目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表一覧

表 1.7-1 同種同効品一覧表 2

各製品の最新の添付文書を参照すること。

Confidential - 秘

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	テセントリク点滴静注840mg テセントリク点滴静注1200mg	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	キイトルーダ点滴静注100mg
一般名	アテゾリズマブ（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	中外製薬株式会社	小野薬品工業株式会社	MSD 株式会社
効能又は効果	〈製剤共通〉 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 ○進展型小細胞肺癌 ○切除不能な胞巣状軟部肉腫 ○再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型 〈テセントリク点滴静注1200mg〉 ○切除不能な肝細胞癌 〈テセントリク点滴静注840mg〉 ○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2陰性の手術不能又は再発乳癌	○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） ○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 ○切除不能な肝細胞癌	○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○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 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

Confidential - 秘

販売名	テセントリク点滴静注840mg テセントリク点滴静注1200mg	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	キイトルーダ点滴静注100mg
添付文書 改訂日	-	2025年8月改訂(第25版)	2025年7月改訂(第25版)

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続）

販売名	テセントリク点滴静注840mg テセントリク点滴静注1200mg	注射用イホマイド1g	ロイナーゼ注用5000 ロイナーゼ注用10000	ラステット注100mg/5mL
一般名	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）	イホスファミド	L-アスパラギナーゼ	エトポシド
会社名	中外製薬株式会社	塩野義製薬株式会社	協和キリン株式会社	日本化薬株式会社
効能又は効果	〈製剤共通〉 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 ○進展型小細胞肺癌 ○切除不能な胞巣状軟部肉腫 ○再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型 〈テセントリク点滴静注1200mg〉 ○切除不能な肝細胞癌 〈テセントリク点滴静注840mg〉 ○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2陰性の手術不能又は再発乳癌	○ 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解 肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性リンパ腫 ○ 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨・軟部腫瘍、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）	○急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む） ○悪性リンパ腫	○肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍） ○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等） ○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
添付文書改訂日	-	2022年10月改訂(第1版)	2025年7月改訂(第3版)	2023年3月改訂(第1版)

**2025年8月改訂（第25版、効能変更）
*2025年6月改訂（第24版、効能変更、用法変更、用量変更）

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号874291		
	承認番号	販売開始
20mg	22600AMX00768000	2014年 9月
100mg	22600AMX00769000	
120mg	30200AMX00925000	2020年11月
240mg	23000AMX00812000	2018年11月

―抗悪性腫瘍剤―
ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

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

OPDIVO® I.V. Infusion

最適使用推進ガイドライン対象品目

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1. 1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1. 2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8. 2、9. 1. 2、11. 1. 1参照］

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

3. 組成・性状

3. 1 組成

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

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

3. 2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○悪性黒色腫
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○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）
＊＊○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
＊○切除不能な肝細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉
5. 1「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1-17.1.8参照］
〈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。［17.1.10-17.1.12参照］
〈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。[17.1.13参照]

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。[17.1.14-17.1.16参照]

〈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。[17.1.17-17.1.19参照]

〈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。[17.1.20参照]

〈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。

**〈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 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.15 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、本剤を単独投与する場合は、「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、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。[17.1.27参照]

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.17「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29、17.1.30参照]

〈食道癌における術後補助療法〉

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

5.19 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.20 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31参照]

〈原発不明癌〉

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

5.22「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.32参照]

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

5.24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.33参照]

5.25 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.33参照]

5.26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.27 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。

5.28 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。[17.1.35参照]

*〈切除不能な肝細胞癌〉

5.29 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.30 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.36参照]

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。

＊＊〈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〉

イピリムマブ（遺伝子組換え）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。

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、ニボルマブ（遺伝子組換え）を単独投与する場合は、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。

