テビムブラ点滴静注 100mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、BeiGene Japan 合同会社に帰属するものであり、当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

BeiGene Japan 合同会社

テビムブラ点滴静注 100 mg

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
（根治切除不能な進行・再発の食道癌）

BeiGene Japan 合同会社
Confidential
BeiGene Japan 合同会社の許可を得ることなく
使用，漏洩，公表，又はその他の方法で開示することを禁じます。

目　　次

1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 開発の経緯 3

1.5.1 起原又は発見の経緯

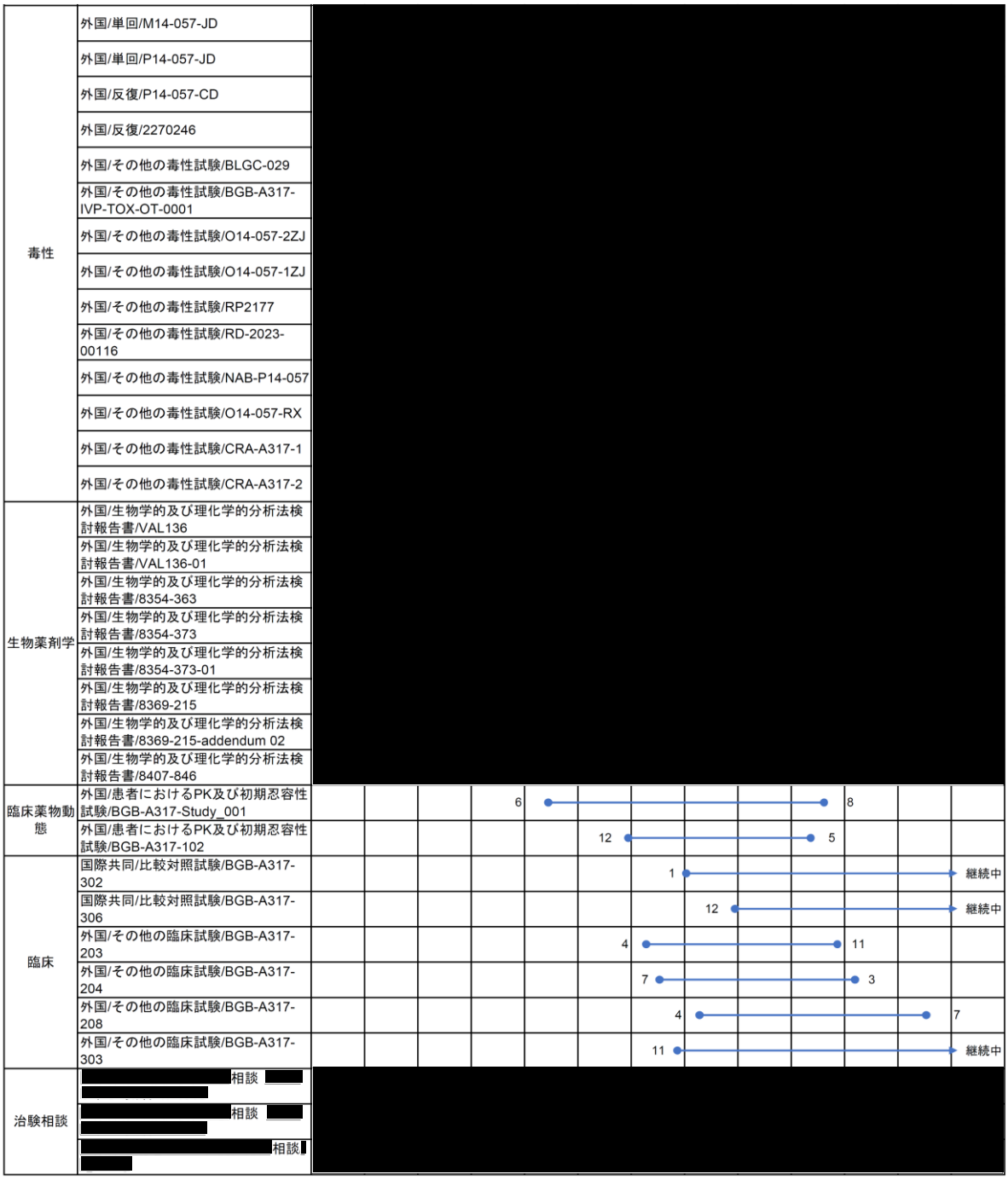
起原又は発見の経緯は「2.5 臨床に関する概括評価」参照。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を Figure 2-1 に示す。

Figure 2-1 開発の経緯図

試験項目		2011 (H23)	2012 (H24)	2013 (H25)	2014 (H26)	2015 (H27)	2016 (H28)	2017 (H29)	2018 (H30)	2019 (H31)	2020 (R2)	2021 (R3)	2022 (R4)	2023 (R5)
品質原薬	外国/物理的化学的性質													
	外国/規格及び試験方法													
	外国/安定性													
品質製剤	外国/規格及び試験方法													
	外国/安定性													
薬理	外国/効力を裏付ける試験/BLGC-002													
	外国/効力を裏付ける試験/BLGC-003 (02)													
	外国/効力を裏付ける試験/BLGC-004 (02)													
	外国/効力を裏付ける試験/BLGC-005 (02)													
	外国/効力を裏付ける試験/BLGC-006													
	外国/効力を裏付ける試験/BLGC-007 (02)													
	外国/効力を裏付ける試験/BLGC-008 (02)													
	外国/効力を裏付ける試験/BLGC-009 (02)													
	外国/効力を裏付ける試験/BLGC-014													
	外国/効力を裏付ける試験/BLGC-020													
	外国/効力を裏付ける試験/R01-VIVO-125													
	外国/効力を裏付ける試験/R01-VIVO-126													
	外国/効力を裏付ける試験/R01-VIVO-127													
	外国/効力を裏付ける試験/R01-VIVO-128													
	外国/効力を裏付ける試験/R01-VIVO-135													
	外国/副次的薬理試験/BLGC-010 (02)													
	外国/副次的薬理試験/BLGC-021													
薬物動態	外国/分析法及びバリデーション報告書/O14-057-MT													
	外国/分析法及びバリデーション報告書/P14-057-MT													
	外国/分析法及びバリデーション報告書/P14-057-2MT													
	外国/分析法及びバリデーション報告書/DMPK R2201247-pk													
	外国/分析法及びバリデーション報告書/DMPK R2201247-ig													
	外国/吸収/P14-057-YD													
	外国/その他の薬物動態試験/P14-057-2YD													
	外国/その他の薬物動態試験/P14-057-3YD													


毒性
外国/単回/M14-057-JD
外国/単回/P14-057-JD
外国/反復/P14-057-CD
外国/反復/2270246
外国/その他の毒性試験/BLGC-029
外国/その他の毒性試験/BGB-A317-IVP-TOX-OT-0001
外国/その他の毒性試験/O14-057-2ZJ
外国/その他の毒性試験/O14-057-1ZJ
外国/その他の毒性試験/RP2177
外国/その他の毒性試験/RD-2023-00116
外国/その他の毒性試験/NAB-P14-057
外国/その他の毒性試験/O14-057-RX
外国/その他の毒性試験/CRA-A317-1
外国/その他の毒性試験/CRA-A317-2
生物薬剤学
外国/生物学的及び理化学的分析法検討報告書/VAL136
外国/生物学的及び理化学的分析法検討報告書/VAL136-01
外国/生物学的及び理化学的分析法検討報告書/8354-363
外国/生物学的及び理化学的分析法検討報告書/8354-373
外国/生物学的及び理化学的分析法検討報告書/8354-373-01
外国/生物学的及び理化学的分析法検討報告書/8369-215
外国/生物学的及び理化学的分析法検討報告書/8369-215-addendum 02
外国/生物学的及び理化学的分析法検討報告書/8407-846
臨床薬物動態
外国/患者におけるPK及び初期忍容性試験/BGB-A317-Study_001
6
8
外国/患者におけるPK及び初期忍容性試験/BGB-A317-102
12
5
臨床
国際共同/比較対照試験/BGB-A317-302
1
継続中
国際共同/比較対照試験/BGB-A317-306
12
継続中
外国/その他の臨床試験/BGB-A317-203
4
11
外国/その他の臨床試験/BGB-A317-204
7
3
外国/その他の臨床試験/BGB-A317-208
4
7
外国/その他の臨床試験/BGB-A317-303
11
継続中
治験相談
[redacted]相談
[redacted]相談
[redacted]相談

テビムブラ点滴静注 100 mg

1.6　外国における使用状況等に関する資料
（根治切除不能な進行・再発の食道癌）

BeiGene Japan 合同会社
Confidential
BeiGene Japan 合同会社の許可を得ることなく
使用，漏洩，公表，又はその他の方法で開示することを禁じます。

目　　次

1.6.1 外国における使用状況等 3
1.6.2 外国の添付文書等の概要 4

1.6.1 外国における使用状況等

本剤の承認状況（令和 7 年 1 月時点）を以下に示した。

「化学療法歴のある切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌」については、米国、EU を含む 10 ヵ国以上の国と地域で本「効能又は効果」で承認されている。

承認国	承認月	効能又は効果
中国	2022年4月 （申請日 2021 年 6 月）	TEVIMBRA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable, recurrent, locally advanced or metastatic ESCC after prior chemotherapy.
米国	2024年3月 （申請日 2021 年 7 月）	Adult patients with unresectable, locally advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma after prior platinum-based chemotherapy.
EU	2023年9月 （申請日 2022 年 3 月）	TEVIMBRA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable, locally advanced or metastatic ESCC after prior platinum-based chemotherapy.

「化学療法歴のない切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌」については、EU を含む 4 カ国の国と地域で、本「効能又は効果」で承認されている。

承認国	承認日	効能又は効果
中国	2023年5月 （申請日 2022 年 8 月）	In combination with paclitaxel and platinum- or fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of patients with unresectable locally advanced, recurrent or metastatic ESCC.
EU	2024年11月 （申請日 2024 年 1 月）	Tevimbra, in combination with platinum-based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable, locally advanced or metastatic OSCC whose

		tumours express PD-L1 with a tumour area positivity (TAP) score ≥ 5%.

1.6.2 外国の添付文書等の概要

米国添付文書（2024 年 3 月）、及び欧州の添付文書（Summary of Product Characteristics、SmPC、2023 年 09 月 01 日改訂）及び企業中核データシート［Core Data Sheet（CDS）］（ver. [redacted] : [redacted] 年[redacted] 月改訂）を添付する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tevimbra 100 mg concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of concentrate for solution for infusion contains 10 mg tislelizumab.

Each vial of 10 ml contains 100 mg tislelizumab.

Tislelizumab is an Fc-engineered humanised immunoglobulin G4 (IgG4) variant monoclonal antibody produced in recombinant Chinese hamster ovary cells.

Excipient with known effect

Each ml of concentrate for solution for infusion contains 0.069 mmol (or 1.6 mg) sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate)

Clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellowish solution.

The solution has a pH of approximately 6.5 and an osmolality of approximately 270 to 330 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Oesophageal squamous cell carcinoma (OSCC)

Tevimbra as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable, locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma after prior platinum-based chemotherapy.

4.2 Posology and method of administration

Tevimbra treatment must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer.

Posology

The recommended dose of Tevimbra is 200 mg administered by intravenous infusion once every 3 weeks.

Duration of treatment
Patients should be treated with Tevimbra until disease progression or unacceptable toxicity.

Dose delay or discontinuation (see also section 4.4)
No dose reductions of Tevimbra as monotherapy are recommended. Tevimbra should be withheld or discontinued as described in Table 1.

Detailed guidelines for the management of immune-related adverse reactions are described in section 4.4.

Table 1 Recommended treatment modifications for Tevimbra

Immune-related adverse reaction	**Severity[1]**	**Tevimbra treatment modification**
Pneumonitis	Grade 2	Withhold[2,3]
	Recurrent grade 2; grade 3 or 4	Permanently discontinue[3]
Hepatitis	ALT or AST >3 to 8 x ULN or total bilirubin >1.5 to 3 x ULN	Withhold[2,3]
	ALT or AST >8 x ULN or total bilirubin >3 x ULN	Permanently discontinue[3]
Rash	Grade 3	Withhold[2,3]
	Grade 4	Permanently discontinue[3]
Severe cutaneous adverse reactions (SCARs)	Suspected SCARs, including SJS or TEN	Withhold[2,3] For suspected SJS or TEN, do not resume unless SJS/TEN has been ruled out in consultation with appropriate specialist(s).
	Confirmed SCARs, including SJS or TEN	Permanently discontinue
Colitis	Grade 2 or 3	Withold[2,3]
	Recurrent grade 3; grade 4	Permanently discontinue[3]
Myositis/rhabdomyolysis	Grade 2 or 3	Withhold[2,3]
	Recurrent grade 3; grade 4	Permanently discontinue[3]
Hypothyroidism	Grade 2, 3 or 4	Hypothyroidism may be managed with replacement therapy without treatment interruption.
Hyperthyroidism	Grade 3 or 4	Withhold[2] For grade 3 or 4 that has improved to grade ≤2 and is controlled with anti-thyroid therapy, if indicated continuation of Tevimbra may be considered after corticosteroid taper. Otherwise, treatment should be discontinued.
Adrenal insufficiency	Grade 2	Consider withholding treatment until controlled by HRT.
	Grade 3 or 4	Withhold[3] For grade 3 or 4 that has improved to grade ≤2 and is controlled with HRT, if indicated continuation of Tevimbra may be considered after corticosteroid taper. Otherwise, treatment should be discontinued.[3]
Hypophysitis	Grade 2	Consider withholding treatment until controlled by HRT.
	Grade 3 or 4	Withhold[2,3] For grade 3 or 4 that has improved to grade ≤2 and is controlled with HRT, if indicated continuation of Tevimbra may be considered after corticosteroid taper. Otherwise, treatment should be discontinued.[3]

Type 1 diabetes mellitus	Type 1 diabetes mellitus associated with grade ≥3 hyperglycaemia (glucose >250 mg/dl or >13.9 mmol/l) or associated with ketoacidosis	Withhold For grade 3 or 4 that has improved to grade ≤2 with insulin therapy, if indicated continuation of Tevimbra may be considered once metabolic control is achieved. Otherwise, treatment should be discontinued.
Nephritis with renal dysfunction	Grade 2 (creatinine >1.5 to 3 x baseline or >1.5 to 3 x ULN)	Withhold[2,3]
	Grade 3 (creatinine >3 x baseline or >3 to 6 x ULN) or grade 4 (creatinine >6 x ULN)	Permanently discontinue[3]
Myocarditis	Grade 2, 3 or 4	Permanently discontinue[3]
Neurological toxicities	Grade 2	Withhold[2,3]
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue[3]
Pancreatitis	Grade 3 pancreatitis or grade 3 or 4 serum amylase or lipase levels increased (>2 x ULN)	Withhold[2,3]
	Grade 4	Permanently discontinue[3]
Other immune-related adverse reactions	Grade 3	Withhold[2,3]
	Recurrent grade 3; grade 4	Permanently discontinue[3]
Other adverse drug reactions		
Infusion-related reactions	Grade 1	Consider pre-medication for prophylaxis of subsequent infusion reactions. Slow the rate of infusion by 50%.
	Grade 2	Interrupt infusion. Resume infusion if resolved or decreased to grade 1, and slow rate of infusion by 50%.
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue

ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, HRT= hormone replacement therapy, SJS = Stevens-Johnson syndrome, TEN = toxic epidermal necrolysis, ULN = upper limit normal

[1] Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Hypophysitis grade is in accordance with NCI-CTCAE v5.0.

[2] Resume in patients with complete or partial resolution (grade 0 to 1) after corticosteroid taper over at least 1 month. Permanently discontinue if no complete or partial resolution within 12 weeks of initiating corticosteroids or inability to reduce prednisone to ≤10 mg/day (or equivalent) within 12 weeks of initiating corticosteroids.

[3] Initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper to ≤10 mg/day (or equivalent) over at least 1 month is recommended, except for pneumonitis, where initial dose of 2 to 4 mg/kg/day is recommended.

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Tevimbra in patients aged below 18 years have not been established. No data are available.

Elderly

No dose adjustment is needed for patients aged ≥65 years (see section 4.8).

Renal impairment

No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment. Data from patients with severe renal impairment are too limited to make dosing recommendations for this population (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate hepatic impairment. Data from patients with severe hepatic impairment are too limited to make dosing recommendations for this population (see section 5.2).

Method of administration

Tevimbra is for intravenous use only. It is to be administered as an infusion and must not be administered as an intravenous push or single bolus injection. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

The first infusion should be administered over a period of 60 minutes. If this is well tolerated, the subsequent infusions may be administered over a period of 30 minutes. The infusion should be given via an intravenous line containing a sterile, non-pyrogenic, low-protein-binding 0.2 or 0.22 micron in-line or add-on filter.

Other medicinal products must not be mixed or co-administered through the same infusion line.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Patient Card

Patients treated with Tevimbra must be given the Patient Card to be informed about the risks of immune-related adverse reactions during Tevimbra therapy (see also Package Leaflet).

The prescriber must discuss the risks of immune-related adverse reactions during Tevimbra therapy with the patient.

Immune-related adverse reactions

Immune-related adverse reactions have been reported, including fatal cases, during treatment with tislelizumab (see section 4.8). The majority of these events improved with interruption of tislelizumab, administration of corticosteroids and/or supportive care. Immune-related adverse reactions have also been reported after the last dose of tislelizumab. Immune-related adverse reactions affecting more than one body system can occur simultaneously.

For suspected immune-related adverse reactions, adequate evaluation to confirm aetiology or exclude alternative aetiologies, including infection, should be ensured. Based on the severity of the adverse reaction, tislelizumab should be withheld and corticosteroids administered (see section 4.2). Based on limited data from clinical studies, administration of other systemic immunosuppressants can be considered in patients whose immune-related adverse reactions are not controlled with corticosteroid use (see sections 4.2 and 4.8). Upon improvement to grade ≤1, corticosteroid taper should be initiated and continued over at least 1 month.

Immune-related pneumonitis
Immune-related pneumonitis, including fatal cases, has been reported in patients receiving tislelizumab. Patients should be monitored for signs and symptoms of pneumonitis. Patients with

suspected pneumonitis should be evaluated with radiographic imaging and infectious or disease-related aetiologies should be ruled out.

Patients with immune-related pneumonitis should be managed according to the treatment modifications as recommended in Table 1 (see section 4.2).

Immune-related hepatitis
Immune-related hepatitis, including fatal cases, has been reported in patients treated with tislelizumab. Patients should be monitored for signs and symptoms of hepatitis and changes in liver function. Liver function tests should be performed at baseline and periodically during treatment.

Patients with immune-related hepatitis should be managed according to the treatment modifications as recommended in Table 1 (see section 4.2).

Immune-related skin reactions
Immune-related skin rash or dermatitis have been reported in patients receiving tislelizumab. Patients should be monitored for suspected skin reactions and other causes should be excluded. Based on the severity of the skin adverse reactions, tislelizumab should be withheld or permanently discontinued as recommended in Table 1 (see section 4.2).

Cases of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) have been reported in patients receiving tislelizumab. Patients should be monitored for signs or symptoms of SCARs (e.g. a prodrome of fever, flu-like symptoms, mucosal lesions or progressive skin rash) and other causes should be excluded. For suspected SCARs (including severe erythema multiforme [EM], SJS or TEN), tislelizumab should be withheld and the patient should be referred to specialised care for assessment and treatment. If SCARs, including SJS or TEN, is confirmed, tislelizumab should be permanently discontinued (see section 4.2).

Immune-related colitis
Immune-related colitis, frequently associated with diarrhoea, has been reported in patients treated with tislelizumab. Patients should be monitored for signs and symptoms of colitis. Infectious and disease-related aetiologies should be ruled out.

Patients with immune-related colitis should be managed according to the treatment modifications as recommended in Table 1 (see section 4.2).

Immune-related endocrinopathies
Immune-related endocrinopathies, including thyroid disorders, adrenal insufficiency, hypophysitis and type 1 diabetes mellitus, have been reported in patients treated with tislelizumab. These may require supportive treatment depending on the specific endocrine disorder. Long-term hormone replacement therapy (HRT) may be necessary in cases of immune-related endocrinopathies.

Patients with immune-related endocrinopathies should be managed according to the treatment modifications as recommended in Table 1 (see section 4.2).

Thyroid disorders
Thyroid disorders, including thyroiditis, hypothyroidism and hyperthyroidism, have been reported in patients treated with tislelizumab. Patients should be monitored (at the start of treatment, periodically during treatment and as indicated based on clinical evaluation) for changes in thyroid function and clinical signs and symptoms of thyroid disorders. Hypothyroidism may be managed with HRT without treatment interruption and without corticosteroids. Hyperthyroidism may be managed symptomatically (see section 4.2).

Adrenal insufficiency
Adrenal insufficiency has been reported in patients treated with tislelizumab. Patients should be monitored for signs and symptoms of adrenal insufficiency. Monitoring of adrenal function and

hormone levels should be considered. Corticosteroids and HRT should be administered as clinically indicated (see section 4.2).

Hypophysitis
Hypophysitis has been reported in patients treated with tislelizumab. Patients should be monitored for signs and symptoms of hypophysitis/hypopituitarism. Monitoring of pituitary function and hormone levels should be considered. Corticosteroids and HRT should be administered as clinically indicated (see section 4.2).

Type 1 diabetes mellitus
Type 1 diabetes mellitus, including diabetic ketoacidosis, has been reported in patients treated with tislelizumab. Patients should be monitored for hyperglycaemia and other signs and symptoms of diabetes. Insulin should be administered for type 1 diabetes. In patients with severe hyperglycaemia or ketoacidosis (grade ≥3), tislelizumab should be withheld and anti-hyperglycaemic treatment should be administered (see section 4.2). Treatment with tislelizumab may be resumed when metabolic control is achieved.

Immune-related nephritis with renal dysfunction
Immune-related nephritis with renal dysfunction has been reported in patients treated with tislelizumab. Patients should be monitored for changes in renal function (elevated serum creatinine), and other causes of renal dysfunction should be excluded.

Patients with immune-related nephritis with renal dysfunction should be managed according to the treatment modifications as recommended in Table 1 (see section 4.2).

Other immune-related adverse reactions
Other clinically important immune-related adverse reactions were reported with tislelizumab: myositis, myocarditis, arthritis, polymyalgia rheumatica, pericarditis and Guillain-Barré syndrome (see section 4.8).

Patients with other immune-related adverse reactions should be managed according to the treatment modifications as recommended in Table 1 (see section 4.2).

Solid organ transplant rejection
Solid organ transplant rejection has been reported in the post-marketing setting in patients treated with PD-1 inhibitors. Treatment with tislelizumab may increase the risk of rejection in solid organ transplant recipients. The benefit of treatment with tislelizumab versus the risk of possible organ rejection should be considered in these patients.

Infusion-related reactions

Severe infusion-related reactions (grade 3 or higher) have been reported in patients receiving tislelizumab as a single agent (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of infusion-related reactions.

Infusion-related reactions should be managed as recommended in Table 1 (see section 4.2).

Patients excluded from clinical studies

Patients with any of the following conditions were excluded from clinical studies: baseline ECOG performance score greater than or equal to 2; active brain or leptomeningeal metastases; active autoimmune disease or history of autoimmune disease that may relapse; any condition requiring systemic treatment with either corticosteroids (>10 mg/day prednisone or equivalent) or other immunosuppressants within the 14 days prior to study treatment; active or untreated HIV; untreated hepatitis B or hepatitis C carriers; history of interstitial lung disease; administration of live vaccine within the 14 days prior to study treatment; infection requiring systemic therapy within the 14 days prior to study treatment; history of severe hypersensitivity to another monoclonal antibody. In the

absence of data, tislelizumab should be used with caution in these populations after careful consideration of the potential benefit/risk on an individual basis.

Patients on controlled sodium diet

Each ml of this medicinal product contains 0.069 mmol (or 1.6 mg) sodium. This medicinal product contains 16 mg sodium per 10 ml vial, equivalent to 0.8% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Tislelizumab is a humanised monoclonal antibody, cleared from the circulation through catabolism. As such, formal pharmacokinetic interaction studies have not been conducted. As monoclonal antibodies are not metabolised by cytochrome P450 (CYP) enzymes or other drug-metabolising enzymes, inhibition or induction of these enzymes by co-administered medicinal products is not anticipated to affect the pharmacokinetics of tislelizumab.

The use of systemic corticosteroids and other immunosuppressants at baseline, before starting tislelizumab, except for physiological doses of systemic corticosteroid (10 mg/day prednisone or equivalent), should be avoided because of their potential interference with the pharmacodynamic activity and efficacy. However, systemic corticosteroids and other immunosuppressants can be used after starting tislelizumab to treat immune-related adverse reactions (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception

Tislelizumab should not be used in women of childbearing potential not using effective contraception unless the clinical condition of the woman requires treatment with tislelizumab. Women of childbearing potential should use effective contraception (methods that result in less than 1% pregnancy rates) during treatment and for at least 4 months following the last dose of tislelizumab.

Pregnancy

There are no available data on the use of tislelizumab in pregnant women. Based on its mechanism of action, tislelizumab can cause foetal harm when administered to a pregnant woman.

Animal reproduction studies have not been conducted with tislelizumab. However, in murine models of pregnancy, blockade of PD-1/PD-L1 signalling has been shown to disrupt tolerance to the foetus and to result in increased foetal loss.

Human IgG4 (immunoglobulins) are known to cross the placental barrier. Therefore, tislelizumab, being an IgG4 variant, has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. Women should be advised of the potential risk to a foetus.

Tislelizumab should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with tislelizumab.

Breast-feeding

It is unknown whether tislelizumab is excreted in human milk. Its effects on breast-fed newborns/infants and on milk production are also unknown.

Because of the potential for serious adverse drug reactions in breast-fed newborns/infants from Tevimbra, women should be advised not to breast-feed during treatment and for at least 4 months after the last dose of Tevimbra.

Fertility

No clinical data are available on the possible effects of tislelizumab on fertility. No reproductive and development toxicity studies have been conducted with tislelizumab. Based on a 3-month repeat-dose toxicity study, there were no notable effects in the male and female reproductive organs in cynomolgus monkeys when tislelizumab was given at doses of 3, 10 or 30 mg/kg every 2 weeks for 13 weeks (7 dose administrations) (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Tevimbra has minor influence on the ability to drive and use machines. In some patients, fatigue has been reported following administration of tislelizumab (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of tislelizumab as monotherapy is based on pooled data in 1 534 patients across multiple tumour types who received 200 mg tislelizumab every 3 weeks. The most common adverse reaction was anaemia (29.2%). The most common grade 3/4 adverse reactions were anaemia (5.0%) and pneumonia (4.2%). 1.17% of patients experienced adverse reactions leading to death. The adverse reactions leading to death were pneumonia (0.78%), hepatitis (0.13%), pneumonitis (0.07%), dyspnoea (0.07%), decreased appetite (0.07%) and thrombocytopenia (0.07%). Among the 1 534 patients, 40.1% were exposed to tislelizumab for longer than 6 months, and 22.2% were exposed for longer than 12 months.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in the pooled dataset for patients treated with Tevimbra monotherapy (n = 1 534) are presented in Table 2. Adverse reactions are listed according to system organ class in MedDRA. Within each system organ class, the adverse reactions are presented in decreasing frequency. The corresponding frequency category for each adverse reaction is defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1 000 to <1/100); rare (≥1/10 000 to <1/1 000); very rare (<1/10 000); not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2 Adverse reactions with Tevimbra as monotherapy (N = 1 534)

Adverse reactions	**Frequency category (All grades)**
Infections and infestations	
Pneumonia[1]	Common*
Blood and lymphatic system disorders	
Anaemia[2]	Very common
Thrombocytopenia[3]	Common*
Neutropenia[4]	Common
Lymphopenia[5]	Common
Endocrine disorders	
Hypothyroidism[6]	Very common
Hyperthyroidism[7]	Common
Thyroiditis[8]	Common
Adrenal insufficiency[9]	Uncommon
Hypophysitis[10]	Rare

Metabolism and nutrition disorders	
Hyperglycaemia[11]	Common
Hyponatraemia[12]	Common
Hypokalaemia[13]	Common
Diabetes mellitus[14]	Uncommon
Nervous system disorders	
Guillain-Barré syndrome	Uncommon**
Eye disorders	
Uveitis[15]	Uncommon
Cardiac disorders	
Myocarditis[16]	Uncommon
Pericarditis	Rare
Vascular disorders	
Hypertension[17]	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Cough	Very common
Dyspnoea	Common*
Pneumonitis[18]	Common*
Gastrointestinal disorders	
Nausea	Common
Diarrhoea[19]	Common
Stomatitis[20]	Common
Pancreatitis[21]	Uncommon
Colitis[22]	Uncommon
Hepatobiliary disorders	
Hepatitis[23]	Common*
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Rash[24]	Very common
Pruritus	Very common
Severe skin reactions[25]	Rare
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Arthralgia	Common
Myalgia	Common
Myositis[26]	Uncommon
Arthritis[27]	Uncommon
Renal and urinary disorders	
Nephritis[28]	Uncommon
General disorders and administration site conditions	
Fatigue[29]	Very common
Decreased appetite	Very common*
Investigations	
Aspartate aminotransferase increased	Very common
Alanine aminotransferase increased	Very common
Blood bilirubin increased[30]	Very common
Blood alkaline phosphatase increased	Common
Blood creatinine increased	Common
Injury, poisoning and procedural complications	
Infusion-related reaction[31]	Uncommon

[1] Pneumonia includes preferred terms (PTs) of pneumonia, lower respiratory tract infection, lower respiratory tract infection bacterial, pneumonia bacterial, pneumonia fungal and pneumocystis jirovecii pneumonia.
[2] Anaemia includes PTs of anaemia and haemoglobin decreased.
[3] Thrombocytopenia includes PTs of thrombocytopenia and platelet count decreased.
[4] Neutropenia includes PTs of neutropenia and neutrophil count decreased.
[5] Lymphopenia includes PTs of lymphopenia, lymphocyte count decreased and lymphocyte percentage decreased.

[6] Hypothyroidism includes PTs of hypothyroidism, thyroxine free decreased, tri-iodothyronine free decreased, tri-iodothyronine decreased, primary hypothyroidism and thyroxine decreased.
[7] Hyperthyroidism includes PTs of hyperthyroidism, blood thyroid stimulating hormone decreased, tri-iodothyronine free increased, thyroxine free increased, thyroxine increased and tri-iodothyronine increased.
[8] Thyroiditis includes PTs of thyroiditis, autoimmune thyroiditis and thyroiditis subacute.
[9] Adrenal insufficiency includes PTs of adrenal insufficiency and secondary adrenocortical insufficiency.
[10] Hypophysitis includes PT of hypopituitarism.
[11] Hyperglycaemia includes PTs of hyperglycaemia and blood glucose increased.
[12] Hyponatraemia includes PTs of hyponatraemia and blood sodium decreased.
[13] Hypokalaemia includes PTs of hypokalaemia and blood potassium decreased.
[14] Diabetes mellitus includes PTs of diabetes mellitus, type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults.
[15] Uveitis includes PTs of uveitis and iritis.
[16] Myocarditis includes PTs of myocarditis, immune-mediated myocarditis and autoimmune myocarditis.
[17] Hypertension includes PTs of hypertension, blood pressure increased and essential hypertension.
[18] Pneumonitis includes PTs of pneumonitis, immune-mediated lung disease, interstitial lung disease and organising pneumonia.
[19] Diarrhoea includes PTs of diarrhoea and frequent bowel movements.
[20] Stomatitis includes PTs of stomatitis, mouth ulceration and aphthous ulcer.
[21] Pancreatitis includes PTs of amylase increased, lipase increased, pancreatitis and pancreatitis acute.
[22] Colitis includes PTs of colitis and immune-mediated enterocolitis.
[23] Hepatitis includes PTs of hepatitis, hepatic function abnormal, immune-mediated hepatitis, liver injury and autoimmune hepatitis.
[24] Rash includes PTs of rash, rash maculo-papular, eczema, rash erythematous, dermatitis, dermatitis allergic, rash papular, urticaria, erythema, skin exfoliation, drug eruption, rash macular, psoriasis, rash pustular, dermatitis acneiform, rash pruritic, lichenoid keratosis, hand dermatitis, immune mediated dermatitis, rash follicular, acute febrile neutrophilic dermatosis, erythema nodosum and pemphigoid.
[25] Severe skin reaction includes PT of erythema multiforme.
[26] Myositis includes PTs of myositis and immune-mediated myositis.
[27] Arthritis includes PTs of arthritis and immune-mediated arthritis.
[28] Nephritis includes PTs of nephritis, focal segmental glomerulosclerosis and immune-mediated nephritis.
[29] Fatigue includes PTs of fatigue, asthenia, malaise and lethargy.
[30] Blood bilirubin increased includes PTs of blood bilirubin increased, bilirubin conjugated increased, blood bilirubin unconjugated increased and hyperbilirubinaemia.
[31] Infusion-related reaction includes PTs of infusion-related reaction and infusion-related hypersensitivity reaction.
*including fatal outcomes
**frequency based on studies outside the monotherapy pool

Description of selected adverse reactions

The data below reflect information for significant adverse drug reactions for tislelizumab as monotherapy in clinical studies.

Immune-related pneumonitis
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, immune-related pneumonitis occurred in 4.3% of patients, including grade 1 (0.3%), grade 2 (2.0%), grade 3 (1.5%), grade 4 (0.3%) and grade 5 (0.2%) events.

The median time from first dose to onset of the event was 3.2 months (range: 1.0 day to 16.5 months), and the median duration from onset to resolution was 6.1 months (range: 1.0+ day to 22.8+ months). + denotes a censored observation, with ongoing events at the time of the analysis. Tislelizumab was permanently discontinued in 1.8% of patients and tislelizumab treatment was interrupted in 1.8% of patients. Pneumonitis resolved in 45.5% of patients.

In patients treated with tislelizumab as monotherapy, pneumonitis occurred more frequently in patients with a history of prior thoracic radiation (6.3%) than in patients who did not receive prior thoracic radiation (2.8%).

Immune-related hepatitis
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, immune-related hepatitis occurred in 1.7% of patients, including grade 1 (0.1%), grade 2 (0.5%), grade 3 (0.9%), grade 4 (0.1%) and grade 5 (0.1%) events.

The median time from first dose to onset of the event was 31.0 days (range: 8.0 days to 13.1 months), and the median duration from onset to resolution was 2.0 months (range: 1.0+ day to 37.9+ months). + denotes a censored observation, with ongoing events at the time of the analysis. Tislelizumab was permanently discontinued in 0.4% of patients and tislelizumab treatment was interrupted in 1.0% of patients for immune-related hepatitis. Hepatitis resolved in 50.0% of patients.

Immune-related skin adverse reactions
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, immune-related skin adverse reactions occurred in 1.8% of patients, including grade 1 (0.4%), grade 2 (0.8%), grade 3 (0.3%) and grade 4 (0.3%) events.

The median time from first dose to onset of the event was 2.5 months (range: 7.0 days to 11.6 months). The median duration from onset to resolution was 11.4 months (range: 4.0 days to 34.0+ months). + denotes a censored observation, with ongoing events at the time of the analysis. Tislelizumab was permanently discontinued in 0.3% of patients, and tislelizumab treatment was interrupted in 0.5% of patients. Skin adverse reactions resolved in 51.9% of patients.

Immune-related colitis
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, immune-related colitis occurred in 0.7% of patients, including grade 2 (0.6%) and grade 3 (0.1%) events.

The median time from first dose to onset of the event was 6.0 months (range: 12.0 days to 14.4 months), and the median duration from onset to resolution was 28.0 days (range: 9.0 days to 3.6 months). Tislelizumab was not permanently discontinued in any patient and tislelizumab treatment was interrupted in 0.6% of patients. Colitis resolved in 81.8% of patients.

Immune-related myositis/rhabdomyolysis
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, immune-related myositis/rhabdomyolysis occurred in 0.9% of patients, including grade 1 (0.2%), grade 2 (0.3%), grade 3 (0.3%) and grade 4 (0.1%) events.

The median time from first dose to onset of the event was 1.8 months (range: 15.0 days to 17.6 months), and the median duration from onset to resolution was 2.1 months (range: 5.0 days to 11.2+ months). + denotes a censored observation, with ongoing events at the time of the analysis. Tislelizumab was permanently discontinued in 0.2% of patients and tislelizumab treatment was interrupted in 0.7% of patients. Myositis/rhabdomyolysis resolved in 57.1% of patients.

Immune-related endocrinopathies
Thyroid disorders
Hypothyroidism:
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, hypothyroidism occurred in 7.6% of patients, including grade 1 (1.4%), grade 2 (6.1%) and grade 4 (0.1%) events.

The median time from first dose to onset of the event was 3.7 months (range: 0 days to 16.6 months) and the median duration from onset to resolution was 15.2 months (range: 12.0 days to 28.6+ months). + denotes a censored observation, with ongoing events at the time of the analysis. Tislelizumab was not permanently discontinued in any patient and tislelizumab treatment was interrupted in 0.4% of patients. Hypothyroidism resolved in 31.9% of patients.

Hyperthyroidism:
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, hyperthyroidism occurred in 0.6% of patients, including grade 1 (0.1%) and grade 2 (0.3%) events.

The median time from first dose to onset of the event was 31.0 days (range: 19.0 days to 14.5 months). The median duration from onset to resolution was 1.4 months (range: 22.0 days to 4.0+ months). + denotes a censored observation, with ongoing events at the time of the analysis. Tislelizumab was permanently discontinued in 0.1% of patients and tislelizumab treatment was not interrupted in any patient. Hyperthyroidism resolved in 80.0% of patients.

Thyroiditis:
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, thyroiditis occurred in 0.8% of patients, including grade 1 (0.2%) and grade 2 (0.6%) events.

The median time from first dose to onset of the event was 2.0 months (range: 20.0 days to 20.6 months). The median duration from onset to resolution was not evaluable based on currently available data (range: 22.0 days to 23.1+ months). + denotes a censored observation, with ongoing events at the time of the analysis. Tislelizumab was not permanently discontinued in any patient and tislelizumab treatment was interrupted in 0.1% of patients. Thyroiditis resolved in 16.7% of patients.

Adrenal insufficiency
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, adrenal insufficiency occurred in 0.3% of patients, including grade 2 (0.1%), grade 3 (0.1%) and grade 4 (0.1%) events.

The median time from first dose to onset of the event was 3.1 months (range: 1.3 months to 11.6 months). The median duration from onset to resolution was not evaluable based on currently available data (range: 1.0 month to 6.5+ months). + denotes a censored observation, with ongoing events at the time of the analysis. Tislelizumab was not permanently discontinued in any patient and tislelizumab treatment was interrupted in 0.2% of patients. Adrenal insufficiency resolved in 25.0% of patients.

Hypophysitis
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, hypopituitarism (grade 2) occurred in 0.1% of patients.

Type 1 diabetes mellitus
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, type 1 diabetes mellitus occurred in 0.4% of patients, including grade 1 (0.1%) and grade 3 (0.3%) events.

The median time from first dose to onset of the event was 2.5 months (range: 33.0 days to 13.8 months). The median duration from onset to resolution was not evaluable based on currently available data (range: 4.0 days to 19.9+ months). + denotes a censored observation, with ongoing events at the time of the analysis. Tislelizumab was permanently discontinued in 0.1% of patients and tislelizumab treatment was interrupted in 0.1% of patients. Type 1 diabetes mellitus resolved in 16.7% of patients.

Immune-related nephritis and renal dysfunction
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, immune-related nephritis and renal dysfunction occurred in 0.7% of patients, including grade 2 (0.3%), grade 3 (0.2%), grade 4 (0.1%) and grade 5 (0.1%) events.

The median time from first dose to onset of the event was 1.2 months (range: 3.0 days to 5.8 months). The median duration from onset to resolution was 1.9 months (range: 3.0+ days to 16.2+ months). + denotes a censored observation, with ongoing events at the time of the analysis. Tislelizumab was permanently discontinued in 0.3% of patients and tislelizumab treatment was interrupted in 0.2% of patients. Immune-related nephritis and renal dysfunction resolved in 50.0% of patients.

Immune-related myocarditis
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, immune-related myocarditis occurred in 0.5% of patients, including grade 1 (0.1%), grade 2 (0.1%), grade 3 (0.2%) and grade 4 (0.1%) events.

The median time from first dose to onset of the event was 1.6 months (range: 14.0 days to 6.1 months), and the median duration from onset to resolution was 5.1 months (range: 4.0 days to 7.6 months). Tislelizumab was permanently discontinued in 0.3% of patients and tislelizumab treatment was interrupted in 0.2% of patients. Myocarditis resolved in 57.1% of patients.

Infusion-related reactions
In patients treated with tislelizumab as monotherapy, infusion-related reactions occurred in 3.5% of patients, including grade 3 (0.3%) events. Tislelizumab was permanently discontinued in 0.1% of patients and tislelizumab treatment was interrupted in 0.5% of patients.

Laboratory abnormalities
In patients treated with tislelizumab monotherapy, the proportion of patients who experienced a shift from baseline to a grade 3 or 4 laboratory abnormality was as follows: 0.1% for increased haemoglobin, 4.4% for decreased haemoglobin, 0.9% for decreased leukocytes, 8.5% for decreased lymphocytes, 1.7% for decreased neutrophils, 1.1% for decreased platelets, 2.0% for increased alanine aminotransferase, 0.4% for decreased albumin, 2.3% for increased alkaline phosphatase, 3.2% for increased aspartate aminotransferase, 2.2% for increased bilirubin, 2.0% for increased creatine kinase, 0.9% for increased creatinine, 0.9% for increased potassium, 2.2% for decreased potassium, 0.1% for increased sodium, 5.7% for decreased sodium.

Immunogenicity
Of 1 916 antidrug antibodies (ADA)-evaluable patients treated at the recommended dose of 200 mg once every 3 weeks, 18.3% of patients tested positive for treatment-emergent ADA, and neutralising antibodies (NAbs) were detected in 0.9% of patients. Population pharmacokinetic analysis showed that ADA status was a statistically significant covariate on clearance; however, the presence of treatment-emergent ADA against tislelizumab appears to have no clinically relevant impact on pharmacokinetics or efficacy.

Among ADA-evaluable patients, the following rates of adverse events (AEs) have been observed for the ADA-positive population compared to the ADA-negative population, respectively: grade ≥3 AEs 50.9% vs. 39.3%, serious adverse events (SAEs) 37.1% vs. 29.7%, AEs leading to treatment discontinuation 10.8% vs 10.2%. Patients who developed treatment-emergent ADAs tended to have overall poorer health and disease characteristics at baseline which can confound the interpretation of the safety analysis. Available data do not allow firm conclusions to be drawn on possible patterns of adverse drug reactions.

