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.12	[redacted]	Effects Of CP-675,206 On Spontaneously Induced Cytokine Release In Human Whole Blood	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.13	[redacted]	Effects Of CP-675,206 On Platelet Counts In An In Vitro Human Whole Blood Assay	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.14	[redacted]	Binding Of CP-675,206 To Human Or Cynomolgus Monkey Fc Receptors	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.15	[redacted]	Effects Of CP-675,206 On Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity In Naïve And Activated Human T Cells	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.16	Astrazeneca	In Vitro Assessment of MEDI4736/tremelimumab-mediated Cytokine Release in Human Whole Blood	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.17	[redacted]	A Murine CTLA4 Monoclonal Antibody (9H10) Inhibits The Growth Of A Murine Fibrosarcoma In Mice	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.18	Astrazeneca	Activity of Tremelimumab Murine Surrogate as Monotherapy or in Combination with Anti-mouse Programmed Cell Death Ligand-1 in Mouse Syngeneic Tumor Models	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.2 副次的薬理試験							
該当なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	[redacted]	Validation of ELISA for CP-675,206 in monkey plasma-1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.2	[redacted]	Validation of ELISA for CP-675,206 in monkey plasma-2	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.3	[redacted]	Validation of ELISA for CP-675,206 in monkey plasma-3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.4	[redacted]	Validation of ELISA for anti-CP-675,206 antibodies in monkey plasma	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.5	[redacted]	Validation of ELISA for anti-CP-675,206 neutralizing antibodies in monkey plasma	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.2 吸収							
該当なし							
4.2.2.3 分布							
該当なし							
4.2.2.4 代謝							
該当なし							
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用（非臨床）							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.2.7.1	[redacted]	Monkey single IV dose PK-1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.7.2	[redacted]	Monkey single IV dose PK-2	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.7.3	[redacted]	Monkey single SC dose PK	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.7.4	[redacted]	Monkey single IV dose TK	19[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.7.5	[redacted]	Monkey 1-month repeat IV dose TK	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	[redacted]	Monkey Single-Dose Toxicity	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.1.2	[redacted]	Monkey Single-Dose Toxicity	19[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	[redacted]	Monkey 1-month Repeat-Dose Toxicity	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.2	[redacted]	Monkey 6-month Repeat-Dose Toxicity	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
該当なし							
4.2.3.4 がん原生試験							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	[redacted]	Monkey Embryo-fetal Development	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
4.2.3.7 その他の試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1	[redacted]	Human Tissue Cross Reactivity	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.2	[redacted]	Monkey Tissue Cross Reactivity	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.3 参考文献							
モジュール2.4及びモジュール2.6で引用した文献を添付した。							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
第5部（モジュール5） 臨床試験報告書							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	AstraZeneca	臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－	無
nsclc5.2	AstraZeneca	臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－	無
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当なし							
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	MedImmune	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	MedImmune	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations Addendum 2	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	[redacted]	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations Addendum 3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	MedImmune	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations Amendment 4	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	MedImmune	(CTVR-0150) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.1.4.6	[redacted]	(EWZ2) Method Validation for the measurement of anti-drug antibodies to tremelimumab Report Reissue	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	[redacted]	(EWZ5) Method Validation for the measurement of anti-drug antibodies to tremelimumab Addendum 1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	[redacted]	(EWZ7) Method Validation for the measurement of anti-drug antibodies to tremelimumab Addendum 3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	[redacted]	(RCQK2) Method Validation for Neutralizing Antibodies Against tremelimumab	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.10	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-001) Screening Cutpoint Factor Determination for the MSD ECL AntiTremelimumab Antibodies Assay	－	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.11	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-002) Confirmatory Cutpoint Determination for the MSD ECL AntiTremelimumab Antibodies Assay	－	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.12	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-003) Screening Cutpoint Factors for the MSD ECL Anti-MEDI1123 Antibody Assay	－	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.13	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-004) Confirmatory Cutpoints for the MSD ECL Anti-MEDI1123 Antibody Assay	－	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.14	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-004) Confirmatory Cutpoints for the MSD ECL Anti-MEDI1123 Antibody Assay Amendment 1	－	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.15	