〈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。

＊〈切除不能な肝細胞癌〉

イピリムマブ（遺伝子組換え）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。

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。［17.1.11参照］

〈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。［17.1.13参照］

〈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。［17.1.22参照］

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。［17.1.22、17.1.23参照］

〈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。

＊＊〈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〉

7. 15 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7. 16 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. 17 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。［17.1.30参照］

7. 18 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。［17.1.30参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

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。

〈原発不明癌〉

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。

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

7. 21 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. 22 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。[17.1.34参照]

7. 23 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. 24 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）、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、切除不能な肝細胞癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 8 高齢者

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

10. 相互作用

10. 2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11. 1 重大な副作用

**11. 1. 1 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.3%、5.4%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、

胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]

＊＊11. 1. 2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%）、**心筋炎**（0.2%、0.3%）、**筋炎**（0.2%、0.4%）、**横紋筋融解症**（0.1%未満、0.1%未満）

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

＊＊11. 1. 3 大腸炎（1.2%、3.0%）、**小腸炎**（0.1%未満、0.2%）、**重度の下痢**（0.8%、3.1%）

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

＊11. 1. 4 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%、0.4%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

＊11. 1. 5 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明、0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）、発熱性好中球減少症（0.1%未満、1.7%）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%）、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.9%、4.2%）、肝炎（0.4%、1.7%）、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(8.0%、12.6%)、甲状腺機能亢進症(4.2%、6.6%)、甲状腺炎(0.9%、1.6%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

＊＊11. 1. 8 下垂体機能障害

下垂体炎（0.4%、2.0%）、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(1.2%、16.5%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%未満）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

＊11. 1. 10 腎障害

腎不全（0.5%、2.2%）、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（0.8%、3.2%）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、髄膜炎、脊髄炎

脳炎（0.1%未満、0.2%）、髄膜炎（0.1%未満、0.1%）、脊髄炎（頻度不明、0.1%未満）があらわれることがある。また、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明、頻度不明）も報告されている。

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（0.1%、0.4%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

＊＊11. 1. 14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.3%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.4%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

＊11. 1. 15 Infusion reaction

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（3.5%、6.5%）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（0.4%、0.8%）

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（19.6%）、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	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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、関節炎	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、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（15.2%）、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、血中CK増加	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、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（19.9%）、貧血（16.4%）、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	
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	
***胃腸障害	悪心（26.6%）、下痢（24.6%）、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻、胃潰瘍	
***全身障害	疲労（20.5%）、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、悪寒	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、インフルエンザ様疾患	
**免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス、補体因子増加	
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	
***代謝及び栄養障害	食欲減退（19.5%）、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、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、不眠症	
*腎及び尿路障害		蛋白尿、血中クレアチニン増加	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（17.5%）、丘疹性皮疹、脱毛症	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、手足症候群	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、皮膚色素過剰	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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0.22μm）を使用すること。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

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

15. 2 非臨床試験に基づく情報

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

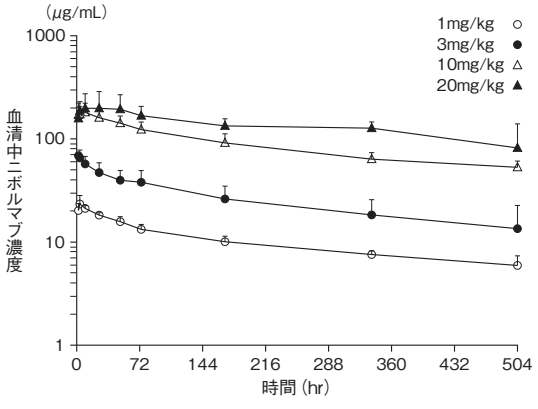
16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