Elderly
No overall differences in safety were observed with tislelizumab monotherapy between patients aged <65 years and patients aged between 65 and 74 years. Data for patients aged 75 years and above are too limited to draw conclusions on this population.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no information on overdose with tislelizumab. In case of overdose, patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse drug reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Monoclonal antibodies and antibody drug conjugates, ATC code: L01FF09

Mechanism of action

Tislelizumab is a humanised immunoglobulin G4 (IgG4) variant monoclonal antibody against PD-1, binding to the extracellular domain of human PD-1. It competitively blocks the binding of both PD-L1 and PD-L2, inhibiting PD-1-mediated negative signalling and enhancing the functional activity in T cells in *in vitro* cell-based assays.

Clinical efficacy and safety

Oesophageal squamous cell carcinoma (OSCC)
BGB-A317-302
BGB-A317-302 was a randomised, controlled, open-label, global phase III study to compare the efficacy of tislelizumab versus chemotherapy in patients with unresectable, recurrent, locally advanced or metastatic OSCC who progressed on or after prior systemic treatment. Patients were enrolled regardless of their tumour PD-L1 expression level. Where available, the archival/fresh tumour tissue specimens taken were retrospectively tested for PD-L1 expression status. PD-L1 expression was evaluated at a central laboratory using the Ventana PD-L1 (SP263) assay that identified PD-L1 staining on both tumour and tumour-associated immune cells.

The study excluded patients with prior anti-PD-1 inhibitor treatment and tumour invasion into organs located adjacent to the oesophageal disease site (e.g. aorta or respiratory tract).

Randomisation was stratified by geographic region (Asia [excluding Japan] versus Japan versus USA/EU), ECOG PS (0 versus 1) and investigator choice of chemotherapy (ICC) option (paclitaxel versus docetaxel versus irinotecan). The choice of ICC was determined by the investigator before randomisation.

Patients were randomised (1:1) to receive tislelizumab 200 mg every 3 weeks or investigator's choice of chemotherapy (ICC), selected from the following, all given intravenously:

- paclitaxel 135 to 175 mg/m² on day 1, given every 3 weeks (also at doses of 80 to 100 mg/m^2 on a weekly schedule according to local and/or country-specific guidelines for standard of care), or
- docetaxel 75 mg/m^2 on day 1, given every 3 weeks, or
- irinotecan 125 mg/m^2 on days 1 and 8, given every 3 weeks.

Patients were treated with Tevimbra or one of the ICC until disease progression as assessed by the investigator per RECIST version 1.1 or unacceptable toxicity.

The tumour assessments were conducted every 6 weeks for the first 6 months, and every 9 weeks thereafter.

The primary efficacy endpoint was overall survival (OS) in the intent-to-treat (ITT) population. Secondary efficacy endpoints were OS in PD-L1 Positive Analysis Set (PD-L1 score of visually-estimated Combined Positive Score, now known as Tumour Area Positivity score [TAP] [PD-L1 score] ≥10%), objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS) and duration of response (DoR), as assessed by the investigator per RECIST v1.1.

A total of 512 patients were enrolled and randomised to tislelizumab (n = 256) or ICC (n = 256; paclitaxel [n = 85], docetaxel [n = 53] or irinotecan [n = 118]). Of the 512 patients, 142 (27.7%) had PD-L1 score ≥10%, 222 (43.4%) had PD-L1 score <10% , and 148 (28.9%) had unknown baseline PD-L1 status.

The baseline characteristics for the study population were: median age 62 years (range: 35 to 86), 37.9% age 65 years or older; 84% male; 19% White and 80% Asian; 25% with ECOG PS of 0 and 75% with ECOG PS of 1. Ninety-five percent of the study population had metastatic disease at study entry. All patients had received at least one prior anti-cancer chemotherapy, which was a platinum-based combination chemotherapy for 97% of patients.

BGB-A317-302 showed a statistically significant improvement in OS for patients randomised to the tislelizumab arm as compared to the ICC arm. The median follow-up times by reverse Kaplan-Meier methodology were 20.8 months in the tislelizumab arm and 21.1 months in the ICC arm.

Efficacy results are shown in Table 3 and Figure 1.

Table 3 Efficacy results in BGB-A317-302

Endpoint	**Tevimbra (N = 256)**	**Chemotherapy (N = 256)**
OS		
Deaths, n (%)	197 (77.0)	213 (83.2)
Median (months)[a] (95% CI)	8.6 (7.5, 10.4)	6.3 (5.3, 7.0)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.70 (0.57, 0.85)	
p-value[c]	p = 0.0001	
PFS assessed by investigator[d]		
Disease progression or death, n (%)	223 (87.1)	180 (70.3)
Median (months) (95% CI)	1.6 (1.4, 2.7)	2.1 (1.5, 2.7)
Hazard ratio (95% CI)	0.83 (0.67, 1.01)	
ORR with confirmation by investigator[d]		
ORR (%) (95% CI)	15.2 (11.1, 20.2)	6.6 (3.9, 10.4)
CR, n (%)	5 (2.0)	1 (0.4)
PR, n (%)	34 (13.3)	16 (6.3)
SD, n (%)	81 (31.6)	90 (35.2)
Median duration of response with confirmation by investigator (months) (95% CI)	10.3 (6.5, 13.2)	6.3 (2.8, 8.5)

OS = overall survival; CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; ORR = objective response rate; CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease

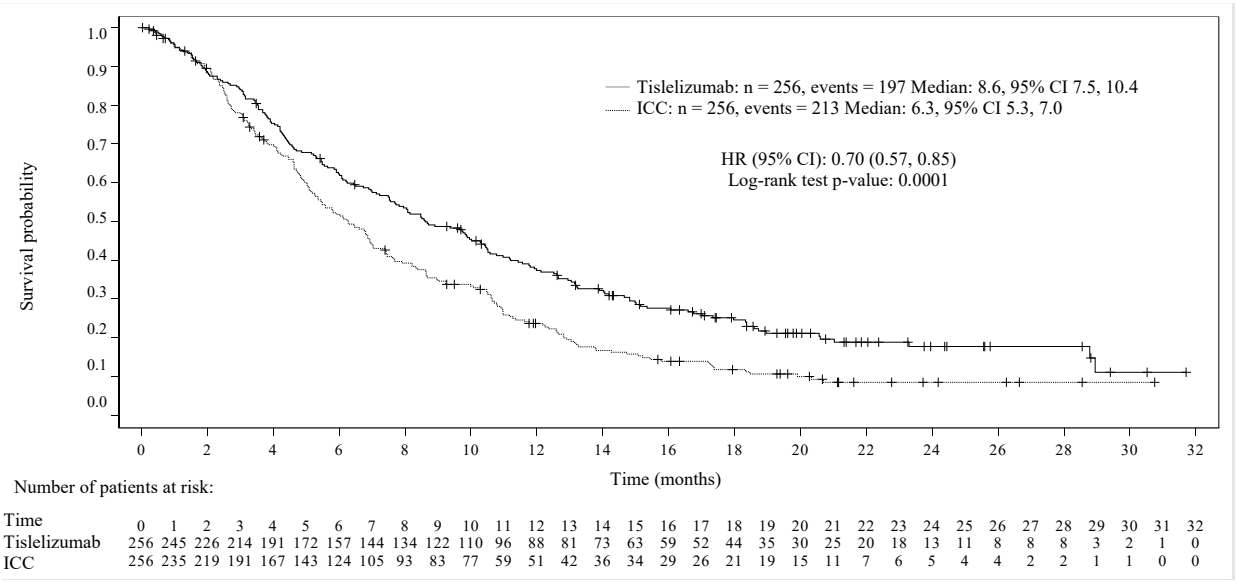
[a] Estimated using Kaplan-Meier method.

[b] Based on Cox regression model including treatment as covariate, and stratified by baseline ECOG status and investigator's choice of chemotherapy.

[c] Based on a one-sided log-rank test stratified by ECOG performance status and investigator's choice of chemotherapy.

[d] Based on ad hoc analysis.

Figure 1 Kaplan-Meier plot of OS in BGB-A317-302 (ITT analysis set)



Efficacy and PD-L1 subgroups:
In a pre-specified analysis of OS in the PD-L1 positive subgroup (PD-L1 score ≥10%), the stratified hazard ratio (HR) for OS was 0.49 (95% CI: 0.33 to 0.74), with a 1-sided stratified log-rank test p-value of 0.0003. The median survival was 10.0 months (95% CI: 8.5 to 15.1 months) and 5.1 months (95% CI: 3.8 to 8.2 months) for the tislelizumab and ICC arms, respectively.

In the PD-L1 negative subgroup (PD-L1 score <10%), the stratified HR for OS was 0.83 (95% CI: 0.62 to 1.12), with median overall survival of 7.5 months (95% CI: 5.5 to 8.9 months) and 5.8 months (95% CI: 4.8 to 6.9 months) for the tislelizumab and ICC arms, respectively.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with tislelizumab in all subsets of the paediatric population in the treatment of malignant neoplasms (except central nervous system, haematopoietic and lymphoid tissue) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics (PK) of tislelizumab were characterised using population PK analysis with concentration data from 2 596 patients with advanced malignancies who received tislelizumab doses of 0.5 to 10 mg/kg every 2 weeks, 2.0 and 5.0 mg/kg every 3 weeks, and 200 mg every 3 weeks.

The time to reach 90% steady-state level is approximately 84 days (12 weeks) after 200 mg doses once every 3 weeks, and the steady-state accumulation ratio of tislelizumab PK exposure is approximately 2-fold.

Absorption

Tislelizumab is administered intravenously and therefore is immediately and completely bioavailable.

Distribution

A population pharmacokinetic analysis indicates that the steady-state volume of distribution is 6.42 l, which is typical of monoclonal antibodies with limited distribution.

Biotransformation

Tislelizumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways.

Elimination

Based on population PK analysis, the clearance of tislelizumab was 0.153 l/day with an inter-individual variability of 26.3% and the geometrical mean terminal half-life was approximately 23.8 days with a coefficient variation (CV) of 31%.

Linearity/non-linearity

At the dosing regimens of 0.5 mg/kg to 10 mg/kg once every 2 or 3 weeks (including 200 mg once every 3 weeks), the PK of tislelizumab were observed to be linear and the exposure was dose proportional.

Special populations

The effects of various covariates on tislelizumab PK were assessed in population PK analyses. The following factors had no clinically relevant effect on the exposure of tislelizumab: age (range 18 to 90 years), weight (range 32 to 130 kg), gender, race (White, Asian and other), mild to moderate renal impairment (creatinine clearance [CL_{Cr}] ≥30 ml/min), mild to moderate hepatic impairment (total bilirubin ≤3 times ULN and any AST), and tumour burden.

Renal impairment
No dedicated studies of tislelizumab have been conducted in patients with renal impairment. In the population PK analyses of tislelizumab, no clinically relevant differences in the clearance of tislelizumab were found between patients with mild renal impairment (CL_{Cr} 60 to 89 ml/min, n = 1 046) or moderate renal impairment (CL_{Cr} 30 to 59 ml/min, n = 320) and patients with normal renal function (CL_{Cr} ≥90 ml/min, n = 1 223). Mild and moderate renal impairment had no effect on the exposure of tislelizumab (see section 4.2). Based on the limited number of patients with severe renal impairment (n = 5), the effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of tislelizumab is not conclusive.

Hepatic impairment
No dedicated studies of tislelizumab have been conducted in patients with hepatic impairment. In the population PK analyses of tislelizumab, no clinically relevant differences in the clearance of tislelizumab were found between patients with mild hepatic impairment (bilirubin ≤ ULN and AST >ULN or bilirubin >1.0 to 1.5 x ULN and any AST, n = 396) or moderate hepatic impairment (bilirubin >1.5 to 3 x ULN and any AST; n = 12), compared to patients with normal hepatic function (bilirubin ≤ ULN and AST = ULN, n = 2 182) (see section 4.2). Based on the limited number of patients with severe hepatic impairment (bilirubin >3 x ULN and any AST, n = 2), the effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of tislelizumab is unknown.

5.3 Preclinical safety data

In repeat-dose toxicology studies in cynomolgus monkeys with intravenous dose administration at doses of 3, 10, 30 or 60 mg/kg every 2 weeks for 13 weeks (7 dose administrations), no apparent treatment-related toxicity or histopathological changes were observed at doses up to 30 mg/kg every 2 weeks, corresponding to 4.3 to 6.6 times the exposure in humans with the clinical dose of 200 mg.

No developmental and reproductive toxicity studies or animal fertility studies have been conducted with tislelizumab.

No studies have been performed to assess the potential of tislelizumab for carcinogenicity or genotoxicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate dihydrate
Citric acid monohydrate
L-histidine hydrochloride monohydrate
L-histidine
Trehalose dihydrate
Polysorbate 20
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial

3 years.

After opening

Once opened, the medicinal product should be diluted and infused immediately (see section 6.6 for instructions on dilution of the medicinal product before administration).

After preparation of solution for infusion

Tevimbra does not contain a preservative. Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C. The 24 hours include storage of the diluted solution under refrigeration (2°C to 8°C) for no more than 20 hours, time required for returning to room temperature (25°C or below) and time to complete the infusion within 4 hours.

From a microbiological point of view, unless the method of dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately.

If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user. The diluted solution must not be frozen.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze.

Store in the original carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

10 ml of Tevimbra concentrate is provided in a clear Type 1 glass vial, with a grey chlorobutyl stopper with FluroTec coating and seal cap with a flip-off button.

Tevimbra is available in unit packs containing 1 vial and in multipacks containing 2 (2 packs of 1) vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The diluted solution for infusion should be prepared by a healthcare professional using aseptic technique.

Preparation of solution for infusion

- Two Tevimbra vials are required for each dose.
- Remove the vials from the refrigerator, taking care not to shake them.
- Inspect each vial visually for particulate matter and discolouration prior to administration. The concentrate is a clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellowish solution. Do not use a vial if the solution is cloudy, or if visible particles or discolouration are observed.
- Invert the vials gently without shaking. Withdraw the solution from the two vials (a total of 200 mg in 20 ml) into a syringe and transfer into an intravenous infusion bag containing sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, to prepare a diluted solution with a final concentration ranging from 2 to 5 mg/ml. Mix diluted solution by gentle inversion to avoid foaming or excessive shearing of the solution.

Administration

- Administer the diluted Tevimbra solution by infusion through an intravenous administration line with a sterile, non-pyrogenic, low-protein-binding 0.2 micron or 0.22 micron in-line or add-on filter with a surface area of approximately 10 cm^2.
- The first infusion should be delivered over 60 minutes. If well tolerated, subsequent infusions may be administered over 30 minutes.
- Other medicinal products should not be co-administered through the same infusion line.
- Tevimbra must not be administered as an intravenous push or single bolus injection.
- The intravenous line must be flushed at the end of the infusion.
- Discard any unused portion left in the vial.
- Tevimbra vials are for single use only.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ireland

Tel. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1758/001-002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

Boehringer Ingelheim Biopharmaceuticals (China) Ltd.
1090 Halei Road
Pilot Free Trade Zone
201203 Shanghai
China

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spain

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to the launch of Tevimbra in each Member State, the MAH must agree about the content and format of the Patient Card, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The Patient Card is aimed at increasing the awareness of patients on the signs and symptoms relevant to the early recognition/identification of the potential immune-related ARs and prompt them about when to seek medical attention. It also contains prompts to enter the contact details of the physician and to alert other physicians that the patient is being treated with Tevimbra. The Patient Card is designed to be carried by the patient at all times and presented to any healthcare professional who may help them.

The MAH shall ensure that in each Member State where Tevimbra is marketed, all healthcare professionals and patients/carers who are expected to prescribe and use Tevimbra have access to/are provided with the Patient Card disseminated through healthcare professionals.

The Patient Card shall contain the following key elements:

- Description of the main signs or symptoms of the immune-related ARs (pneumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopathies, immune-mediated skin adverse reactions, nephritis and other immune-related ARs) and infusion-related reactions, and the importance of notifying their treating physician immediately if symptoms occur.
- The importance of not attempting to self-treat any symptoms without consulting their healthcare professional first.
- The importance of carrying the Patient Card at all times and to show it at all medical visits to healthcare professionals other than the prescriber (e.g. emergency healthcare professionals).
- A warning message to inform healthcare professionals treating the patient at any time, including in emergency conditions, that the patient is being treated with Tevimbra.
- A reminder that all known or suspected adverse drug reactions (ADRs) can also be reported to local regulatory authorities.
- The contact details of their Tevimbra prescriber.

The Patient Card reminds patients about key symptoms that need to be reported immediately to the physician.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tevimbra 100 mg concentrate for solution for infusion
tislelizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 10 ml vial contains 100 mg tislelizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20, water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion

1 vial
100 mg/10 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution.
Single use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ireland
Tel. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1758/001 1 vial

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER - 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON OF MULTIPACKS (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tevimbra 100 mg concentrate for solution for infusion
tislelizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 10 ml vial contains 100 mg tislelizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20, water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion

Multipack: 2 (2 x 1) vials

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution.
Single use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the vials in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ireland
Tel. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1758/002 2 (2 x 1) vials

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER - 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACKS (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tevimbra 100 mg concentrate for solution for infusion
tislelizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 10 ml vial contains 100 mg tislelizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20, water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion

1 vial. Component of a multipack. Not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution.
Single use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ireland
Tel. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1758/002 2 (2 x 1) vials

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER - 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tevimbra 100 mg sterile concentrate
tislelizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 10 ml vial contains 100 mg tislelizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20, water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion

100 mg/10 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

IV after dilution
Single use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Beigene Ireland Limited

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1758/001	1 vial
EU/1/23/1758/002	2 (2 x 1) vials

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER - 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Tevimbra 100 mg concentrate for solution for infusion
tislelizumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- It is important that you keep the Patient Card with you during treatment.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Tevimbra is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Tevimbra
3. How Tevimbra is given
4. Possible side effects
5. How to store Tevimbra
6. Contents of the pack and other information

1. What Tevimbra is and what it is used for

Tevimbra is a cancer medicine that contains the active substance tislelizumab. It is a monoclonal antibody, a type of protein that is designed to recognise and attach to a specific target in the body called programmed death-1 receptor (PD-1) which is found on the surface of T and B cells (types of white blood cells that form part of the immune system, the body's natural defences). When PD-1 is activated by cancer cells it can switch off the activity of T cells. By blocking PD-1, Tevimbra prevents it from switching off your T cells which helps your immune system fight the cancer.

Tevimbra is used in adults to treat:
- a type of oesophageal cancer called oesophageal squamous cell carcinoma that has spread to other parts of the body, has already been treated by anti-cancer therapy and cannot be removed by surgery.

If you have any questions about how Tevimbra works or why this medicine has been prescribed for you, ask your doctor.

2. What you need to know before you are given Tevimbra

You must not be given Tevimbra
- if you are allergic to tislelizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). Talk to your doctor if you are not sure.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before you are given Tevimbra if you have or have had:
- autoimmune disease (a condition where the body's own defence system attacks normal cells)
- inflammation of the liver (hepatitis) or other liver problems
- inflammation of the kidney (nephritis)
- pneumonia or inflammation of the lungs (pneumonitis)

- inflammation of the large bowel (colitis)
- serious rash
- problems with hormone-producing glands (including the adrenal, pituitary and thyroid glands)
- type 1 diabetes mellitus
- a solid organ transplant
- infusion-related reaction

If any of the above apply to you, or you are not sure, talk to your doctor before you are given Tevimbra.

Look out for serious side effects
Tevimbra can have serious side effects, which can sometimes become life-threatening and can lead to death. Tell your doctor immediately if you get any of these serious side effects during treatment with Tevimbra:
- inflammation of the liver (hepatitis) or other liver problems
- inflammation of the kidney (nephritis)
- inflammation of the lungs (pneumonitis)
- inflammation of the large bowel (colitis)
- severe skin reactions: symptoms may include fever, flu-like symptoms, rash, itching, skin blistering or ulcers in the mouth or on other moist surfaces
- problems with hormone-producing glands (especially the adrenal, pituitary or thyroid glands): symptoms may include fast heart rate, extreme tiredness, weight gain or weight loss, dizziness or fainting, hair loss, feeling cold, constipation, headaches that will not go away or unusual headaches
- type 1 diabetes mellitus
- infusion-related reaction
- inflammation of the muscles (myositis)
- inflammation of the heart muscle (myocarditis)
- inflammation of the joints (arthritis)
- inflammatory disorder that causes muscle pain and stiffness, especially in the shoulders and hips (polymyalgia rheumatica): symptoms may include pain in the shoulders, neck, upper arms, buttocks, hips or thighs, stiffness in affected areas, pain or stiffness in the wrists, elbows or knees
- inflammation of the membrane around the heart (pericarditis)
- inflammation of the nerves: symptoms may include pain, weakness and paralysis in the extremities (Guillain-Barré syndrome)

➢ For more information on the symptoms of any of the above, read section 4 (“Possible side effects”). Talk to your doctor if you have any questions or concerns.

Patient Card
You will also find key information from this package leaflet in the Patient Card that you have been given by your doctor. It is important that you carry the Patient Card with you at all times and show it to a healthcare professional in case of signs and symptoms that may indicate immune-related adverse reactions (listed above under “Look out for serious side effects”), for a prompt diagnosis and adequate treatment.

Monitoring during your treatment with Tevimbra
Your doctor will carry out regular tests (liver function tests, kidney function tests, radiographic imaging tests) before and during treatment.

Your doctor will also carry out regular blood tests before and during treatment with Tevimbra to monitor the blood sugar and hormone levels in your body. This is because blood sugar and hormone levels can be affected by Tevimbra.

Children and adolescents
Tevimbra should not be used in children and adolescents below 18 years of age.

Other medicines and Tevimbra
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes herbal medicines and medicines obtained without a prescription.

In particular, tell your doctor if you are taking any medicines that suppress your immune system, including corticosteroids (such as prednisone), since these medicines may interfere with the effect of Tevimbra. However, once you have started treatment with Tevimbra, your doctor may give you corticosteroids to reduce any side effects that you may have.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before you are given this medicine.

You should not be given Tevimbra if you are pregnant unless your doctor specifically prescribes it for you. The effects of Tevimbra in pregnant women are not known, but it is possible that the active substance, tislelizumab, could harm an unborn baby.
- If you are a woman who could become pregnant, you must use effective contraception while you are being treated with Tevimbra and for at least 4 months following the last dose of Tevimbra.
- If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, tell your doctor.

It is not known whether Tevimbra passes into breast milk. A risk to the breast-fed infant cannot be ruled out. If you are breast-feeding, tell your doctor. You should not breast-feed during treatment with Tevimbra and for at least 4 months after the last dose of Tevimbra.

Driving and using machines
Tevimbra has a minor effect on your ability to drive or use machines.

Feeling tired or weak are possible side effects of Tevimbra. Do not drive or use machines after you have been given Tevimbra unless you are sure you are feeling well.

Tevimbra contains sodium
Tell your doctor if you are on a low-sodium (low-salt) diet before you are given Tevimbra. This medicine contains 1.6 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each ml of concentrate. A single infusion of Tevimbra contains 32 mg sodium in two 10 ml vials. This is equivalent to 1.6% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

3. How Tevimbra is given

Tevimbra will be given to you in a hospital or clinic under the supervision of an experienced doctor.
- The usual dose of Tevimbra is 200 mg, which is given as an intravenous infusion (drip into a vein) every 3 weeks.
- The first dose of Tevimbra will be given by an infusion over a period of 60 minutes. If you tolerate the first dose well, then the next infusion may be given over a period of 30 minutes.
- Your doctor will decide how many treatments you need.

If you miss a dose of Tevimbra
- Call your doctor immediately to reschedule your appointment.
- It is very important that you do not miss a dose of this medicine.

If you stop Tevimbra treatment
Stopping your treatment may stop the effect of the medicine. Do not stop treatment with Tevimbra unless you have discussed this with your doctor.

If you have any further questions about your treatment or the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Some of the side effects of Tevimbra may be serious (see the list under "Look out for serious side effects" in section 2 of this leaflet). If you experience any of these serious side effects, **tell your doctor immediately.**

The following side effects have been reported with Tevimbra alone:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- Underactive thyroid gland, which can cause tiredness, weight gain, skin and hair changes (hypothyroidism)
- Cough
- Rash
- Itching (pruritus)
- Tiredness (fatigue)
- Decreased appetite
- Weakness, spontaneous bleeding or bruising and frequent infections, fever, chills and sore throat (anaemia)
- High blood level of bilirubin, a breakdown product of red blood cells, which can cause yellowing of the skin and eyes, indicating liver problems
- Increased blood level of the liver enzyme aspartate aminotransferase
- Increased blood level of the liver enzyme alanine aminotransferase

Common (may affect up to 1 in every 10 people)
- Pneumonia
- Diarrhoea
- Nausea
- Spontaneous bleeding or bruising (thrombocytopenia)
- Frequent infections, fever, chills, sore throat or mouth ulcers due to infections (neutropenia or lymphopenia)
- Feeling sick (nausea), vomiting, loss of appetite, pain on the right side of the stomach, yellowing of the skin or the whites of the eyes, drowsiness, dark-coloured urine, bleeding or bruising more easily than normal – possible symptoms of liver problems (hepatitis)
- Joint pain (arthralgia)
- Muscle pain (myalgia)
- Shortness of breath, cough or chest pain - possible symptoms of lung problems (pneumonitis)
- Fatigue, swelling at the base of the neck, pain in front of the throat – possible symptoms of thyroid gland problems (thyroiditis)
- Increased blood sugar level, thirst, dry mouth, need to pass urine more frequently, tiredness, increased appetite with weight loss, confusion, nausea, vomiting, fruity smelling breath, difficulty breathing and dry or flushed skin – possible symptoms of hyperglycaemia
- Tiredness, confusion, muscle twitching, convulsions (hyponatraemia)
- Muscle weakness, muscle spasms, abnormal heart rhythm (hypokalaemia)
- Overactive thyroid gland, which can cause hyperactivity, sweating, weight loss and thirst (hyperthyroidism)
- Difficulty breathing (dyspnoea)
- Increased blood pressure (hypertension)
- Mouth sores or ulcers with inflammation of the gums (stomatitis)
- Increased blood level of the liver enzyme alkaline phosphatase
- High blood level of the enzyme creatine kinase
- High blood level of creatinine

Uncommon (may affect up to 1 in every 100 people)
- Changes in the amount or colour of the urine, pain while urinating, pain in kidney area – possible symptoms of kidney problems (nephritis)
- Diarrhoea or more bowel movements than normal, black tarry, sticky stools, blood or mucus in stools, severe pain or tenderness in the stomach – possible symptoms of intestine problems (colitis)
- Severe upper stomach pain, nausea, vomiting, fever, tender abdomen – possible symptoms of pancreas problems (pancreatitis)
- High blood sugar, feeling more hungry or thirsty than normal, passing urine more often than normal - possible symptoms of diabetes mellitus
- Muscle pain, stiffness, weakness, chest pain or severe tiredness – possible symptoms of muscle problems (myositis)
- Chest pain, rapid or abnormal heartbeat, shortness of breath at rest or during activity, fluid build-up with swelling of the legs, ankles and feet, tiredness - possible symptoms of heart muscle problems (myocarditis)
- Joint pain, stiffness, swelling or redness, decreased range of motion in the joints – possible symptoms of joint problems (arthritis)
- Eye redness, eye pain and swelling - possible symptoms of problems affecting the uvea, the layer beneath the white of the eyeball (uveitis)
- Adrenal insufficiency (disorder in which the adrenal glands do not make enough of certain hormones)
- Inflammation of the nerves: symptoms may include pain, weakness and paralysis in the extremities (Guillain-Barré syndrome)
- Chills or shaking, itching or rash, flushing, shortness of breath or wheezing, dizziness or fever which may occur during infusion or up to 24 hours after infusion – possible symptoms of infusion-related reaction
- Low blood level of leukocytes
- High blood levels of haemoglobin, potassium and sodium
- Low blood level of albumin

Rare (may affect up to 1 in every 1 000 people)
- Chest pain, fever, cough, palpitations - possible symptoms of problems affecting the membrane around the heart (pericarditis)
- Frequent headaches, vision changes (either low vision or double vision), fatigue and/or weakness, confusion, decreased blood pressure, dizziness - possible symptoms of pituitary gland problems (hypophysitis)
- Itching or peeling skin, skin sores - possible symptoms of severe skin reactions

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Tevimbra

Your doctor, pharmacist or nurse is responsible for storing this medicine and disposing of any unused product correctly. The following information is intended for healthcare professionals.

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Do not freeze.

Store in the original carton in order to protect from light.

Tevimbra does not contain a preservative. Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C. The 24 hours include storage of the diluted solution under refrigeration (2°C to 8°C) for no more than 20 hours, time required for returning to room temperature (25°C or below) and time to complete the infusion within 4 hours.

From a microbiological point of view, unless the method of dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately.

If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user. The diluted solution must not be frozen.

Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What Tevimbra contains
- The active substance is tislelizumab. Each ml of concentrate for solution for infusion contains 10 mg of tislelizumab.
- Each vial contains 100 mg of tislelizumab in 10 ml of concentrate.

The other ingredients are sodium citrate dihydrate (see section 2, “Tevimbra contains sodium”), citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20 and water for injections.

What Tevimbra looks like and contents of the pack
Tevimbra concentrate for solution for infusion (sterile concentrate) is a clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellowish solution.

Tevimbra is available in packs containing 1 vial and in multipacks containing 2 (2 packs of 1) vials.

Marketing Authorisation Holder
Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ireland
Tel. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

Manufacturer
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spain

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

This leaflet was last revised in

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

The following information is for healthcare professionals only:

Tevimbra vials are for single use only. Each vial contains 100 mg of tislelizumab.

The diluted solution for infusion should be prepared by a healthcare professional using aseptic technique.

Preparation of solution for infusion

- Two Tevimbra vials are required for each dose.
- Remove the vials from the refrigerator, taking care not to shake them.
- Inspect each vial visually for particulate matter and discolouration prior to administration. The concentrate is a clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellowish solution. Do not use a vial if the solution is cloudy, or if visible particles or discolouration are observed.
- Invert the vials gently without shaking. Withdraw the solution from the two vials (a total of 200 mg in 20 ml) into a syringe and transfer into an intravenous infusion bag containing sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, to prepare a diluted solution with a final concentration ranging from 2 to 5 mg/ml. Mix the diluted solution by gentle inversion to avoid foaming or excessive shearing of the solution.

Administration

- Administer the diluted Tevimbra solution by infusion through an intravenous administration line with a sterile, non-pyrogenic, low-protein-binding 0.2 micron or 0.22 micron in-line or add-on filter with a surface area of approximately 10 cm^2.
- The first infusion should be delivered over 60 minutes. If well tolerated, subsequent infusions may be administered over 30 minutes.
- Other medicinal products should not be co-administered through the same infusion line.
- Tevimbra must not be administered as an intravenous push or single bolus injection.
- Tevimbra does not contain a preservative. Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C. The 24 hours include storage of the diluted solution under refrigeration (2°C to 8°C) for no more than 20 hours, time required for returning to room temperature (25°C and below) and time to complete the infusion within 4 hours. From a microbiological point of view, unless the method of dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.
- The diluted solution must not be frozen.
- Discard any unused portion left in the vial.
- The intravenous line must be flushed at the end of the infusion.
- Tevimbra vials are for single use only.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼本剤は追加観察の対象となる。追加観察によって新たな安全性情報を速やかに見出すことができる。医療従事者には、副作用の疑いについてすべて報告するよう求められている。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1. 医薬品の名称

Tevimbra 100 mg 点滴静注用濃縮液

2. 定性的及び定量的組成

点滴静注用濃縮液 1 mL 中に 10 mg のチスレリズマブを含有する。

10 mL バイアル 1 本中にチスレリズマブ 100 mg を含有する。

チスレリズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される Fc 改変ヒト化免疫グロブリン G4（IgG4）変異体モノクローナル抗体である。

作用既知の添加物

点滴静注用濃縮液1 mL中に0.069 mmol（1.6 mg）のナトリウムを含有する。

添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤型

点滴静注用濃縮液（無菌濃縮液）

澄明からわずかに乳白色で、無色から微黄色の溶液

pHは約6.5、浸透圧は約270～330 mOsm/kgである。

4. 臨床的特性

4.1 効能又は効果

食道扁平上皮癌（OSCC）

Tevimbra は、単剤療法として、白金製剤による化学療法による前治療後の切除不能、局所進行、又は転移性の食道扁平上皮癌の成人患者の治療を適応とする。

4.2 用法及び用量

Tevimbra による治療は、癌治療に精通した医師の監督下に開始しなければならない。

用量

Tevimbra の推奨用量は 200 mg であり、3 週に 1 回静脈内投与する。

治療期間
Tevimbra による治療は、疾患が進行するまで又は許容できない毒性が発現するまで実施する。

投与の延期又は中止（4.4 項も参照）
Tevimbra 単剤療法の用量減量は推奨されない。Tevimbra は表 1 に記載したように中断又は中止する。

免疫に関連する副作用の管理に関する詳細なガイドラインを、4.4 項に記載する。

表 1　　推奨される Tevimbra の治療変更

免疫に関連する副作用	**重症度 [1]**	**Tevimbra の治療変更**
肺臓炎	グレード 2	中断する [2,3]
	グレード 2 の再発；グレード 3 又は 4	中止する [3]
肝炎	ULN の 3 倍超～8 倍の ALT 又は AST 又は ULN の 1.5 倍超～3 倍の総ビリルビン	中断する [2,3]
	ULN の 8 倍超の ALT 又は AST 又は ULN の 3 倍超の総ビリルビン	中止する [3]
発疹	グレード 3	中断する [2,3]
	グレード 4	中止する [3]
重症皮膚副作用（SCAR）	SCAR の疑い（SJS 又は TEN を含む）	中断する [2,3] SJS 又は TEN が疑われる場合、専門医に相談した上で SJS/TEN が除外されるまで再開しないこと。
	SCAR の確定（SJS 又は TEN を含む）	中止する
大腸炎	グレード 2 又は 3	中断する [2,3]
	グレード 3 の再発；グレード 4	中止する [3]
筋炎／横紋筋融解症	グレード 2 又は 3	中断する [2,3]
	グレード 3 の再発；グレード 4	中止する [3]
甲状腺機能低下症	グレード 2、3、又は 4	甲状腺機能低下症は、治療を中断せずに補充療法を用いて管理することができる。
甲状腺機能亢進症	グレード 3 又は 4	中断する [2] グレード 2 以下に改善し、抗甲状腺療法でコントロールされるグレード 3 又は 4 の場合、必要であれば、コルチコステロイド漸減後に Tevimbra の継続を検討することができる。そうでなければ、治療を中止する。

副腎機能不全	グレード 2	HRT によりコントロールされるまで、投与の中断を検討する。
	グレード 3 又は 4	中断する [3] グレード 2 以下に改善し、HRT でコントロールされるグレード 3 又は 4 の場合、必要であれば、コルチコステロイド漸減後に Tevimbra の継続を検討することができる。そうでなければ、治療を中止する。[3]
下垂体炎	グレード 2	HRT によりコントロールされるまで、投与の中断を検討する。
	グレード 3 又は 4	中断する [2,3] グレード 2 以下に改善し、HRT でコントロールされるグレード 3 又は 4 の場合、必要であれば、コルチコステロイド漸減後に Tevimbra の継続を検討することができる。そうでなければ、治療を中止する。[3]
1 型糖尿病	グレード 3 以上の高血糖（250 mg/dL 又は 13.9 mmol/L を超えるグルコース）を伴う又はケトアシドーシスを伴う 1 型糖尿病	中断する インスリン療法でグレード 2 以下に改善したグレード 3 又は 4 の場合、必要であれば、代謝コントロールが達成された段階で、Tevimbra の継続を検討することができる。そうでなければ、治療を中止する。
腎機能障害を伴う腎炎	グレード 2（ベースラインの 1.5 倍超～3 倍又は ULN の 1.5 倍超～3 倍のクレアチニン）	中断する [2,3]
	グレード 3（ベースラインの 3 倍超又は ULN の 3 倍超～6 倍のクレアチニン）又はグレード 4（ULN の 6 倍超のクレアチニン）	中止する [3]
心筋炎	グレード 2、3、又は 4	中止する [3]
神経毒性	グレード 2	中断する [2,3]
	グレード 3 又は 4	中止する [3]
膵炎	グレード 3 の膵炎又はグレード 3 又は 4 の血清アミラーゼ又はリパーゼ濃度増加（ULN の 2 倍超）	中断する [2,3]
	グレード 4	中止する [3]
その他の免疫に関連する副作用	グレード 3	中断する [2,3]
	グレード 3 の再発；グレード 4	中止する [3]

その他の副作用		
Infusion related reaction	グレード 1	その後の Infusion related reaction の予防のために前投薬を検討する。 注入速度を 50%落とす。
	グレード 2	注入を中断する。 回復した場合又はグレード 1 に改善した場合は再開し、Infusion related reaction を 50%落とす。
	グレード 3 又は 4	中止する

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HRT=ホルモン補充療法、SJS=スティーヴンス・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] 毒性のグレードは、米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準バージョン 4.0（NCI-CTCAE v4.0）に従って分類する。下垂体炎のグレードは、NCI-CTCAE v5.0 に従って分類する。

[2] 完全奏効又は部分奏効（グレード 0～1）が認められた患者では、コルチコステロイドを 1 ヵ月以上かけて漸減した後に再開する。コルチコステロイド開始から 12 週間以内に完全奏効も部分奏効も認められない場合又はコルチコステロイド開始から 12 週間以内にプレドニゾロン換算で 10 mg/日以下に減量できない場合は中止する。

[3] プレドニゾロン換算で 1～2 mg/kg/日の用量で開始し、その後 1 ヵ月以上かけてプレドニゾロン換算で 10 mg/日以下に漸減することが推奨される。ただし、肺臓炎の場合は、2～4 mg/kg/日の開始用量が推奨される。

特別な集団

小児集団

18 歳未満の患者における Tevimbra の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

高齢者

65 歳以上の患者に対する用量調節は不要である（4.8 項参照）。

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度の腎機能障害患者に関するデータが限られるため、この集団に対する投与方法を推奨することはできない（5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者に関するデータが限られるため、この集団に対する投与方法を推奨することはできない（5.2 項参照）。

投与方法

Tevimbra は、静脈内投与用である。Tevimbra は、点滴静注投与するものとし、静脈内投与及び急速静注（ボーラス）をしてはならない。本剤の投与前の希釈に関する指示については 6.6 項を参照のこと。

初回投与は 60 分かけて行う。これで忍容性が認められた場合、その後の投与は 30 分かけて行うことができる。投与に際しては、無菌、非発熱性、低蛋白結合性の 0.2μm 又は 0.22μm のインラインフィルター又はアドオン式フィルターを取り付けた点滴ラインから投与する。

他の製剤を混合することや同じ点滴ラインから同時に投与することは行わないこと。

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に一覧した添加物のいずれかに対する過敏症

4.4　警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを改善するために、投与した製品の名称及びバッチ番号を明確に記録しなければならない。

患者カード

Tevimbra による治療を受ける患者には、Tevimbra による治療中の免疫に関連する副作用のリスクについて情報を提供するために、患者カードを提供しなければならない（添付パンフレットも参照）。

処方者は、Tevimbra による治療中の免疫に関連する副作用のリスクについて患者と話し合わなければならない。

免疫に関連する副作用

チスレリズマブによる治療中に致死的症例を含む免疫に関連する副作用が報告されている（4.8 項参照）。これらの事象のほとんどは、チスレリズマブの中断、コルチコステロイド投与、及び／又は対症療法により改善した。また、チスレリズマブの最終投与後も、免疫に関連する副作用が報告されている。免疫に関連する副作用は 2 つ以上の器官に同時に発現する可能性がある。

免疫に関連する副作用が疑われる場合、感染症を含む、病因を確立するため又は別の病因を除外するために、十分な評価を実施する。副作用の重症度に応じて、チスレリズマブを中断し、コルチコステロイドを投与する（4.2 項参照）。臨床試験から得られているデータが少ないため、免疫に関連する副作用がコルチコステロイドを使用してもコントロールされない患者では、別の全身性免疫抑制薬の投与を検討することができる（4.2 項及び 4.8 項参照）。グレード 1 以下に改善した時点で、コルチコステロイドの漸減を開始し、1 ヵ月以上継続する。

免疫に関連する肺臓炎
チスレリズマブの投与を受けた患者に、致死的症例を含む、免疫に関連する肺臓炎が報告されている。肺臓炎の徴候及び症状について患者を観察する。肺臓炎が疑われる患者については、画像検査を用いて評価し、感染性の病因又は疾患に関連する病因を除外する。

免疫に関連する肺臓炎が発現した場合、表 1 に推奨される治療変更に従って患者を管理する（4.2 項参照）。

免疫に関連する肝炎
チスレリズマブの投与を受けた患者に、致死的症例を含む、免疫に関連する肝炎が報告されている。肝炎の徴候及び症状並びに肝機能の変化について患者を観察する。ベースライン時及び治療中は定期的に肝機能検査を実施する。

免疫に関連する肝炎が発現した場合、表 1 に推奨される治療変更に従って患者を管理する（4.2 項参照）。

免疫に関連する皮膚反応
チスレリズマブの投与を受けた患者に、免疫に関連する発疹又は皮膚炎が報告されている。皮膚反応の疑いについて患者を観察し、他の原因を除外する。皮膚の副作用の重症度に応じて、表 1 に推奨されるように、チスレリズマブを中断するか、中止する（4.2 項参照）。

チスレリズマブの投与を受けた患者に、重症皮膚副作用（SCAR）の症例が報告されている。SCAR（例：発熱の前駆症状、インフルエンザ様症状、粘膜病変、又は進行性の発疹）の徴候又は症状について患者を観察し、他の原因を除外する。SCAR（重度の多形紅斑［EM］、SJS、又は TEN を含む）が疑われる場合、チスレリズマブを中断し、評価及び治療のために専門医に紹介する。SJS 又は TEN を含む SCAR が確定された場合、チスレリズマブを中止する（4.2 項参照）。

免疫に関連する大腸炎
チスレリズマブの投与を受けた患者に、下痢を高頻度に伴う免疫に関連する大腸炎が報告されている。大腸炎の徴候及び症状について患者を観察する。感染性の病因及び疾患に関連する病因を除外する。

免疫に関連する大腸炎が発現した場合、表 1 に推奨される治療変更に従って患者を管理する（4.2 項参照）。

免疫に関連する内分泌疾患
チスレリズマブの投与を受けた患者に、甲状腺障害、副腎機能不全、下垂体炎、及び 1 型糖尿病を含む、免疫に関連する内分泌疾患が報告されている。このような場合、具体的な内分泌障害に応じて対症療法が必要になることがある。免疫に関連する内分泌疾患の症例では、長期のホルモン補充療法（HRT）が必要になることがある。

免疫に関連する内分泌疾患が発現した場合、表 1 に推奨される治療変更に従って患者を管理する（4.2 項参照）。

甲状腺障害
チスレリズマブの投与を受けた患者に、甲状腺炎、甲状腺機能低下症、及び甲状腺機能亢進症を含む、甲状腺障害が報告されている。甲状腺機能の変化並びに甲状腺障害の臨床的な徴候及び症状について患者を観察する（治療開始時、治療中は定期的に、及び臨床評価に応じて随時）。甲状腺機能低下症は、治療を中断することもコルチコステロイドを使用することもなく、HRT を用いて管理することができる。甲状腺機能亢進症については、対症療法で管理することができる（4.2 項参照）。