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-005) Disease Population Cutpoints for the MSD ECL Anti-Trmelimumab Neutralizing Antibody Assay	－	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.16	[redacted]	(186532) Bioanalytical Report in D419CC00002 Quantitation of Durvalumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.1.4.17	[redacted]	(119-C1113-17-0070) Bioanalytical Report in D419CC00002 Quantitation of Tremelimumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.18	AstraZeneca	(CTBR-0248) Bioanalytical Report in D419CC00002 Quantitation of Tremelimumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.19	[redacted]	(6318) Bioanalytical Report in D4880C00010 Quantitation of Durvalumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.20	[redacted]	(5651) Bioanalytical Report in D4880C00010 Quantitation of Tremelimumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.21	[redacted]	(5276) Bioanalytical Report in D4190C00006 Quantitation of Durvalumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.22	[redacted]	(5277) Bioanalytical Report in D4190C00006 Quantitation of Tremelimumab in human serum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.1	MedImmune	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.2	MedImmune	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations Addendum 2	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.3	[redacted]	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations Addendum 3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.4	MedImmune	(AR4785) Method Validation of the Quantitative ELISA for MEDI-1123 Concentrations Amendment 4	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.5	[redacted]	(EWZ2) Method Validation for the measurement of anti-drug antibodies to tremelimumab Report Reissue	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.6	[redacted]	(EWZ5) Method Validation for the measurement of anti-drug antibodies to tremelimumab Addendum 1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
nsclc5.3.1.4.7	[redacted]	(EWZ7) Method Validation for the measurement of anti-drug antibodies to tremelimumab Addendum 3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.8	[redacted]	(RCQK2) Method Validation for Neutralizing Antibodies Against tremelimumab	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.9	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-001) Screening Cutpoint Factor Determination for the MSD ECL AntiTremelimumab Antibodies Assay	―	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.10	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-002) Confirmatory Cutpoint Determination for the MSD ECL AntiTremelimumab Antibodies Assay	―	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.11	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-003) Screening Cutpoint Factors for the MSD ECL Anti-MEDI1123 Antibody Assay	―	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.12	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-004) Confirmatory Cutpoints for the MSD ECL Anti-MEDI1123 Antibody Assay	―	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.13	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-004) Confirmatory Cutpoints for the MSD ECL Anti-MEDI1123 Antibody Assay Amendment 1	―	海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.1.4.14	MedImmune	(CTL-MEDI1123-JZ-005) Disease Population Cutpoints for the MSD ECL Anti-Trmelimumab Neutralizing Antibody Assay	―	海外	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	AstraZeneca	Population PK ERES Report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
nsclc5.3.3.5.1	[redacted]	Population PK Study Reports	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
該当なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	AstraZeneca	HIMALAYA試験 治験総括報告書（D419CC00002）	2017.10- 2021.08	国内/海外	社内資料	評価	有
nsclc5.3.5.1.1	AstraZeneca	D419MC00004試験 治験総括報告書 DCO1	2017.06- 2019.07	国内/海外	社内資料	評価	有
nsclc5.3.5.1.2	AstraZeneca	D419MC00004試験 治験総括報告書 DCO2	2017.06- 2021.03	国内/海外	社内資料	評価	有
nsclc5.3.5.1.3	AstraZeneca	D419AC00001（MYSTIC）試験 治験総括報告書	2015.[redacted]- 2018.10	国内/海外	社内資料	参考	無
nsclc5.3.5.1.4	AstraZeneca	D419AC00003（NEPTUNE）試験 治験総括報告書	2015.11- 2019.06	国内/海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	AstraZeneca	D4190C00022試験 治験総括報告書	2015.10- 2020.11	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2.2	AstraZeneca	D4880C00010試験 治験総括報告書	2014.05- 2017.[redacted]	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2.3	AstraZeneca	D4190C00006試験 治験総括報告書	2013.10- 2019.11	海外	社内資料	参考	有
nsclc5.3.5. 2.1	AstraZeneca	D4880C00010試験 治験総括報告書	2014.05- 20[redacted]	国内	社内資料	評価	有
nsclc5.3.5. 2.2	AstraZeneca	D4190C00006試験 治験総括報告書	2013.10- 2019.09	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	AstraZeneca	HIMALAYA Japanese subpopulation output	–	–	社内資料	–	無
5.3.5.3.2	AstraZeneca	Study 22 Japanese subpopulation output	–	–	社内資料	–	無
5.3.5.3.3	AstraZeneca	ISS Japanese Output	–	–	社内資料	–	無
5.3.5.3.4	AstraZeneca	ISS Overall Output	–	–	社内資料	–	無
5.3.5.3.5	AstraZeneca	HIMALAYA ISI report	–	–	社内資料	–	無
5.3.5.3.6	AstraZeneca	Summary of Clinical Efficacy - Supplementary Outputs	–	–	社内資料	–	無
nsclc5.3.5. 3.1	AstraZeneca	Integrated Summary of Immunogenicity Poseidon NSCLC	–	–	社内資料	–	無
nsclc5.3.5. 3.2	AstraZeneca	Integrated Summary of Safety	–	–	社内資料	–	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
5.3.5.4　その他の試験報告書							
該当なし							
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
該当なし							
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	－	－	社内資料	－	無
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	－	－	社内資料	－	無
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	－	－	社内資料	－	無
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	－	－	社内資料	－	無
nsclc5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	－	－	社内資料	－	無
nsclc5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	－	－	社内資料	－	無
nsclc5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	－	－	社内資料	－	無
nsclc5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	－	－	社内資料	－	無
5.4　参考文献							
モジュール2.5及びモジュール2.7で引用した文献を添付した。							