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

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



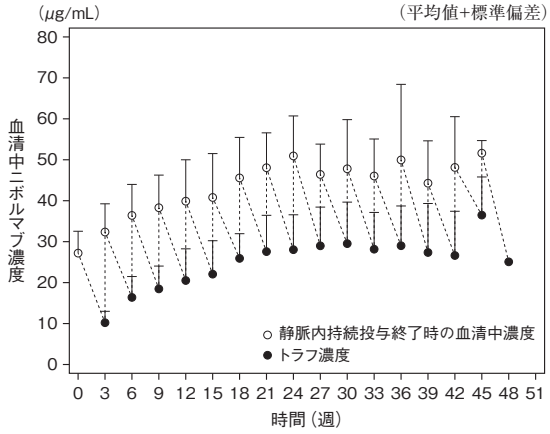
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax (μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax (hr)	3.0 (1.0-9.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-9.0)	9.0 (3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$ (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL (mL/hr/kg)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

平均値±標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

16. 1. 2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

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



〈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。

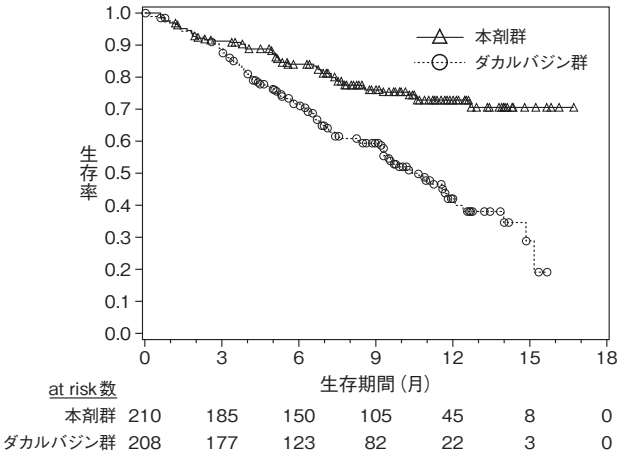
17. 1. 2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験）（単独投与）

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］



*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

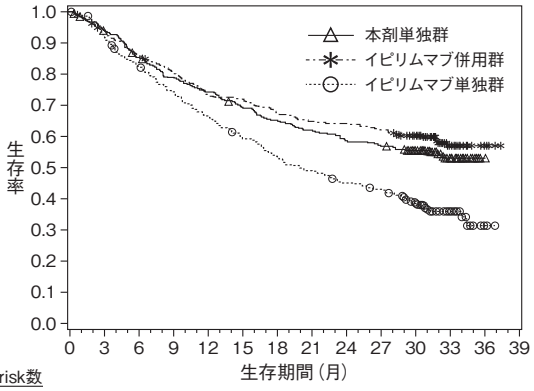
17. 1. 5 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）（併用投与）