副腎機能不全
チスレリズマブの投与を受けた患者に、副腎機能不全が報告されている。副腎機能不全の徴候及び症状について患者を観察する。副腎機能及びホルモン濃度の観察を検討すること。臨床的に必要であれば、コルチコステロイド投与及び HRT を実施する（4.2 項参照）。

下垂体炎
チスレリズマブの投与を受けた患者に、下垂体炎が報告されている。下垂体炎／下垂体機能低下症の徴候及び症状について患者を観察する。下垂体機能及びホルモン濃度の観察を検討すること。臨床的に必要であれば、コルチコステロイド投与及び HRT を実施する（4.2 項参照）。

1 型糖尿病
チスレリズマブの投与を受けた患者に、糖尿病性ケトアシドーシスを含む、1 型糖尿病が報告されている。高血糖並びに糖尿病の他の徴候及び症状について患者を観察する。1 型糖尿病の場合、インスリンを投与する。重度の高血糖又はケトアシドーシス（グレード 3 以上）

の患者では、チスレリズマブを中断し、血糖降下薬を投与する（4.2 項参照）。代謝コントロールが達成された段階でチスレリズマブの投与を再開することができる。

腎機能障害を伴う免疫に関連する腎炎
チスレリズマブの投与を受けた患者に、腎機能障害を伴う免疫に関連する腎炎が報告されている。腎機能の変化（血清クレアチニン上昇）について患者を観察し、腎機能障害の他の原因を除外する。

免疫に関連する腎炎が発現した場合、表 1 に推奨される治療変更に従って患者を管理する（4.2 項参照）。

その他の免疫に関連する副作用
チスレリズマブには、筋炎、心筋炎、関節炎、リウマチ性多発筋痛、心膜炎、及びギラン・バレー症候群など、その他の臨床的に重要な免疫に関連する副作用が報告された（4.8 項参照）。

その他の免疫に関連する副作用が発現した場合、表 1 に推奨される治療変更に従って患者を管理する（4.2 項参照）。

実質臓器移植拒絶反応
市販後調査において PD-1 阻害薬の投与を受けた患者に、実質臓器移植拒絶反応が報告されている。チスレリズマブの投与により、実質臓器移植患者において拒絶反応のリスクが増加する可能性がある。このような患者では、チスレリズマブによる治療のベネフィットと臓器拒絶反応のリスクを比較検討すること。

Infusion related reaction（投与関連反応）

チスレリズマブの単剤投与を受けた患者に、重度の Infusion related reaction（グレード 3 以上）が報告されている（4.8 項参照）。Infusion related reaction の徴候及び症状について患者を観察する。

Infusion related reaction は、表 1 に推奨されるように管理する（4.2 項参照）。

臨床試験から除外された患者

次の状態のいずれかが認められた患者は臨床試験から除外された：ベースライン時の ECOG パフォーマンススコアが 2 以上；活動性の脳又は軟髄膜転移；活動性の自己免疫疾患又は再発する可能性がある自己免疫疾患の既往歴；治験治療前 14 日以内にコルチコステロイド（プレドニゾロン換算で 10 mg/日を超える）又は他の免疫抑制薬いずれかによる全身治療を必要とする状態；活動性又は未治療の HIV；未治療の B 型肝炎又は C 型肝炎キャリア；間質性肺疾患の既往歴；治験治療前 14 日以内の生ワクチンの接種；治験治療前 14 日以内に全身治療を必要とする感染症；別のモノクローナル抗体に対する重度の過敏症の既往歴。これらの集団では、データがないため、考えられるベネフィット／リスクを個別に注意深く検討してから、チスレリズマブを慎重に使用すること。

管理されたナトリウム食を受けている患者

本剤 1 mL 中に 0.069 mmol（1.6 mg）のナトリウムを含有する。本剤には 10 mL バイアル 1 本あたり 16 mg のナトリウムを含有し、これは WHO により推奨されている成人の推奨 1 日ナトリウム摂取量 2 g の 0.8%に相当する。

4.5　多剤との相互作用及びその他の相互作用

チスレリズマブはヒト化モノクローナル抗体であり、異化作用により循環中から消失する。そのため、正式な薬物動態学的相互作用試験は実施していない。モノクローナル抗体はチトクローム P450（CYP）酵素及び他の薬物代謝酵素により代謝されないため、チスレリズマブの薬物動態に影響を及ぼすような、併用投与される製剤によるこれらの酵素の阻害及び誘導は起こらないと思われる。

チスレリズマブの薬力学的活性及び有効性に悪影響を及ぼす可能性があるため、生理的用量の全身性コルチコステロイド（プレドニゾロン換算で 10 mg/日）を除き、チスレリズマブ開始前のベースライン時の全身性コルチコステロイド及び他の免疫抑制薬の使用を避けること。ただし、チスレリズマブ開始後であれば免疫に関連する副作用の治療を目的として全身性コルチコステロイド及び他の免疫抑制薬を使用することはできる（4.4 項参照）。

4.6　受胎能、妊婦及び授乳婦への投与

妊娠可能な女性／避妊

有効な避妊を使用しない妊娠可能な女性には、女性の臨床状態がチスレリズマブによる治療を必要とする場合を除き、チスレリズマブを投与しないこと。妊娠可能な女性は、治療中及びチスレリズマブ最終投与後少なくとも 4 ヵ月間、有効な避妊法（妊娠率が 1%未満の方法）を使用しなければならない。

妊婦への投与

妊婦におけるチスレリズマブ使用に関するデータは得られていない。チスレリズマブは、その作用機序に基づくと、妊婦に投与すると、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。

チスレリズマブの動物生殖試験は実施していない。ただし、マウス妊娠モデルでは、PD-1/PD-L1 シグナル伝達を遮断すると、胎児の忍容性が障害され、胎児損失が増加することが示されている。

ヒト IgG4（免疫グロブリン）は胎盤関門を通過することが知られている。したがって、IgG4 変異体であるチスレリズマブは、母体から発達中の胎児に移行する可能性がある。女性に対しては、胎児のリスクの可能性について助言すること。

妊娠中は、女性の臨床状態がチスレリズマブによる治療を必要とする場合を除き、チスレリズマブを使用しないこと。

授乳婦への投与

チスレリズマブがヒト乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。チスレリズマブが授乳中の新生児／乳児及び乳汁産生に及ぼす影響も不明である。

授乳中の新生児／乳児にTevimbraによる重篤な副作用の可能性があるため、女性には治療中及びTevimbraの最終投与後少なくとも4ヵ月間、授乳しないよう助言すること。

受胎能

チスレリズマブが受胎能に影響を及ぼす可能性があるという臨床データは得られていない。チスレリズマブの生殖・発生毒性試験は実施していない。3 ヵ月間の反復投与毒性試験によ

ると、カニクイザルにチスレリズマブを 3、10、又は 30 mg/kg の用量で 2 週に 1 回、13 週間（7 回）投与したときの雄及び雌の生殖器に顕著な影響は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7　自動車の運転及び機械の操作能力に対する影響

Tevimbra は自動車の運転及び機械の操作に関する能力にわずかに影響を及ぼす。一部の患者では、チスレリズマブ投与後に疲労が報告されている（4.8 項参照）。

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

チスレリズマブ単剤療法の安全性は、チスレリズマブ 200 mg 3 週に 1 回投与を受けた様々な種類の癌患者 1534 例の併合データから得られたものである。主な副作用は貧血（29.2%）であった。主なグレード 3/4 の副作用は貧血（5.0%）及び肺炎（4.2%）であった。患者の 1.17%に死亡に至った副作用が発現した。死亡に至った副作用は、肺炎（0.78%）、肝炎（0.13%）、肺臓炎（0.07%）、呼吸困難（0.07%）、食欲減退（0.07%）、及び血小板減少症（0.07%）であった。1534 例のうち、40.1%が 6 ヵ月を超えてチスレリズマブの投与を受け、22.2%が 12 ヵ月を超えてチスレリズマブの投与を受けた。

副作用の一覧表

Tevimbra 単剤療法を受けた患者の併合データセット（n=1534）に報告された副作用を表 2 に示す。副作用は MedDRA の器官別大分類に従って一覧する。副作用は、各器官別大分類内で頻度の高い順に示す。各副作用の対応する頻度カテゴリーは、きわめて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上～1/10 未満）、低頻度（1/1000 以上～1/100 未満）、まれ（1/10000 以上～1/1000 未満）、きわめてまれ（1/10000 未満）、不明（得られたデータから推定できない）と定義した。副作用は、各頻度分類内で重篤度の高い順に示す。

表 2　　Tevimbra 単剤療法に伴う副作用（N=1534）

副作用	頻度カテゴリー （すべてのグレード）
感染症および寄生虫症	
肺炎 [1]	Common*
血液およびリンパ系障害	
貧血 [2]	Very common
血小板減少症 [3]	Common*
好中球減少症 [4]	Common
リンパ球減少症 [5]	Common
内分泌障害	
甲状腺機能低下症 [6]	Very common
甲状腺機能亢進症 [7]	Common
甲状腺炎 [8]	Common
副腎機能不全 [9]	Uncommon
下垂体炎 [10]	Rare
代謝および栄養障害	
高血糖 [11]	Common
低ナトリウム血症 [12]	Common
低カリウム血症 [13]	Common
糖尿病 [14]	Uncommon

神経系障害	
ギラン・バレー症候群	Uncommon**
眼障害	
ぶどう膜炎 [15]	Uncommon
心臓障害	
心筋炎 [16]	Uncommon
心膜炎	Rare
血管障害	
高血圧 [17]	Common
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	Very common
呼吸困難	Common*
肺臓炎 [18]	Common*
胃腸障害	
悪心	Common
下痢 [19]	Common
口内炎 [20]	Common
膵炎 [21]	Uncommon
大腸炎 [22]	Uncommon
肝胆道系障害	
肝炎 [23]	Common*
皮膚および皮下組織障害	
発疹 [24]	Very common
そう痒症	Very common
重度の皮膚反応 [25]	Rare
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	Common
筋肉痛	Common
筋炎 [26]	Uncommon
関節炎 [27]	Uncommon
腎および尿路障害	
腎炎 [28]	Uncommon
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労 [29]	Very common
食欲減退	Very common*
臨床検査	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Very common
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Very common
血中ビリルビン増加 [30]	Very common
血中アルカリホスファターゼ増加	Common
血中クレアチニン増加	Common
傷害、中毒および処置合併症	
Infusion related reaction[31]	Uncommon

[1] 肺炎には、肺炎、下気道感染、細菌性下気道感染、細菌性肺炎、真菌性肺炎、及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎の基本語（PT）が含まれる。
[2] 貧血には、貧血及びヘモグロビン減少の PT が含まれる。
[3] 血小板減少症には、血小板減少症及び血小板数減少の PT が含まれる。
[4] 好中球減少症には、好中球減少症及び好中球数減少の PT が含まれる。
[5] リンパ球減少症には、リンパ球減少症、リンパ球数減少、及びリンパ球百分率減少の PT が含まれる。

[6] 甲状腺機能低下症には、甲状腺機能低下症、遊離サイロキシン減少、遊離トリヨードチロニン減少、トリヨードチロニン減少、原発性甲状腺機能低下症、及びサイロキシン減少の PT が含まれる。
[7] 甲状腺機能亢進症には、甲状腺機能亢進症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、遊離トリヨードチロニン増加、遊離サイロキシン増加、サイロキシン増加、及びトリヨードチロニン増加の PT が含まれる。
[8] 甲状腺炎には、甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、及び亜急性甲状腺炎の PT が含まれる。
[9] 副腎機能不全には、副腎機能不全及び続発性副腎皮質機能不全の PT が含まれる。
[10] 下垂体炎には、下垂体機能低下症の PT が含まれる。
[11] 高血糖には、高血糖及び血中ブドウ糖増加の PT が含まれる。
[12] 低ナトリウム血症には、低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少の PT が含まれる。
[13] 低カリウム血症には、低カリウム血症及び血中カリウム減少の PT が含まれる。
[14] 糖尿病には、糖尿病、1 型糖尿病、及び成人潜在性自己免疫性糖尿病の PT が含まれる。
[15] ぶどう膜炎には、ぶどう膜炎及び虹彩炎の PT が含まれる。
[16] 心筋炎には、心筋炎、免疫性心筋炎、及び自己免疫性心筋炎の PT が含まれる。
[17] 高血圧には、高血圧、血圧上昇、及び本態性高血圧症の PT が含まれる。
[18] 肺臓炎には、肺臓炎、免疫性肺疾患、間質性肺疾患、及び器質化肺炎の PT が含まれる。
[19] 下痢には、下痢及び排便回数増加の PT が含まれる。
[20] 口内炎には、口内炎、口腔内潰瘍形成、及びアフタ性潰瘍の PT が含まれる。
[21] 膵炎には、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、膵炎、及び急性膵炎の PT が含まれる。
[22] 大腸炎には、大腸炎及び免疫性腸炎の PT が含まれる。
[23] 肝炎には、肝炎、肝機能異常、免疫性肝炎、肝損傷、及び自己免疫性肝炎の PT が含まれる。
[24] 発疹には、発疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、丘疹性皮疹、蕁麻疹、紅斑、皮膚剥脱、薬疹、斑状皮疹、乾癬、膿疱性皮疹、ざ瘡様皮膚炎、そう痒性皮疹、苔癬様角化症、手皮膚炎、免疫性皮膚炎、毛孔性皮疹、急性熱性好中球性皮膚症、結節性紅斑、及び類天疱瘡の PT が含まれる。
[25] 重度の皮膚反応には多形紅斑の PT が含まれる。
[26] 筋炎には、筋炎及び免疫性筋炎の PT が含まれる。
[27] 関節炎には、関節炎及び免疫性関節炎の PT が含まれる。
[28] 腎炎には、腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、及び免疫性腎炎の PT が含まれる。
[29] 疲労には、疲労、無力症、倦怠感、及び嗜眠の PT が含まれる。
[30] 血中ビリルビン増加には、血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、及び高ビリルビン血症の PT が含まれる。
[31] Infusion related reaction には、Infusion related reaction 及び輸注関連過敏反応の PT が含まれる。
*致死的転帰を含む
**単剤療法の併合データ以外の試験に基づいた頻度

特定の副作用の詳細

以下のデータは、臨床試験において単剤療法としてのチスレリズマブの重大な副作用に関する情報を反映させたものである。

免疫に関連する肺臓炎
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、4.3%に、グレード1（0.3%）、グレード2（2.0%）、グレード3（1.5%）、グレード4（0.3%）、及びグレード5（0.2%）の事象を含む、免疫に関連する肺臓炎が発現した。

初回投与から事象発現までの期間の中央値は3.2ヵ月（範囲：1.0日～16.5ヵ月）、発現から回復までの期間の中央値は6.1ヵ月（範囲：1.0日+～22.8ヵ月+）であった。+は打ち切られた観察結果を表し、事象は解析時点で持続中であった。チスレリズマブは、患者の1.8%で中止され、患者の1.8%で中断された。肺臓炎は患者の45.5%で回復した。

単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、胸部放射線治療歴のない患者（2.8%）より胸部放射線治療歴のある患者（6.3%）で肺臓炎の頻度が高かった。

免疫に関連する肝炎
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、1.7%に、グレード1（0.1%）、グレード2（0.5%）、グレード3（0.9%）、グレード4（0.1%）、及びグレード5（0.1%）の事象を含む、免疫に関連する肝炎が発現した。

初回投与から事象発現までの期間の中央値は31.0日（範囲：8.0日～13.1ヵ月）、発現から回復までの期間の中央値は2.0ヵ月（範囲：1.0日+～37.9ヵ月+）であった。+は打ち切られた観察結果を表し、事象は解析時点で持続中であった。免疫に関連する肝炎の場合、チスレリズマブは、患者の0.4%で中止され、患者の1.0%で中断された。肝炎は患者の50.0%で回復した。

免疫に関連する皮膚の副作用
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、1.8%に、グレード1（0.4%）、グレード2（0.8%）、グレード3（0.3%）、及びグレード4（0.3%）の事象を含む、免疫に関連する皮膚の副作用が発現した。

初回投与から事象発現までの期間の中央値は2.5ヵ月（範囲：7.0日～11.6ヵ月）であった。発現から回復までの期間の中央値は11.4ヵ月（範囲：4.0日～34.0ヵ月+）であった。+は打ち切られた観察結果を表し、事象は解析時点で持続中であった。チスレリズマブは、患者の0.3%で中止され、患者の0.5%で中断された。皮膚の副作用は患者の51.9%で回復した。

免疫に関連する大腸炎
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、0.7%に、グレード2（0.6%）及びグレード3（0.1%）の事象を含む、免疫に関連する大腸炎が発現した。

初回投与から事象発現までの期間の中央値は6.0ヵ月（範囲：12.0日～14.4ヵ月）、発現から回復までの期間の中央値は28.0日（範囲：9.0日～3.6ヵ月）であった。チスレリズマブが中止された患者はおらず、患者の0.6%でチスレリズマブが中断された。大腸炎は患者の81.8%で回復した。

免疫に関連する筋炎／横紋筋融解症
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、0.9%に、グレード1（0.2%）、グレード2（0.3%）、グレード3（0.3%）、及びグレード4（0.1%）の事象を含む、免疫に関連する筋炎／横紋筋融解症が発現した。

初回投与から事象発現までの期間の中央値は1.8ヵ月（範囲：15.0日～17.6ヵ月）、発現から回復までの期間の中央値は2.1ヵ月（範囲：5.0日～11.2ヵ月+）であった。+は打ち切られた観察結果を表し、事象は解析時点で持続中であった。チスレリズマブは、患者の0.2%で中止され、患者の0.7%で中断された。筋炎／横紋筋融解症は患者の57.1%で回復した。

免疫に関連する内分泌疾患
甲状腺障害
甲状腺機能低下症：
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、7.6%に、グレード1（1.4%）、グレード2（6.1%）、及びグレード4（0.1%）の事象を含む、甲状腺機能低下症が発現した。

初回投与から事象発現までの期間の中央値は3.7ヵ月（範囲：0日～16.6ヵ月）、発現から回復までの期間の中央値は15.2ヵ月（範囲：12.0日～28.6ヵ月+）であった。+は打ち切られた観察結果を表し、事象は解析時点で持続中であった。チスレリズマブが中止された患者はおらず、患者の0.4%でチスレリズマブが中断された。甲状腺機能低下症は患者の31.9%で回復した。

甲状腺機能亢進症：
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、0.6%に、グレード1（0.1%）及びグレード2（0.3%）の事象を含む、甲状腺機能亢進症が発現した。

初回投与から事象発現までの期間の中央値は31.0日（範囲：19.0日～14.5ヵ月）であった。発現から回復までの期間の中央値は1.4ヵ月（範囲：22.0日～4.0ヵ月+）であった。+は打ち切られた観察結果を表し、事象は解析時点で持続中であった。チスレリズマブは患者の0.1%で中止され、チスレリズマブが中断された患者はいなかった。甲状腺機能亢進症は患者の80.0%で回復した。

甲状腺炎：
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、0.8%に、グレード1（0.2%）及びグレード2（0.6%）の事象を含む、甲状腺炎が発現した。

初回投与から事象発現までの期間の中央値は2.0ヵ月（範囲：20.0日～20.6ヵ月）であった。現在得られているデータからは発現から回復までの期間の中央値を評価できなかった（範囲：22.0日～23.1ヵ月+）。+は打ち切られた観察結果を表し、事象は解析時点で持続中であった。チスレリズマブが中止された患者はおらず、患者の0.1%でチスレリズマブが中断された。甲状腺炎は、患者の16.7%で回復した。

副腎機能不全
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、0.3%に、グレード2（0.1%）、グレード3（0.1%）、及びグレード4（0.1%）の事象を含む、副腎機能不全が発現した。

初回投与から事象発現までの期間の中央値は3.1ヵ月（範囲：1.3ヵ月～11.6ヵ月）であった。現在得られているデータからは発現から回復までの期間の中央値を評価できなかった（範囲：1.0ヵ月～6.5ヵ月+）。+は打ち切られた観察結果を表し、事象は解析時点で持続中であった。チスレリズマブを中止した患者はおらず、患者の0.2%でチスレリズマブが中断された。副腎機能不全は患者の25.0%で回復した。

下垂体炎
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、0.1%に下垂体機能低下症（グレード2）が発現した。

1型糖尿病
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、0.4%に、グレード1（0.1%）及びグレード3（0.3%）の事象を含む、1型糖尿病が発現した。

初回投与から事象発現までの期間の中央値は2.5ヵ月（範囲：33.0日～13.8ヵ月）であった。現在得られているデータからは発現から回復までの期間の中央値を評価できなかった（範囲：4.0日～19.9ヵ月+）。+は打ち切られた観察結果を表し、事象は解析時点で持続中であった。チスレリズマブは、患者の0.1%で中止され、患者の0.1%で中断された。1型糖尿病は患者の16.7%で回復した。

免疫に関連する腎炎及び腎機能障害
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、0.7%に、グレード2（0.3%）、グレード3（0.2%）、グレード4（0.1%）、及びグレード5（0.1%）の事象を含む、免疫に関連する腎炎及び腎機能障害が発現した。

初回投与から事象発現までの期間の中央値は1.2ヵ月（範囲：3.0日～5.8ヵ月）であった。発現から回復までの期間の中央値は1.9ヵ月（範囲：3.0日+～16.2ヵ月+）であった。+は打ち切

られた観察結果を表し、事象は解析時点で持続中であった。チスレリズマブは、患者の0.3%で中止され、患者の0.2%で中断された。免疫に関連する腎炎及び腎機能障害は患者の50.0%で回復した。

免疫に関連する心筋炎
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、0.5%に、グレード1（0.1%）、グレード2（0.1%）、グレード3（0.2%）、及びグレード4（0.1%）の事象を含む、免疫に関連する心筋炎が発現した。

初回投与から事象発現までの期間の中央値は1.6ヵ月（範囲：14.0日～6.1ヵ月）、発現から回復までの期間の中央値は5.1ヵ月（範囲：4.0日～7.6ヵ月）であった。チスレリズマブは、患者の0.3%で中止され、患者の0.2%で中断された。心筋炎は患者の57.1%で回復した。

Infusion related reaction
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者では、3.5%に、グレード3（0.3%）の事象を含む、Infusion related reactionが発現した。チスレリズマブは、患者の0.1%で中止され、患者の0.5%で中断された。

臨床検査値異常
単剤療法としてチスレリズマブの投与を受けた患者において、ベースラインからグレード3又は4の臨床検査値異常に変化した患者の割合は、ヘモグロビン増加で0.1%、ヘモグロビン減少で4.4%、白血球減少で0.9%、リンパ球減少で8.5%、好中球減少で1.7%、血小板減少で1.1%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加で2.0%、アルブミン減少で0.4%、アルカリホスファターゼ増加で2.3%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加で3.2%、ビリルビン増加で2.2%、クレアチンキナーゼ増加で2.0%、クレアチニン増加で0.9%、カリウム増加で0.9%、カリウム減少で2.2%、ナトリウム増加で0.1%、ナトリウム減少で5.7%であった。

免疫原性
推奨用量の200 mg 3週に1回投与を受けた抗薬物抗体（ADA）評価可能患者1916例のうち、18.3%が治療下で発現したADA陽性となり、0.9%に中和抗体（NAb）が検出された。母集団薬物動態解析から、ADAの状態がクリアランスに対する臨床的に重要な共変量であることが示されたが、チスレリズマブに対する治療下で発現したADAの存在が薬物動態又は有効性に及ぼす臨床的に重大な影響はないようである。

ADA評価可能患者では、有害事象（AE）の発現率はADA陽性集団及びADA陰性集団でそれぞれ、グレード3以上のAEで50.9%及び39.3%、重篤な有害事象（SAE）で37.1%及び29.7%、治療中止に至ったAEで10.8%及び10.2%であった。治療下に発現したADAが認められた患者は、ベースライン時に全般的な健康及び疾患特性が不良である傾向があり、これが安全性解析の解釈に悪影響を及ぼす可能性がある。得られているデータから、副作用のパターンに関する確固たる結論を導くことはできない。

高齢者
65歳未満の患者と65～74歳の患者との間のチスレリズマブ単剤療法による安全性に全体的な差は認められなかった。75歳以上の患者のデータは限定されているため、この集団に関する結論を導くことはできない。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。医薬品のベネフィット／リスクのバランスの継続した観察を可能にする。医療従事者には、付録Vに記載される国への報告システムを使用して副作用が疑われるすべての事象を報告することが求められている。

4.9　過量投与

チスレリズマブの過量投与に関する情報はない。過量投与の場合、副作用の徴候又は症状について患者を注意深く観察し、適切な対症療法を直ちに開始する。

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

TEVIMBRA™ (tislelizumab-jsgr) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------
TEVIMBRA is a programmed death receptor-1 (PD-1) blocking antibody indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) after prior systemic chemotherapy that did not include a PD-(L)1 inhibitor. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
Recommended Dosage: 200 mg as an intravenous infusion once every 3 weeks. Administer the first infusion over 60 minutes. If tolerated, subsequent infusions may be administered over 30 minutes. (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
Injection: 100 mg/10 mL (10 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 nephritis with renal dysfunction, immune-mediated dermatologic adverse reactions, and solid organ transplant rejection.
  - Monitor for early identification and management. Evaluate liver enzymes, creatinine, and thyroid function at baseline and periodically during treatment.
  - Withhold or permanently discontinue TEVIMBRA based on the severity of reaction.
- Infusion-Related Reactions: Slow the rate of infusion, interrupt, or permanently discontinue based on severity of infusion reaction. (5.2)
- Complications of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT): Fatal and other serious complications can occur in patients who receive allogeneic HSCT before or after being treated with a PD-1/PD-L1 blocking antibody. (5.3)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use of effective contraception. (5.4, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS ----------
Most common adverse reactions (≥ 20 %), including laboratory abnormalities with TEVIMBRA were: increased glucose, decreased hemoglobin, decreased lymphocytes, decreased sodium, decreased albumin, increased alkaline phosphatase, anemia, fatigue, increased AST, musculoskeletal pain, decreased weight, increased ALT, and cough. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact BeiGene at 1-877-828-5596 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.

Revised: 03/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
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 Complications of Allogeneic HSCT
5.4 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing 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
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Esophageal Squamous Cell Cancer
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Reference ID: 5345869

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

TEVIMBRA (tislelizumab-jsgr), as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic esophageal squamous cell carcinoma after prior systemic chemotherapy that did not include a PD-(L)1 inhibitor.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dose of TEVIMBRA is 200 mg administered as an intravenous infusion once every 3 weeks, until disease progression or unacceptable toxicity.

Administer the first infusion over 60 minutes. If tolerated, subsequent infusions may be administered over 30 minutes.

2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions

No dose reduction of TEVIMBRA is recommended. In general, withhold TEVIMBRA for severe (Grade 3) immune-mediated adverse reactions. Permanently discontinue TEVIMBRA 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 equivalent per day within 12 weeks of initiating steroids *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Dosage modifications for TEVIMBRA for adverse reactions that require management different from these general guidelines are summarized in Table 1.

Table 1: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	**Severity of Adverse Reaction[a]**	**Dosage Modifications**
Immune-Mediated Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*		
Pneumonitis	Grade 2	Withhold[b]
	Grade 3 or 4 or recurrent Grade 2	Permanently discontinue
Colitis	Grade 2 or 3	Withhold[b]
	Grade 4	Permanently discontinue
Hepatitis with no tumor involvement of the liver	AST or ALT increases to more than 3 and up to 8 times ULN or Total bilirubin increases to more than 1.5 and up to 3 times ULN	Withhold[b]
	AST or ALT increases to more than 8 times ULN or Total bilirubin increases to more than 3 times ULN	Permanently discontinue

Adverse Reaction	Severity of Adverse Reaction[a]	Dosage Modifications
Immune-Mediated Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*		
Hepatitis with tumor involvement of the liver[c]	Baseline AST or ALT is more than 1 and up to 3 times ULN and increases to more than 5 and up to 10 times ULN or Baseline AST or ALT is more than 3 and up to 5 times ULN and increases to more than 8 and up to 10 times ULN	Withhold[b]
	ALT or AST 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[b]
	Grade 4 increased blood creatinine	Permanently discontinue
Exfoliative Dermatologic Conditions	Grade 3, or suspected SJS, TEN, or DRESS	Withhold[b]
	Grade 4, or confirmed SJS, TEN, or DRESS	Permanently discontinue
Myocarditis	Grade 2, 3, or 4	Permanently discontinue
Other Adverse Reactions		
Infusion-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.	Grade 1	Slow infusion rate by 50%
	Grade 2	Interrupt infusion[d]
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue

ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, ULN = upper limit normal, SJS = Stevens Johnson syndrome, TEN = Toxic epidermal necrolysis

[a] Based on Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.

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

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

[d] Resume infusion if resolved or decreased to Grade 1, and slow rate of infusion by 50% of the previous rate.

2.3 Preparation and Administration

Preparation

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. TEVIMBRA is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution. Discard the vial if the solution is cloudy, discolored, or contains visible particles. Do not shake the vial.

Prepare the solution for infusion as follows:

- Withdraw 20 mL of TEVIMBRA from two vials of TEVIMBRA 100 mg (for a total of 200 mg in 20 mL).
- Transfer solution into an intravenous (IV) infusion bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to prepare an infusion with a final concentration between 2 mg/mL to 5 mg/mL.
- Mix diluted solution by gentle inversion to avoid foaming or excessive shearing of the solution. Do not shake.
- TEVIMBRA is for single use only. Discard any unused portion left in the vial.

Storage of Diluted Solution

This product does not contain any preservatives. Store the TEVIMBRA diluted solution either:

- At room temperature for no more than 4 hours from the time of dilution. This includes room temperature storage of the diluted solution, and the duration of the infusion
- Under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 20 hours. If refrigerated, allow the diluted solution to come to room temperature prior to administration

Discard the diluted solution after 4 hours at room temperature or after 20 hours under refrigeration.

Do not freeze the diluted solution.

Administration

- Administer diluted solution by intravenous infusion through an intravenous line with a sterile, nonpyrogenic, low-protein binding 0.2 micron or 0.22 micron in-line or add-on filter.
- The initial infusion should be delivered over 60 minutes. If tolerated, all subsequent infusions may be administered over 30 minutes.
- Do not co-administer other drugs through the same infusion line.
- Do not administer TEVIMBRA as an intravenous push or single bolus injection.
- The intravenous line must be flushed at the end of infusion.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 100 mg/10 mL (10 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

TEVIMBRA is a monoclonal antibody that belongs to a class of drugs that bind to either the programmed death receptor-1 (PD-1) or PD-ligand 1 (PD-L1), blocking the PD-1/PD-L1 pathway, thereby removing inhibition of the immune response, potentially breaking peripheral tolerance and inducing immune-mediated adverse reactions. Important immune-mediated adverse reactions listed under WARNINGS AND PRECAUTIONS may not include 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 treatment with a PD-1/PD-L1 blocking antibody. While immune-mediated adverse reactions usually manifest during treatment with PD-1/PD-L1 blocking antibodies, immune-mediated adverse reactions can also manifest after discontinuation of PD-1/PD-L1 blocking antibodies.

Early identification and management of immune-mediated adverse reactions are essential to ensure safe use of PD-1/PD-L1 blocking antibodies. Monitor patients closely for symptoms and signs that may be clinical manifestations of underlying immune-mediated adverse reactions. Evaluate liver enzymes, creatinine, and thyroid function at baseline and periodically during treatment. In cases of suspected immune-mediated adverse reactions, initiate appropriate workup to exclude alternative etiologies, including infection. Institute medical management promptly, including specialty consultation as appropriate.

Withhold or permanently discontinue TEVIMBRA depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*. In general, if TEVIMBRA 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 corticosteroids.

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

TEVIMBRA can cause immune-mediated pneumonitis, which can be fatal. In patients treated with other PD-1/PD-L1 blocking antibodies, the incidence of pneumonitis is higher in patients who have received prior thoracic radiation.

Immune-mediated pneumonitis occurred in 3.8% (75/1972) of patients receiving TEVIMBRA, including fatal (0.2%), Grade 4 (0.3%), Grade 3 (1.4%), and Grade 2 (1.7%) adverse reactions. Pneumonitis led to permanent discontinuation of TEVIMBRA in 35 (1.8%) patients and withholding of TEVIMBRA in 27 (1.4%) patients.

Systemic corticosteroids were required in all patients with pneumonitis. Immune-mediated pneumonitis resolved in 47% of the 75 patients. Of the 27 patients in whom TEVIMBRA was withheld for pneumonitis, 18 reinitiated TEVIMBRA after symptom improvement; of these, 3 (17%) patients had recurrence of pneumonitis.

Immune-Mediated Colitis

TEVIMBRA can cause immune-mediated colitis, which can be fatal. Cytomegalovirus (CMV) infection/reactivation has been reported in patients with corticosteroid-refractory immune-mediated colitis treated with PD-1/PD-L1 blocking antibodies. In cases of corticosteroid-refractory colitis, consider repeating infectious workup to exclude alternative etiologies.

Immune-mediated colitis occurred in 0.9% (17/1972) of patients receiving TEVIMBRA, including Grade 3 (0.4%), and Grade 2 (0.5%) adverse reactions. Colitis led to permanent discontinuation of TEVIMBRA in 2 (0.1%) patients and withholding of TEVIMBRA in 10 (0.5%) patients. All 17 patients received systemic corticosteroids. Twelve (71%) of the 17 patients received high-dose systemic corticosteroids. Two (12%) of the 17 patients received immunosuppressive treatment. Immune-mediated colitis resolved in 88% of the 17 patients. Of the 10 patients in whom TEVIMBRA was withheld for colitis, 8 reinitiated TEVIMBRA after symptom improvement; of these, 1 (13%) patient had recurrence of colitis.

Immune-Mediated Hepatitis

TEVIMBRA can cause immune-mediated hepatitis, which can be fatal.

Immune-mediated hepatitis occurred in 1.7% (34/1972) of patients receiving TEVIMBRA, including fatal (0.1%), Grade 4 (0.1%), Grade 3 (1%), and Grade 2 (0.6%) adverse reactions. Immune-mediated hepatitis led to permanent discontinuation in 9 (0.5%) patients and withholding of TEVIMBRA in 20 (1%) patients. All patients received systemic corticosteroids. Twenty-nine (85%) of the 34 patients received high-dose systemic corticosteroids. One patient (2.9%) of the 34 patients received immunosuppressive treatment. Immune-mediated hepatitis resolved in 59% of the 34 patients. Of the 20 patients in whom TEVIMBRA was withheld for hepatitis, 12 reinitiated TEVIMBRA after symptom improvement; of these, 2 (17%) patients had recurrence of hepatitis.

Immune-Mediated Endocrinopathies

Adrenal Insufficiency

TEVIMBRA can cause immune-mediated adrenal insufficiency. For Grade 2 or higher adrenal insufficiency, initiate symptomatic treatment, including hormone replacement as clinically indicated. Withhold TEVIMBRA depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Immune-mediated adrenal insufficiency occurred in 0.3% (6/1972) of patients receiving TEVIMBRA, including Grade 4 (0.1%), Grade 3 (0.1%), and Grade 2 (0.2%) adverse reactions. Adrenal insufficiency did not lead to permanent discontinuation of TEVIMBRA. TEVIMBRA was withheld in 5 out of the 6 patients. All 6 patients received systemic corticosteroids. Two (33%) of the 6 patients received high-dose systemic corticosteroids. Adrenal insufficiency resolved in 17% of the 6 patients.

Hypophysitis

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

Hypophysitis/hypopituitarism occurred in 0.1% (1/1972) of patients receiving TEVIMBRA, including a Grade 2 (0.1%) adverse reaction. No TEVIMBRA treatment discontinuation or withholding was required.

Thyroid Disorders

TEVIMBRA can cause immune-mediated thyroid disorders. Thyroiditis can present with or without endocrinopathy. Hypothyroidism can follow hyperthyroidism. Initiate hormone replacement for hypothyroidism or institute medical management of hyperthyroidism as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue TEVIMBRA depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Thyroiditis: Immune-mediated thyroiditis occurred in 0.4% (7/1972) of patients receiving TEVIMBRA, including Grade 2 (0.3%) adverse reactions. Thyroiditis did not lead to permanent discontinuation of TEVIMBRA.

TEVIMBRA was withheld in 1 (0.1%) patient. One (14%) of the 7 patients received systemic corticosteroids. Thyroiditis resolved in 29% of the 7 patients.

Hyperthyroidism: Immune-mediated hyperthyroidism occurred in 0.6% (12/1972) of patients receiving TEVIMBRA, including Grade 3 (0.1%), and Grade 2 (0.5%) adverse reactions. Hyperthyroidism led to the permanent discontinuation of TEVIMBRA in 1 (0.1%) patient and withholding of TEVIMBRA in 1 (0.1%) patient. One (8%) of the 12 patients received systemic corticosteroids. Hyperthyroidism resolved in 92% of the 12 patients.

Hypothyroidism: Immune-mediated hypothyroidism occurred in 7% (132/1972) of patients receiving TEVIMBRA, including Grade 4 (0.1%) and Grade 2 (5%) adverse reactions. TEVIMBRA was not permanently discontinued in any patient, while treatment was withheld in 6 (0.3%) patients. Two (1.5%) of the 132 patients received systemic corticosteroids. All 132 patients received hormone replacement therapy. Hypothyroidism resolved in 27% of the 132 patients. The majority (86%) of patients with hypothyroidism required long-term thyroid hormone replacement.

Type 1 Diabetes Mellitus, which can present with Diabetic Ketoacidosis

Type 1 diabetes mellitus has been reported with PD-1/PD-L1 blocking antibodies. Monitor patients for hyperglycemia or other signs and symptoms of diabetes. Initiate treatment with insulin as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue TEVIMBRA depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Immune-Mediated Nephritis with Renal Dysfunction

TEVIMBRA can cause immune-mediated nephritis, which can be fatal.

Immune-mediated nephritis with renal dysfunction occurred in 0.4% (7/1972) of patients receiving TEVIMBRA, including Grade 4 (0.1%), Grade 3 (0.1%), and Grade 2 (0.2%) adverse reactions. TEVIMBRA was permanently discontinued in 3 (0.2%) patients and treatment was withheld in 3 (0.2%) patients. All patients received systemic corticosteroids. Nephritis with renal dysfunction resolved in 57% of the 7 patients. Of the 3 patients in whom TEVIMBRA was withheld for nephritis, 2 reinitiated TEVIMBRA after symptom improvement and one patient had recurrence of nephritis.

Immune-Mediated Dermatologic Adverse Reactions

TEVIMBRA can cause immune-mediated rash or dermatitis. Cases of severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson Syndrome (SJS), and Toxic epidermal necrolysis (TEN), have been reported, some with fatal outcome. Topical emollients and/or topical corticosteroids may be adequate to treat mild to moderate non-exfoliative rashes. Withhold or permanently discontinue TEVIMBRA depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Immune-mediated dermatologic adverse reactions occurred in 1.2% (24/1972) of patients receiving TEVIMBRA, including Grade 4 (0.2%), Grade 3 (0.4%), and Grade 2 (0.4%) adverse reactions. Dermatologic adverse reactions led to permanent discontinuation of TEVIMBRA in 3 (0.2%) patients and withholding of TEVIMBRA in 9 (0.5%) patients. Twenty-three (96%) of the 24 patients received systemic corticosteroids. Immune-mediated skin reactions resolved in 58% of the 24 patients. Of the 9 patients in whom TEVIMBRA was withheld for dermatologic adverse reactions, 8 reinitiated TEVIMBRA after symptom improvement; of these, 2 (25%) patients had recurrence of immune-mediated rash.

Other Immune-Mediated Adverse Reactions

The following clinically significant immune-mediated adverse reactions occurred at an incidence of less than 1% each in 1972 patients who received TEVIMBRA: myositis, myocarditis, arthritis, polymyalgia rheumatica, and pericarditis.

The following additional clinically significant immune-mediated adverse reactions have been reported with other PD-1/PD-L1 blocking antibodies, including severe or fatal cases.

Cardiac/Vascular: Vasculitis

Nervous System: Meningitis, encephalitis, myelitis and demyelination, myasthenic syndrome/myasthenia gravis (including exacerbation), Guillain-Barre 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, including 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: Pancreatitis including increases in serum amylase and lipase levels, gastritis, duodenitis

Musculoskeletal and Connective Tissue: Polymyositis, rhabdomyolysis and associated sequelae including renal failure

Endocrine: Hypoparathyroidism

Other (Hematologic/Immune): Hemolytic anemia, aplastic anemia, hemophagocytic lymphohistiocytosis, systemic inflammatory response syndrome, histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis), sarcoidosis, immune thrombocytopenic purpura, solid organ transplant rejection, other transplant (including corneal graft) rejection.

5.2 Infusion-Related Reactions

TEVIMBRA can cause severe or life-threatening infusion-related reactions. Infusion-related reactions occurred in 4.2% (83/1972) patients receiving TEVIMBRA, including Grade 3 or higher (0.3%) reactions. Monitor patients for signs and symptoms of infusion-related reactions.

Slow the rate of infusion for mild (Grade 1) and interrupt the infusion for moderate (Grade 2) infusion-related reactions. For severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) infusion-related reactions, stop infusion and permanently discontinue TEVIMBRA *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

5.3 Complications of Allogeneic HSCT

Fatal and other serious complications can occur in patients who receive allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) before or after being treated with a PD-1/PD-L1 blocking antibody. Transplant-related complications include hyperacute graft-versus-host disease (GVHD), acute GVHD, chronic GVHD, hepatic veno-occlusive disease after reduced intensity conditioning, and steroid-requiring febrile syndrome (without an identified infectious cause). These complications may occur despite intervening therapy between PD-1/PD-L1 blockade and allogeneic HSCT.

Follow patients closely for evidence of transplant-related complications and intervene promptly. Consider the benefit versus risks of treatment with a PD-1/PD-L1 blocking antibody prior to or after an allogeneic HSCT.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, TEVIMBRA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-1/PD-L1 pathway can lead to increased risk of immune-mediated rejection of the developing fetus resulting in fetal death. Advise women of the potential risk to a fetus.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TEVIMBRA and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed in more detail in other sections of the label:

- Severe and fatal 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 the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The pooled safety population described in WARNINGS AND PRECAUTIONS reflect exposure to TEVIMBRA as a single agent in 1972 patients enrolled in two randomized open-label, active-controlled studies (RATIONALE-302, BGB-A317-303) and five open-label, single-arm studies (BGB-A317-208, BGB-A317-204, BGB-A317-203, BGB-A317-102, BGB-A317_Study_001), which enrolled 307 patients with esophageal squamous cell carcinoma and 1665 patients with advanced or recurrent tumors. TEVIMBRA was administered at a dose of 200 mg intravenously once every 3 weeks, except in studies BGB-A317_Study_001 where patients also received other dosage regimens. Among the 1972 patients, 37% were exposed for longer than 6 months, and 20% were exposed for longer than 12 months.

Esophageal squamous cell carcinoma

The safety of TEVIMBRA was evaluated in RATIONALE-302, a randomized, active-controlled, open-label, multicenter study in 255 patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic ESCC *[see Clinical Studies (14.1)]*. The trial excluded patients who had brain or leptomeningeal metastases that were symptomatic or required treatment, active autoimmune disease, a medical condition requiring systemic corticosteroids or immunosuppressants, or apparent tumor invasion of organs adjacent to the esophageal site.

Patients received TEVIMBRA 200 mg by intravenous infusion over 30-60 minutes every 3 weeks or investigator's choice: paclitaxel 135-175 mg/m^2 every 3 weeks or 80-100 mg/m^2 weekly, docetaxel 75 mg/m^2 every 3 weeks, or irinotecan 125 mg/m^2 on Days 1 and 8 of every 3-week cycle. Patients were treated until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of exposure was 2.8 months (range: 0.2 to 28.3 months) in TEVIMBRA-treated patients and 1.5 months (range: 0.2 to 19.2 months) in paclitaxel, docetaxel, or irinotecan-treated patients.

Serious adverse reactions occurred in 41% of patients; the most frequent serious adverse reactions (≥ 2%) were pneumonia, dysphagia, hemorrhage, pneumonitis (including pneumonitis and immune-mediated pneumonitis), and esophageal obstruction. Fatal adverse reactions occurred in 7% of patients who received TEVIMBRA, including the following which occurred in more than one patient: pneumonia/pneumonitis (5 patients), hemorrhage (3 patients), and death due to an unknown cause (3 patients).

Permanent discontinuation of TEVIMBRA due to an adverse reaction occurred in 19% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation in ≥ 1% of patients were hemorrhage, pneumonitis (including pneumonitis and immune-mediated pneumonitis), and pneumonia.

Dosage interruptions of TEVIMBRA due to an adverse reaction occurred in 23% of patients. Adverse reactions which required dosage interruptions in ≥ 2% of patients were pneumonia, pneumonitis, and fatigue.

The most common (≥ 20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were increased glucose, decreased hemoglobin, decreased lymphocytes, decreased sodium, decreased albumin, increased alkaline phosphatase, anemia, fatigue, increased AST, musculoskeletal pain, decreased weight, increased ALT, and cough.

Adverse reactions and laboratory abnormalities are listed in Table 2 and Table 3, respectively.

Table 2: Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients With ESCC Receiving TEVIMBRA in RATIONALE-302

Adverse Reaction	TEVIMBRA (N=255)		ICC (N=240)	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Blood disorders				
Anemia	31	6	45	11
General disorders				
Fatigue[a]	28	2	46	6
Pyrexia	16	0.4	14	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain[b]	24	1	25	1
Investigations				
Weight decreased	23	1	19	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough[c]	22	0.4	16	0.4
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	16	0.4	35	4
Infections and infestations				
Pneumonia[d]	16	6	12	7
Gastrointestinal disorders				
Constipation	15	0	19	0.4
Nausea	14	0.4	30	3
Diarrhea[e]	13	1	32	7
Dysphagia	11	6	8	3
Abdominal pain[f]	11	0.8	16	2
Vomiting	11	0.8	20	4
Endocrine disorders				
Hypothyroidism[g]	13	0.4	0.8	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[h]	13	0.4	6	0
Vascular disorders				
Hemorrhage[i]	12	2	10	3

ICC = investigator's choice of chemotherapy

[a] Fatigue includes asthenia, fatigue, malaise.

[b] Musculoskeletal pain includes musculoskeletal pain, spinal pain, arthralgia, back pain, neck pain, musculoskeletal chest pain, myalgia, pain in extremity, non-cardiac chest pain, bone pain, arthritis.

[c] Cough includes productive cough, cough.

[d] Pneumonia includes pneumonia aspiration, pneumonia, pneumonia bacterial, lower respiratory tract infection.

[e] Diarrhea includes diarrhea, colitis.

[f] Abdominal pain includes abdominal pain upper, abdominal pain, abdominal discomfort, abdominal pain lower, gastrointestinal pain.

[g] Hypothyroidism includes hypothyroidism, blood thyroid stimulating hormone increased.

[h] Rash includes dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, eczema, erythema, psoriasis, rash, rash follicular, rash maculo-papular, rash pruritic.

[i] Hemorrhage includes tumor hemorrhage, upper gastrointestinal hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, hemoptysis, esophageal hemorrhage, hematuria, gastric hemorrhage, epistaxis, tracheal hemorrhage, gingival bleeding, pulmonary hemorrhage, procedural hemorrhage, rectal hemorrhage, stoma site hemorrhage.

Table 3: Laboratory Abnormalities Worsening From Baseline Occurring in ≥ 10% of Patients Receiving TEVIMBRA in RATIONALE-302

Laboratory Abnormality	TEVIMBRA[a]		ICC[a]	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Chemistry				
Glucose increased	46	4	40	2
Sodium decreased	34	9	36	8
Albumin decreased	33	0.8	37	1
Alkaline phosphatase increased	32	3	15	0.5
AST increased	27	0.8	12	0.5
ALT increased	23	0.8	15	1
Phosphate decreased	15	4	20	3
Creatine kinase increased	13	1	2	0
Potassium decreased	13	1	15	3
Bilirubin increased	11	2	8	0.5
Glucose decreased	10	0.4	10	0.5
Hematology				
Hemoglobin decreased	45	6	61	10
Lymphocytes decreased	43	11	60	28
Platelets decreased	11	1	11	0.9
Leukocytes decreased	10	0.8	66	31

[a] The denominator used to calculate the rate varied from 136 to 240 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of TEVIMBRA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Skin and subcutaneous tissue disorders: Stevens-Johnson-Syndrome, Toxic epidermal necrolysis (including fatal cases)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, TEVIMBRA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on the use of TEVIMBRA in pregnant women. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-1/PD-L1 pathway can lead to increased risk of immune-mediated rejection of the developing fetus resulting in fetal death *(see Data)*. Human IgG4 immunoglobulins (IgG4) are known to cross the placental barrier; therefore, tislelizumab-jsgr has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to a fetus.

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

Data

Animal Data

Animal reproduction studies have not been conducted with TEVIMBRA to evaluate its effect on reproduction and fetal development. A central function of the PD-1/PD-L1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. In murine models of pregnancy, blockade of PD-L1 signaling has been shown to disrupt tolerance to the fetus and to result in an increase in fetal loss; therefore, potential risks of administering TEVIMBRA during pregnancy include increased rates of abortion or stillbirth. As reported in the literature, there were no malformations related to the blockade of PD-1 signaling in the offspring of these animals; however, immune-mediated disorders occurred in PD-1 and PD-L1 knockout mice. Based on its mechanism of action, fetal exposure to tislelizumab-jsgr may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of tislelizumab-jsgr in human milk, or its effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment and for 4 months after the last dose of TEVIMBRA.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating TEVIMBRA *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TEVIMBRA and for 4 months after the last dose of TEVIMBRA.

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

Of the 256 patients with ESCC who were treated with TEVIMBRA in the clinical study RATIONALE-302, 39% were 65 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between elderly patients and younger patients.

11 DESCRIPTION

Tislelizumab-jsgr is a programmed death receptor-1 (PD 1)-blocking antibody. Tislelizumab-jsgr is an Fc-engineered humanized monoclonal IgG4 kappa antibody with an approximate molecular weight of 147 kDa. Tislelizumab-jsgr is produced in recombinant Chinese hamster ovary (CHO) cells.

TEVIMBRA (tislelizumab-jsgr) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution for intravenous use, supplied in single-dose vials. Each vial contains a 100 mg of tislelizumab-jsgr monoclonal antibody in 10 mL of solution, with a concentration of 10 mg/mL, and is formulated in: citric acid monohydrate (4.2 mg), histidine (17.2 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (8.2 mg), polysorbate 20 (2 mg), sodium citrate (59.3 mg), trehalose (650.4 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 6.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Binding of the PD-1 ligands PD-L1 and PD-L2, to the PD-1 receptor found on T cells, inhibits T-cell proliferation and cytokine production. Upregulation of PD-1 ligands occurs in some tumors and signaling through this pathway can contribute to inhibition of active T-cell immune surveillance of tumors.

Tislelizumab-jsgr binds to PD-1 and blocks its interaction with PD-L1 and PD-L2, releasing PD-1 pathway-mediated inhibition of the immune response, including the anti-tumor immune response. Tislelizumab-jsgr decreased tumor growth in xenograft models and a human PD-1 transgenic mouse model.

12.2 Pharmacodynamics

The tislelizumab-jsgr exposure-response relationship for efficacy and safety and time course of pharmacodynamic response has not been fully characterized.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic parameters are presented as geometric mean (%CV) unless otherwise specified.

The peak concentration (C_{max}) and area under the plasma concentration versus time curve (AUC) of tislelizumab-jsgr increased dose proportionally in the dose range of 0.5 (0.2 times the approved recommended dosage in a 70 kg patient) to 10 mg/kg (3.5 times the approved recommended dosage in a 70 kg patient).

The steady-state AUC_{tau} of tislelizumab-jsgr is 1,283 µg/mL*day (28.7%) and the C_{max} is 110 µg/mL (22.2%) following the approved recommended dosage. Steady-state concentration of tislelizumab-jsgr is reached after 12 weeks of repeated dosing with an every 3-week regimen and the systemic accumulation was 2.14-fold.

Distribution

The tislelizumab-jsgr steady-state total volume of distribution is 6.42 L (32.6%).

Elimination

The tislelizumab-jsgr total clearance is 0.153 L/day (29.5%) and the terminal half-life ($t_{½}$) is 24 days (31.0%).

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of tislelizumab-jsgr were observed based on age (range: 18 to 90 years), weight (range: 32 to 130 kg), race (White, Asian, or Black), mild to moderate renal impairment (CLCr ≥ 30 mL/min, estimated by Cockcroft-Gault), mild to moderate hepatic impairment (total bilirubin ≤ 3 times

ULN and any AST, estimated by NCI criteria). The effect of severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 times ULN and any AST), severe renal impairment (CLCr 15-29 mL/min), or end stage renal disease (CLCr < 15 mL/min) on the pharmacokinetics of tislelizumab-jsgr is unknown.

12.6 Immunogenicity

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

In patients who received tislelizumab-jsgr in RATIONALE-302 for up to 22 months, the incidence of anti-tislelizumab antibodies was 14.5% (32/221). Among the anti-tislelizumab antibody-positive patients, the incidence of neutralizing antibodies was 3.1% (1/32).

There was no significant effect of anti-drug antibodies on the pharmacokinetics of tislelizumab-jsgr. The effect of anti-drug antibodies on pharmacodynamics, safety, or effectiveness of tislelizumab-jsgr has not been fully characterized.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been performed to assess the potential of tislelizumab-jsgr for carcinogenicity or genotoxicity.

In a 3-month repeat-dose toxicology study in cynomolgus monkeys, there were no notable effects in the male and female reproductive organs; however, most animals in the study were not sexually mature.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In animal models, inhibition of PD-L1/PD-1 signaling resulted in an increased severity of some infections and enhanced inflammatory responses. *Mycobacterium tuberculosis*–infected PD-1 knockout mice exhibit markedly decreased survival compared with wild-type controls, which correlated with increased bacterial proliferation and inflammatory responses in these animals. PD-1 blockade using a primate anti-PD-1 antibody was also shown to exacerbate *M. tuberculosis* infection in rhesus macaques. PD-L1 and PD-1 knockout mice have also shown decreased survival following infection with lymphocytic choriomeningitis virus.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Esophageal Squamous Cell Cancer

RATIONALE-302 (NCT03430843) was a multicenter, randomized (1:1), open-label trial in 512 adult patients with unresectable advanced or metastatic ESCC who progressed on or after prior systemic chemotherapy.

Patients were enrolled regardless of their tumor PD-L1 expression level. PD-L1 expression was evaluated at a central laboratory using the Ventana PD-L1 (SP263) assay that identified PD-L1 staining on both tumor and tumor-associated immune cells. The trial excluded patients who received a prior immune checkpoint inhibitor, had brain or leptomeningeal metastases that were symptomatic or required treatment, active autoimmune disease, a medical condition requiring systemic corticosteroids or immunosuppressants, or apparent tumor invasion of organs adjacent to the esophageal tumor.

Patients were randomized (1:1) to receive either TEVIMBRA 200 mg every 3 weeks or investigator's choice of chemotherapy (ICC), all given intravenously: paclitaxel 135-175 mg/m^2 every 3 weeks or 80-100 mg/m^2 weekly, docetaxel 75 mg/m^2 every 3 weeks, or irinotecan 125 mg/m^2 on Days 1 and 8 of every 3-week cycle. Patients were treated until disease progression assessed by the investigator or unacceptable toxicity.

Randomization was stratified by geographic region (Asia [excluding Japan] vs Japan vs US/EU), ECOG performance status (0 vs 1), and ICC option. Tumor assessments were conducted every 6 weeks for the first 6 months, then every 9 weeks until disease progression.

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS) in the Intent-to-Treat (ITT) population. Additional efficacy outcome measures were investigator-assessed progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR), and duration of response (DOR) per RECIST v1.1.

A total of 512 patients were enrolled and randomized to TEVIMBRA (n=256) or ICC (n=256) [irinotecan (46%), paclitaxel (33%), or docetaxel (21%)]. Of the 512 patients, 142 (28%) had PD-L1 ≥ 10%, 222 (43%) had PD-L1 < 10%, and 148 (29%) had unknown baseline PD-L1 status.

The trial population characteristics were: median age of 62 years (range: 35 to 86), 38% age ≥ 65; 84% male; 19% White and 80% Asian; 95% had metastatic disease. All patients had received at least one prior anti-cancer systemic therapy. Baseline ECOG performance status was 0 (25%) or 1 (75%).

RATIONALE-302 demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomized to TEVIMBRA as compared with ICC.

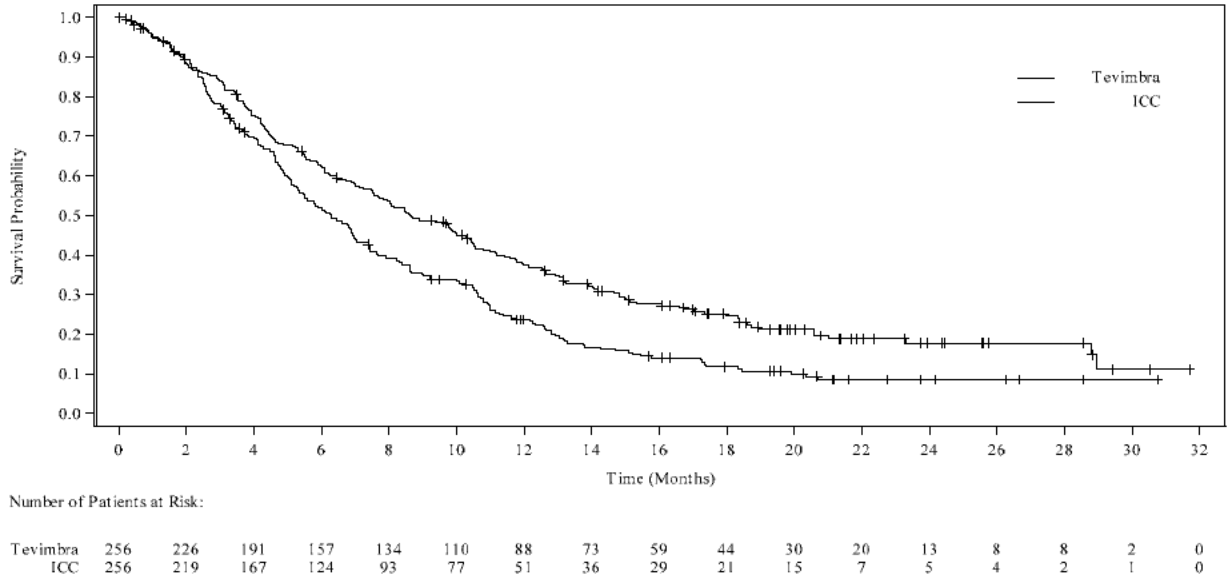
Efficacy results are shown in Table 4 and Figure 1.

Table 4: Efficacy Results in RATIONALE-302 in ITT Population

Endpoint	TEVIMBRA (N=256)	ICC (N=256)
Overall Survival		
Deaths n (%)	197 (77.0)	213 (83.2)
Median (months) [a] (95% CI)	8.6 (7.5, 10.4)	6.3 (5.3, 7.0)
Hazard ratio [b] (95% CI)	0.70 (0.57, 0.85)	
p-value [c]	0.0001	
Progression-Free Survival		
Disease progression or death (%)	223 (87.1)	180 (70.3)
Median (months) [a] (95% CI)	1.6 (1.4, 2.7)	2.1 (1.5, 2.7)
Hazard ratio [b] (95% CI)	0.83 (0.67, 1.01)	
Objective Response Rate [d]		
ORR (%) (95% CI)	15.2 (11.1, 20.2)	6.6 (3.9, 10.4)
Complete response n (%)	5 (2.0)	1 (0.4)
Partial response n (%)	34 (13.3)	16 (6.3)
Duration of Response		
Median (months) [a] (95% CI)	10.3 (6.5, 13.2)	6.3 (2.8, 8.5)

CI = confidence interval, ORR = objective response rate
[a] Estimated using Kaplan-Meier method.
[b] Based on Cox regression model stratified by baseline ECOG status and ICC option.
[c] One-sided p-value based on log rank test stratified by ECOG performance status and ICC option.
[d] Confirmed response.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve for Overall Survival in RATIONALE-302 (ITT)



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

TEVIMBRA injection is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution supplied in a carton containing one 100 mg/10 mL (10 mg/mL) single-dose vial (NDC 72579-121-01).

Storage

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients 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 be severe or fatal, may occur after discontinuation of treatment, and may require corticosteroid treatment and interruption or discontinuation of TEVIMBRA. These reactions may include:

- Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for new or worsening cough, chest pain, or shortness of breath *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Colitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for diarrhea, or severe abdominal pain *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Hepatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for jaundice, severe nausea or vomiting, pain on the right side of the abdomen, or easy bruising or bleeding *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

- Endocrinopathies: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hypophysitis, adrenal insufficiency, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroiditis, or Type 1 diabetes mellitus *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Nephritis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of nephritis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Dermatologic Adverse Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any signs or symptoms of severe skin reactions, SJS, TEN, or DRESS *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Other Immune-Mediated Adverse Reactions:
    - Advise patients that immune-mediated adverse reactions can occur and may involve any organ system, and to contact their healthcare provider immediately for any new or worsening signs or symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
    - Advise patients of the risk of solid organ transplant rejection and to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of organ transplant rejection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

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)]*.

Complications of Allogeneic HSCT

Advise patients of potential risk of post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation complications *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

Embryo-Fetal Toxicity

Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TEVIMBRA and for 4 months after the last dose *[see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with TEVIMBRA and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured by:

BeiGene USA, Inc.

San Mateo, CA 94404

U.S. License No. 2232

TEVIMBRA™ is a registered trademark owned by BeiGene, Ltd.

© BeiGene, Ltd. 2024

添付文書全文

1　　効能及び効果

本剤（Tislelizumab-jsgr）は、単剤として、PD-（L）1 阻害薬を含まない全身化学療法後の切除不能又は転移性食道扁平上皮癌の成人患者の治療を適応とする。

2　　用法及び用量

2.1　　推奨用量

疾患進行又は許容できない副作用の発現まで、本剤の推奨用量は 1 回 200 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

初回投与時は 60 分かけて行う。忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

2.2　　副作用に対する用量調節

本剤の減量は推奨されない。一般に、重度（Grade 3）の免疫関連副作用の場合は本剤を休薬すること。生命を脅かす（Grade 4）免疫関連副作用、全身性の免疫抑制剤の投与を要する重度（Grade 3）の免疫関連反応の再発、又はステロイド投与開始後 12 週間以内に副腎皮質ホルモン剤の用量をプレドニゾロン換算で 10 mg/日相当量以下まで減量できない場合は、本剤の投与を中止すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

これらの一般的なガイドラインとは異なる管理が必要な副作用に対する本剤の用量調節を表 1 に要約する。

表 1：　　副作用に対して推奨される用量調節

副作用	**副作用の重症度** [a]	**用量調節**
免疫関連副作用 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*		
肺臓炎	Grade 2	本剤を休薬する [b]
	Grade 3 又は 4 又は Grade 2 の再発	本剤を中止する
大腸炎	Grade 2 又は 3	本剤を休薬する [b]
	Grade 4	本剤を中止する
肝臓への腫瘍浸潤を伴わない肝炎	AST 若しくは ALT が ULN の 3 倍超～8 倍以下に増加 又は 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍以下に増加	本剤を休薬する [b]
	AST 若しくは ALT が ULN の 8 倍超に増加 又は 総ビリルビンが ULN の 3 倍超に増加	本剤を中止する

副作用	副作用の重症度 [a]	用量調節
免疫関連副作用 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*		
肝臓への腫瘍浸潤を伴う肝炎 [c]	ベースライン値の AST 若しくは ALT が ULN の 1 倍超～3 倍以下、かつ ULN の 5 倍超～10 倍以下に増加した場合 又は ベースライン値の AST 若しくは ALT が ULN の 3 倍超～5 倍以下であり、かつ ULN の 8 倍超～10 倍以下に増加した場合	本剤を休薬する [b]
	ALT 若しくは AST が ULN の 10 倍超に増加した場合 又は 総ビリルビンが ULN の 3 倍超に増加した場合	本剤を中止する
内分泌障害	Grade 3 又は 4	重症度に応じて臨床的に安定するまで休薬又は中止すること
腎機能障害を伴う腎炎	Grade 2 又は 3 の血中クレアチニン増加	本剤を休薬する [b]
	Grade 4 の血中クレアチニン増加	本剤を中止する
剥脱性皮膚症状	Grade 3 の SJS、TEN 又は DRESS、若しくはその疑い	本剤を休薬する [b]
	Grade 4 の SJS、TEN 又は DRESS、若しくはその確定	本剤を中止する
心筋炎	Grade 2、3 又は 4	本剤を中止する
その他の副作用		
Infusion related reaction *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。	Grade 1	投与速度を 50%減速する
	Grade 2	本剤を休薬する [d]
	Grade 3 又は 4	本剤を中止する

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN=基準値上限、SJS=スティーヴンス・ジョンソン症候群、TEN=中毒性表皮壊死融解症

[a] CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0 に準じる。

[b] 完全又は部分寛解（Grade 0～1）の患者では副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開すること。ステロイド剤の投与開始から 12 週間以内に完全又は部分寛解が得られない場合、又はステロイド剤をプレドニゾロン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合は、投与を中止すること。

[c] ベースライン時の AST 及び ALT が ULN 以下の場合、肝病変のない肝炎に対する推奨事項に基づき、本剤を休薬又は中止すること。

[d] 回復した場合又は Grade 1 に低下した場合は、投与速度を 50%減速して投与を再開すること。

2.3 調製及び投与

調製

本剤は非経口製剤なので、溶液及び容器の状態で可能な限り、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。本剤は無色～微黄色の澄明又はわずかに混濁した液である。溶液に濁り、変色、微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄すること。バイアルを振盪しないこと。

注入溶液は以下のように調製する。

- 本剤 100 mg の 2 バイアルから 20 mL を抜き取る（合計 200 mg/20 mL）。

- 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）を含む点滴バッグに溶液を注入し、最終濃度を 2～5 mg/mL とする。
- 泡立てたり、過度にせん断したりしないように、点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。振盪しないこと。
- 本剤は 1 回使用の製剤である。バイアル中の残液は廃棄すること。

希釈液の保管

本剤は保存料を含まない。希釈液は以下のいずれかの方法で保管すること。

- 室温で希釈後 4 時間以内。これには希釈液の室温保存及び点滴時間を含む。
- 2℃～8℃（36°F～46°F）の冷所保存で 20 時間以内。冷所保存の場合、投与前に希釈液を室温に戻すこと。

希釈液は室温保存で 4 時間以上、又は冷所保存で 20 時間以上経過した場合は廃棄すること。

希釈液は凍結させないこと。

投与方法

- 無菌、非発熱性、低蛋白結合性の 0.2μm 又は 0.22μm のインラインフィルター又はアドオンフィルターを用いた静脈ラインを通して希釈液を点滴静注する。
- 初回投与は 60 分かけて行う。忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。
- 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用投与しないこと。
- 静脈内注射（プッシュ）又は単回急速静注（ボーラス）は行わないこと。
- 投与終了時に点滴ラインをフラッシュすること。

3 剤形及び含量

注射液：単回投与バイアル中に 100 mg/10 mL（10 mg/mL）の澄明又はわずかに混濁した無色～微黄色の液である。

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 重度及び死亡に至る免疫関連副作用

本剤は、プログラム死受容体 1（PD-1）と PD-リガンド 1（PD-L1）のいずれかに結合する薬剤クラスに属するモノクローナル抗体である。PD-1 又は PD-L1 のいずれかに結合することにより、PD-1/PD-L1 経路を遮断し免疫応答の抑制を解除するが、末梢性免疫寛容を破綻させ免疫関連副作用を誘発する可能性がある。警告及び使用上の注意に記載されている重要な免疫関連副作用には、潜在的な重度及び死亡に至る免疫関連反応が全て含まれているわけではない。

免疫関連副作用は、重度又は死亡に至る場合があり、いずれの器官系又は組織にも生じる可能性がある。免疫関連副作用は、PD-1/PD-L1 阻害抗体による治療開始後いつでも生じる可能性がある。免疫関

連副作用は通常、抗 PD-1/PD-L1 抗体の投与中に発現するが、免疫関連副作用は PD-1/PD-L1 阻害抗体の投与中止後も発現することがある。

PD-1/PD-L1 阻害抗体を安全に使用するためには、免疫関連副作用の早期発見及び管理が不可欠である。基礎疾患としての免疫関連副作用の臨床症状である可能性がある症状及び徴候について、患者を注意深く観察すること。ベースライン時及び投与中は定期的に肝酵素、クレアチニン及び甲状腺機能を評価すること。免疫関連副作用が疑われる場合は、感染など他の原因を除外するため、適切な精密検査を開始すること。必要に応じて、専門家相談等の医学的管理を速やかに行うこと。

重症度に応じて本剤を休薬又は中止すること［*用法及び用量（2.2）参照*］。通常、本剤の休薬又は中止が必要な場合には、Grade 1 以下に回復するまで副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で 1～2 mg/kg/日）の全身投与を行う。Grade 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 ヵ月以上かけて漸減を継続する。副腎皮質ホルモン剤による免疫関連副作用がコントロール不能の患者では、他の全身性免疫抑制剤の投与を検討すること。

必ずしも全身性ステロイドを必要としない副作用（例：内分泌障害及び皮膚反応）に関する毒性管理ガイドラインについて、以下に述べる。

<u>免疫関連肺臓炎</u>

本剤により免疫関連肺臓炎があらわれることがあり、死に至る可能性がある。他の PD-1/PD-L1 阻害抗体による治療を受けた患者では、胸部放射線療法歴のある患者で肺臓炎の発現率が高くなる。

本剤投与群の 3.8%（75/1972 例）に免疫関連肺臓炎が発現し、内訳は死亡（0.2%）、Grade 4（0.3%）、Grade 3（1.4%）、及び Grade 2（1.7%）の副作用であった。肺臓炎により 35 例（1.8%）が投与中止、27 例（1.4%）が休薬に至った。

肺臓炎が発現した全ての患者で全身性副腎皮質ホルモン剤が必要であった。免疫関連肺臓炎は 75 例中 47%で回復した。肺臓炎のため本剤を休薬した患者 27 例のうち、18 例が症状改善後に本剤を再開した。このうち 3 例（17%）で肺臓炎が再発した。

<u>免疫関連大腸炎</u>

本剤により免疫関連大腸炎があらわれることがあり、死に至る可能性がある。サイトメガロウイルス（CMV）感染/再活性化は、PD-1/PD-L1 阻害抗体で治療した副腎皮質ホルモン剤不応性の免疫関連大腸炎患者で報告されている。副腎皮質ホルモン剤不応性大腸炎の患者では、他の原因を除外するため、感染の精密検査の再実施を検討すること。

本剤投与群の 0.9%（17/1972 例）に免疫関連大腸炎が発現し、内訳は Grade 3（0.4%）及び Grade 2（0.5%）の副作用であった。大腸炎により 2 例（0.1%）が投与中止、10 例（0.5%）が投与中断に至った。全 17 例が副腎皮質ホルモン剤の全身投与を受けた。17 例中 12 例（71%）が高用量副腎皮質ホルモン剤の全身投与を受けた。17 例中 2 例（12%）が免疫抑制剤による治療を受けた。免疫関連大腸炎は 17 例中 88%で回復した。大腸炎のため本剤を中断した患者 10 例のうち、8 例が症状改善後に本剤を再開した。このうち 1 例（13%）で大腸炎が再発した。

<u>免疫関連肝炎</u>

本剤により免疫関連肝炎があらわれることがあり、死に至る可能性がある。

本剤投与群の 1.7%（34/1972 例）に免疫関連肝炎が発現し、内訳は死亡（0.1%）、Grade 4（0.1%）、Grade 3（1%）、及び Grade 2（0.6%）の副作用であった。免疫関連肝炎により 9 例（0.5%）が投与中止、20 例（1%）が投与中断に至った。全例が副腎皮質ホルモン剤の全身投与を受けた。34 例中 29 例

（85%）が高用量副腎皮質ホルモン剤の全身投与を受けた。34 例中 1 例（2.9%）が免疫抑制剤による治療を受けた。免疫関連肝炎は 34 例中 59%で回復した。肝炎のため本剤を中断した患者 20 例のうち、12 例が症状改善後に本剤を再開した。このうち 2 例（17%）で肝炎が再発した。

免疫関連内分泌障害

副腎機能不全

本剤により免疫関連副腎機能不全があらわれる可能性がある。Grade 2 以上の副腎機能不全の場合、臨床的に必要であればホルモン補充等の対症療法を開始すること。重症度に応じて本剤を中断すること*［用法及び用量（2.2）参照］*。

本剤投与群の 0.3%（6/1972 例）に免疫関連副腎機能不全が発現し、内訳は Grade 4（0.1%）、Grade 3（0.1%）、及び Grade 2（0.2%）の副作用であった。副腎機能不全による本剤の投与中止はなかった。6 例中 5 例が本剤を中断した。全 6 例が副腎皮質ホルモン剤の全身投与を受けた。6 例中 2 例（33%）が高用量副腎皮質ホルモン剤の全身投与を受けた。副腎機能不全は 6 例中 17%で回復した。

下垂体炎

本剤により免疫関連下垂体炎があらわれる可能性がある。下垂体炎は、頭痛、羞明又は視野欠損等の腫瘤効果を伴う急性症状を呈することがある。下垂体炎は下垂体機能低下症を引き起こす可能性がある。臨床的に必要であれば、ホルモン補充療法を開始すること。重症度に応じて本剤を中断又は中止すること*［用法及び用量（2.2）参照］*。

本剤投与群の 0.1%（1/1972 例）に下垂体炎/下垂体機能低下症が発現し、内訳は Grade 2（0.1%）の副作用であった。本剤の投与中止又は中断は不要であった。

甲状腺障害

本剤により免疫関連甲状腺障害があらわれる可能性がある。甲状腺炎は内分泌障害の有無を問わずに呈する可能性がある。甲状腺機能低下症は甲状腺機能亢進症に続いて発現することがある。甲状腺機能低下症に対してホルモン補充療法を開始するか、臨床的に必要であれば甲状腺機能亢進症の医学的管理を導入すること。重症度に応じて本剤を中断又は中止すること*［用法及び用量（2.2）参照］*。

甲状腺炎：本剤投与群の 0.4%（7/1972 例）に免疫関連甲状腺炎が発現し、内訳は Grade 2（0.3%）の副作用であった。甲状腺炎による本剤の投与中止はなかった。

1 例（0.1%）が本剤を中断した。7 例中 1 例（14%）が副腎皮質ホルモン剤の全身投与を受けた。甲状腺炎は 7 例中 29%で回復した。

甲状腺機能亢進症：本剤投与群の 0.6%（12/1972 例）に免疫関連甲状腺機能亢進症が発現し、内訳は Grade 3（0.1%）及び Grade 2（0.5%）の副作用であった。甲状腺機能亢進症により 1 例（0.1%）が投与中止、1 例（0.1%）が投与中断に至った。12 例中 1 例（8%）が副腎皮質ホルモン剤の全身投与を受けた。甲状腺機能亢進症は 12 例中 92%で回復した。

甲状腺機能低下症：本剤投与群の 7%（132/1972 例）に免疫関連甲状腺機能低下症が発現し、内訳は Grade 4（0.1%）及び Grade 2（5%）の副作用であった。投与中止した患者はいなかったが、6 例（0.3%）で投与中断した。132 例中 2 例（1.5%）が副腎皮質ホルモン剤の全身投与を受けた。全 132 例がホルモン補充療法を受けた。甲状腺機能低下症は 132 例中 27%で回復した。甲状腺機能低下症患者の大部分（86%）が長期甲状腺ホルモン補充療法を必要とした。

糖尿病性ケトアシドーシスを呈する可能性のある 1 型糖尿病

PD-1/PD-L1 阻害抗体による 1 型糖尿病が報告されている。高血糖又は糖尿病のその他の徴候及び症状について患者を観察すること。臨床的に必要であれば、インスリンによる治療を開始すること。重症度に応じて本剤を中断又は中止すること*［用法及び用量（2.2）参照］*。

腎機能障害を伴う免疫関連腎炎

本剤により免疫関連腎炎があらわれることがあり、死に至る可能性がある。

本剤投与群の 0.4%（7/1972 例）に腎機能障害を伴う免疫関連腎炎が発現し、内訳は Grade 4（0.1%）、Grade 3（0.1%）、及び Grade 2（0.2%）の副作用であった。投与中止した患者は 3 例（0.2%）、投与中断した患者は 3 例（0.2%）であった。全例が副腎皮質ホルモン剤の全身投与を受けた。腎機能障害を伴う腎炎は 7 例中 57%で回復した。腎炎のため本剤を休薬した患者 3 例のうち、2 例が症状改善後に本剤を再開し、1 例で腎炎が再発した。

免疫関連皮膚副作用

本剤により免疫関連皮疹又は皮膚炎があらわれることがあり可能性がある。剥脱性皮膚炎、スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）等の重症皮膚副作用（SCARs）の患者が報告されており、死亡の転帰に至った例も認められている。軽度から中等度の非剥脱性発疹の治療には、局所皮膚軟化剤及び/又は局所副腎皮質ホルモン剤が適切な場合がある。重症度に応じて本剤を休薬又は中止すること*［用法及び用量（2.2）参照］*。

本剤投与群の 1.2%（24/1972 例）に免疫関連皮膚副作用が発現し、内訳は Grade 4（0.2%）、Grade 3（0.4%）、及び Grade 2（0.4%）の副作用であった。皮膚副作用により 3 例（0.2%）が投与中止、9 例（0.5%）が投与中断に至った。24 例中 23 例（96%）が副腎皮質ホルモン剤の全身投与を受けた。免疫関連皮膚反応は 24 例中 58%で回復した。皮膚副作用のため本剤を中断した患者 9 例のうち、8 例が症状改善後に本剤を再開した。このうち 2 例（25%）で免疫関連皮疹が再発した。

その他の免疫関連副作用

本剤を投与された患者 1972 例において、以下の臨床的に重要な免疫関連副作用がそれぞれ 1%未満の発現率で認められた：筋炎、心筋炎、関節炎、リウマチ性多発筋痛及び心膜炎。

他の PD-1/PD-L1 阻害抗体では、重度又は死亡に至った患者を含め、以下のその他の臨床的に重要な免疫関連副作用が報告されている。

*心臓/血管：*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炎症性毒性が生じることがある。一部の患者は網膜剥離と関連する可能性がある。失明を含む様々な Grade の視力障害が生じることがある。ぶどう膜炎が他の免疫関連副作用と併発している場合は、永久的な視力喪失のリスクを軽減するためにステロイドの全身投与を必要とする可能性があることから、フォークト・小柳・原田症候群を検討すること。

*胃腸：*血清アミラーゼ値及びリパーゼ値増加を含む膵炎、胃炎、十二指腸炎

*筋骨格系及び結合組織：*多発性筋炎、横紋筋融解症、及び腎不全等の関連する後遺症

*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（菊池リンパ節炎）、サルコイドーシス、免疫性血小板減少性紫斑病、実質臓器移植拒絶反応、その他移植（角膜移植片等）拒絶反応。

5.2 Infusion related reaction

本剤により重度又は生命を脅かす Infusion related reaction があらわれる可能性がある。本剤投与群の 4.2%（83/1972 例）に Infusion related reaction が発現し、内訳は Grade 3 以上（0.3%）の反応であった。Infusion related reaction の徴候及び症状について患者を観察すること。

軽度（Grade 1）の Infusion related reaction が発現した場合は投与速度を減速し、中等度（Grade 2）の Infusion related reaction が発現した場合は投与中断すること。重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）Infusion related reaction が発現した場合は注入を止め、本剤を中止すること*［用法及び用量（2.2）参照］*。

5.3 同種 HSCT の合併症

PD-1/PD-L1 阻害抗体による治療前又は治療後に同種造血幹細胞移植（HSCT）を受ける患者では、致命的な合併症やその他の重篤な合併症が生じる可能性がある。移植関連合併症には、超急性移植片対宿主病（GVHD）、急性 GVHD、慢性 GVHD、強度減弱前処置後の肝静脈閉塞性疾患、ステロイド投与を必要とする発熱性症候群（感染源が特定されていない）等がある。これらの合併症は、PD-1/PD-L1 阻害から同種 HSCT までの間の介入療法にもかかわらず発現する可能性がある。

移植関連合併症の証拠について患者を綿密に観察し、速やかに介入すること。同種 HSCT の前又は後に PD-1/PD-L1 阻害抗体による治療のベネフィットとリスクを検討すること。

5.4 胚・胎児毒性

本剤はその作用機序から、妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。動物試験では、PD-1/PD-L1 経路が阻害されることで発育中の胎児の免疫媒介性拒絶リスクが増大し、胎児死亡に至る可能性があることが示されている。胎児への潜在的リスクについて女性に説明すること。

生殖能を有する女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間は効果的な避妊法を用いるよう説明すること*［特別な集団における使用（8.1、8.3）参照］*。

6 副作用

以下の重大な副作用については、添付文書の他の項で詳細に考察する。

- 重度かつ致死的な免疫関連副作用*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- Infusion related reaction［*警告及び使用上の注意（5.2）*参照］

6.1 臨床試験の経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

警告及び使用上の注意に記載されている併合安全性解析対象集団には、食道扁平上皮癌患者 307 例及び進行又は再発腫瘍患者 1665 例を登録した 2 件の無作為化、非盲検、実薬対照試験（RATIONALE-302、BGB-A317-303）及び 5 件の非盲検、単群試験（BGB-A317-208、BGB-A317-204、BGB-A317-203、

BGB-A317-102、BGB-A317_Study_001）に登録された患者 1972 例における単剤としての本剤への曝露が反映されている。患者に他の投与レジメンも実施した BGB-A317_Study_001 試験を除き、本剤 200 mg を 3 週間間隔で静脈内投与した。1972 例のうち、37%は 6 ヵ月を超えて曝露され、20%は 12 ヵ月を超えて曝露された。

食道扁平上皮癌

本剤の安全性は、切除不能な進行、再発性又は遠隔転移を伴う ESCC 患者 255 例を対象とした無作為化、実薬対照、非盲検、多施設共同試験である RATIONALE-302 で評価された*［臨床試験（14.1）参照］*。本試験では、症候性又は治療を必要とする脳又は軟膜・髄膜転移を有する患者、活動性の自己免疫疾患を有する患者、全身副腎皮質ホルモン剤又は免疫抑制剤を必要とする医学的状態にある患者、又は食道部位に隣接する臓器に明らかな腫瘍浸潤が認められる患者は除外された。

本剤 200 mg を 3 週間間隔で 30～60 分かけて静脈内投与するか、治験責任医師の選択により以下の投与を行った：パクリタキセル 135～175 mg/m^2 を 3 週間間隔又は 80～100 mg/m^2 を週 1 回、ドセタキセル 75 mg/m^2 を 3 週間間隔、又はイリノテカン 125 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8。疾患進行又は許容できない副作用が発現するまで投与を継続した。曝露期間の中央値は本剤投与群で 2.8 ヵ月（範囲：0.2～28.3 ヵ月）、パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン投与群で 1.5 ヵ月（範囲：0.2～19.2 ヵ月）であった。

患者の 41%に重篤な副作用が発現した。最もよくみられる重篤な副作用（2%以上）は肺炎、嚥下障害、出血、肺臓炎（肺臓炎及び免疫関連肺臓炎を含む）及び食道閉塞であった。本剤を投与した患者の 7%に致死的な副作用が認められ、このうち複数の患者に発現したのは肺炎/肺臓炎（5 例）、出血（3 例）、原因不明の死亡（3 例）であった。

副作用により投与中止に至った患者は 19%であった。患者の 1%以上で投与中止に至った副作用は、出血、肺臓炎（肺臓炎及び免疫関連肺臓炎を含む）及び肺炎であった。

患者の 23%が副作用により休薬となった。患者の 2%以上で投与中断を要した副作用は、肺炎、肺臓炎及び疲労であった。

臨床検査値異常を含む最もよくみられる（20%以上）副作用は、グルコース増加、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、ナトリウム減少、アルブミン減少、ALP 増加、貧血、疲労、AST 増加、筋骨格痛、体重減少、ALT 増加及び咳嗽であった。

副作用及び臨床検査値異常をそれぞれ表 2 及び表 3 に示す。

表 2：　　RATIONALE-302 で本剤の投与を受けている ESCC 患者の副作用（10%以上）

副作用	TEVIMBRA（255 例）		ICC（240 例）	
	全 Grade (%)	Grade 3～4 (%)	全 Grade (%)	Grade 3～4 (%)
血液障害				
貧血	31	6	45	11
一般・全身障害				
疲労[a]	28	2	46	6
発熱	16	0.4	14	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛[b]	24	1	25	1
臨床検査				
体重減少	23	1	19	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽[c]	22	0.4	16	0.4
代謝および栄養障害				
食欲減退	16	0.4	35	4
感染症および寄生虫症				
肺炎[d]	16	6	12	7
胃腸障害				
便秘	15	0	19	0.4
悪心	14	0.4	30	3
下痢[e]	13	1	32	7
嚥下障害	11	6	8	3
腹痛[f]	11	0.8	16	2
嘔吐	11	0.8	20	4
内分泌障害				
甲状腺機能低下症[g]	13	0.4	0.8	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹[h]	13	0.4	6	0
血管障害				
出血[i]	12	2	10	3