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]。

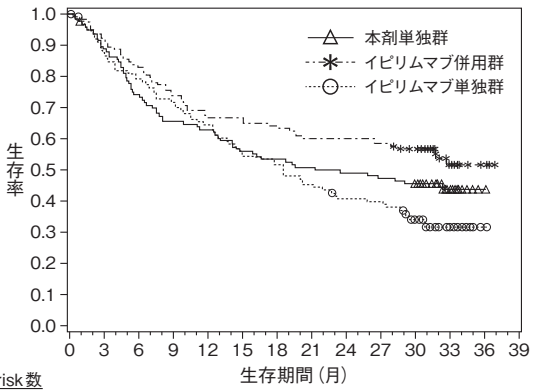


at risk数

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］

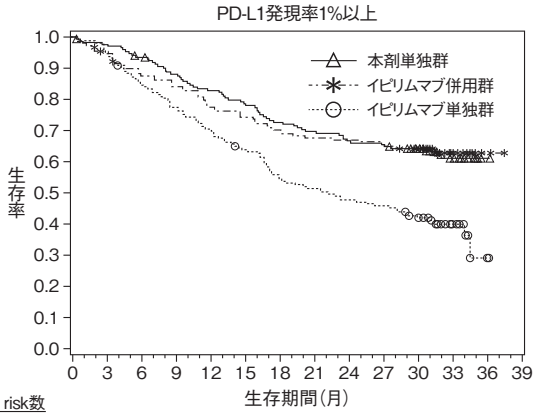
PD-L1 発現率1%未満



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

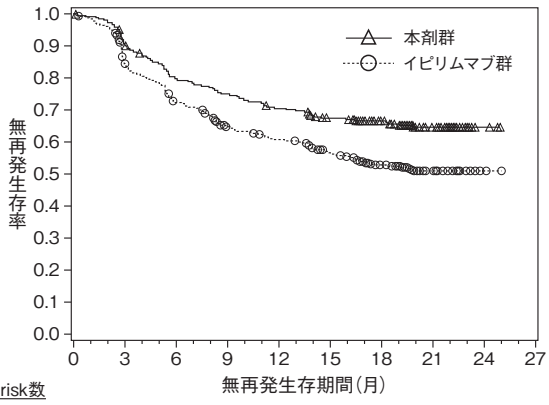
PD-L1発現率	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）*5	ハザード比［95%信頼区間］
<1%	N+I併用群	123	NE［26.45～NE］	0.59［0.42～0.83］
	I単独群	113	18.56［13.67～23.20］	
≧1%	N+I併用群	155	NE［NE～NE］	0.54［0.39～0.74］
	I単独群	164	22.11［17.08～29.67］	
<1%	N+I併用群	123	NE［26.45～NE］	0.74［0.52～1.06］
	本剤単独群	117	23.46［13.01～NE］	
≧1%	N+I併用群	155	NE［NE～NE］	1.03［0.72～1.48］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

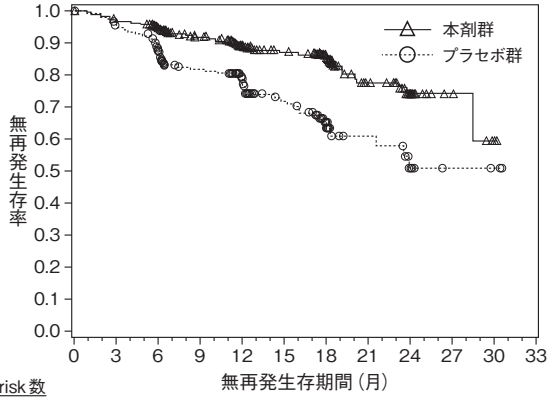
完全切除後のⅢB/C期／Ⅳ期*6の悪性黒色腫患者906例（日本人患者28例を含む。本剤群453例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群453例）を対象に、イピリムマブ（遺伝子組換え）*7を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群でNE*8［NE～NE］ヵ月、イピリムマブ（遺伝子組換え）群でNE*8［16.56～NE］ヵ月であり、本剤はイピリムマブ（遺伝子組換え）に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.65［97.56%信頼区間：0.51～0.83］、p<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］



*6：臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer(AJCC)病期分類(第7版) に基づく。
*7：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。
*8：NEは推定不能

17. 1. 8 海外第Ⅲ相試験（CA20976K試験）（単独投与）

完全切除後のⅡB/C期*9の悪性黒色腫患者790例（本剤群526例、プラセボ群264例）を対象に、プラセボを対照として本剤480mgを4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*10［28.52～NE］ヵ月、プラセボ群でNE*10［21.62～NE］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0.42［96.7%信頼区間：0.29～0.61］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2022年6月28日データカットオフ）。また、安全性評価対象524例中433例（82.6%）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106例（20.2%）、そう痒症97例（18.5%）、下痢80例（15.3%）、発疹57例（10.9%）、関節痛54例（10.3%）、甲状腺機能低下症54例（10.3%）であった[13)]。［5.1参照］



*9：臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer(AJCC)病期分類(第8版) に基づく。
*10：NEは推定不能