ICC=治験責任医師が選択した化学療法

[a] 疲労には無力症、疲労、倦怠感が含まれる。

[b] 筋骨格痛には筋骨格痛、脊椎痛、関節痛、背部痛、頚部痛、筋骨格系胸痛、筋肉痛、四肢痛、非心臓性胸痛、骨痛、関節炎が含まれる。

[c] 咳嗽には湿性咳嗽、咳嗽が含まれる。

[d] 肺炎には誤嚥性肺炎、肺炎、細菌性肺炎、下気道感染が含まれる。

[e] 下痢には下痢、大腸炎が含まれる。

[f] 腹痛には上腹部痛、腹痛、腹部不快感、下腹部痛、消化器痛が含まれる。

[g] 甲状腺機能低下症には甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加が含まれる。

[h] 発疹には皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、湿疹、紅斑、乾癬、発疹、毛孔性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹が含まれる。

[i] 出血には腫瘍出血、上部消化管出血、消化管出血、喀血、食道出血、血尿、胃出血、鼻出血、気管出血、歯肉出血、肺出血、処置による出血、直腸出血、ストーマ部出血が含まれる。

表 3：　　RATIONALE-302 で本剤投与群の 10%以上の患者に発現したベースラインからの悪化した臨床検査値異常

臨床検査値異常	TEVIMBRA[a]		ICC[a]	
	全 Grade (%)	Grade 3～4 (%)	全 Grade (%)	Grade 3～4 (%)
化学検査				
グルコース増加	46	4	40	2
ナトリウム減少	34	9	36	8
アルブミン減少	33	0.8	37	1
ALP 増加	32	3	15	0.5
AST 増加	27	0.8	12	0.5
ALT 増加	23	0.8	15	1
リン酸塩減少	15	4	20	3
クレアチンキナーゼ増加	13	1	2	0
カリウム減少	13	1	15	3
ビリルビン増加	11	2	8	0.5
グルコース減少	10	0.4	10	0.5
血液学的検査				
ヘモグロビン減少	45	6	61	10
リンパ球減少	43	11	60	28
血小板減少	11	1	11	0.9
白血球減少	10	0.8	66	31

[a] 割合の算出に使用した分母は、ベースライン値があり、治療後の数値が 1 つ以上ある患者数に基づいて 136 から 240 まで様々であった。

6.2　　市販後の使用経験

本剤承認後の使用中に以下の副作用が確認されている。これらの副作用は規模不明の集団から自発的に報告されたものであるため、信頼性の高い発現頻度の推定や薬剤曝露との因果関係の確立は必ずしも可能ではない。

皮膚および皮下組織障害：スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症（死亡例を含む）

8　　特別な集団における使用

8.1　　妊婦

リスクの概要

本剤の作用機序から、妊婦に投与すると胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある*［臨床薬理（12.1）参照］*。妊婦における本剤の使用に関するデータは得られていない。
動物試験では、PD-1/PD-L1 経路が阻害されることで発育中の胎児の免疫関連拒絶リスクが増大し、胎児死亡に至る可能性があることが示されている*［データ参照］*。ヒト IgG4 免疫グロブリン（IgG4）は胎盤関門を通過することが知られている。したがって、Tislelizumab-jsgr は母体から発育中の胎児に移行する可能性がある。胎児への潜在的リスクについて妊娠中又は妊娠する可能性のある女性に説明すること。

米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%であった。

データ

動物データ

本剤の生殖及び胎児発生に対する影響を評価するための非臨床生殖試験は実施されていない。PD-1/PD-L1 経路の中心的機能は、胎児に対する母体の免疫寛容を維持することにより妊娠を維持することである。妊娠マウスモデルでは、PD-L1 シグナル伝達の遮断により胎児に対する免疫寛容が損なわれ、胎児死亡が増加することが示されている。したがって、妊娠中の本剤投与の潜在的リスクには、流産率や死産率の増加がある。文献で報告されているように、これらの動物の出生児に PD-1 シグナル伝達の遮断に関連する奇形は認められなかった。しかし、PD-1 及び PD-L1 ノックアウトマウスでは免疫関連疾患が発現した。作用機序に基づくと、Tislelizumab-jsgr の胎児曝露は免疫関連疾患の発現リスクを高め、正常な免疫応答を変化させる可能性がある。

8.2 授乳婦

リスクの概要

ヒト母乳中への移行、又は乳児や母乳産生に対する本剤の影響に関する情報はない。乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間は授乳を避けるように説明すること。

8.3 生殖能を有する男女

本剤は妊婦に投与すると胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある*［特別な集団における使用（8.1）参照］*。

妊娠検査

本剤の投与開始前に、生殖能を有する女性の妊娠状態を確認すること*［特別な集団における使用（8.1）参照］*。

避妊法

女性

生殖能を有する女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間は効果的な避妊法を用いるよう説明すること。

8.4 小児等

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者

臨床試験 RATIONALE-302 で本剤の投与を受けた ESCC 患者 256 例のうち、39%が 65 歳以上であった。高齢患者と若年患者との間で、安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。

11 性状

Tislelizumab-jsgr は、プログラム死受容体 1（PD-1）遮断抗体である。Tislelizumab-jsgr は、Fc を組換えたヒト化モノクローナル IgG4κ 抗体で、分子量は約 147 kDa である。Tislelizumab-jsgr は、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞内で産生される。

本剤（Tislelizumab-jsgr）注射液は、保存剤不使用の無菌製剤であり、無色～微黄色の澄明又はわずかに混濁した静注用液である。単回投与用バイアルで供給される。各バイアルは、溶液 10 mL 中に Tislelizumab-jsgr モノクローナル抗体 100 mg を含有し、10 mg/mL の濃度で含有し、クエン酸一水和物（4.2 mg）、ヒスチジン（17.2 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物（8.2 mg）、ポリソルベート 20（2 mg）、クエン酸ナトリウム（59.3 mg）、トレハロース（650.4 mg）、及び注射用水（USP）で処方される。pH は 6.5 である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

PD-1 リガンドである PD-L1 及び PD-L2 が T 細胞上にある PD-1 受容体に結合すると、T 細胞の増殖及びサイトカイン産生が阻害される。一部の腫瘍では PD-1 リガンドのアップレギュレーションが起こり、この経路を介したシグナル伝達が腫瘍の活動性 T 細胞免疫監視の阻害に寄与する可能性がある。

Tislelizumab-jsgr は PD-1 に結合すると、PD-L1 及び PD-L2 との相互作用を阻害し、PD-1 経路を介した抗腫瘍免疫応答を含む免疫応答の抑制を解除する。Tislelizumab-jsgr は、異種移植モデル及びヒト PD-1 トランスジェニックマウスモデルにおいて腫瘍増殖を抑制した。

12.2 薬力学

Tislelizumab-jsgr と有効性及び安全性の曝露-反応関係、並びに薬力学的反応の経時的変化は、完全には明らかにされていない。

12.3 薬物動態

特に明記しない限り、薬物動態パラメータを幾何平均（%CV）で示す。

Tislelizumab-jsgr の最高血中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は、0.5 mg/kg（70 kg の患者で承認された推奨用量の 0.2 倍）から 10 mg/kg（70 kg の患者で承認された推奨用量の 3.5 倍）の用量範囲で、用量に比例して増加した。

承認された推奨用量投与後の Tislelizumab-jsgr の定常状態の AUC_{tau} は 1,283 μg/mL*日（28.7%）、C_{max} は 110 μg/mL（22.2%）である。3 週間間隔の投与レジメンで 12 週間反復投与後に Tislelizumab-jsgr の定常状態濃度に達し、全身蓄積量は 2.14 倍であった。

分布

Tislelizumab-jsgr の定常状態における総分布容積は 6.42 L（32.6%）である。

排泄

Tislelizumab-jsgr の総クリアランスは 0.153 L/日（29.5%）、終末相半減期（$t_{1/2}$）は 24 日（31.0%）である。

特別な集団

年齢（範囲：18～90 歳）、体重（範囲：32～130 kg）、人種（白人、アジア人、黒人）、軽度～中等度の腎機能障害（CLCr 30 mL/分以上、Cockcroft-Gault 式による推定）、軽度～中等度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 3 倍以下、AST は問わず、NCI 基準による推定）に基づいて、Tislelizumab-jsgr の薬物動態に臨床的な有意差は認められなかった。重度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 3

倍超かつ AST は問わない）、重度の腎機能障害（CLCr 15～29 mL/分）、末期腎疾患（CLCr 15 mL/分未満）が Tislelizumab-jsgr の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

12.6 免疫原性

実測される抗薬物抗体の発現率は、分析法の感度及び特異度に大きく依存する。分析法が違うため、以下に記載する試験における抗薬物抗体の発現率と、Tislelizumab-jsgr 製剤を含む他の試験における抗薬物抗体の発現率を有意に比較することはできない。

RATIONALE-302 で Tislelizumab-jsgr を最大 22 ヵ月間投与した患者では、抗 Tislelizumab 抗体の発現率は 14.5%（32/221 例）であった。抗 Tislelizumab 抗体陽性の患者では、中和抗体の発現率は 3.1%（1/32 例）であった。

Tislelizumab-jsgr の薬物動態に対する抗薬物抗体の有意な影響は認められなかった。Tislelizumab-jsgr の薬力学、安全性、又は有効性に及ぼす抗薬物抗体の影響は、完全には明らかにされていない。

13 非臨床毒性試験

13.1 発がん性、変異原性、受胎能障害

Tislelizumab-jsgr のがん原性又は遺伝毒性を評価する試験は実施されていない。カニクイザルを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験では、雌雄生殖器官に顕著な影響は認められなかった。しかし、本試験のほとんどの動物は性的に成熟していなかった。

13.2 動物における毒性及び/又は薬効薬理

動物モデルでは、PD-L1/PD-1 シグナル伝達の阻害により、一部の感染の重症度が高まり、炎症反応が増強された。結核菌に感染した PD-1 ノックアウトマウスは、対照の野生型マウスと比較して生存期間が著しく短縮しており、このことは、これらのマウスにおける細菌増殖及び炎症反応の増加と相関していた。霊長類の抗 PD-1 抗体を用いた PD-1 遮断も、アカゲザルの結核菌感染を増悪させることが示された。また、PD-L1 及び PD-1 ノックアウトマウスでは、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染後の生存期間の短縮が示されている。

14 臨床成績

14.1 食道扁平上皮癌

RATIONALE-302（NCT03430843）は、全身化学療法による前治療中又は治療後に進行が認められた切除不能な進行又は遠隔転移を伴う ESCC の成人患者 512 例を対象とした多施設共同、無作為化（1:1）、非盲検試験であった。

腫瘍 PD-L1 発現レベルにかかわらず、患者を組み入れた。PD-L1 発現は、中央検査機関においてベンタナ PD-L1（SP263）アッセイを用いて評価した。このアッセイでは、腫瘍と腫瘍関連免疫細胞のいずれも PD-L1 染色が確認された。本試験では、免疫チェックポイント阻害剤による前治療を受けたことのある患者、症候性又は治療を必要とする脳又は軟膜・髄膜転移を有する患者、活動性の自己免疫疾患を有する患者、全身副腎皮質ホルモン剤又は免疫抑制剤を必要とする医学的状態にある患者、又は食道腫瘍に隣接する臓器に明らかな腫瘍浸潤が認められる患者は除外された。

患者を本剤 200 mg の 3 週間間隔投与群又は治験責任医師が選択した化学療法群（ICC）のいずれかに無作為に割り付け（1:1）、以下のように静脈内投与した：パクリタキセル 135～175 mg/m^2 の 3 週間間隔投与又は 80～100 mg/m^2 の週 1 回投与、ドセタキセル 75 mg/m^2 の 3 週間間隔投与、又はイリノテカ

ン 125 mg/m^2 の 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8。治験責任医師の評価による疾患進行又は許容できない副作用が発現するまで投与を継続した。

無作為化は、地理的地域（アジア［日本を除く］vs 日本 vs 米国/EU）、ECOG パフォーマンスステータス（0 vs 1）及び ICC の選択肢によって層別化した。最初の 6 ヵ月間は 6 週間間隔、その後は疾患進行まで 9 週間間隔で腫瘍評価を実施した。

主な有効性評価項目は、包括解析（ITT）集団における全生存期間（OS）であった。追加の有効性評価項目は、RECIST ガイドライン 1.1 版に従って判定した医師評価による無増悪生存期間（PFS）、全奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）であった。

合計 512 例の患者が登録され、本剤（256 例）又は ICC（256 例）に無作為に割り付けられた［イリノテカン（46%）、パクリタキセル（33%）、又はドセタキセル（21%）］。512 例中 142 例（28%）は PD-L1 が 10%以上、222 例（43%）は PD-L1 が 10%未満、148 例（29%）はベースライン時の PD-L1 状態が不明であった。

試験集団の特性は、年齢の中央値が 62 歳（範囲：35～86 歳）、38%が 65 歳以上、男性 84%、白人 19%、アジア人 80%であり、95%が転移性疾患を有していた。全ての患者が 1 種類以上の全身抗癌療法を受けていた。ベースライン時の ECOG パフォーマンスステータスは 0（25%）又は 1（75%）であった。

RATIONALE-302 では、本剤に無作為に割り付けられた患者の OS が、ICC 群と比較して統計学的に有意に改善した。

有効性の結果を表 4 及び図 1 に示す。

表 4：　ITT 集団における RATIONALE-302 の有効性の結果

評価項目	TEVIMBRA（256 例）	ICC（256 例）
全生存期間		
死亡　例数（%）	197 (77.0)	213 (83.2)
中央値（月）[a]（95% CI）	8.6 (7.5, 10.4)	6.3 (5.3, 7.0)
ハザード比[b]（95% CI）	0.70 (0.57, 0.85)	
p 値[c]	0.0001	
無増悪生存期間		
疾患進行又は死亡（%）	223 (87.1)	180 (70.3)
中央値（月）[a]（95% CI）	1.6 (1.4, 2.7)	2.1 (1.5, 2.7)
ハザード比[b]（95% CI）	0.83 (0.67, 1.01)	
客観的奏効率[d]		
ORR（%）（95% CI）	15.2 (11.1, 20.2)	6.6 (3.9, 10.4)
完全奏効　例数（%）	5 (2.0)	1 (0.4)
部分奏効　例数（%）	34 (13.3)	16 (6.3)
奏効期間		
中央値（月）[a]（95% CI）	10.3 (6.5, 13.2)	6.3 (2.8, 8.5)

CI=信頼区間、ORR=客観的奏効率

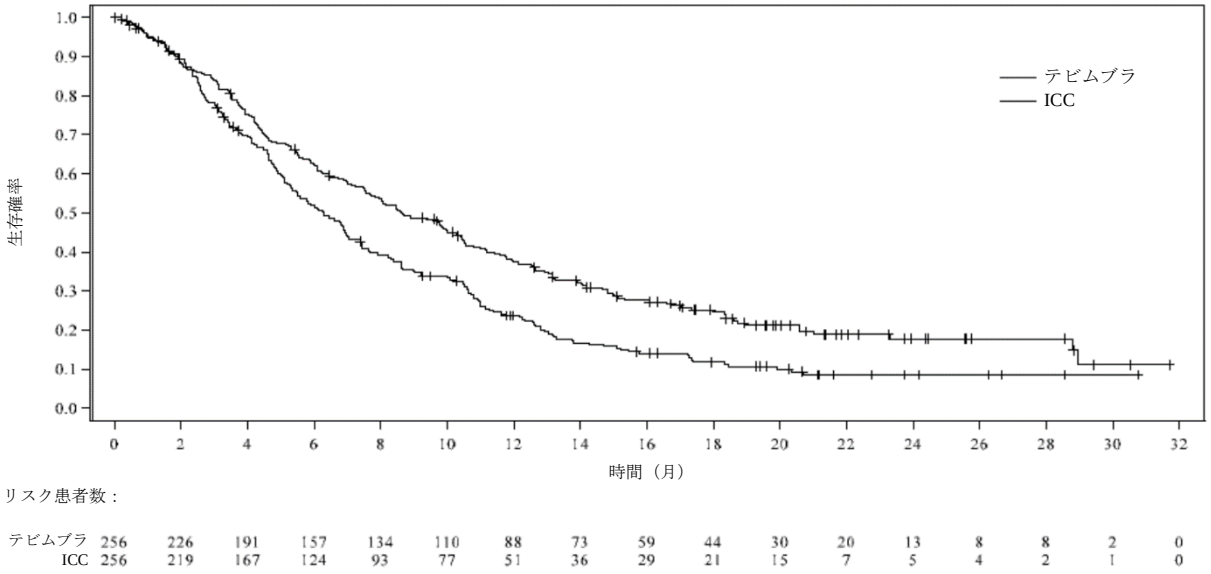
[a] カプラン-マイヤー法を用いて推定した。

[b] ベースライン時の ECOG ステータス及び ICC の選択肢で層別化したコックス回帰モデルに基づく。

[c] ECOG パフォーマンスステータス及び ICC の選択肢によって層別化したログランク検定に基づく片側 p 値。

[d] 奏効が確認された。

図 1：　　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RATIONALE-302）（ITT）



16　　供給/保存方法及び取扱い

供給方法

注射液は、無色～微黄色の澄明又はわずかに混濁した液であり、1 箱中 100 mg/10 mL（10 mg/mL）単回投与用バイアル 1 本（NDC 72579-121-01）を含む箱箱で供給する。

貯法

遮光のため外箱のまま 2℃～8℃（36°F～46°F）で冷蔵保存すること。凍結させないこと。振盪しないこと。

17　　患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者ラベリング（患者向け医薬品ガイド）を読むよう患者を指導すること。

免疫関連副作用

重度又は致死的となる可能性があり、投与中止後に発現する可能性があり、副腎皮質ホルモン剤投与及び本剤の中断又は中止が必要となる可能性がある免疫関連副作用のリスクについて、患者に説明すること。これらの反応には以下のようなものがある。

- 肺臓炎：咳嗽、胸痛又は息切れの発現又は悪化がみられた場合は、直ちに担当の医療提供者に連絡するよう患者を指導すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- 大腸炎：下痢又は重度の腹痛が発現した場合は、直ちに担当の医療提供者に連絡するよう患者を指導すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- 肝炎：黄疸、重度の悪心や嘔吐、右腹部の疼痛、挫傷や出血がしやすい場合は、直ちに担当の医療提供者に連絡するよう患者を指導すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- 内分泌障害：下垂体炎、副腎機能不全、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、又は 1 型糖尿病の徴候・症状を呈した場合は、直ちに担当の医療提供者に連絡するよう患者を指導すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

- 腎炎：腎炎の徴候・症状を呈した場合は、直ちに担当の医療提供者に連絡するよう患者を指導すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- 皮膚の副作用：重度の皮膚反応、SJS、TEN 又は DRESS の徴候・症状を呈した場合は、直ちに担当の医療提供者に連絡するよう患者を指導すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- その他の免疫関連副作用：
  - 免疫関連副作用が発現する可能性があり、いずれの器官系でも発現する可能性があること、及び徴候又は症状の新規発現又は悪化が認められた場合には、直ちに担当の医療提供者に連絡するよう患者に指導すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
  - 実質臓器移植拒絶反応のリスクについて、及び臓器移植拒絶反応の徴候又は症状を呈した場合は、直ちに担当の医療提供者に連絡するよう患者を指導すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

Infusion related reaction

Infusion related reaction の徴候・症状を呈した場合は、直ちに担当の医療提供者に連絡するよう患者を指導すること *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

同種 HSCT の合併症

同種 HSCT 後の合併症の潜在的リスクを患者に説明すること *［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

胚・胎児毒性

生殖能を有する女性には胎児への潜在的リスクについて説明し、妊娠が判明している又は疑われる場合は担当の医療提供者に知らせるよう指示すること *［警告及び使用上の注意（5.4）、特別な集団における使用（8.1、8.3）参照］*。

生殖能を有する女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間は効果的な避妊法を用いるよう説明すること *［警告及び使用上の注意（5.4）*、特別な集団における使用（8.1、8.3）*参照］*。

授乳婦

女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間は授乳しないよう指導すること *［特別な患者集団における使用（8.2）参照］*。

製造元：

BeiGene USA, Inc.

San Mateo, CA 94404

米国免許番号第 2232 号

TEVIMBRA™ は BeiGene 社が所有する登録商標である。

© BeiGene, Ltd. 2024

COMPANY CORE DATA SHEET

Tislelizumab

Version: [redacted]

Dated: [redacted]

CCSI Version: [redacted]

Supersedes:
[redacted]

[redacted]

2～98ページは新薬承認情報提供時に削除

テビムブラ点滴静注 100 mg

1.7　同種同効品一覧表
（根治切除不能な進行・再発の食道癌）

BeiGene Japan 合同会社
Confidential
BeiGene Japan 合同会社の許可を得ることなく
使用，漏洩，公表，又はその他の方法で開示することを禁じます。

本剤及び本剤の同種同効品としてニボルマブ（遺伝子組換え）、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びイピリムマブ（遺伝子組換え）の薬剤情報を以下に示す。

同種同効品一覧

販売名	テビムブラ点滴静注 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]	[キイトルーダ点滴静注 100 mg]
一般的名称	チスレリズマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	BeiGene Japan 合同会社	小野薬品工業株式会社	MSD 株式会社
効能又は効果	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 ○非小細胞肺癌における術前補助療法 ○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 ○悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く） ○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 ○根治切除不能な尿路上皮癌 ○根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍	○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○非小細胞肺癌における術前・術後補助療法 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○根治切除不能な尿路上皮癌 ○がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○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 ○進行・再発の子宮体癌 ○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

販売名	テビムブラ点滴静注 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]	[キイトルーダ点滴静注 100 mg]
			○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 ○局所進行子宮頸癌 ○再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 ○治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○治癒切除不能な胆道癌
添付文書改訂年月日	—	2024 年 12 月改訂（第 22 版）	2025 年 1 月改訂（第 23 版）
備考	—	—	—

販売名	テビムブラ点滴静注 100 mg	[ヤーボイ点滴静注液 20 mg／ヤーボイ点滴静注液 50 mg]
一般的名称	チスレリズマブ（遺伝子組換え）	イピリムマブ（遺伝子組換え）
会社名	BeiGene Japan 合同会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
効能又は効果	根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌	○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
添付文書改訂年月日	—	2024 年 7 月改訂（第 13 版）
備考	—	—

**2024年12月改訂（第22版、効能変更、用法変更、用量変更）
*2024年7月改訂

日本標準商品分類番号 874291

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

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

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

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

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

OPDIVO® I.V. Infusion

最適使用推進ガイドライン対象品目

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○悪性黒色腫
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○非小細胞肺癌における術前補助療法
○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
○悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
○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
****○根治切除不能な尿路上皮癌**
○根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

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］

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

5.3 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。［17.1.12参照］

5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.5 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. 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「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。［17.1.13-17.1.15 参照］

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

5. 8「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.16-17.1.18 参照］

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5. 9 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. 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「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。［17.1.19 参照］

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5. 12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

5. 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

5. 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5. 15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5. 16「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.26 参照］
5. 17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5. 18「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、17.1.28 参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

5. 19 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. 20 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. 21 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。［17.1.29 参照］

〈原発不明癌〉

5. 22「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. 23「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。［17.1.30 参照］

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

5. 24 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. 25 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。［17.1.31 参照］
5. 26 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。［17.1.31 参照］
5. 27 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。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5. 28 メルケル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. 29 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。［17.1.33 参照］

注）International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

〈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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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。

**〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

ゲムシタビン塩酸塩及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360mgを3週間間隔で6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。

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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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］

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7.5 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.12参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.6 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〉

7.7 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。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.9 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。

7.10 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。

7.11 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。［17.1.21参照］

7.12 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.21、17.1.22参照］

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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。

〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）〉

7.14 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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.15 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。

7.16 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。［17.1.28参照］

7.17 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.28参照］

〈食道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。

〈原発不明癌〉

7.19 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〉

7.20 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。

**〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

7.21 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。［17.1.32参照］

7.22 ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において治療を開始すること。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7.23 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、本剤投与中及び最終投与後5ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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、非小細胞肺癌における術前補助療法、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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、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、根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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%、5.8%）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%、2.9%）、**小腸炎**（0.1%未満、0.2%）、**重度の下痢**（0.7%、3.3%）

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（0.8%、4.1%）、肝炎（0.3%、1.4%）、硬化性胆管炎（頻度不明、頻度不明）があらわれることがある。[8.5参照]

****11.1.7 甲状腺機能障害**

甲状腺機能低下症（7.6%、12.5%）、甲状腺機能亢進症（3.9%、6.2%）、甲状腺炎（0.9%、1.3%）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%、1.9%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.9%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%）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%、18.2%）、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%、2.3%）、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%、2.8%）等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

*****11.1.12 脳炎**（0.1%未満、0.2%）、**髄膜炎**（0.1%未満、0.1%未満）、**脊髄炎**（頻度不明、0.1%未満）

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、0.3%）、肺塞栓症（0.1%未満、

0.5%）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%、6.8%）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（0.1%未満、0.1%）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[注2)]

	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、心不全	心肥大、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			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
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(19.5%)、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、高リパーゼ血症	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、高リン血症、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	

注2)「17. 臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

11. 2. 2 併用投与[注3)]

		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(21.8%)、貧血(17.9%)、血小板減少症(15.7%)、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	
	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	
	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	
	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(28.4%)、下痢(25.4%)、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	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
** 全身障害	疲労（21.6%）、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	
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	
** 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、高リン血症、高マグネシウム血症	
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
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	
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	
** 皮膚及び皮下組織障害	発疹（17.7%）、そう痒症（16.6%）、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	
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、瘻孔、乳頭痛	

注3)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち併用投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

14.1.2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。
3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。

14.1.3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

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

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

14.1.6 他剤との混注はしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

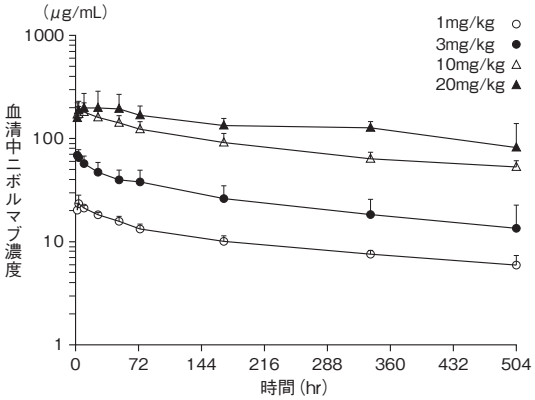
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

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



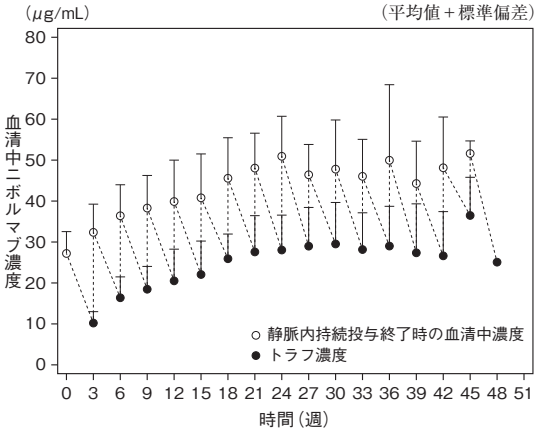
投与量	1mg/kg（n=3）	3mg/kg（n=5）	10mg/kg（n=6）	20mg/kg（n=3）
Cmax（μg/mL）	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax（hr）	3.0（1.0-9.0）	1.0（1.0-3.0）	3.0（1.0-9.0）	9.0（3.0-25）
$AUC_{0\text{-}504}$（μg·hr/mL）	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$（hr）	360±10	320±170	520±270	410±230
CL（mL/hr/kg）	0.127±0.020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

平均値±標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

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



〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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

16. 1. 3 母集団薬物動態解析

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

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

幾何平均値（変動係数%）、Cavg：平均血清中濃度

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 小児等

日本人の1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫の小児患者及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者に本剤3mg/kgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、単回投与時のCmaxは46.4±8.7μg/mL、$AUC_{0\text{-}336}$は7,224±1,635μg·hr/mL及び$T_{1/2}$は347±108hrであった（n=26）。また、投与後2週、4週、8週、12週及び18週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ15.6±3.4μg/mL、27.7±7.2μg/mL、41.7±12.7μg/mL、51.1±17.6μg/mL及び57.4±24.7μg/mLであった（n=7～24）。

16. 8 その他

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

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

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17. 1. 1 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）（単独投与）

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。

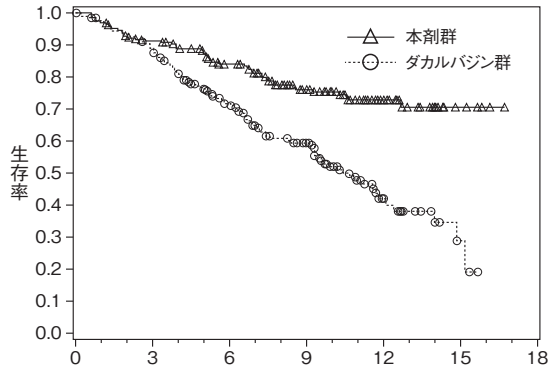
17. 1. 2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験）（単独投与）

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）（単独投与）

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）（単独投与）

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

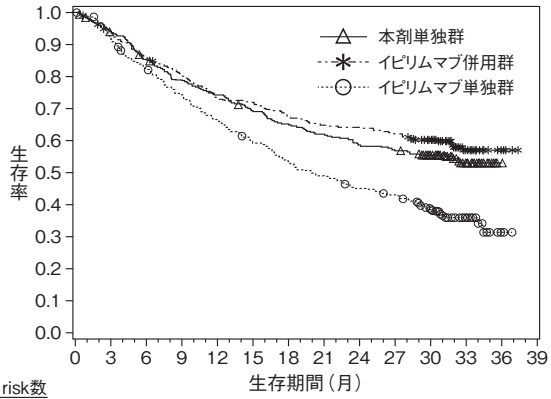
17. 1. 5 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）（併用投与）

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）（併用投与）

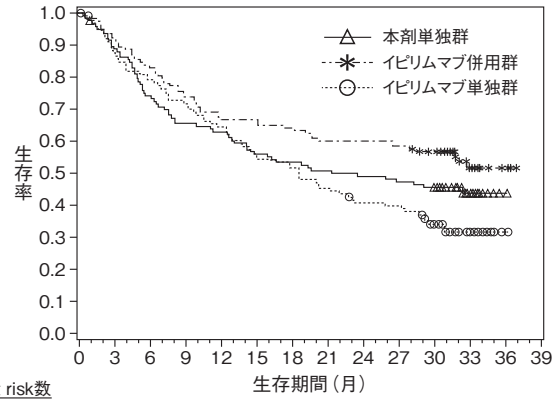
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例（イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*4群314例、本剤単独群316例、イピリムマブ（遺伝子組換え）単独（I単独）群315例）を対象に、I単独投与を対照としてN+I併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群でNE*5[NE～NE]ヵ月、本剤単独群でNE*5[29.08～NE]ヵ月、I単独群で19.98[17.08～24.61]ヵ月であり、N+I併用投与及び本剤単独投与はI単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した（N+I併用投与：ハザード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

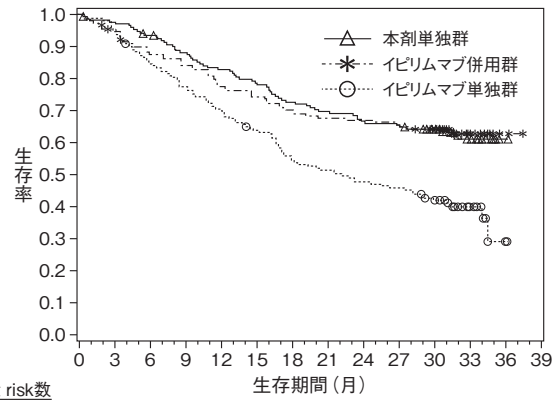
また、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1発現率別（1%未満及び1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。[5.1、7.2参照]

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

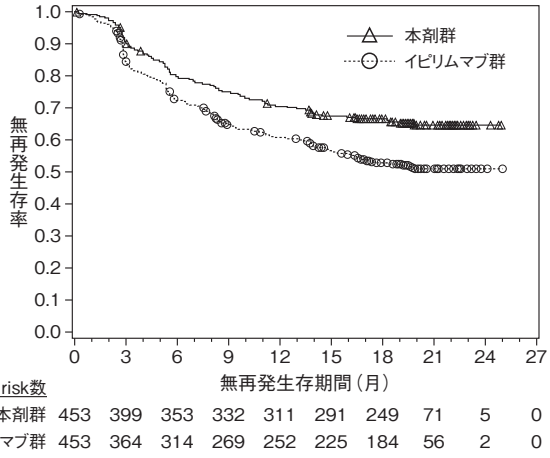
PD-L1発現率	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］(ヵ月)*5	ハザード比［95%信頼区間］
<1%	N+I併用群	123	NE［26.45～NE］	0.59［0.42～0.83］
	I単独群	113	18.56［13.67～23.20］	
≧1%	N+I併用群	155	NE［NE～NE］	0.54［0.39～0.74］
	I単独群	164	22.11［17.08～29.67］	
<1%	N+I併用群	123	NE［26.45～NE］	0.74［0.52～1.06］
	本剤単独群	117	23.46［13.01～NE］	
≧1%	N+I併用群	155	NE［NE～NE］	1.03［0.72～1.48］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

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

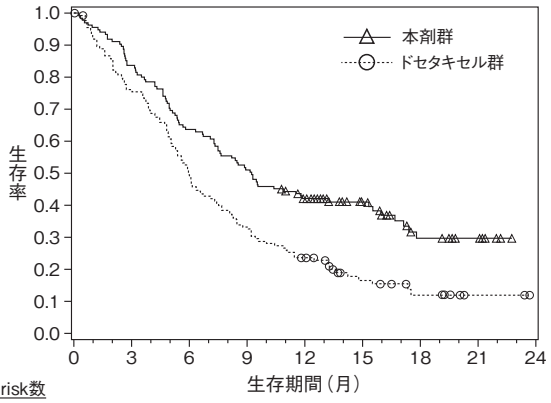
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05試験）（単独投与）

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）（単独投与）

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

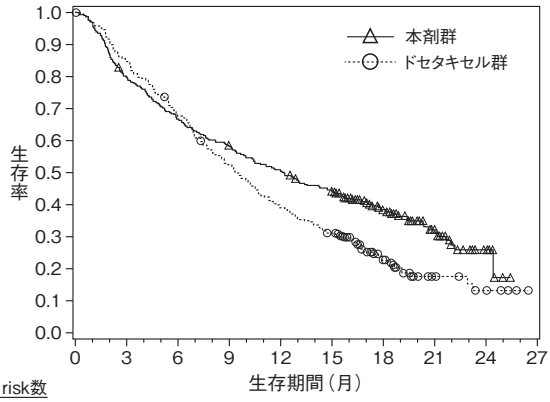
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）（単独投与）

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）（単独投与）

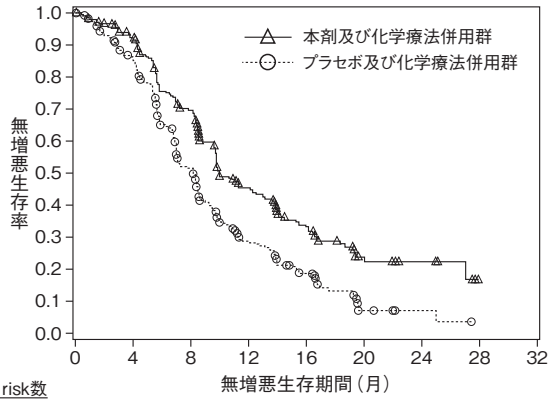
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）582例（本剤群292例、ドセタキセル群290例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で12.19［9.66～14.98］ヵ月、ドセタキセル群で9.36［8.05～10.68］ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73［95.92%信頼区間：0.59～0.89］、p=0.0015［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）（併用投与）

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］

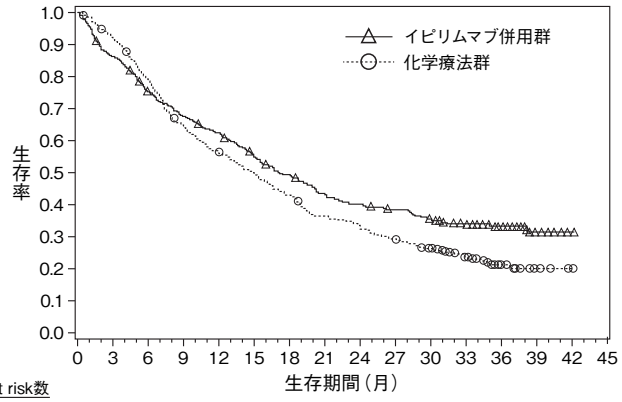


at risk数									
本剤及び化学療法併用群	275	231	163	88	48	16	6	0	0
プラセボ及び化学療法併用群	275	225	127	53	27	5	2	0	0

＊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/m^2、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）（併用投与）

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]。

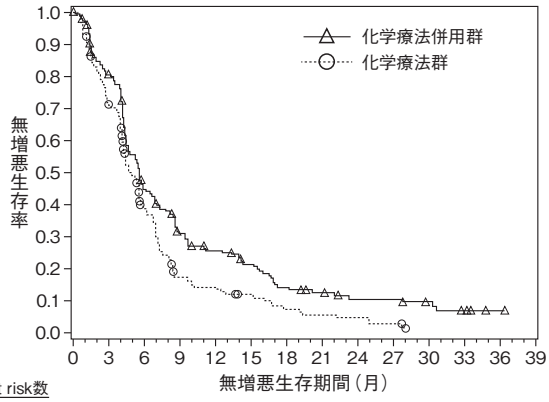


at risk数																
イピリムマブ併用群	396	341	295	264	244	212	190	165	153	145	129	91	41	9	1	0
化学療法群	397	358	306	250	218	190	166	141	126	112	93	57	22	6	1	0

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］

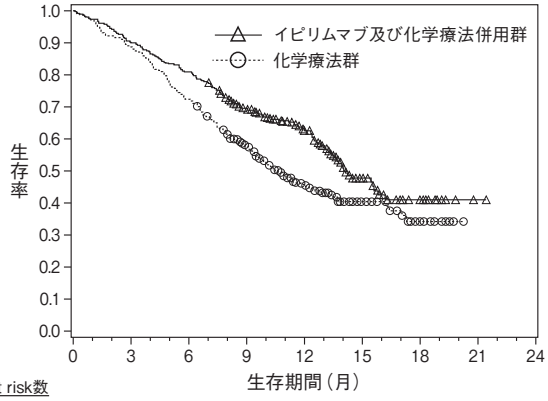


at risk数														
化学療法併用群	177	135	73	48	37	29	19	15	10	10	7	4	1	0
化学療法群	186	121	57	22	18	13	8	6	5	3	0	0	0	0

＊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）（併用投与）

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］



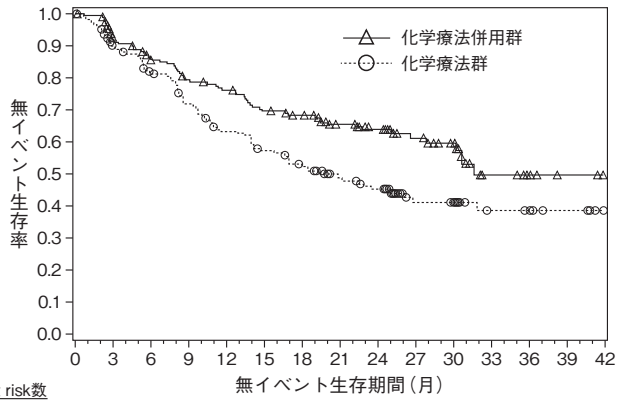
at risk数									
イピリムマブ及び化学療法併用群	361	325	292	230	129	46	16	1	0
化学療法群	358	318	259	183	94	39	12	0	0

＊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。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

17.1.12 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-55/CA209816試験）（併用投与）

臨床病期ⅠB（腫瘍径が4cm以上）、Ⅱ又はⅢAの非小細胞肺癌の術前患者*12358例（日本人患者68例を含む。プラチナ製剤を含む化学療法併用（N+C併用）*13群179例、プラチナ製剤を含む化学療法群179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。主要評価項目の一つである無イベント生存期間（中央値［95％信頼区間］）は、N+C併用群で31.57［30.16～推定不能］ヵ月、化学療法群で20.80［14.03～26.71］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0.63［97.38％信頼区間：0.43～0.91］、p=0.0052［層別log-rank検定］、2021年9月8日データカットオフ）。また、安全性評価対象176例中147例（83.5％）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、悪心58例（33.0％）、貧血41例（23.3％）、便秘37例（21.0％）、食欲減退30例（17.0％）、好中球減少症30例（17.0％）、好中球数減少26例（14.8％）、倦怠感25例（14.2％）、発疹23例（13.1％）、疲労22例（12.5％）であった[20]（2022年9月6日データカットオフ）。［5.3、7.5参照］



at risk数														
化学療法併用群	179	151	136	124	118	107	102	87	74	41	34	13	6	3	0
化学療法群	179	144	126	109	94	83	75	61	52	26	24	13	11	4	0

＊12：臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）/Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第7版）に基づく。
*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。

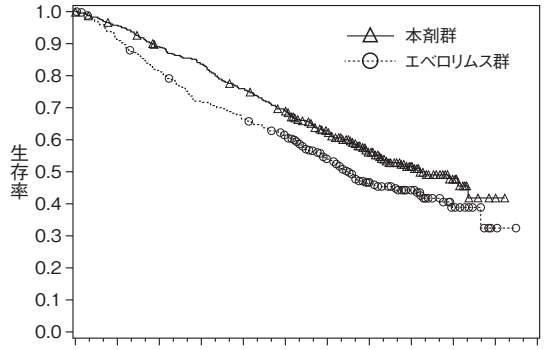
＊13：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1,000若しくは1,250mg/m^2、シスプラチン1回75mg/m^{2}を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m^2、カルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ペメトレキセド1回500mg/m^2、シスプラチン1回75mg/m^{2}を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m^2、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3サイクル点滴静注した。
なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回AUC 5若しくは6（mg/mL・min）に変更可能とされた。

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約30分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〉

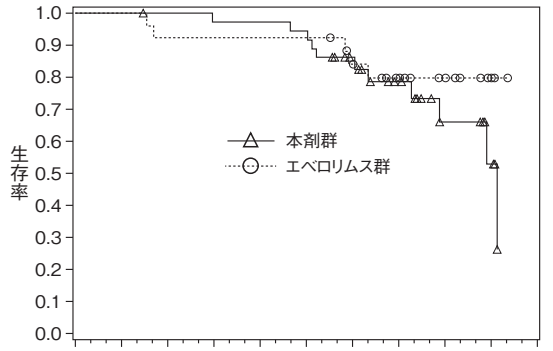
17.1.13 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）（単独投与）

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*[14]]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[21)]。[5.7参照]



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*[14]]ヵ月、エベロリムス群でNE*[14][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）。

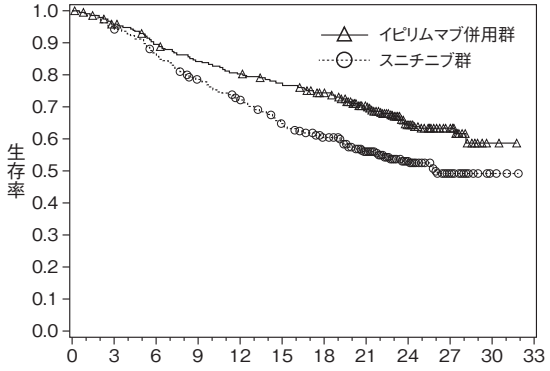


at risk数												
本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0	
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0	

＊14：NEは推定不能

17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）（併用投与）

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）*[15]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*[16]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*[17][28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で25.95[22.08～NE*[17]]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[22)]。[5.7参照]



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

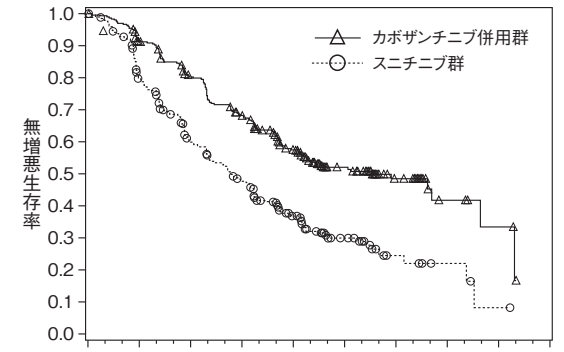
＊15：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注4)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

＊16：International Metastatic RCC Database Consortium

＊17：NEは推定不能

17. 1. 15 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER試験）（併用投与）

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）*[18]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[23)]。[5.7参照]



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	

＊18：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. 16 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験）（単独投与）

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[24]。［5.8参照］

	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. 17 海外第Ⅱ相試験（CA209205試験）（単独投与）

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[25]。［5.8参照］

	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. 18 国内第Ⅰ相試験（NCCH1606試験）（単独投与）

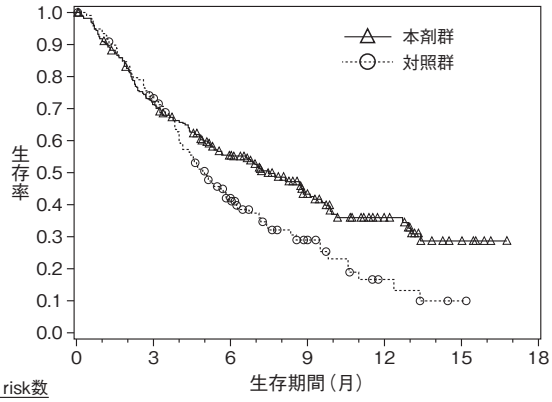
2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者*19を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された26例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は1例組み入れられ、その最良総合効果（改訂IWG criteria（2007）に基づく治験責任医師判定）は完全寛解（CR）であった。また、安全性評価対象26例中23例（88.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少14例（53.8%）、貧血12例（46.2%）、白血球数減少8例（30.8%）、血小板数減少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[26]。［5.8参照］

*19：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. 19 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験）（単独投与）

プラチナ製剤を含む化学療法*20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*21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[27]。［5.11参照］



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

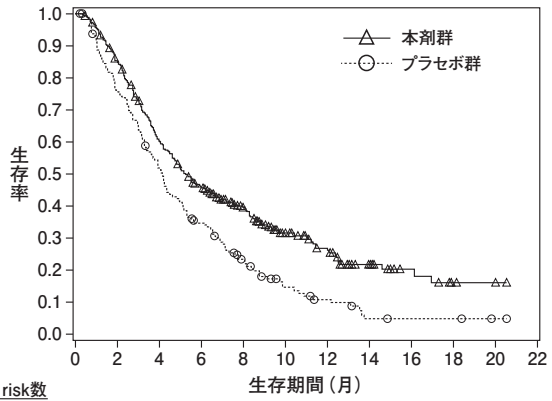
*20：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*21：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. 20 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験）（単独投与）

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[28]。



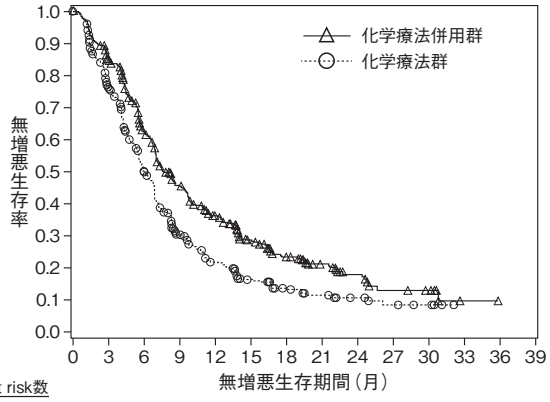
at risk数												
本剤群	330	275	192	141	94	56	38	19	10	5	3	0
プラセボ群	163	121	82	53	32	16	10	4	3	3	1	0

17. 1. 21 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）（併用投与）

化学療法歴のないHER2陰性*22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*231,581例（日本人患者109例を含む。化学療法併用（N＋C併用）*24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）。

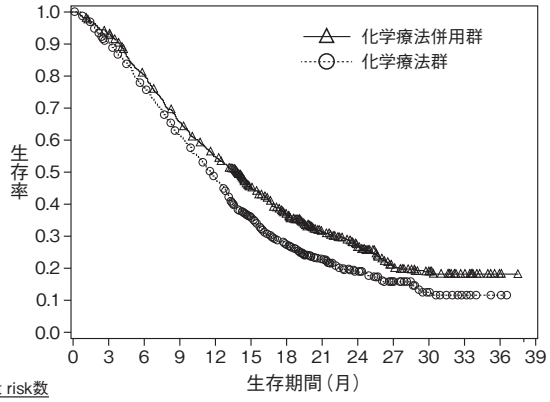
	患者集団	投与群	例数	中央値［95% 信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
PFS	CPS≧5	N＋C 併用群	473	7.69［7.03～9.17］	0.68［98% 信頼区間：0.56～0.81］
		化学療法群	482	6.05［5.55～6.90］	
OS	CPS≧5	N＋C 併用群	473	14.39［13.11～16.23］	0.71［98.4% 信頼区間：0.59～0.86］
		化学療法群	482	11.10［10.02～12.09］	
	CPS≧1	N＋C 併用群	641	13.96［12.55～14.98］	0.77［99.3% 信頼区間：0.64～0.92］
		化学療法群	655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

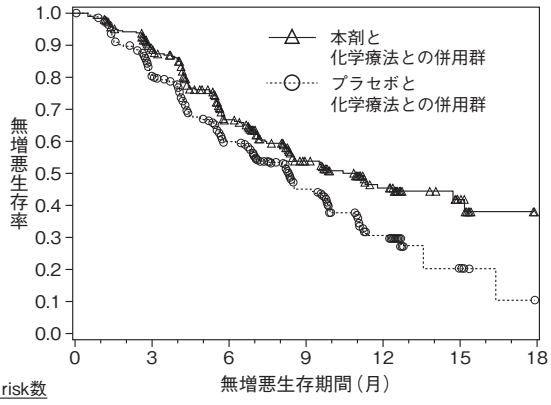
PD-L1 発現率	投与群	例数	全生存期間の中央値［95% 信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95% 信頼区間］
CPS＜1	N＋C 併用群	140	13.08［9.82～16.66］	0.92［0.70～1.23］
	化学療法群	125	12.48［10.12～13.83］	
1≦CPS＜5	N＋C 併用群	168	12.29［9.63～14.26］	0.97［0.76～1.24］
	化学療法群	173	11.99［10.87～13.90］	
CPS≧5	N＋C 併用群	473	14.39［13.11～16.23］	0.70［0.60～0.81］
	化学療法群	482	11.10［10.02～12.09］	

＊22：HER2判定不能又は未測定の患者は組入れ可能とされた。
＊23：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。
＊24：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。

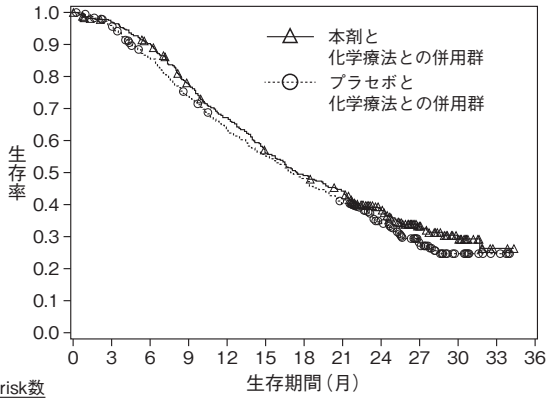
安全性評価対象782例中738例（94.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心323例（41.3%）、下痢253例（32.4%）、末梢性ニューロパチー 221例（28.3%）、貧血203例（26.0%）、疲労202例（25.8%）、嘔吐195例（24.9%）、好中球減少症191例（24.4%）、好中球数減少158例（20.2%）、血小板減少症157例（20.1%）、食欲減退157例（20.1%）であった[29]。［7.11、7.12参照］

17. 1. 22 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37試験）（併用投与）

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）＊25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[30]。［7.12参照］



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

＊25：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〉

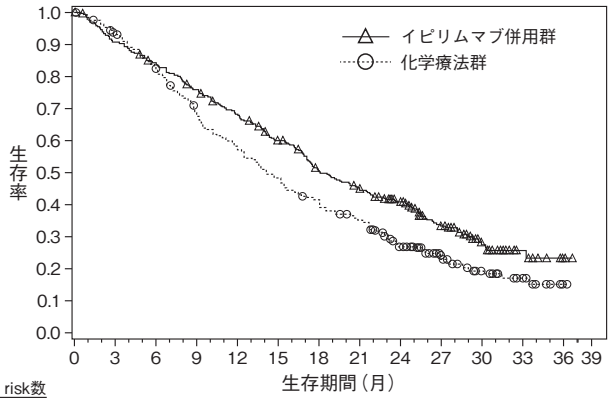
17. 1. 23 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）（単独投与）

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[31]。

	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）

17.1.24 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743 試験）（併用投与）

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）＊26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[32]。



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

＊26：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。

〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）〉

17. 1. 25 国内第Ⅱ相試験（HCM-002 試験）（単独投与）

悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫患者20例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目とされた中央判定による測定可能病変を有する患者（14例）における奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づくCR又はPR）は35.7%（95%信頼区間：12.8～64.9%）であった。

	例数（%）
完全奏効（CR）	1（7.1）
部分奏効（PR）	4（28.6）
安　　定（SD）	8（57.1）
進　　行（PD）	1（7.1）
評価不能	0（0.0）

また、試験において禁止された治療が実施された後に得られた有効性データを解析から除外した場合の全体集団における中央判定による奏効率は、20.0%（95%信頼区間：5.7～43.7%）であった。安全性評価対象20例中16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、発疹5例（25.0%）、甲状腺機能低下症4例（20.0%）、便秘3例（15.0%）、下痢2例（10.0%）、そう痒症2例（10.0%）であった[33]。

〈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. 26 海外第Ⅱ相試験（CA209142 試験）（単独投与、併用投与）

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[34]。

	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＊27。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[35]。［5.16参照］

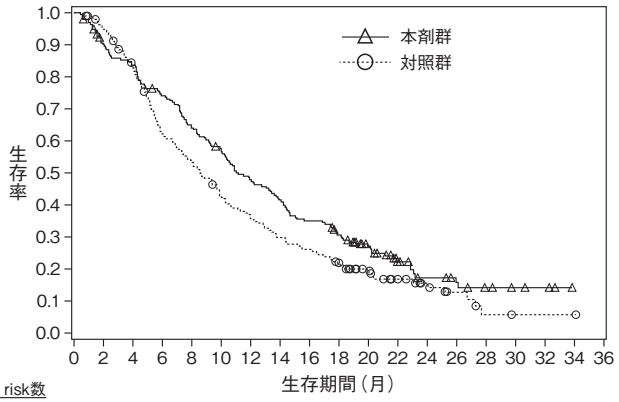
	例数（%）
完全奏効（CR）	4（3.4）
部分奏効（PR）	61（51.3）
安　　定（SD）	37（31.1）
進　　行（PD）	14（11.8）
評価不能	3（2.5）

＊27：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. 27 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473試験）（単独投与）

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＊[28]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[36)]。［5.18参照］



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

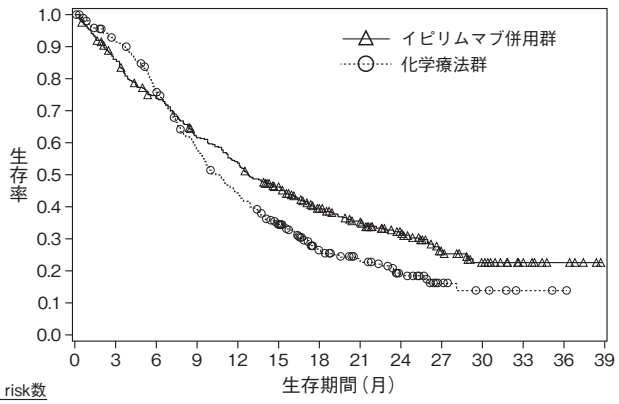
＊28：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

17. 1. 28 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌＊[29]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）＊[30]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）＊[31]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］	—

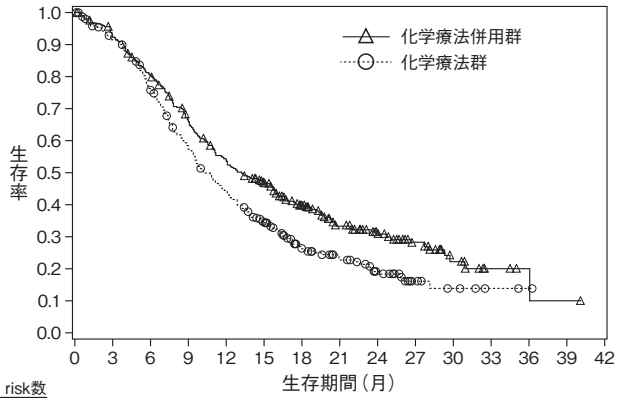
ITT集団における全生存期間
（イピリムマブ併用群と化学療法群との比較）



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］	—

＊29：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。

＊30：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。

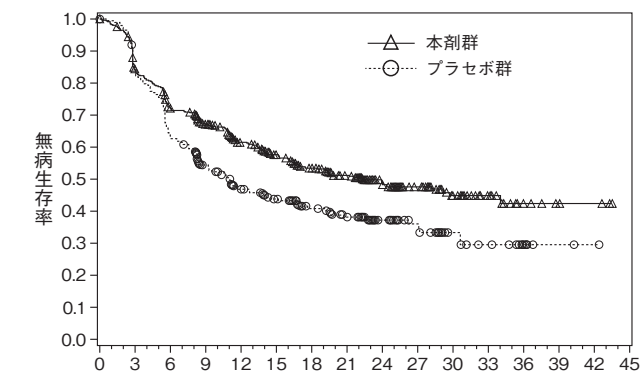
＊31：4週間を1サイクルとして、本剤1回240mgを2週間間隔、フルオロウラシル800mg/m^2/日を各サイクルの1日目から5日目まで（5日間）、シスプラチン80mg/m^{2}を各サイクルの1日目に静脈内投与した。本剤と化学療法を同日に投与する場合は本剤を最初に投与し、フルオロウラシル及びシスプラチンは本剤の投与終了から30分以上間隔をおいて投与を開始した。

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[37]。［5.18、7.16、7.17 参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

17. 1. 29 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577 試験）（単独投与）

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＊32 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[38]。［5.21 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	

＊32：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. 30 国内第Ⅱ相試験（NM-K2002 試験）（単独投与）

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＊33 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[39]。［5.23 参照］

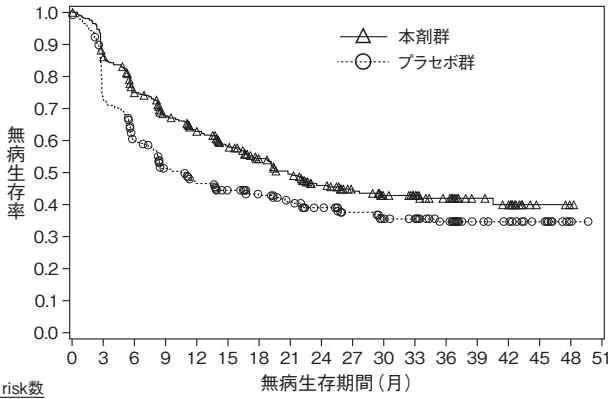
	化学療法歴有 例数（%）	化学療法歴無 例数（%）
完全奏効（CR）	2（4.4）	1（9.1）
部分奏効（PR）	8（17.8）	1（9.1）
安　定（SD）	14（31.1）	4（36.4）
進　行（PD）	18（40.0）	4（36.4）
評価不能	3（6.7）	1（9.1）

＊33：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. 31 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274 試験）（単独投与）

筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者＊34 709 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

＊34：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)*35	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］	

*35：NEは推定不能

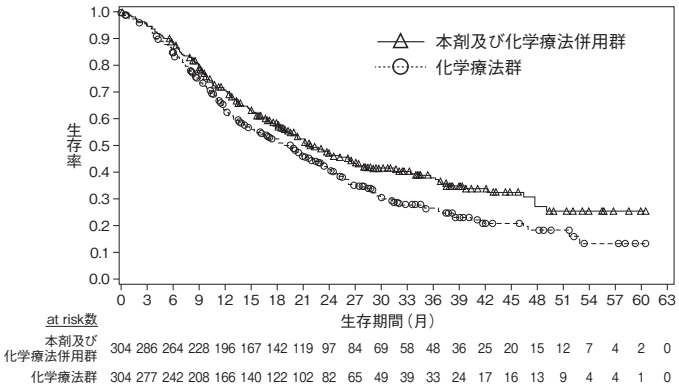
安全性評価対象351例中272例（77.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症81例（23.1%）、疲労61例（17.4%）、下痢59例（16.8%）、発疹53例（15.1%）であった[40]。［5.25、5.26参照］

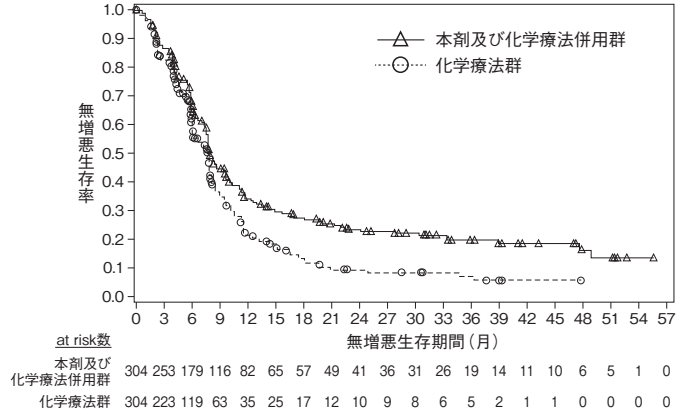
**〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

**17. 1. 32 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-56/CA209901試験（副試験））（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能な尿路上皮癌患者*36 608例（日本人患者43例を含む。本剤と化学療法（ゲムシタビンとシスプラチンとの併用）併用（N+C併用）*37群304例、化学療法群304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。なお、シスプラチンの点滴静注のみを中止した患者では、シスプラチンをカルボプラチンに切替えることも許容した。主要評価項目である全生存期間及び無増悪生存期間について、いずれも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（2023年5月9日データカットオフ）。

	投与群	例数	中央値［95% 信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
OS	N＋C 併用群	304	21.72［18.63～26.38］	0.78［95.59% 信頼区間：0.63～0.96］
	化学療法群	304	18.86［14.72～22.44］	
PFS	N＋C 併用群	304	7.92［7.62～9.49］	0.72［99% 信頼区間：0.55～0.94］
	化学療法群	304	7.56［6.05～7.75］	





*36：シスプラチンの適応となる患者が対象とされた。また、登録前の12ヵ月間に術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

*37：3週間を1サイクルとして、本剤1回360mgを各サイクルの1日目に、ゲムシタビン1回1000mg/m²（体表面積）を各サイクルの1及び8日目に、シスプラチン1回70mg/m²（体表面積）を各サイクルの1日目に6サイクル点滴静注した後、本剤1回480mgを4週間間隔で初回投与から24ヵ月間まで点滴静注した。

N+C併用群の安全性評価対象304例中296例（97.4%）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174例（57.2%）、悪心142例（46.7%）、好中球減少症93例（30.6%）、好中球数減少75例（24.7%）、疲労74例（24.3%）、食欲減退68例（22.4%）、血小板数減少66例（21.7%）、白血球数減少64例（21.1%）、嘔吐55例（18.1%）、無力症47例（15.5%）であった[41]。［7.21参照］

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

17. 1. 33 国内第Ⅱ相試験（KCTR-D014試験）（単独投与）

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者31例（有棘細胞癌20例、基底細胞癌2例、乳房外パジェット病4例、皮膚付属器癌5例（エクリン汗孔癌3例、汗腺癌1例、皮膚粘液癌1例））を対象に、本剤480mgを4週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立中央判定によるCR又はPR）は19.4%（95%信頼区間：7.5～37.5%、事前に設定した閾値は5.0%）であった。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	6（19.4）
安　定（SD）	11（35.5）
進　行（PD）	9（29.0）
評価不能	5（16.1）

また、本試験に登録された31例における病理組織型別の奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立中央判定によるCR又はPR）は下表のとおりであった。

	例数	奏効率［95% 信頼区間］（%）
有棘細胞癌	20	20.0［5.7, 43.7］
基底細胞癌	2	50.0［1.3, 98.7］
乳房外パジェット病	4	25.0［0.6, 80.6］
皮膚付属器癌	5	0

安全性評価対象31例中18例（58.1%）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、甲状腺機能亢進症4例（12.9%）、血中甲状腺刺激ホルモン減少4例（12.9%）、甲状腺機能低下症3例（9.7%）、発熱3例（9.7%）であった[42]。［5.29参照］

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[43]。

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、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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（小児）〉

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）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-55/CA209816）試験成績（社内資料）
21）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2015；373：1803-1813（ONO-4538-03/CA209025試験）
22）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., 2018；378：1277-1290（ONO-4538-16/CA209214試験）
23）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）
24）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）
25）Younes A. et al.：Lancet Oncol., 2016；17：1283-1294（CA209205試験）
26）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）
27）Ferris R. L. et al.：N. Engl. J. Med., 2016；375：1856-1867（ONO-4538-11/CA209141試験）
28）Kang Y-K. et al.：Lancet, 2017；390：2461-2471（ONO-4538-12試験）
29）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）
30）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）
31）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）
32）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）
33）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（HCM-002）試験成績（社内資料；2023年11月24日承認、CTD 2.7.6.1）
34）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209142）試験成績（社内資料）
35）Overman M. J. et al.：J. Clin. Oncol., 2018；36：773-779（CA209142試験）
36）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）
37）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）
38）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）
39）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）
40）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）
＊＊41）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-56/CA209901（副試験））試験成績（社内資料）
42）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（KCTR-D014）試験成績（社内資料；2024年2月9日承認、CTD 2.7.6.1）
43）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

**2025年 1 月改訂（第23版）
*2024年12月改訂（第22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

最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

KEYTRUDA® Injection 100mg

MSD

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○ 悪性黒色腫
○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
○ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
○ 根治切除不能な尿路上皮癌
○ がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
○ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○ 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
*○ 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
○ 局所進行子宮頸癌
○ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
○ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○ 治癒切除不能な胆道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉

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

5.3 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]

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

5.4 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。[17.1.11 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。[17.1.12、17.1.13 参照]

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

5.6 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。

5.7 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応とならない化学療法未治療患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

〈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）〉

5.8 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

5.9 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。

5.10 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.11 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。[17.1.17、17.1.18 参照]

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

5.12 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。[17.1.21 参照]

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5.13 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.14 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。[17.1.22 参照]

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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.22 参照]

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.16 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
[17.1.24 参照]

5.17 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〉

5.18 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

5.19 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〉

5.20 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
[17.1.26 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〉

5.21 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。[17.1.27 参照]

＊〈進行・再発の子宮体癌〉

5.22 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。

＊5.23 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。[17.1.28、17.1.29 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）〉

5.24 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

5.25 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。

5.26 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。

5.27 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。[17.1.30 参照]

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

5.28 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。[17.1.31 参照]

5.29 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。

〈局所進行子宮頸癌〉

5.30 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。[17.1.32 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。

〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉

5.32 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。[17.1.33、17.1.34 参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.33 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。

5.34 HER2陰性の患者に投与すること。

5.35 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。[17.1.35 参照]

〈治癒切除不能な胆道癌〉

5.36 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、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）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉

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。

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、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。その後、術後補助療法では、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、術前補助療法は4回まで、術後補助療法は13回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は7回までとする。

＊〈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・再発の子宮体癌、進行又は再発の子宮頸癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
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。
〈局所進行子宮頸癌〉
シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、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。投与期間は24ヵ月間までとする。
〈治癒切除不能な胆道癌〉
ゲムシタビン塩酸塩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。

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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.6、17.1.7 参照]
〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉
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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.11 参照]
〈根治切除不能な尿路上皮癌〉
7.3 エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.4 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応となる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。
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
7.5 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。また、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.22 参照]
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.19、17.1.20 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〉
7.7 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.26 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〉
7.8 本剤の用法は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。また、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.27 参照]
＊〈進行・再発の子宮体癌〉
＊7.9 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。[17.1.28、17.1.29 参照]
＊7.10 本剤とレンバチニブとの併用について、一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
〈進行又は再発の子宮頸癌〉
7.11 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。[17.1.31 参照]
〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
7.12 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.35 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）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉
7.13 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〉
7.14 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。

副作用	程度	処置
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、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞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、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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（3.7%）
[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（2.5%）
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（0.2%）

11.1.4 類天疱瘡（0.1%）
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（5.5%）、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（17.5%）、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（14.5%）、甲状腺機能亢進症（5.7%）、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（0.5%）、下垂体機能低下症（0.2%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.9 副腎機能障害
副腎機能不全（1.1%）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）（0.3%）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（1.7%）、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%）、膵外分泌機能不全（0.1%未満）

11.1.13 筋炎（0.3%）、横紋筋融解症（0.1%未満）
[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、髄膜炎、脊髄炎
脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.1%）、脊髄炎（0.1%未満）があらわれることがある。また、多発性硬化症の増悪（頻度不明）、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明）も報告されている。

11.1.17 重篤な血液障害
免疫性血小板減少性紫斑病（0.1%）、溶血性貧血（0.1%未満）、赤芽球癆（0.1%未満）、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、ヘモグロビン減少
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	便秘、口内炎、腹痛、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	腹部膨満、胃炎、口腔内痛、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		尿路感染、肺炎	結膜炎、口腔カンジダ症、上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、脱水、低カルシウム血症、リパーゼ増加、低リン酸血症、アミラーゼ増加	高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加、高コレステロール血症
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	関節炎、骨痛、筋骨格痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、不眠症、感覚鈍麻	嗜眠、神経毒性、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、視神経炎
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	排尿困難、血中尿素増加、血尿、腎機能障害
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害、鼻出血、しゃっくり	口腔咽頭痛、肺塞栓症、鼻漏、労作性呼吸困難、胸水
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、脱毛症	斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、尋常性白斑、湿疹、皮膚炎	皮膚色素過剰、斑状皮疹、そう痒性皮疹、じん麻疹、丘疹性皮疹、爪変色、乾癬、皮膚剥脱、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、血中CK増加、体重増加、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）

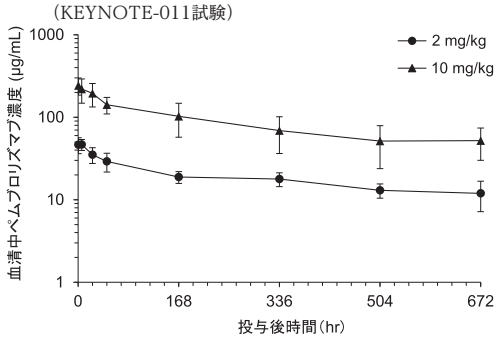


表1　本剤2又は10mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-011試験）

	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）

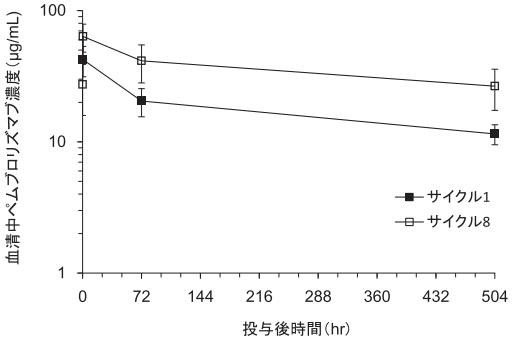


表2　本剤2mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041試験）

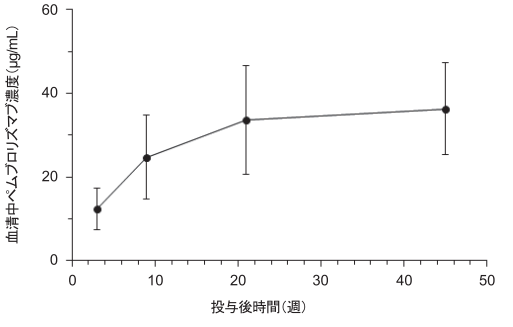
	C_{max}（μg/mL）	C_{trough}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}21day}$（μg・day/mL）	CL（mL/day/kg）
サイクル1（42例）	40.9（28.1）	11.3†‡（19.0）	393†（18.2）	NA
サイクル8（28例）	61.8（24.5）	24.5§‖（48.8）	797§（32.4）	2.51§（32.4）

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）

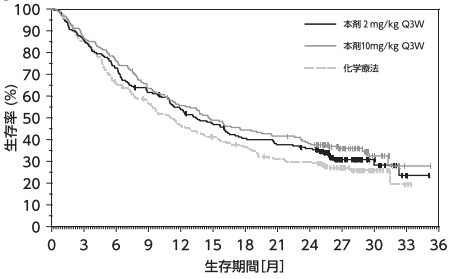
イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFS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

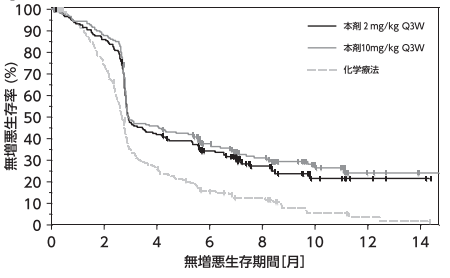
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

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)]。

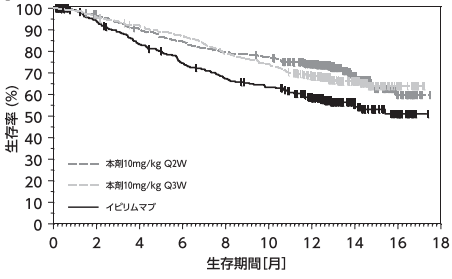
本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例277例中202例（72.9%）、及び本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例278例中221例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）、本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、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

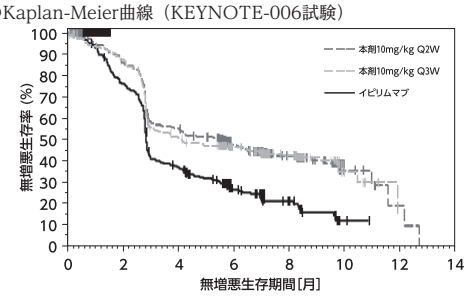
†：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

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）。

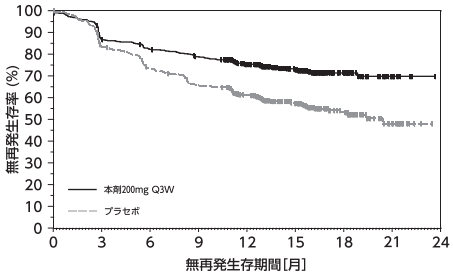
安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。[5.1 参照]

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

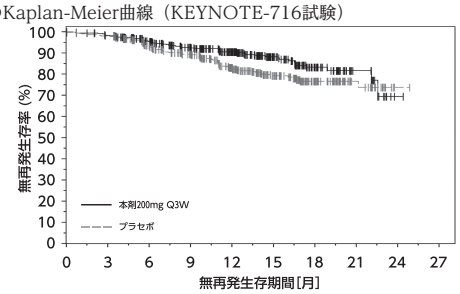
（16.1%）、発疹76例（15.7%）及び甲状腺機能低下症75例（15.5%）であった（2回目の中間解析、2021年6月21日データカットオフ）。[5.1 参照]

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。[5.3、7.1 参照]

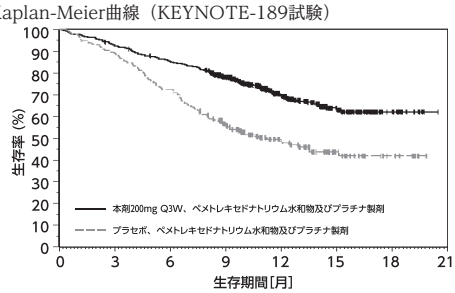
表5　有効性成績（KEYNOTE-189試験）

		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

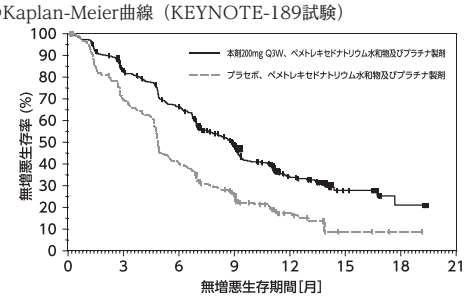
注2）本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、本剤200mg及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。
注3）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。

図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]

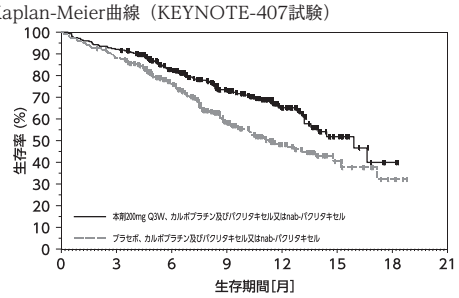
表6　有効性成績（KEYNOTE-407試験）

		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

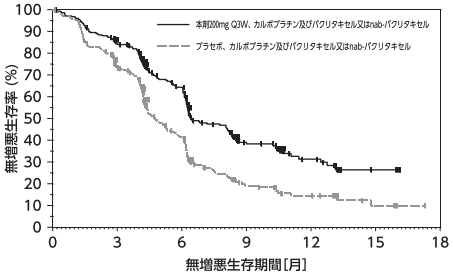
注4）本剤200mg、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量の順にQ3W（本剤、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、本剤200mgをQ3Wで投与した。
注5）プラセボ、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量の順にQ3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15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

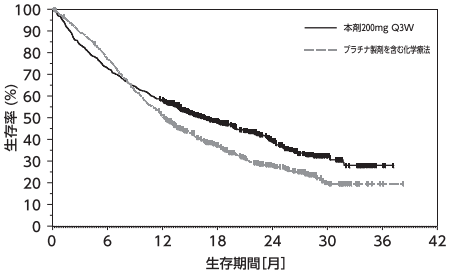
安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。[5.2、5.3 参照]

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)]。

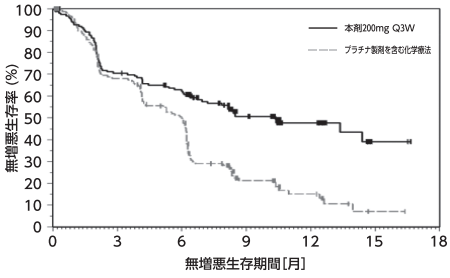
安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。[5.2、5.3 参照]

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	−

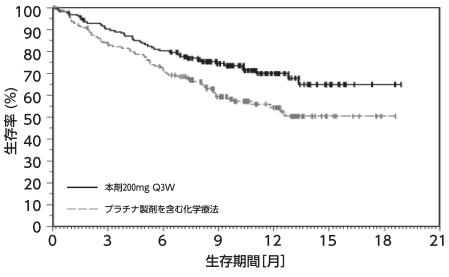
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

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。[5.2、5.3 参照]

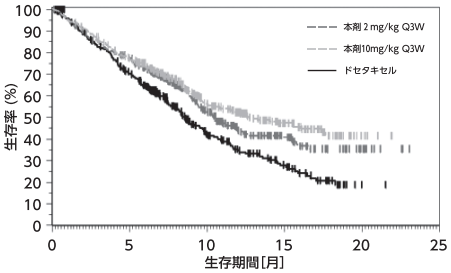
注6）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

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 2 mg/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。

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-671試験）

臨床病期Ⅱ期、ⅢA期又はⅢB期の周術期の非小細胞肺癌患者[注8)] 797例（日本人82例を含む）を対象に、術前補助療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後補助療法としての本剤単独療法[注9)]の有効性及び安全性が、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのプラセボ投与[注10)]を対照とした二重盲検試験で検討された[8)]。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無イベント生存期間（EFS）とされ、術前補助療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後補助療法としての本剤単独療法は、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのプラセボ投与と比較してOS及びEFSを有意に延長した（表10、図15及び図16）。
安全性解析対象例396例中383例（96.7%）（日本人39例中39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216例（54.5%）、好中球数減少169例（42.7%）、貧血143例（36.1%）、白血球数減少111例（28.0%）、疲労108例（27.3%）、便秘107例（27.0%）及び食欲減退92例（23.2%）であった（2023年7月10日データカットオフ）。[5.4、7.2 参照]

表10　有効性成績（KEYNOTE-671試験）

術前補助療法／術後補助療法		本剤と化学療法との併用療法／本剤[注9)]（397例）	プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ[注10)]（400例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	52.4（45.7, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.72（0.56, 0.93）0.00517	−
EFS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（34.1, NE）	17.0（14.3, 22.0）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.58（0.46, 0.72）<0.00001	−

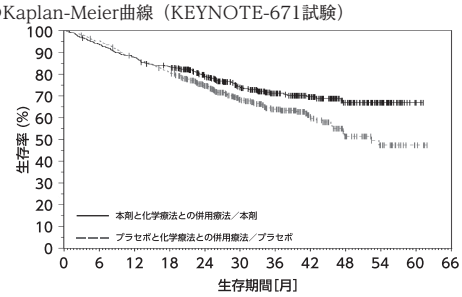
†：中間解析時のデータ：2023年7月10日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法／プラセボとの比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2022年7月29日カットオフ（EFSは治験担当医師による評価）
NE：Not Estimated

注8）臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）/ Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第8版）に基づく。なお、ⅢB期はT3N2M0、T4N2M0に該当する患者が対象とされた。*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を含む。

注9）術前補助療法として本剤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最大4コース併用し、術後補助療法として本剤200mg Q3W（各コースの1日目に投与）を13コース投与した［扁平上皮非小細胞肺癌：ゲムシタビン1000mg/m²（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、シスプラチン75mg/m²（1コース21日間、各コースの1日目に投与）を投与。非扁平上皮非小細胞肺癌：ペメトレキセド500mg/m²、シスプラチン75mg/m²をQ3Wで各コースの1日目に投与］。

注10）術前補助療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注9）と同一の化学療法を最大4コース併用し、術後補助療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）を13コース投与した。

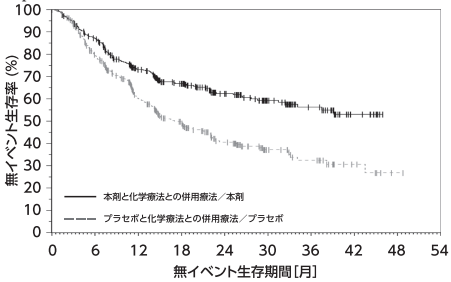
図15　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-671試験）



at risk数

本剤と化学療法との併用療法／本剤	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

図16　EFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-671試験）



at risk数

本剤と化学療法との併用療法／本剤	397	330	236	172	117	72	42	11	0	0
プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ	400	294	183	124	74	38	24	9	1	0

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17.1.12 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11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11　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）

17.1.13 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-204試験）

1レジメン以上の化学療法歴を有する再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者[注11)] 304例（日本人16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、ブレンツキシマブ ベドチン1.8mg/kg 3週間間隔投与を対照として検討された。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）[注12)]及び全生存期間（OS）とされ、本剤はブレンツキシマブ ベドチンと比較して、PFSを有意に延長した（表12及び図17）[9)]。
安全性解析対象例148例中110例（74.3%）（日本人9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23例（15.5%）、発熱19例（12.8%）、そう痒症16例（10.8%）であった。[5.5 参照]

注11）自家造血幹細胞移植施行後に再発、又は自家造血幹細胞移植の適応とならない患者が対象とされた。

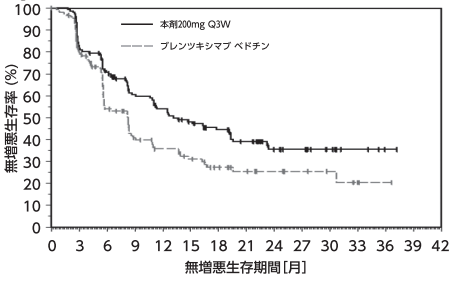
注12）自家造血幹細胞移植後又は同種造血幹細胞移植後の臨床データ及び画像データを含めて評価を行うこととされた。

表12　有効性成績（KEYNOTE-204試験）

		本剤200mg Q3W（151例）	ブレンツキシマブ ベドチン（153例）
PFS†‡	中央値［月］（95%信頼区間）	13.2（10.9, 19.4）	8.3（5.7, 8.8）
	ハザード比§（95%信頼区間）P値‖	0.65（0.48, 0.88）0.0027	−

†：中間解析時のデータ：2020年1月16日カットオフ
‡：改訂IWG criteria（2007）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ブレンツキシマブ ベドチンとの比較
‖：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図17　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-204試験）



at risk数

本剤200mg Q3W	151	116	96	74	65	55	44	35	18	15	9	4	1	0	0
ブレンツキシマブ ベドチン	153	103	63	41	32	26	19	14	10	7	5	2	1	0	0

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験（EV-302／KEYNOTE-A39試験）

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者[注13)] 886例（日本人40例を含む）を対象に、本剤とエンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン又はカルボプラチン）を対照として検討された。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、本剤とエンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表13、図18及び図19）[10)]。

安全性解析対象例440例中427例（97.0%）（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、末梢性感覚ニューロパチー220例（50.0%）、そう痒症175例（39.8%）、脱毛症146例（33.2%）、斑状丘疹状皮疹144例（32.7%）、疲労129例（29.3%）、下痢121例（27.5%）、食欲減退118例（26.8%）及び悪心89例（20.2%）であった。

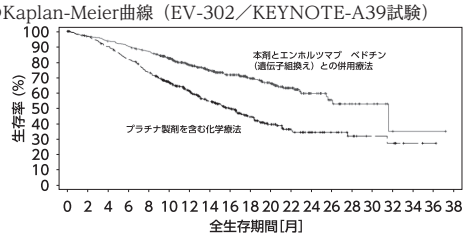
表13　有効性成績（EV-302／KEYNOTE-A39試験）

		本剤とエンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法[注14)]（442例）	プラチナ製剤を含む化学療法[注15)]（444例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	31.5（25.4, NE）	16.1（13.9, 18.3）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.47（0.38, 0.58）<0.00001	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	12.5（10.4, 16.6）	6.3（6.2, 6.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.45（0.38, 0.54）<0.00001	−

†：中間解析時のデータ：2023年8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チナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定によるP値（両側）
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
NE：Not Estimated