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17. 1. 9 扁平上皮癌

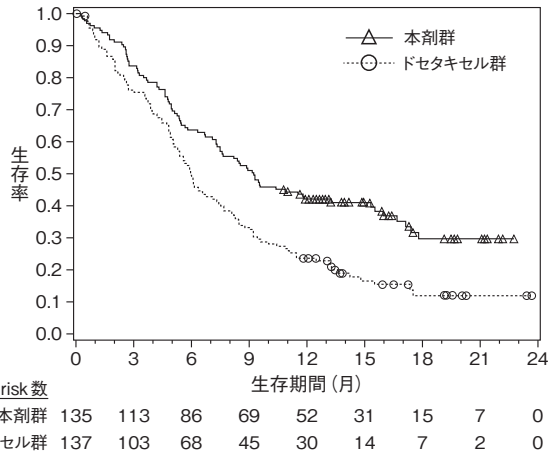
(1) 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05試験）（単独投与）

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[14)]。

	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[15)]。



17. 1. 10 非扁平上皮癌

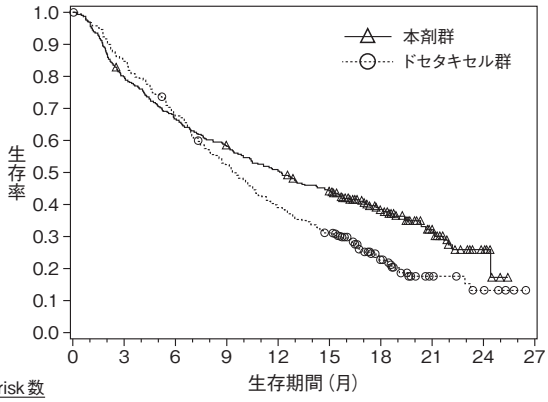
(1) 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）（単独投与）

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[16)]。

	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）

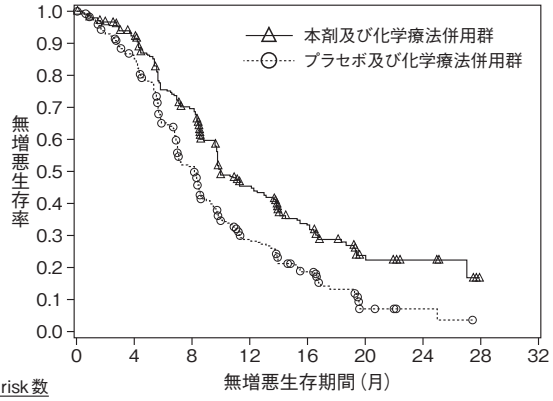
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期／Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）582例（本剤群292例、ドセタキセル群290例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で12.19［9.66～14.98］ヵ月、ドセタキセル群で9.36［8.05～10.68］ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73［95.92%信頼区間：0.59～0.89］、p=0.0015［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[17)]。



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）*11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[18)]。［5.2参照］

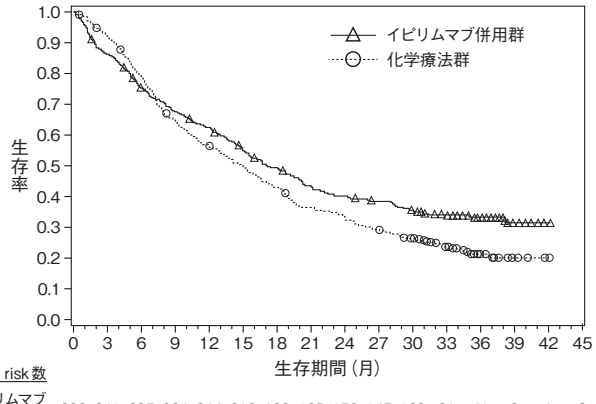


at risk数									
本剤及び化学療法併用群	275	231	163	88	48	16	6	0	0
プラセボ及び化学療法併用群	275	225	127	53	27	5	2	0	0

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

17. 1. 11 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）*12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[19)]。