注13）術前又は術後補助化学療法が行われた場合は、終了後12ヵ月超を経過した後に再発した患者が対象とされた。
注14）21日を1コースとして、本剤200mgを1日目に、エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）1.25mg/kgを1、8日目に投与した。併用投与時においては、エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）を最初に投与し、本剤はエンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）の投与終了から約30分の間隔をおいて投与を開始した。なお、本剤の投与は最大35コースまでとした。
注15）21日を1コースとして、ゲムシタビン1000mg/m²を1、8日目に、治験担当医師が選択したプラチナ製剤（シスプラチン70mg/m²又はカルボプラチンAUC 4.5又は5mg・min/mL相当量）を1日目に投与した。プラチナ製剤を含む化学療法は最大6コースまでとした。また、試験開始後にプラチナ製剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ（遺伝子組換え）の投与が許容された。

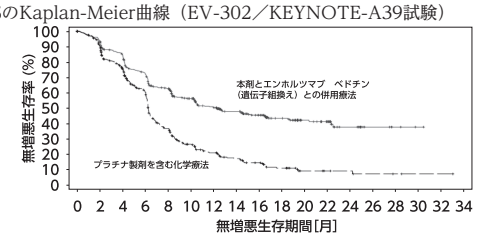
図18　OSのKaplan-Meier曲線（EV-302／KEYNOTE-A39試験）



at risk数

本剤とエンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1
プラチナ製剤を含む化学療法	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1

図19　PFSのKaplan-Meier曲線（EV-302／KEYNOTE-A39試験）



at risk数

本剤とエンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1			
プラチナ製剤を含む化学療法	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1		

17.1.15 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-052試験）

化学療法歴のないシスプラチンを含む化学療法に不適格の根治切除不能な尿路上皮癌患者370例を対象に、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。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14のとおりであった[11)]。

安全性解析対象例370例中249例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労67例（18.1%）、そう痒症66例（17.8%）、発疹43例（11.6%）、食欲減退40例（10.8%）及び甲状腺機能低下症37例（10.0%）であった（2018年9月26日データカットオフ）。

表14　有効性成績（KEYNOTE-052試験）

		370例
例数（%）	完全奏効（CR）	33（8.9）
	部分奏効（PR）	73（19.7）
	安定（SD）	67（18.1）
	疾患進行（PD）	157（42.4）
	評価不能（NE）	40（10.8）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		28.6（24.1, 33.5）

17.1.16 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16)]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17)]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15及び図20）[12)]。

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

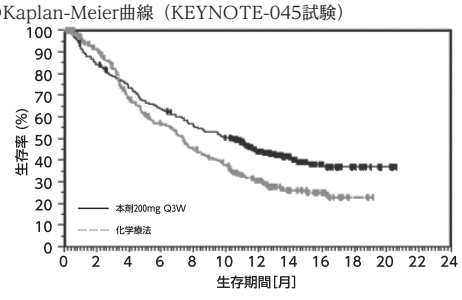
注16）①プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。
注17）本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表15　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20　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）〉

17.1.17 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16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。[5.11 参照]

表16　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）

17.1.18 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17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17　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18のとおりであった。[5.11 参照]

表18　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〉

17.1.19 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19、図21及び図22）。

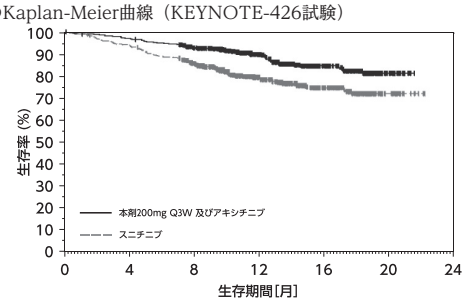
安全性解析対象例429例中413例（96.3%）（日本人44例中44例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢210例（49.0%）、高血圧179例（41.7%）、甲状腺機能低下症135例（31.5%）、疲労130例（30.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例（27.7%）、ALT増加102例（23.8%）、発声障害98例（22.8%）、AST増加97例（22.6%）、食欲減退94例（21.9%）及び悪心91例（21.2%）であった。[7.6 参照]

表19　有効性成績（KEYNOTE-426試験）

		本剤200mg Q3W、アキシチニブ注18）（432例）	スニチニブ注19）（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18）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19）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

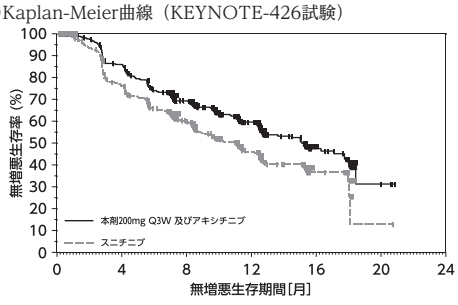
図21　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-426試験）



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22　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

17.1.20 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20] 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20及び図23）[13]。

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。[7.6 参照]

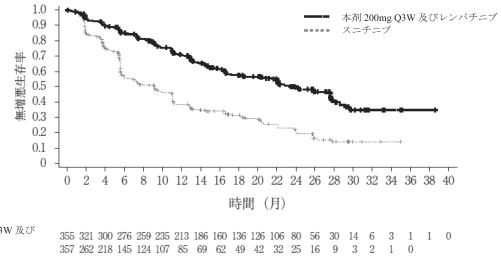
注20）腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。

表20　有効性成績（E7080-307／KEYNOTE-581試験）

		本剤200mg Q3W、レンバチニブ[注21]（355例）	スニチニブ[注22]（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21）本剤200mgをQ3W、レンバチニブ20mg（経口）をqdで投与した。
注22）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23　PFSのKaplan-Meier曲線（E7080-307／KEYNOTE-581試験）



〈腎細胞癌における術後補助療法〉

17.1.21 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23] 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21及び図24）[14]。

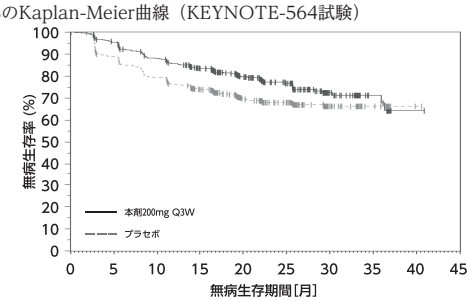
安全性解析対象例488例中386例（79.1%）（日本人27例中18例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労99例（20.3%）、そう痒症91例（18.6%）、甲状腺機能低下症86例（17.6%）、下痢77例（15.8%）、発疹73例（15.0%）及び甲状腺機能亢進症50例（10.2%）であった。[5.12 参照]

表21　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24　DFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-564試験）



注23）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〉

17.1.22 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24] 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22及び図25）。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23及び図26）。

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22　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25]（281例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注26]（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25　本剤併用療法のOSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-048試験）

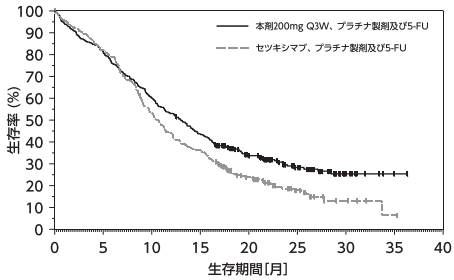
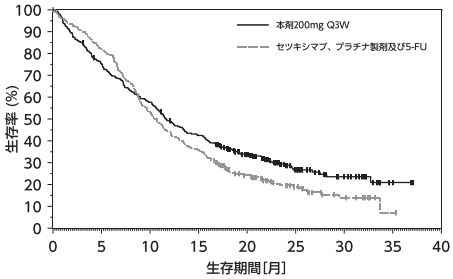


表23　本剤単独療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg Q3W （301例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注26)] （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26　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。［5.14、5.15、7.5 参照］

表24　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26)]	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26)]	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26)]	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24）頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。
注25）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26）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〉

17.1.23 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25、図27及び図28）[15)]。
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。

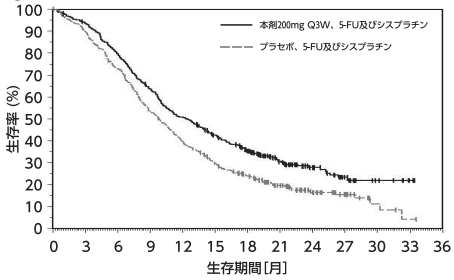
表25　有効性成績（KEYNOTE-590試験）

		本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン[注27)] （373例）	プラセボ、5-FU及びシスプラチン[注28)] （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

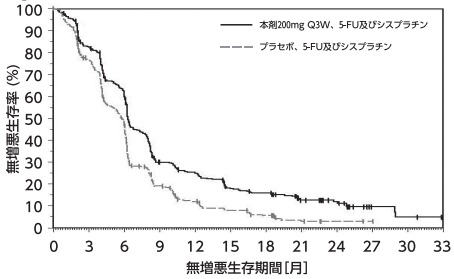
注27）本剤200mg、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mg及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。
注28）プラセボ、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、プラセボ及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。

図27　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28　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	

17.1.24 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181試験）

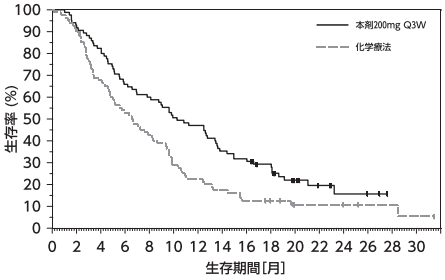
一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者628例（日本人152例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、主解析対象として設定された（i）PD-L1陽性（CPS[注29)]≧10）集団、（ii）扁平上皮癌集団及び（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26及び図29）。
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。［5.16 参照］
注29）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26　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29　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

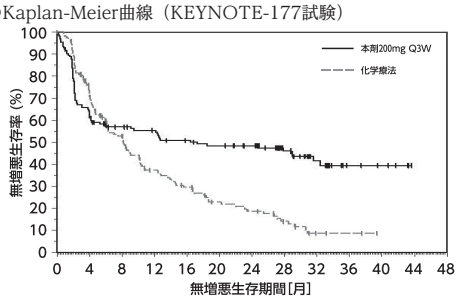
〈治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉
17.1.25 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-177試験）
化学療法歴のない（術後補助療法を除く）治癒切除不能な進行・再発のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者307例（日本人22例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、担当医師の選択する化学療法［5-FU・ホリナート・オキサリプラチン療法（mFOLFOX6）、mFOLFOX6とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法、5-FU・ホリナート・イリノテカン療法（FOLFIRI）、又はFOLFIRIとベバ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27及び図30）[16]。
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27　有効性成績（KEYNOTE-177試験）

		本剤200mg Q3W （153例）	化学療法注30) （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30　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30）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〉
17.1.26 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31）≧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28及び図31）[17]。
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。［5.20、7.7 参照］
注31）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

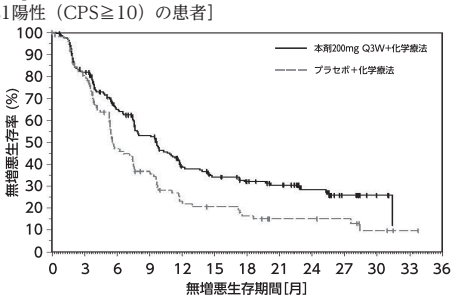
表28　有効性成績（KEYNOTE-355試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］

		本剤200mg Q3W +化学療法注32) （220例）	プラセボ+化学療法注33) （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32）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33）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31　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〉

17.1.27 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34]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35]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36]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29及び図32）[18]。

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。[5.21、7.8 参照]

表29　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35]（784例）	プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ[注36]（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	–

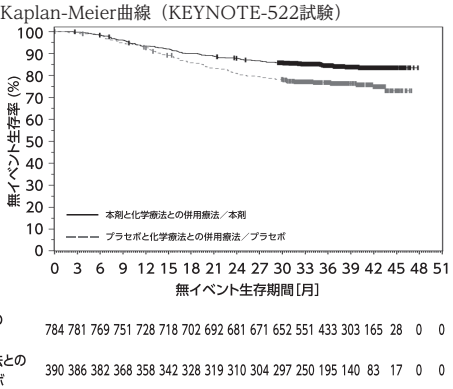
†：中間解析時のデータ：2021年3月23日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法／プラセボとの比較
§：層別ログランク検定

注34）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35）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36）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35）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32　EFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-522試験）



＊〈進行・再発の子宮体癌〉

＊17.1.28 国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験）

化学療法歴のない[注37]進行・再発の子宮体癌患者[注38]810例（日本人7例を含む）を対象に、患者のミスマッチ修復（MMR）の状態に基づきMMR正常（pMMR）（588例）又はMMR欠損（dMMR）（222例）の集団別に、本剤と化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチン）との併用療法、及びその後の本剤単独療法[注39]の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与[注40]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）とされ、pMMR及びdMMRのいずれの集団でも本剤と化学療法との併用療法、及びその後の本剤単独療法は、プラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与と比較してPFSを有意に延長した（表30、図33及び図34）。

安全性解析対象例382例中365例（95.5%）（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（20%以上）は、疲労225例（58.9%）、貧血178例（46.6%）、脱毛症163例（42.7%）、悪心146例（38.2%）、末梢性感覚ニューロパチー117例（30.6%）、便秘112例（29.3%）、下痢110例（28.8%）、末梢性ニューロパチー98例（25.7%）、白血球数減少97例（25.4%）、血小板数減少93例（24.3%）、好中球数減少87例（22.8%）及び関節痛80例（20.9%）であった。[5.23、7.9 参照]

表30　PFS†の有効性成績（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験、MMRの状態別）

MMRの状態	投与群	例数	中央値［月］（95%信頼区間）	ハザード比‖（95%信頼区間）P値¶
pMMR‡	本剤と化学療法との併用療法、及びその後の本剤単独療法[注39]	294	13.1（10.6, 19.5）	0.57（0.44, 0.74）<0.0001
	プラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与[注40]	294	8.7（8.4, 11.0）	
dMMR§	本剤と化学療法との併用療法、及びその後の本剤単独療法[注39]	110	NE（30.7, NE）	0.34（0.22, 0.53）<0.0001
	プラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与[注40]	112	8.3（6.5, 12.3）	

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定
‡：中間解析時のデータ：2022年12月6日カットオフ
§：中間解析時のデータ：2022年12月16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、及びその後のプラセボ投与との比較
¶：層別ログランク検定
NE：Not Estimated

図33　PFSのKaplan-Meier曲線（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験）（pMMRの患者）

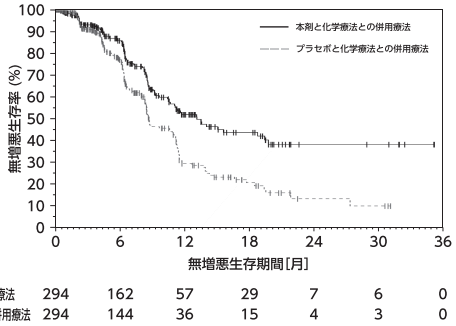
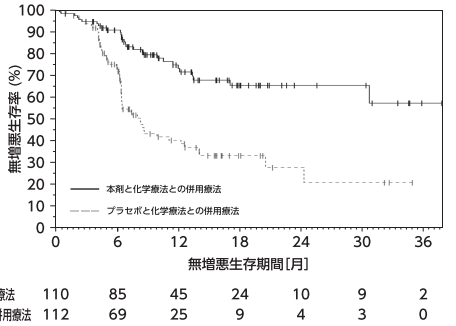


図34　PFSのKaplan-Meier曲線（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験）（dMMRの患者）



注37）術後補助療法として化学療法歴がある患者の場合、当該化学療法終了後12ヵ月を超えて再発した患者は組入れ可能とされた。

注38）以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。
・RECISTガイドライン1.1版に基づく測定可能病変を有するInternational Federation of Gynecology and Obstetrics（以下、「FIGO」）分類（2009年版）Ⅲ期又はⅣA期の子宮体癌患者
・RECISTガイドライン1.1版に基づく測定可能病変の有無を問わないFIGO分類（2009年版）ⅣB期又は再発の子宮体癌患者

注39）本剤200mg 3週間間隔（Q3W）投与（各コースの1日目に投与）とパクリタキセル175mg/m^2［過敏症反応のためパクリタキセルの継続ができない患者に対しては、ドセタキセル75mg/m^2（日本は60-70mg/m^2）又はアルブミン懸濁型パクリタキセル175mg/m^{2}の投与が可能とされた］及びカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W投与（各コースの1日目に投与）を6コース投与し、その後、維持療法として本剤400mg 6週間間隔（Q6W）で投与した（試験開始時、維持療法期の本剤は200mg Q3W投与であったが、試験途中で400mg Q6W投与に変更された）。

注40）プラセボQ3W投与（各コースの1日目に投与）と注39）と同一の化学療法を6コース投与し、その後、維持療法としてプラセボQ6Wで投与した（試験開始時、維持療法期のプラセボはQ3W投与であったが、試験途中でQ6W投与に変更された）。

17.1.29 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31、図35及び図36）[19]。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）。［5.23、7.9 参照］

表31　有効性成績（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

		本剤200mg Q3W、レンバチニブ[注41]（411例）	化学療法[注42]（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41）本剤200mgをQ3W、レンバチニブ20mg（経口）をqdで投与した。
注42）ドキソルビシン塩酸塩60mg/m²をQ3W、又はパクリタキセル80mg/m²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35　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

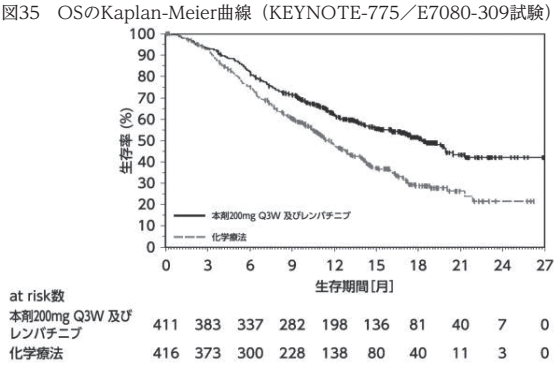
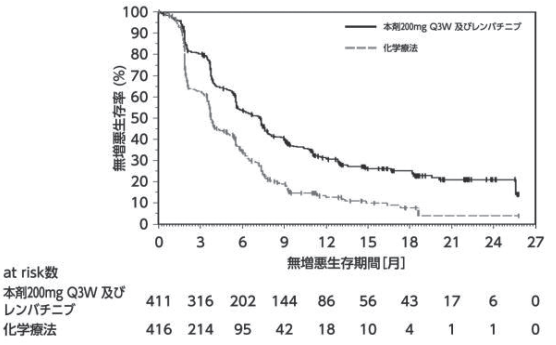


図36　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



〈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）〉

17.1.30 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43]のある進行・再発の固形癌患者[注44]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45]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32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43）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44）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45）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32　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33のとおりであった（2019年6月27日データカットオフ）。［5.27 参照］

表33　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

がん種	TMB-High 例数 102例	TMB-High 奏効（CR+PR）［奏効率（%）］	Non TMB-High 例数 689例	Non TMB-High 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〉

17.1.31 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46]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47]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34、図37及び図38）[20]。

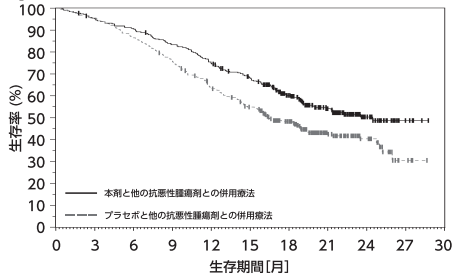
安全性解析対象例307例中298例（97.1%）（日本人35例中35例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症171例（55.7%）、貧血149例（48.5%）、悪心104例（33.9%）、下痢76例（24.8%）、末梢性ニューロパチー75例（24.4%）、疲労70例（22.8%）、末梢性感覚ニューロパチー69例（22.5%）、好中球減少症68例（22.1%）及び嘔吐63例（20.5%）であった。

表34　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46]（308例）	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注47]（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	−

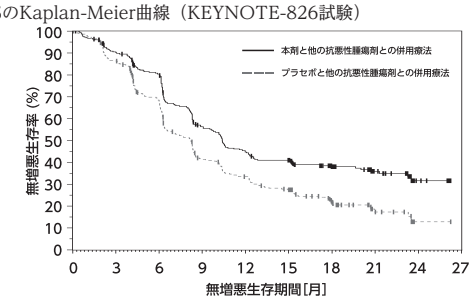
†：中間解析時のデータ：2021年5月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定
NE：Not Estimated

図37　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38　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）。［5.28、7.11 参照］

表35　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46)	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47)	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46)	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47)	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46)	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47)	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36　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46)	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47)	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46)	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47)	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46)	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47)	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46）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/m²及びプラチナ製剤（シスプラチン50mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量）の順にQ3W（各コースの1日目に投与、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/m²、プラチナ製剤（シスプラチン50mg/m²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47）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注46）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。

〈局所進行子宮頸癌〉

17.1.32 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18試験）

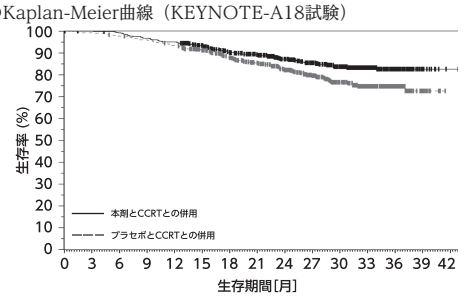
未治療注48)の国際産婦人科連合（FIGO）2014進行期分類のⅠB2～ⅡB期（リンパ節転移陽性）又はⅢ～ⅣA期（リンパ節転移陽性又は陰性）の局所進行子宮頸癌患者1,060例（日本人90例を含む）を対象に、本剤と同時化学放射線療法注49)（シスプラチン同時併用下での外部照射、及びその後の小線源治療）（CCRT）との併用の有効性及び安全性が、プラセボとCCRTとの併用注50)を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とCCRTとの併用はプラセボとCCRTとの併用と比較してOS[21]及びPFS[22]を有意に延長した（表37、図39及び図40）。
安全性解析対象例528例中512例（97.0%）（日本人41例中41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317例（60.0%）、悪心304例（57.6%）、下痢268例（50.8%）、白血球数減少173例（32.8%）、好中球数減少156例（29.5%）、嘔吐135例（25.6%）、白血球減少症125例（23.7%）、血小板数減少116例（22.0%）、好中球減少症114例（21.6%）及び甲状腺機能低下症112例（21.2%）であった（2024年1月8日データカットオフ）。［5.30 参照］

表37　有効性成績（KEYNOTE-A18試験）

		本剤とCCRTとの併用注49)（529例）	プラセボとCCRTとの併用注50)（531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§	0.67（0.50, 0.90）0.0040	−
PFS‖¶	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§	0.70（0.55, 0.89）0.0020	−

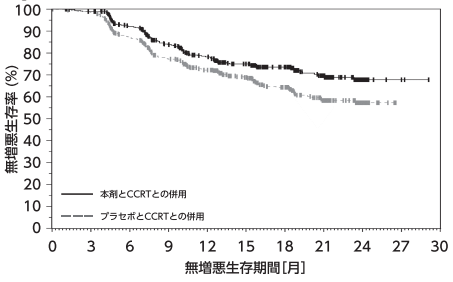
†：中間解析時のデータ：2024年1月8日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとCCRTとの併用との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2023年1月9日カットオフ
¶：RECISTガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定
NE：Not Estimated

図39　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-A18試験）



at risk数														
本剤とCCRTとの併用	529	527	522	509	500	463	412	374	326	273	210	136	63	11	1
プラセボとCCRTとの併用	531	527	518	508	493	455	405	366	316	259	194	125	58	12	0

図40　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-A18試験）



at risk数											
本剤とCCRTとの併用	529	462	400	331	282	222	171	100	26	3	0
プラセボとCCRTとの併用	531	463	379	306	263	208	149	88	20	0	0

注48）子宮頸癌に対する根治的手術、放射線治療又は全身療法を受けておらず、かつ免疫療法による治療歴のない患者
注49）本剤200mgを3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）で5コース、シスプラチン40mg/m²を1週間間隔投与（QW）で5回又は6回投与及び放射線治療（外部照射とその後の小線源治療）後、本剤400mgを6週間間隔投与（Q6W）（各コースの1日目に投与）で15コース投与した。
注50）プラセボをQ3W（各コースの1日目に投与）で5コース及び注49）と同一のCCRT併用後、プラセボをQ6W（各コースの1日目に投与）で15コース投与した。

〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.33 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33試験）

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者[注51]（7例）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。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38のとおりであった。

安全性解析対象例7例中5例（71.4%）に副作用が認められた。副作用（10%以上、本試験においては全副作用）は、ALT増加、AST増加、好中球減少症及び発熱各2例（28.6%）、咳嗽、紅斑、発熱性好中球減少症及び頭痛各1例（14.3%）であった。［5.32 参照］

注51）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた、又は自家造血幹細胞移植後60日以内にCR若しくはPRが得られなかった患者、又は自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者が組み入れられた。

表38　有効性成績（KEYNOTE-A33試験）

		7例
例数（%）	完全奏効（CR）	1（14.3）
	部分奏効（PR）	2（28.6）
	安定（SD）	1（14.3）
	疾患進行（PD）	3（42.9）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		42.9（9.9, 81.6）

17.1.34 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170試験）

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者[注52] 53例を対象に、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。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39のとおりであった。

安全性解析対象例53例中30例（56.6%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、好中球減少症10例（18.9%）であった。［5.32 参照］

注52）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた、又は自家造血幹細胞移植後60日以内にCR若しくはPRが得られなかった患者、又は自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者が組み入れられた。

表39　有効性成績（KEYNOTE-170試験）

		53例
例数（%）	完全奏効（CR）	10（18.9）
	部分奏効（PR）	14（26.4）
	安定（SD）	5（9.4）
	疾患進行（PD）	13（24.5）
	評価不能	11（20.8）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		45.3（31.6, 59.6）

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.35 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-859試験）

化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃又は食道胃接合部腺癌患者1,579例（日本人101例を含む）を対象に、本剤と化学療法との併用療法[注53]の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法[注54]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤と化学療法との併用療法はプラセボと化学療法との併用療法と比較してOSを有意に延長した（表40及び図41）[23]。

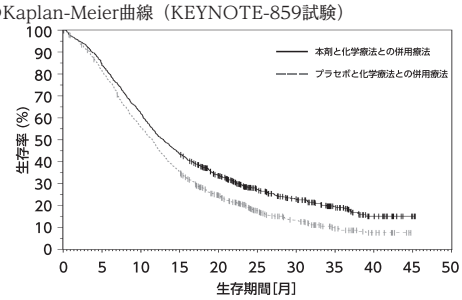
安全性解析対象例785例中751例（95.7%）（日本人48例中48例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心325例（41.4%）、下痢252例（32.1%）、貧血243例（31.0%）、嘔吐215例（27.4%）、血小板数減少196例（25.0%）、好中球数減少193例（24.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群189例（24.1%）、食欲減退168例（21.4%）及び疲労157例（20.0%）であった。

表40　有効性成績（KEYNOTE-859試験）

		本剤と化学療法との併用療法[注53]（790例）	プラセボと化学療法との併用療法[注54]（789例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	12.9（11.9, 14.0）	11.5（10.6, 12.1）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.78（0.70, 0.87）<0.0001	−

†：中間解析時のデータ：2022年10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化学療法との併用療法との比較
§：層別ログランク検定

図41　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-859試験）



at risk数											
本剤と化学療法との併用療法	790	663	490	343	240	143	95	55	19	3	0
プラセボと化学療法との併用療法	789	636	434	274	169	95	58	26	10	0	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：2022年10月3日データカットオフ）。［5.35、7.12 参照］

表41　OSの有効性成績（KEYNOTE-859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	本剤と化学療法との併用療法[注53]	172	12.7（11.4, 15.0）	0.94（0.74, 1.20）‡
	プラセボと化学療法との併用療法[注54]	172	12.2（9.5, 14.0）	
1≦CPS＜10	本剤と化学療法との併用療法[注53]	336	11.0（10.1, 12.2）	0.83（0.71, 0.98）‡
	プラセボと化学療法との併用療法[注54]	344	10.9（9.9, 11.9）	
CPS≧10	本剤と化学療法との併用療法[注53]	280	15.7（14.0, 19.4）	0.65（0.53, 0.79）
	プラセボと化学療法との併用療法[注54]	273	11.8（10.3, 12.7）	

†：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との比較
‡：探索的な解析

注53）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（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。
・シスプラチン80mg/m² Q3W（各コースの1日目に投与）及び5-FU 800mg/m²/day Q3W（5日間持続点滴投与）を6コース投与後、5-FU 800mg/m²/day Q3W（5日間持続点滴投与）を投与。
・オキサリプラチン130mg/m² Q3W（各コースの1日目に投与）及びカペシタビン1000mg/m² Q3W（各コース1～14日目に1日2回経口投与）を6コース投与後、カペシタビン1000mg/m² Q3W（各コース1～14日目に1日2回経口投与）を投与。
注54）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注53）と同一の化学療法（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

17.1.36 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-966試験）

化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者[注55] 1,069例（日本人102例を含む）を対象に、本剤と化学療法との併用療法[注56]の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法[注57]を対照とした二重盲検試験で検討された。

主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤と化学療法との併用療法はプラセボと化学療法との併用療法と比較してOSを有意に延長した（表42及び図42）[24]。

安全性解析対象例529例中493例（93.2%）（日本人58例中55例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、好中球数減少321例（60.7%）、貧血278例（52.6%）、血小板数減少199例（37.6%）、悪心195例（36.9%）、疲労154例（29.1%）及び白血球数減少139例（26.3%）であった。

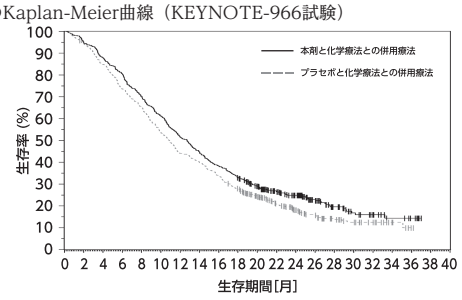
表42　有効性成績（KEYNOTE-966試験）

		本剤と化学療法との併用療法[注56]（533例）	プラセボと化学療法との併用療法[注57]（536例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	12.7（11.5, 13.6）	10.9（9.9, 11.6）
	ハザード比†（95%信頼区間）P値‡	0.83（0.72, 0.95）0.0034	−

†：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との比較
‡：層別ログランク検定

注55）術前又は術後補助療法としてゲムシタビン又はシスプラチンが投与された患者、及び治癒切除不能と診断された時点以前の6ヵ月間に術前又は術後補助療法が施行中であった患者は対象外とした。
注56）本剤200mg（各コースの1日目に投与）と化学療法としてゲムシタビン1000mg/m²及びシスプラチン25mg/m²（各コースの1、8日目に投与、ゲムシタビンは疾患進行又は許容できない毒性の発現まで、シスプラチンは最大8コース）を3週間間隔（Q3W）で投与した。
注57）プラセボ（各コースの1日目に投与）と注56）と同一の化学療法をQ3Wで投与した。

図42　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-966試験）



at risk数																				
本剤と化学療法との併用療法	533	505	469	430	374	326	275	238	204	175	142	108	88	56	35	21	16	8	5	0	0
プラセボと化学療法との併用療法	536	504	454	394	349	287	236	213	181	148	115	81	59	43	28	20	14	7	1	0	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

20. 取扱い上の注意

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

＊〈悪性黒色腫、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）、局所進行子宮頸癌、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉
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

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）Heather W, et al. N Engl J Med. 2023；389：491-503.
9）Kuruvilla J, et al. Lancet Oncol. 2021；22：512-24.
10）Powles T, et al. N Engl J Med. 2024；390：875-88.
11）Vuky J, et al. J Clin Oncol. 2020；38：2658-66.
12）Bellmunt J, et al. N Engl J Med. 2017；376：1015-26.
13）Motzer R, et al. N Engl J Med. 2021；384：1289-1300.
14）Choueiri TK, et al. N Engl J Med. 2021；385：683-94.
15）Sun J, et al. Lancet. 2021；398：759-71.
16）André T, et al. N Engl J Med. 2020；383：2207-18.
17）Cortes J, et al. Lancet. 2020；396：1817-28.
18）Schmid P, et al. N Engl J Med. 2022；386：556-67.
19）Makker V, et al. N Engl J Med. 2022；386：437-48.
20）Colombo N, et al. N Engl J Med. 2021；385：1856-67.
21）Lorusso D, et al. Lancet. 2024；404：1321-32.
22）Lorusso D, et al. Lancet. 2024；403：1341-50.
23）Rha SY, et al. Lancet Oncol. 2023；24：1181-95.
24）Kelley RK, et al. Lancet. 2023；401：1853-65.

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

＊＊2024年７月改訂（第13版）
＊2023年10月改訂（第12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

抗悪性腫瘍剤

生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品[注)]

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3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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］

＊＊＊**11.1.13 脳炎**（頻度不明，0.3%），**髄膜炎**（0.7%，0.2%），**脊髄炎**（頻度不明，頻度不明）

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
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	

	5%以上	5%未満	頻度不明
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	
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，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）

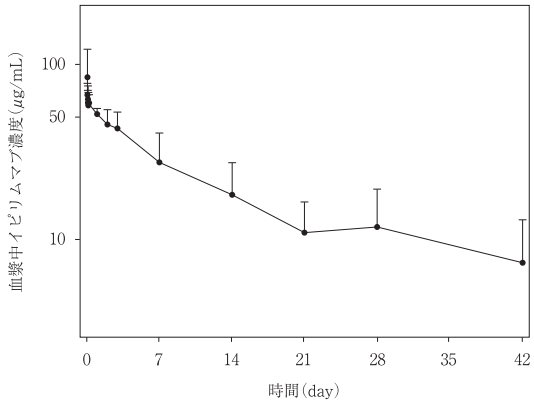


図1：単回投与時の血漿中イピリムマブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

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

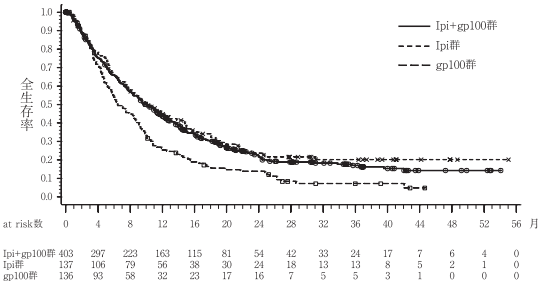


図1： 全生存期間のKaplan-Meier曲線（MDX010-20試験）

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）。

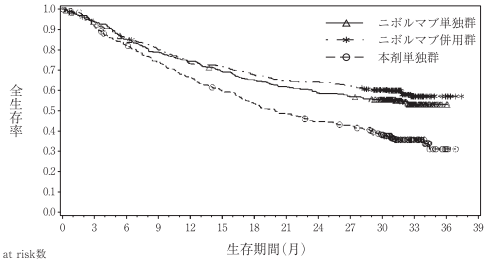


図2： 全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209067試験）

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。

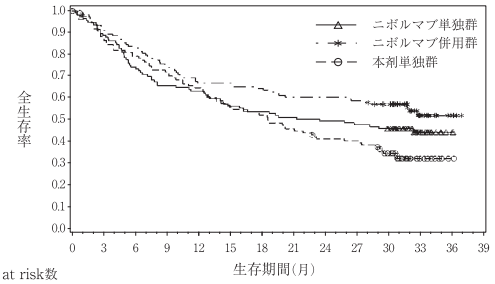


図3： PD-L1発現率1%未満の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209067試験）

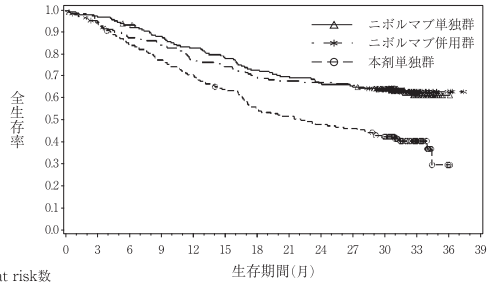


図4： PD-L1発現率1%以上の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209067試験）

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]。

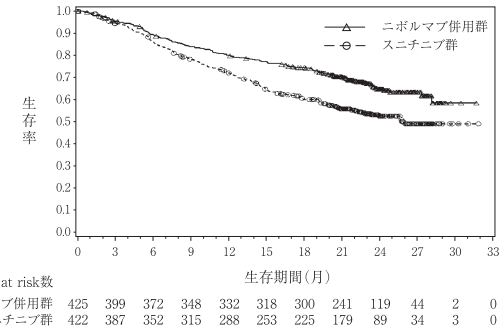


図5： Intermediate及びPoorリスク患者の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209214試験）

[*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）。

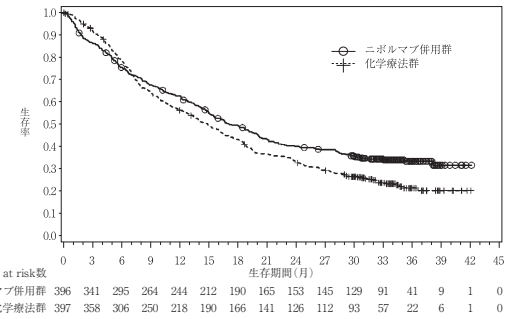


図6： PD-L1発現率が1%以上の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209227試験）

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）。

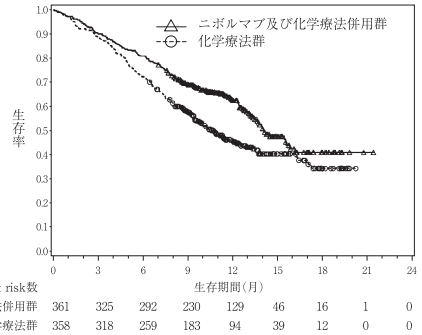


図7： 全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA2099LA試験）

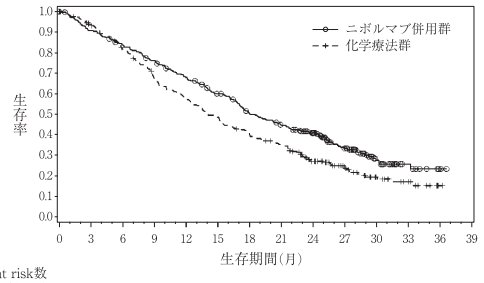
*11：扁平上皮癌に対しては，本剤1回1mg/kgを6週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回360mgを3週間間隔，パクリタキセル1回200mg/m^2，カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後，本剤1回1mg/kgを6週間間隔及びニボルマブ（遺伝子組換え）1回360mgを3週間間隔で点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては，本剤1回1mg/kgを6週間間隔，ニボルマブ（遺伝子組換え）1回360mgを3週間間隔，ペメトレキセド1回500mg/m^2，シスプラチン1回75mg/m^{2}又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3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。

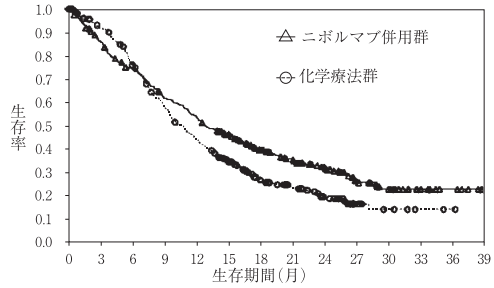
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

20XX 年 XX 月作成（Draft 0.1 版）
Yyyy 年 Mm 月改訂

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：36 ヵ月

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体（仮）
チスレリズマブ(遺伝子組換え)製剤

テビムブラ®点滴静注 100mg

TEVIMBRA® I.V. Infusion 100mg

日本標準商品分類番号
874291

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

最適使用推進ガイドライン対象品目

承認番号	3xxxxAMXxxxxxxxx
販売開始	Yyyy 年 mm 月

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の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）の確認及び胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2、9.1.2、11.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	テビムブラ点滴静注 100mg
有効成分 （1 バイアル中）	チスレリズマブ（遺伝子組換え）100mg
添加剤 （1 バイアル中）	クエン酸ナトリウム水和物 67.6mg クエン酸水和物 4.2mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 8.2mg L-ヒスチジン 17.2mg トレハロース水和物 718.8mg ポリソルベート 20 2.0mg

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。

3.2 製剤の性状

販売名	テビムブラ点滴静注 100mg
性状	無色～微黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	6.2～6.8
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

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

5.1 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。

5.2 化学療法未治療の根治切除不能な進行•再発の食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（TAP）により異なる傾向が示唆されている。TAP 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。［17.1.1 参照］

6. 用法及び用量

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、チスレリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 60 分かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分まで短縮できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

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	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注 1)]。
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 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(ULN)の 3 倍超～5 倍以下、又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍以下に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注 1)]。
	AST 若しくは ALT が ULN の 5 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 3 倍超に増加した場合	本剤を中止する。
皮膚障害	·Grade3 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）が疑われる場合	·Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注 1)]。 ·SJS 又は TEN が疑われる場合には、SJS 又は TEN ではないことが確認されるまで投与を再開しないこと。
	·Grade 4 の場合	本剤を中止する。

副作用	程度*	処置
	·SJS 又は TEN が認められた場合	
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[注 1)]。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
筋炎	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注 1)]。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
副腎機能不全、下垂体炎	Grade 2 の場合	ホルモン補充療法によりコントロールされるまで本剤の休薬を検討する。
	·Grade 3 以上の副腎機能不全又は下垂体炎の場合 ·症候性下垂体炎の場合	·Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注 1)]。 ·Grade 2 以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
甲状腺機能亢進症	Grade 3 以上の場合	·Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注 1)]。 ·Grade 2 以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
甲状腺機能低下症	Grade 3 以上の場合	·Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注 1)]。 ·Grade 2 以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
高血糖	Grade 3 以上又はケトアシドーシスを伴う糖尿病の場合	·Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注 1)]。
		·Grade 2 以下に回復し、インスリン療法でコントロール可能な場合、必要であれば、代謝コントロール後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
腎機能障害	血清クレアチニンが ULN 又はベースラインの 1.5 倍超～3 倍以下まで増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注 1)]。
	血清クレアチニンが ULN 又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合	本剤を中止する。
心筋炎	Grade 2 以上の場合	本剤を中止する。
神経障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注 1)]。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
膵炎	·Grade 3 の膵炎の場合 ·Grade 3 以上の血清アミラーゼ又はリパーゼ増加の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注 1)]。
	Grade 4 の場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 の場合	·次回の投与時は、予防薬の前投薬を検討する。 ·投与速度を 50%減速する。
	Grade 2 の場合	·本剤を休薬する。 ·Grade 1 以下に回復した場合は、投与速度を 50%減速して投与を再開する。次回の投与時は、予防薬の前投与を検討する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注 1)]。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。

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

注 1）副腎皮質ホルモン剤を投与する場合は漸減後に本剤投与を再開すること。副腎皮質ホルモン剤の投与開始から 12 週間以内に Grade 1 以下に回復しない場合、又は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は、投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、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 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]

8.4 心筋炎、心膜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。[11.1.11 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。[11.1.12 参照]

8.6 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.13 参照]

8.7 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、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。［11.1.5-11.1.7 参照］

8.8 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。［11.1.8 参照］

8.9 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。［11.1.10 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。[11.1.18 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 4 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［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していないが、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。本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は乳汁中に移行することから、本剤も移行する可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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（1.7%）［1.2、8.2、9.1.2 参照］

11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎

肝不全（頻度不明）、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（2.8%）、肝炎（0.7%）があらわれることがある。［8.3 参照］

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

11.1.4 大腸炎（1.6%）**、小腸炎**（0.3%）**、重度の下痢**（1.4%）

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

11.1.5 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（0.2%）、甲状腺機能亢進症（頻度不明）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.7 参照］

11.1.6 副腎機能障害

副腎機能不全（0.7%）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.7 参照］

11.1.7 下垂体機能障害

下垂体炎（頻度不明）、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。［8.7 参照］

11.1.8 1 型糖尿病

1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（0.5%）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。［8.8 参照］

11.1.9 膵炎（頻度不明）

11.1.10 腎障害

腎不全（0.7%）、尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（頻度不明）等の腎障害があらわれことがある。［8.9 参照］

11.1.11 心筋炎（0.3%）**、心膜炎**（頻度不明）[8.4 参照]

11.1.12 筋炎（0.3%）[8.5 参照]

11.1.13 重症筋無力症（頻度不明）

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.6 参照]

11.1.14 脳炎（0.7%）

11.1.15 神経障害

末梢性ニューロパチー（0.2%）、ギラン・バレー症候群（0.9%）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.16 重篤な血液障害

免疫性血小板減少症（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、無顆粒球症（4.0%）、発熱性好中球減少症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

11.1.17 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（頻度不明）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.18 結核（頻度不明）[9.1.4 参照]

11.1.19 Infusion reaction（0.5%）

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
血液およびリンパ系障害	ヘモグロビン減少(68.4%)、白血球減少(47.2%)、リンパ球減少(58.4%)、好中球減少(44.7%)、血小板減少(29.9%)	ヘモグロビン増加、リンパ球増加	
代謝および栄養障害		高血糖	
眼障害			ぶどう膜炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	
胃腸障害		口内炎	
肝胆道系障害	ALT 増加(27.6%)、AST 増加(34.7%)、Al-P 増加(32.2%)、血中ビリルビン増加		
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症	尋常性白斑
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛	関節炎
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労		
臨床検査	アルブミン減少(46.6%)、CK 増加(20.3%)、クレアチニン増加(22.6%)、カリウム減少(26.2%)、カリウム増加(22.2%)、ナトリウム減少(56.8%)	ナトリウム増加	

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 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。溶液が濁っている場合、又は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 バイアルは振らずに静かに反転させ、必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 2～5mg/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。

14.2.2 本剤は保存料を含まない。希釈後は速やかに使用すること。

14.2.3 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 2～8℃で 24 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。

14.2.4 希釈液は凍結させないこと。

14.2.5 本剤は 1 回使用の製剤である。バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2.6 他剤との混注はしないこと。

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 又は 0.22 μ m）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。

14.3.3 投与終了時に点滴ラインをフラッシュすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

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患者を対象とした国際共同第III相試験（BGB-A317-302 試験）及び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患者を対象とした国際共同第III相試験（BGB-A317-306 試験）において、それぞれ 32/221 例*（12.5%）及び 66/300 例*（22.0%）に抗チスレリズマブ抗体が認められ、1/221 例（0.4%）及び 1/300 例（0.3%）に抗チスレリズマブ中和抗体が認められた。抗チスレリズマブ抗体及び中和抗体陽性例では陰性例と比較して本剤の血漿中濃度が低下する傾向が認められた。

* チスレリズマブが少なくとも 1 回投与された患者のうち、ベースラインの抗チスレリズマブ抗体の測定結果があり、かつ、ベースライン後の抗チスレリズマブ抗体の測定結果が少なくとも 1 回得られた患者を解析の対象とした。

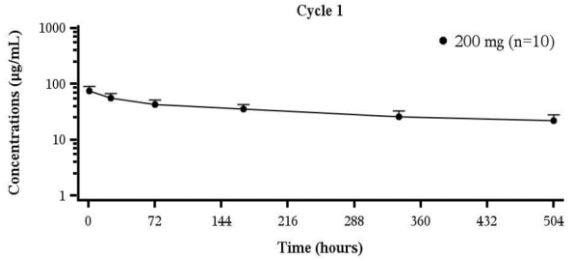
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人の食道扁平上皮癌患者 10 例に、本剤 200mg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したときの、初回投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった [2]。

日本人患者に本剤 200mg を静脈内投与したときの血清中濃度推移（平均値+標準偏差、n=10）



日本人患者に本剤 200mg を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（n=10）

薬物動態パラメータ	初回投与後
Cmax（μg/mL）	73.3（21.9）
$AUC_{0\text{-}21day}$（μg· day/mL）	672.9（23.8）
Tmax（hour）	1.29（1.13～1.62）
T1/2（day）	18.8（27.3）
CL（L/day）	0.161（34.9）

幾何平均（幾何 CV%）、Tmax については中央値（最小～最大）

16.1.2 反復投与

化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の日本人食道扁平上皮癌患者 25 例に、本剤 200mg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したときの血清中濃度は以下のとおりであった [3]。

日	採血時点	n	血清中濃度（μg/mL）
Cycle1 Day1	投与後	25	64.84 (23.2)
Cycle2 Day1	投与前	24	18.15 (24.5)
Cycle5 Day1	投与前	13	45.55 (31.4)
Cycle5 Day1	投与後	13	117.65 (23.1)
Cycle9 Day1	投与前	9	60.08 (33.6)
Cycle17 Day1	投与前	7	46.17 (67.4)

幾何平均（幾何 CV%）、1 サイクルは 21 日間

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（BGB A317-306 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患者 649 例（日本人 66 例を含む）を対象に、本剤と化学療法との併用（T+C）投与[注 1,2]の有効性及び安全性がプラセボと化学療法との併用（P+C）投与[注 1,2]を対照とした無作為化二重盲検試験で検討された。主要評価項目である全生存期間（OS）は、P+C 群と比較して T+C 群で統計学的に有意な延長を示した。

副作用は安全性評価対象 324 例中 313 例（96.6%）（日本人 33 例中 31 例を含む）に認められ、主な副作用（20%以上）は、貧血 173 例（53.4%）、好中球数減少 153 例（47.2%）、白血球数減少 143 例（44.1%）、食欲減退 116 例（35.8%）、悪心 112 例（34.6%）、末梢性感覚ニューロパチー73 例（22.5%）であった [4]。（データカットオフ日：2022 年 2 月 28 日）

表 1 有効性成績（BGB-A317-306 試験）

		T+C（326 例）	P+C（323 例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	17.2 (15.8, 20.1)	10.6 (9.3, 12.1)
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.66 (0.54,0.80)	－
	P 値§	<0.0001	

†：中間解析時のデータ：2022 年 2 月 28 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによる P+C との比較
§：層別 log-rank 検定

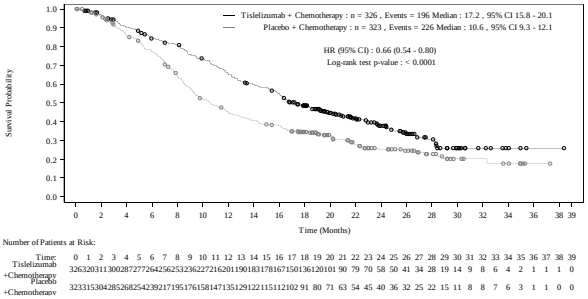


図 1 OS の Kaplan Meier 曲線（BGB-A317-306 試験）

TAP［腫瘍領域のうち、細胞膜に染色が認められる腫瘍細胞及び腫瘍関連免疫細胞が占める腫瘍領域（腫瘍及び線維形成性間質）の割合から算出される PD-L1 発現率］に関する部分集団に基づき、PD-L1 発現状況別に解析を行った（中間解析時のデータ：2022 年 2 月 28 日データカットオフ）。[5.2 参照]

表 2 OS の有効性成績（BGB-A317-306 試験、PD-L1 発現状況別）

PD-L1 発現*1	投与群	例数	中央値（月）(95%信頼区間)	ハザード比*2 (95%信頼区間)
TAP < 1	T+C	36	11.8 (6.2, 16.3)	1.34 (0.73, 2.46)
	P+C	25	16.1 (10.4, 28.9)	
1 ≤ TAP < 5	T+C	59	13.0 (10.8, 18.3)	0.93 (0.61, 1.41)
	P+C	64	9.6 (7.9, 13.7)	
5 ≤ TAP < 10	T+C	56	26.8 (16.4, －)	0.44 (0.28, 0.70)
	P+C	79	9.8 (8.0, 13.0)	
TAP ≥ 10	T+C	116	16.6 (15.3, 24.4)	0.67 (0.49, 0.94)
	P+C	107	10.0 (8.6, 13.3)	

－：推定不能、*1：PD-L1 判定不能であった患者は除外された、*2：非層別 Cox 比例ハザードモデルによる P+C との比較

注 1）本剤 200mg 又はプラセボ 3 週間間隔と以下の化学療法（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

- 白金製剤＋フルオロウラシル：シスプラチン 60-80mg/m² 又はオキサリプラチン 130mg/m²、及びフルオロウラシル 750-800mg/m²/day（5 日間持続点滴投与）を 3 週間間隔投与。
- 白金製剤＋カペシタビン：シスプラチン 60-80mg/m² 又はオキサリプラチン 130mg/m² を 3 週間間隔で投与し、カペシタビン 1000mg/m² を 1 日 2 回、2 週間経口投与後に 1 週間休薬。
- 白金製剤＋パクリタキセル：シスプラチン 60-80mg/m² 又はオキサリプラチン 130mg/m²、及びパクリタキセル 175mg/m² を 3 週間間隔投与。

注 2）本邦ではシスプラチン＋フルオロウラシルのみが選択された。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（BGB-A317-302 試験）

化学療法歴[注 3)]のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者 512 例（日本人 50 例を含む）を対象に、本剤

200mg 3 週間間隔の有効性及び安全性が治験担当医師が選択した化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）を対照として無作為化非盲検試験で検討された。主要評価項目である全生存期間（OS）は化学療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長を示した。
副作用は安全性評価対象 255 例中 187 例（73.3%）（日本人 25 例中 17 例を含む）に認められ、主な副作用（10%以上）は、AST 増加 29 例（11.4%）、貧血 28 例（11.0%）、甲状腺機能低下症 26 例（10.2%）であった [5]。（データカットオフ日：2020 年 12 月 1 日）

表 3 有効性成績（BGB-A317-302 試験）

		本剤群 （256 例）	化学療法群 （256 例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	8.6 (7.5, 10.4)	6.3 (5.3, 7.0)
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.70 (0.57, 0.85) 0.0001	－

†：最終解析時のデータ：2020 年 12 月 1 日カットオフ
‡：化学療法群との比較
§：層別 log-rank 検定

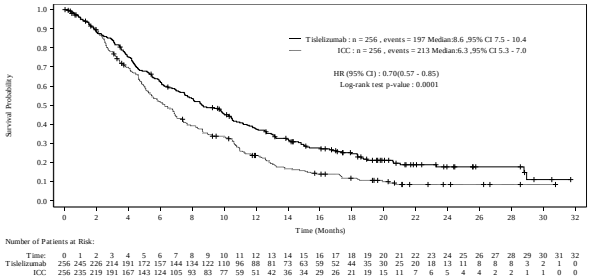


図 2 OS の Kaplan Meier 曲線（BGB-A317-302 試験）

注 3）根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対して、1 つの化学療法歴のある患者が対象とされた。ただし、術前又は術後補助療法（化学療法又は化学放射線療法）中又は終了後 6 カ月以内に進行が認められた患者は適格とされた。なお、免疫チェックポイント阻害剤による治療歴がある患者は組み入れられなかった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

チスレリズマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンド（PD-L1 及び PD-L2）との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、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

一般的名称

チスレリズマブ（遺伝子組換え）
Tislelizumab（Genetical Recombination）（JAN）

分子量：約 147,000

本質

チスレリズマブは、遺伝子組換え抗 PD-1 モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG4 に由来する。H 鎖の 6 個のアミノ酸残基が置換（S226P、E231P、F232V、L233A、D263A、R407K）されている。CHO 細胞により産生される。チスレリズマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。

22. 包装

10mL[1 バイアル]

23. 主要文献

1) 社内資料：チスレリズマブの免疫原性の概要（202X 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.4.1）［XXXXXXX］
2) 社内資料：国内第 I 相試験（302 試験日本 substudy）におけるチスレリズマブの薬物動態（202X 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.3.7）［XXXXXXX］
3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）におけるチスレリズマブの薬物動態（202X 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.3.2.1）［XXXXXXX］
4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（306 試験）（202X 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.4、2.7.6.4.1.X）［XXXXXXX］
5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）（202X 年 X 月 XX 日承認 CTD 2.7.4、2.7.6.4.1.X）［XXXXXXX］

24. 文献請求先及び 問い合わせ先

BeiGene Japan 合同会社 Medical Information Contact Center（仮）
〒105-0004 東京都港区新橋 4-21-3
TEL
https://….

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

BeiGene Japan 合同会社
〒105-0004 東京都港区新橋 4-21-3

テビムブラ点滴静注 100 mg

1.8.2　効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠（根治切除不能な進行・再発の食道癌）

BeiGene Japan 合同会社
Confidential
BeiGene Japan 合同会社の許可を得ることなく
使用，漏洩，公表，又はその他の方法で開示することを禁じます。

目　　次

略号一覧 3
1 効能・効果（案）用法・用量（案）及びその設定根拠 4
1.1 効能又は効果（案）欄 4
1.1.1 効能又は効果 4
1.1.2 効能又は効果の設定根拠 4
1.1.3 効能又は効果に関連する注意 7
1.1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠 7
1.2 用法及び用量欄 7
1.2.1 用法及び用量 7
1.2.2 用法及び用量の設定根拠 8
1.2.3 用法及び用量に関連する注意 9
1.2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠 11

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BOR	best overall response	最良総合効果
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ER	exposure-response	曝露-反応
ESCC	esophageal squamous cell carcinoma	食道扁平上皮癌
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQOL	health-related quality of life	健康関連生活の質
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
ICC	investigator chosen chemotherapy	治験責任医師が選択した化学療法
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ITT	Intent-to-treat	—
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	—
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
popPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
ULN	upper limit normal	基準値上限

1 効能・効果（案）用法・用量（案）及びその設定根拠

1.1 効能又は効果（案）欄

1.1.1 効能又は効果

根治切除不能な進行・再発の食道癌

1.1.2 効能又は効果の設定根拠

本申請の効能効果は，国際共同第 III 相試験である 306 試験及び 302 試験の結果に基づき設定した。

306 試験は，切除不能の再発又は転移性進行食道扁平上皮癌（ESCC）患者を対象としたランダム化，プラセボ対照，二重盲検，国際共同，第 III 相試験であり，一次治療としてチスレリズマブを化学療法と併用したときの有効性及び安全性を評価した。主要評価項目である Intent-to-treat（ITT）集団での全生存期間（OS）［中央値（95%信頼区間）］の中間解析結果は，チスレリズマブ+治験責任医師が選択した化学療法（ICC）群で 17.2（15.8-20.1）ヵ月，プラセボ+ICC 群で 10.6（9.3-12.1）ヵ月であり，チスレリズマブ+ICC 群はプラセボ+ICC 群に対して統計学的に有意な延長を示し［ハザード比 0.66（95%信頼区間：0.54-0.80），p< 0.0001（層別 log-rank 検定）］，臨床的に意味のある OS の改善が示された。

治験責任医師判定による PFS のプラセボ+ICC 群に対するチスレリズマブ+ICC 群の stratified ハザード比（HR）（95%CI）は 0.62（0.51，0.74）であり，PFS イベントリスクはプラセボ+ICC 群と比較してチスレリズマブ+ICC 群で 38%低下した。治験責任医師判定による unconfirmed 奏効率（ORR）はチスレリズマブ+ICC 群 63.5%，プラセボ+ICC 群 42.4%であり，チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比較して臨床的に意味のある改善が認められた［stratified ORR difference（95%CI）：21.2%（13.7%，28.6%）］。治験責任医師判定による unconfirmed 奏効期間（DOR）の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群 7.1 ヵ月（6.1 ヵ月，8.1 ヵ月），プラセボ+ICC 群 5.7 ヵ月（4.4 ヵ月，7.1 ヵ月）であり，プラセボ+ICC 群と比較してチスレリズマブ+ICC 群で奏効が持続することが示された。

チスレリズマブと化学療法の併用により，健康関連生活の質（HRQOL）を悪化させるものではないことが示された。以上のことから，副次評価項目でもチスレリズマブと化学療法を併用投与したときの有効性が一貫して認められ，OS のベネフィットが支持された。

安全性について，有害事象の発現割合は群間で同程度であり，いずれの群でもほとんどの被験者で有害事象が認められた（チスレリズマブ+ICC 群 99.7%，プラセボ+ICC 群 99.4%，以下同順）。チスレリズマブ群でよくみられた有害事象（発現割合 30%以上）はいずれの群でも，貧血，好中球数減少，食欲減退，白血球数減少，悪心，及び便秘であり，化学療法又は ESCC で高頻度にみられる事象であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は群間で同程度であった（78.7%，77.6%）。よくみられた Grade 3 以上の有害事象は，いずれの群でも好中球数減少，貧血，低ナトリウム血症，白血球数減少，好中球減少症であった。低ナトリウム血症を除いてチスレリズマブ+ICC 群での発現割合はプラセボ+ICC 群と同程度又は低かった。

死亡に至った有害事象の発現割合は群間で同程度であった（チスレリズマブ+ICC 群 5.2%，プラセボ+ICC 群 5.3%）。いずれかの群で 2 名以上に発現した死亡に至った有害事象は，死亡［2 名（0.6%），4 名（1.2%）］，肺炎［1 名（0.3%），4 名（1.2%）］，肺塞栓症［1 名（0.3%），2 名（0.6%）］，及び COVID-19 肺炎［0 名，2 名（0.6%）］であった。

免疫関連有害事象の発現割合は，チスレリズマブ+ICC 群で 35.2%，プラセボ+ICC 群で 18.7%であった。チスレリズマブ+ICC 群でよくみられたカテゴリー別の免疫関連有害事象は，免疫関連皮膚反応（12.7%），免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症）（11.7%），免疫関連肺臓炎（8.0%），免疫関連内分泌障害（甲状腺機能亢進症）（2.8%）であった。

Grade 3 及び 4，並びに重篤な免疫関連有害事象の発現割合は，いずれもプラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で高かった。死亡に至った事象はチスレリズマブ+ICC 群の 1 名（0.3%）に認められ，免疫関連心筋炎／心膜炎（PT：心筋炎）であった。

チスレリズマブ+ICC 群の免疫関連有害事象の大半は低 Grade で，非重篤であり，投与中止に至る免疫関連有害事象の発現は限定的であった。

302 試験は，切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者を対象としたランダム化，非盲検，国際共同，第 III 相試験であり，二次治療としてチスレリズマブを単剤投与したときの有効性及び安全性を評価した。対照群として ICC 群を設定した。

主要評価項目である ITT 集団での OS の ICC 群に対するチスレリズマブ群の stratified HR（95%CI）は 0.70（0.57，0.85）であり（stratified log-rank 検定の片側 p=0.0001），死亡リスクは ICC 群と比較してチスレリズマブ群で 30%低下した。OS の中央値は ICC 群と比較してチスレリズマブ群で 2.3 ヵ月延長した。最終解析の結果から，チスレリズマブの投与により ICC と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の改善が示された。

副次評価項目の有効性について，ITT 集団での無増悪生存期間（PFS）の ICC 群に対するチスレリズマブ群の stratified HR（95%CI）は 0.83（0.67，1.01）であり，PFS イベントリスクは ICC 群と比較してチスレリズマブ群で 17%低下した。治験責任医師判定による unconfirmed ORR（95%CI）は，チスレリズマブ群 20.3%（15.6%，25.8%），ICC 群 9.8%（6.4%，14.1%）であり，ICC 群と比較してチスレリズマブ群で 2 倍超であった。最良総合効果（BOR）が完全奏効（CR）であった被験者はチスレリズマブ群 5 名，ICC 群 1 名であった。治験責任医師判定による unconfirmed BOR で奏効（CR 又は部分奏効（PR））が認められた被験者はチスレリズマブ群 52 名，ICC 群 25 名であった。これらの被験者での unconfirmed DOR の中央値（95%CI）は，ICC 群

［4.0 ヵ月（2.1 ヵ月，8.2 ヵ月）］と比較してチスレリズマブ群［7.1 ヵ月（4.1 ヵ月，11.3 ヵ月）］で長かった。

安全性について，有害事象の発現割合は群間で同程度であり，いずれの群でもほとんどの被験者で有害事象が認められた（チスレリズマブ群 95.7%，ICC 群 98.3%，以下同順）。

チスレリズマブ群でよくみられた有害事象（発現割合が 15%以上）は，貧血，体重減少，咳嗽，発熱，食欲減退，及び便秘，ICC 群では，貧血，白血球数減少，好中球数減少，食欲減退，下痢，悪心，嘔吐，体重減少，便秘，疲労，脱毛症，及び倦怠感であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合はチスレリズマブ群で ICC 群より低かった（46.3%，67.9%）。チスレリズマブ群で発現割合が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は，嚥下障害，貧血，及び低ナトリウム血症であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は群間で同程度であった（チスレリズマブ群 5.5%，ICC 群 5.8%）。いずれかの群で 2 名以上に発現した死亡に至った有害事象は，肺炎［3 名（1.2%），1 名（0.4%）］，死亡［2 名（0.8%），3 名（1.3%）］，及び敗血症性ショック［0 名，3 名（1.3%）］であった。

免疫関連有害事象の発現割合は 22.4%であった。よくみられたカテゴリー別の免疫関連有害事象は，免疫関連甲状腺機能低下症（9.0%），免疫関連肺臓炎（7.1%），及び免疫関連皮膚反応（2.0%）であった。Grade 3 以上の免疫関連有害事象の発現割合は 4.7%，重篤な事象の発現割合は 6.7%であった。死亡に至った免疫関連有害事象は 1 名（0.4%）に認められ，免疫関連肺臓炎（PT：肺炎）であった。チスレリズマブ投与時の免疫関連有害事象の大半は低 Grade で，非重篤であり，投与中止に至る免疫関連有害事象の発現は限定的であった。

日本人集団における有効性について，306 試験の日本人集団でもチスレリズマブ+ICC 群で OS の延長傾向が示され，臨床的に意味のある改善と考えられた。また，チスレリズマブ+ICC 群で臨床的に意味のある PFS 改善が認められ，プラセボ+ICC 群と比較して ORR は高く，DOR の中央値は長く，腫瘍縮小が持続する傾向が示された。

302 試験の日本人集団でもチスレリズマブ群で OS の延長傾向が示され，臨床的に意味のある改善と考えられた。日本人集団での有効性の結果から，日本人 ESCC 患者集団の二次治療でも全体集団と同様のベネフィットが期待できると考えられた。チスレリズマブ群で PFS の延長傾向が示され，ICC 群と比較してチスレリズマブ群の ORR は高く，DOR の中央値は長く，腫瘍縮小が持続する傾向が示された。

日本人集団における有効性の結果より，日本人集団でも一次治療及び二次治療のいずれでも，全体集団と同様のベネフィットが期待できる。

日本人集団での安全性について，302 試験及び 306 試験の日本人集団での有害事象発現割合はいずれも全体集団と同様であり，また日本人集団で特筆すべき有害事象のシグナルは認められなかった。

ピボタル試験に加えて提出した参考試験である 205 試験では，食道扁平上皮癌及び食道胃接合部腺癌に対する一次治療としてのチスレリズマブと化学療法の併用療法による抗腫瘍活性が，食道扁平上皮癌患者群及び食道胃接合部腺癌患者群の両癌腫で一貫して認められた（Jianmin et al 2020）。RATIONALE-305 試験では，進行食道胃接合部腺癌の一次治療として，196 例をチスレリズマブと化学療法の併用投与群（96 例）又は化学療法単独投与群（100 例）に無作為に割り付けた（Miao-zhen et al 2024）。化学療法単独投与群と比較して，化学療法とチスレリズマブの併用投与群で OS が改善［ハザード比 0.70（95% CI：0.51, 0.97）］し，扁平上皮癌を対象とした 306 試験と同様の生存ベネフィットが認められた。ほとんどの腺癌は遠位食道に発生し，生物学的には食道胃接合部と類似しており，食道腺癌に対する化学療法の主要部分は RATIONALE-305 で使用された併用療法と同じであることを考慮すると，食道腺癌に対する化学療法との併用におけるチスレリズマブの有効性と安全性は十分に示されている。

結論として，チスレリズマブの効能・効果の病理組織型を食道扁平上皮癌に限定せず，食道癌とすることが適切であると考える。

以上より，効能・効果（案）を「根治切除不能な進行・再発の食道癌」と設定した。

1.1.3 効能又は効果に関連する注意

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。

1.1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

手術の補助療法における有効性及び安全性は示されていないことから設定した。

1.2 用法及び用量欄

1.2.1 用法及び用量

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、チスレリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔で 60 分かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対しては，本剤を単独投与することもできる。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分まで短縮できる。

1.2.2 用法及び用量の設定根拠

本剤の用法及び用量は，下記臨床試験の結果に基づき設定した。

302 試験及び 306 試験でのチスレリズマブの用法・用量（200 mg 3 週間間隔（Q3W））は，最初の臨床試験である 001 試験及びその後の臨床試験で得られた薬物動態（PK），安全性，及び有効性の結果に基づいて設定した。

001 試験での治験薬と関連のある有害事象や重篤な有害事象の発現割合，及び confirmed ORR の結果から 2 mg/kg 又は 5 mg/kg の 2 週間間隔（Q2W）又は Q3W のレジメン間で明らかな用量依存性はなく，チスレリズマブを体重換算なしの固定用量 200 mg で Q3W 投与したときの血清中曝露量は 2 mg/kg 及び 5 mg/kg 投与したときの曝露量の範囲内であったことから，チスレリズマブ 200 mg Q3W 投与は，管理可能で忍容な安全性プロファイルと臨床活性が維持されると考えた。

母集団薬物動態（PopPK）解析の結果，患者の人種，性別，及び年齢による用量調節は不要であることが示唆された。曝露-反応（ER）解析の結果，さまざまながん腫の進行固形がん患者に対するチスレリズマブ投与での ORR 及び安全性評価項目に，臨床的に重要な ER 関係は認められないことが示された。

日本人では，safety run-in として国内で実施した 302 試験 substudy でサイクル 1 にチスレリズマブ 200 mg を投与された 10 名の日本人被験者で用量制限毒性（DLT）に該当する有害事象がなく，独立データモニタリング委員会（IDMC）は日本人での用法・用量として 200 mg Q3W を推奨した。また，302 試験の後に参加した 306 試験では，最初の 12 名の日本人被験者を綿密にモニタリングし，安全性及び忍容性が許容可能と判断した後にさらなる被験者を組み入れた。

306 試験及び 302 試験の結果に基づき，切除不能な局所進行又は転移性 ESCC 患者に対し，一次治療として化学療法と併用投与又は二次治療として単独投与するチスレリズマブの推奨用量は，200 mg Q3W であることを確認した。

チスレリズマブ 200 mg Q3W と ICC の併用による一次治療は，プラセボ+ICC と比べて有意かつ臨床的に意味のある OS 延長，有意な PFS 延長及び ORR 改善，並びに持続的な奏効を示した。また，チスレリズマブ 200 mg Q3W の単独投与による二次治療は，ICC と比べて有意かつ臨床的に意味のある OS 延長，臨床的に有意な PFS 延長及び ORR 改善，並びに持続的な奏効を示した。また，一次治療及び二次治療ともに，対照群と比べたベネフィットは，人種，性別，年齢，地域，及びベースライン時の programmed cell death-1（PD-L1）発現状況を含む重要な各部分集団でも示唆された。また，一次治療では併用した ICC の選択によらず，チスレリズマブの上乗せによるベネフィットが示唆された。

302 試験でのチスレリズマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 12.2%と低く，二次治療としての単独投与の忍容性が良好であることが示唆された。また，306 試験でのチスレリズマ

ブと化学療法の併用は，それぞれを単独投与したときの安全性プロファイルを概ね反映し，管理可能かつ許容可能であった。併用することによるチスレリズマブ又は化学療法の毒性全体の臨床的に意味のある悪化は示唆されなかった。

306 試験及び 302 試験のいずれでも，日本人でも全体と同様の有効性及び安全性が示された。また，日本人と外国人で臨床的に意味のある PK の差はみられなかった。したがって，日本人の根治切除不能な進行・再発の ESCC 患者に対しても，一次治療として化学療法と併用投与又は二次治療として単独投与するチスレリズマブの推奨用量は，200 mg Q3W が適切である。

302 試験及び 306 試験において本剤 200 mg を Q3W で投与したとき，初回投与時は 60 分以上かけて点滴静注し，忍容性が良好であれば，2 回目以降は投与時間を 30 分まで短縮可能とした際の安全性が確認されているため，本設定とした。

以上から,「根治切除不能な進行・再発の食道癌」に対する本剤の用法・用量は,「1 回 200 mg を 3 週間間隔で点滴静注」が適切と考えられ，ESCC を対象とした一次治療の場合は，306 試験成績に基づき「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、チスレリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔で 60 分かけて点滴静注することもできる。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分まで短縮できる。」とした。

ESCC を対象とした二次治療の場合は，302 試験成績に基づき「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対しては、本剤を単独投与する。」と設定した。

1.2.3 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
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	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注1)]。
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 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(ULN)の 3 倍超～5 倍以下、又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍以下に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注1)]。
	AST 若しくは ALT が ULN の 5 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 3 倍超に増加した場合	本剤を中止する。
皮膚障害	·Grade3 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）が疑われる場合	·Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注1)]。 ·SJS 又は TEN が疑われる場合には、SJS 又は TEN ではないことが確認されるまで投与を再開しないこと。
	·Grade 4 の場合 ·SJS 又は TEN が認められた場合	本剤を中止する。

大腸炎・下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注1)]。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
筋炎	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注1)]。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
副腎機能不全、下垂体炎	Grade 2 の場合	ホルモン補充療法によりコントロールされるまで本剤の休薬を検討する。
	·Grade 3 以上の副腎機能不全又は下垂体炎の場合 ·症候性下垂体炎の場合	·Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注1)]。 ·Grade 2 以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
甲状腺機能亢進症	Grade 3 以上の場合	·Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注1)]。 ·Grade 2 以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
甲状腺機能低下症	Grade 3 以上の場合	·Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注1)]。 ·Grade 2 以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
高血糖	Grade 3 以上又はケトアシドーシスを伴う糖尿病の場合	·Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注1)]。 ·Grade 2 以下に回復し、インスリン療法でコントロール可能な場合、必要であれば、代謝コントロール後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
腎機能障害	血清クレアチニンが ULN 又はベースラインの 1.5 倍超～3 倍以下まで増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注1)]。
	血清クレアチニンが ULN 又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合	本剤を中止する。
心筋炎	Grade 2 以上の場合	本剤を中止する。
神経障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注1)]。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
膵炎	·Grade 3 の膵炎の場合 ·Grade 3 以上の血清アミラーゼ又はリパーゼ増加の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注1)]。
	Grade 4 の場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 の場合	·次回の投与時は、予防薬の前投薬を検討する。 ·投与速度を 50%減速する。
	Grade 2 の場合	·本剤を休薬する。

		·Grade 1 以下に回復した場合は、投与速度を 50%減速して投与を再開する。次回の投与時は、予防薬の前投与を検討する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する[注 1)]。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。

＊：Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0 に準じる。
注 1）副腎皮質ホルモン剤を投与する場合は漸減後に本剤投与を再開すること。副腎皮質ホルモン剤の投与開始から 12 週間以内に Grade1 以下に回復しない場合、又は副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合は、投与を中止すること。

1.2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

302 試験及び 306 試験では，免疫関連有害事象が発現した際の休薬，投与中止等の管理方法を事前に規定し，免疫関連有害事象に対して，治験治療の延期又は休薬，あるいは副腎皮質ステロイドの投与又はホルモン補充療法等が実施された。本剤投与時の免疫関連有害事象はこれらの処置により管理可能と考えられた。臨床試験で使用した規定に基づき，副作用が発現した場合の必要な治療及び本剤の休薬，投与中止等の管理方法を提示した。

テビムブラ点滴静注 100 mg

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠
（根治切除不能な進行・再発の食道癌）

BeiGene Japan 合同会社
Confidential
BeiGene Japan 合同会社の許可を得ることなく
使用，漏洩，公表，又はその他の方法で開示することを禁じます。

目　次

1 警告欄 3
2 禁忌欄 3
8 重要な基本的注意欄 3
9 特定の背景を有する患者に関する注意欄 5
9.1 合併症・既往歴等のある患者欄 5
9.4 生殖能を有する患者欄 6
9.5 妊婦欄 6
9.6 授乳婦欄 7
9.7 小児等欄 7
11. 副作用欄 7
11.1 重大な副作用欄 7
11.2 その他の副作用欄 9
14. 適用上の注意欄 10
15. その他の注意欄 11
15.1 臨床使用に基づく情報欄 11

1　警告欄

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）の確認及び胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1 警告の設定根拠

患者の安全確保並びに適正使用の観点から，緊急時に十分対応できる医療施設で，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与を行う必要があること，本剤の投与にあたっては，患者又はその家族に対し治療上の有益性と危険性について十分説明し，同意を得てから投与を開始する必要があることから設定した。
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ため，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽等）の確認及び胸部画像検査の実施等，観察を十分に行うこと，また，異常が認められた場合には本剤の投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要があることから設定した。

2　禁忌欄

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

2 禁忌の設定根拠

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合，重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから，薬剤を使用する上での一般的な注意として設定した。

8　重要な基本的注意欄

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 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]

8.4 心筋炎、心膜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。[11.1.11 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。[11.1.12 参照]

8.6 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.13 参照]

8.7 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、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。［11.1.5-11.1.7 参照］

8.8 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。［11.1.8 参照］

8.9 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。［11.1.10 参照］

8 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 本剤の投与により，過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがあり，複数の器官で同時に発現する可能性もある。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可能性を念頭に置いて適切な鑑別診断を行い，副作用が疑われる場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。本剤は半減期が長く，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ため，本剤投与終了後も観察を十分に行う必要があることから設定した。

8.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがある。本剤投与中は初期症状（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必要があることから設定した。

8.3 本剤の投与により肝不全，肝機能障害，肝炎があらわれることがある。本剤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必要があることから設定した。
8.4 本剤の投与により心筋炎，心膜炎があらわれることがある。本剤投与中は胸痛，CK 上昇，心電図異常等の観察を十分に行う必要があることから設定した。
8.5 本剤の投与により筋炎があらわれることがある。本剤投与中は筋力低下，筋肉痛，CK 上昇等の観察を十分に行う必要があることから設定した。
8.6 本剤の投与により重症筋無力症があらわれることがある。本剤投与中は筋力低下，眼瞼下垂，呼吸困難，嚥下障害等の観察を十分に行う必要があることから設定した。
8.7 本剤の投与により甲状腺機能障害，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，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，観察を十分に行う必要があること，また，必要に応じて画像検査等の実施も考慮することから設定した。
8.8 本剤の投与により 1 型糖尿病があらわれることがある。本剤の投与に際しては口渇，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必要があることから設定した。
8.9 本剤の投与により腎障害があらわれることがある。本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い，患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。

9 特定の背景を有する患者に関する注意欄

9.1 合併症・既往歴等のある患者欄

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。[11.1.18 参照]

9.1 合併症・既往歴等の患者のある患者の設定根拠

9.1.1 臨床試験において免疫関連の副作用が認められている。一般的に自己免疫疾患の合併症及び既往歴を有する患者では十分注意する必要があることから設定した。

9.1.2 臨床試験において間質性肺疾患の副作用が認められている。一般的に間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者では十分注意する必要があることから設定した。
9.1.3 PD-1 阻害薬の投与を受けた患者で臓器移植拒絶反応が報告されている。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り，本剤の投与に際して臓器移植歴のある患者では十分注意する必要があることから設定した。
9.1.4 臨床試験において結核の副作用が認められている。一般的に結核の感染又は既往を有する患者では十分注意する必要があることから設定した。

9.4 生殖能を有する患者欄

9.4 生殖能を有する患者

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 4 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

9.4 生殖能を有する患者の設定根拠

チスレリズマブを用いた遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験は実施していないが，マウス妊娠モデルでは，PD-1/PD-L1 シグナル伝達の遮断により胎児に対する免疫寛容が破綻し，胎児死亡が増加することが示されている。また，ヒト免疫グロブリン G4（IgG4）は胎盤関門を通過することが知られており，IgG4 変異体のチスレリズマブは母体から胎児に送達される可能性がある。
一方，チスレリズマブの妊婦への使用に関する十分なデータはないことから，本剤の消失半減期を考慮して，本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間は避妊する必要があることから設定した。

9.5 妊婦欄

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していないが、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］

9.5 妊婦の設定根拠

チスレリズマブの妊婦への使用に関する十分なデータはないが，その作用機序から，妊婦への投与により胎児に影響を及ぼす可能性があることから，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上必要な場合のみ投与するよう設定した。

9.6　授乳婦欄

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に関するデータはないが、ヒト IgG は乳汁中に移行することから、本剤も移行する可能性がある。

9.6 授乳婦の設定根拠

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ことが知られており，本剤も同様に移行する可能性が考えられることから，本剤投与中の授乳に関する注意を設定した。

9.7　小児等欄

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。

9.7 小児等の設定根拠

本剤は，低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず，これらの患者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。

11.　副作用欄

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 重大な副作用欄

11.1.1 質性肺疾患（1.7%）［1.2、8.2、9.1.2 参照］

11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎

肝不全（頻度不明）、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（2.8%）、肝炎（0.7%）があらわれることがある。［8.3 参照］

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

11.1.4 大腸炎（1.6%）**、小腸炎**（0.3%）**、重度の下痢**（1.4%）

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

11.1.5 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（0.2%）、甲状腺機能亢進症（頻度不明）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.7 参照］

11.1.6 副腎機能障害

副腎機能不全（0.7%）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.7 参照］

11.1.7 下垂体機能障害

下垂体炎（頻度不明）、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。［8.7 参照］

11.1.8 1 型糖尿病

1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（0.5%）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。［8.8 参照］

11.1.9 膵炎（頻度不明）

11.1.10 腎障害

腎不全（0.7%）、尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（頻度不明）等の腎障害があらわれことがある。［8.9 参照］

11.1.11 心筋炎（0.3%）**、心膜炎**（頻度不明）[8.4 参照]

11.1.12 筋炎（0.3%）[8.5 参照]

11.1.13 重症筋無力症（頻度不明）

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.6 参照]

11.1.14 脳炎（0.7%）

11.1.15 神経障害

末梢性ニューロパチー（0.2%）、ギラン・バレー症候群（0.9%）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.16 重篤な血液障害

免疫性血小板減少症（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、無顆粒球症（4.0%）、発熱性好中球減少症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

11.1.17 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（頻度不明）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.18 結核（頻度不明）[9.1.4 参照]

11.1.19 Infusion reaction（0.5%）

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。

11.1 重大な副作用の設定根拠

重大な副作用の項では，特に注意を要すると考えられる本剤に特徴的な間質性肺疾患，肝不全，肝機能障害，肝炎をはじめとする免疫関連などの副作用について，発現状況，徴候及び症状の確認に関する注意，副作用発現時の処置方法を，単独投与として国際共同第 III 相試験（302 試験），他の化学療法との併用との併用投与として国際共同第 III 相試験（306 試験）の結果に基づき記載した。

11.2 その他の副作用欄

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害	ヘモグロビン減少(68.4%)、白血球減少(47.2%)、リンパ球減少(58.4%)、好中球減少(44.7%)、血小板減少(29.9%)	ヘモグロビン増加、リンパ球増加		
代謝および栄養障害		高血糖		
眼障害			ぶどう膜炎	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽、呼吸困難		
胃腸障害		口内炎		
肝胆道系障害	ALT 増加(27.6%)、AST 増加(34.7%)、Al-P 増加(32.2%)、血中ビリルビン増加			
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症	尋常性白斑	
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛	関節炎	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労			
臨床検査	アルブミン減少(46.6%)、CK 増加(20.3%)、クレアチニン増加(22.6%)、カリウム減少(26.2%)、カリウム増加(22.2%)、ナトリウム減少(56.8%)	ナトリウム増加		

11.2 その他の副作用の設定根拠

本剤の企業中核データシート（CCDS）に記載の副作用及び本剤の臨床試験結果に基づき設定した。発現頻度は，単独投与として国際共同第 III 相試験（302 試験），他の化学療法との併用投与

として国際共同第 III 相試験（306 試験）の結果に基づき記載し，これらの臨床試験で副作用として認められていない事象については頻度不明とした。
なお，臨床検査の欄には，単独投与として国際共同第 III 相試験（302 試験），他の化学療法との併用投与として国際共同第 III 相試験（306 試験）から得られた，ベースラインから悪化した臨床検査値異常を CCDS に基づき記載した。

14. 適用上の注意欄

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意
14.1.1.1 バイアルを振盪しないこと。
14.1.1.2 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。溶液が濁っている場合、又は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 バイアルは振らずに静かに反転させ、必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 2～5mg/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。
14.2.2 本剤は保存料を含まない。希釈後は速やかに使用すること。
14.2.3 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 2～8℃で 24 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。
14.2.4 希釈液は凍結させないこと。
14.2.5 本剤は 1 回使用の製剤である。バイアル中の残液は廃棄すること。
14.2.6 他剤との混注はしないこと。
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 又は 0.22μm）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。
14.3.3 投与終了時に点滴ラインをフラッシュすること。

14. 適用上の注意の設定根拠

本剤は高分子の抗体製剤であることから，調製前，調製時及び投与時における取扱い上の注意を CCDS における注意喚起内容に基づき設定した。また，激しい振盪による微粒子生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，CCDS における注意喚起内容に基づき設定した。希釈から投与終了までの時間は，無菌調製下での安定性試験の結果に基づき設定した。

15. その他の注意欄

15.1 臨床使用に基づく情報欄

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

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患者を対象とした国際共同第III相試験（BGB-A317-302 試験）及び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患者を対象とした国際共同第III相試験（BGB-A317-306 試験）において、それぞれ 32/221 例*（12.5%）及び 66/300 例*（22.0%）に抗チスレリズマブ抗体が認められ、1/221 例（0.4%）及び 1/300 例（0.3%）に抗チスレリズマブ中和抗体が認められた。抗チスレリズマブ抗体及び中和抗体陽性例では陰性例と比較して本剤の血漿中濃度が低下する傾向が認められた。

* チスレリズマブが少なくとも 1 回投与された患者のうち、ベースラインの抗チスレリズマブ抗体の測定結果があり、かつ、ベースライン後の抗チスレリズマブ抗体の測定結果が少なくとも 1 回得られた患者を解析の対象とした。

15.1 臨床使用に基づく情報の設定根拠

抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体の産生による本剤の薬物動態，有効性，及び安全性への臨床的な影響は示されていないが，臨床試験において ADA の産生が認められたことから記載した。