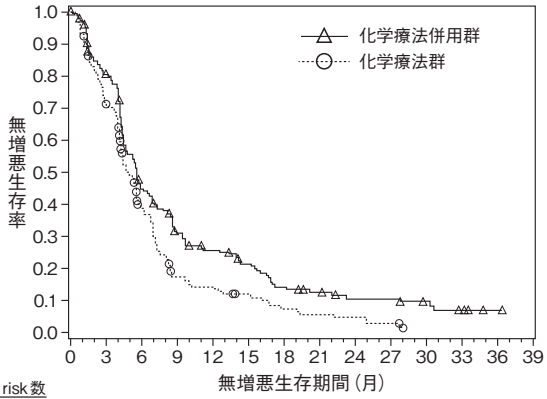
at risk数																
イピリムマブ併用群	396	341	295	264	244	212	190	165	153	145	129	91	41	9	1	0
化学療法群	397	358	306	250	218	190	166	141	126	112	93	57	22	6	1	0

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[19)]。

*12：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）*[13]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[19)]。［5.2、7.4参照］

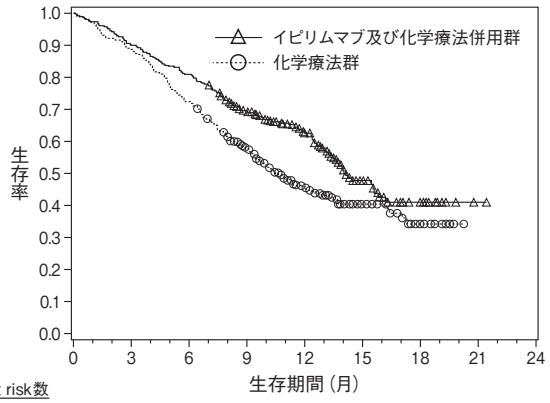


at risk数													
化学療法併用群	177	135	73	48	37	29	19	15	10	10	7	4	1	0
化学療法群	186	121	57	22	18	13	8	6	5	3	0	0	0	0

*13：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1000若しくは1250mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又は本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1000mg/m²、カルボプラチン1回AUC5（mg/mL・min）を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔で点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びペメトレキセド1回500mg/m²を3週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

17. 1. 12 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）*[14]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[20)]。［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

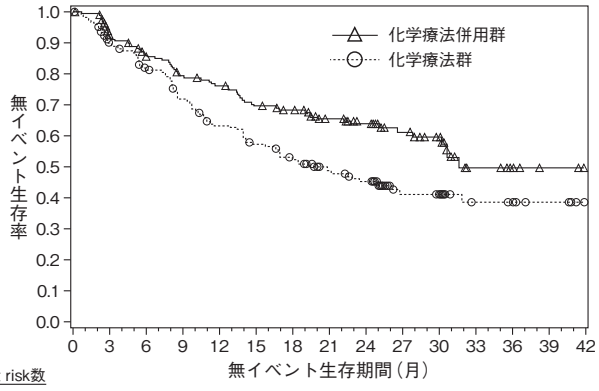
*14：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、パクリタキセル1回200mg/m²、カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で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. 13 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*[15]358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）*[16]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[21]（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

*15：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。

*16：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/m²、シスプラチン1回75mg/m²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/m²、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/m²、シスプラチン1回75mg/m²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/m²、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。

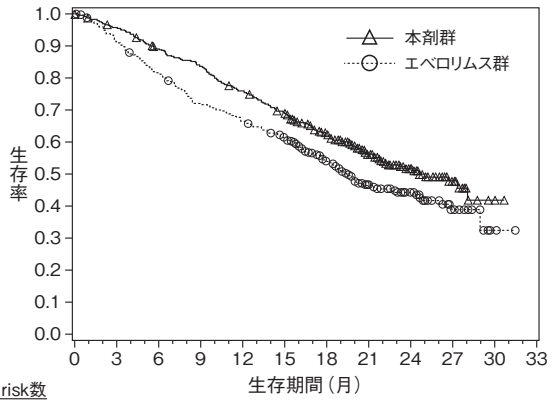
なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）に変更可能とされた。

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〉

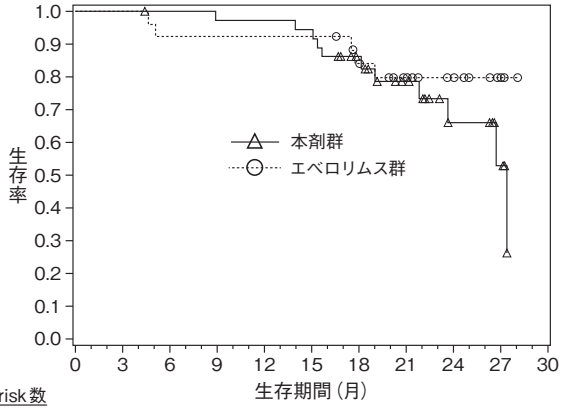
17. 1. 14 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）（単独投与）

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*[17]］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[22]。［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*[17]］ヵ月、エベロリムス群でNE*[17]［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）。

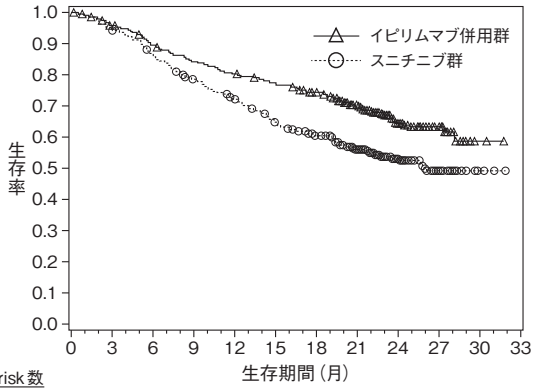


at risk数											
本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

*17：NEは推定不能

17. 1. 15 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）*[18]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*[19]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*[20]［28.16～NE］ヵ月、スニチニブ群で25.95［22.08～NE*[20]］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[23]。［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

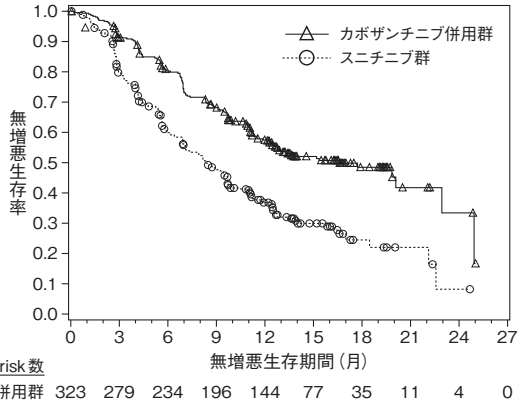
*18：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注4)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*19：International Metastatic RCC Database Consortium

*20：NEは推定不能

17. 1. 16 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）*21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[24)]。［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

*21：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. 17 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[25)]。［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. 18 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[26)]。［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. 19 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*22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[27)]。［5.8参照］

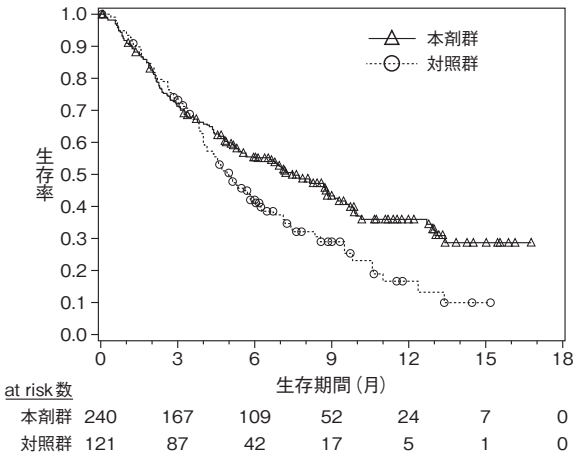
*22：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」である。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17. 1. 20 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*23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*24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[28)]。［5.11参照］

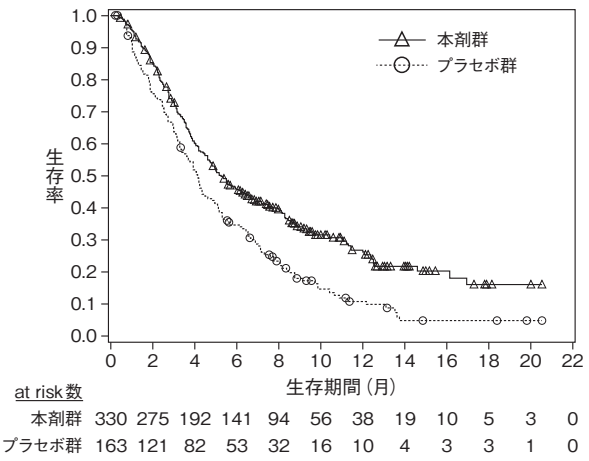


*23：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。
*24：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17. 1. 21 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5cm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[29)]。

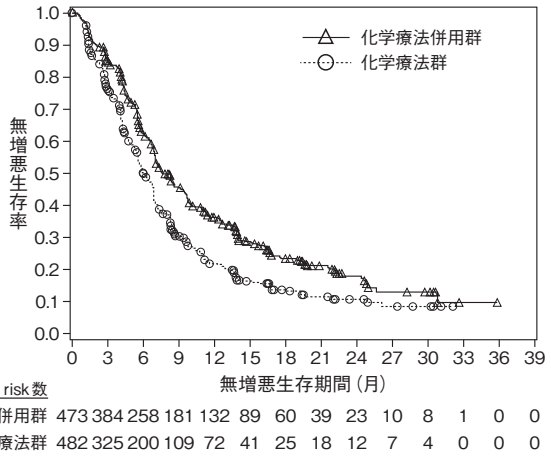


17. 1. 22 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）（併用投与）

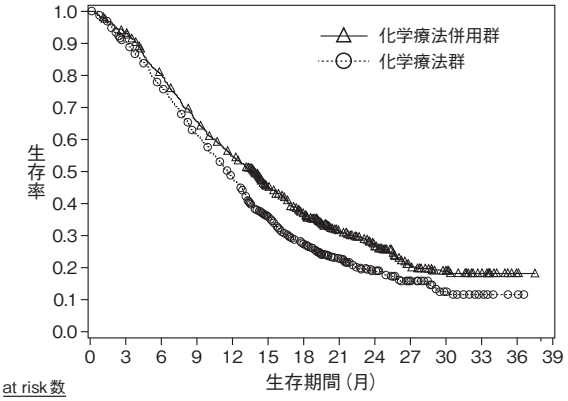
化学療法歴のないHER2陰性[*25]の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者等[*26]1,581例（日本人患者109例を含む。化学療法併用（N＋C併用）[*27]群789例、化学療法群792例）を対象に、化学療法を対照としてN＋C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるCPS≧5集団における無増悪生存期間及びCPS≧5集団における全生存期間について、N＋C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされたCPS≧1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



ITT集団における全生存期間



at risk数

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

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

PD-L1発現率	投与群	例数	無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95%信頼区間］
CPS＜1	N＋C併用群	140	8.67［6.93～9.69］	0.93［0.69～1.26］
	化学療法群	125	8.11［6.87～9.82］	
1≦CPS＜5	N＋C併用群	168	7.16［6.83～8.38］	0.93［0.73～1.20］
	化学療法群	173	8.15［7.03～9.07］	
CPS≧5	N＋C併用群	473	7.69［7.03～9.17］	0.69［0.59～0.80］
	化学療法群	482	6.05［5.55～6.90］	

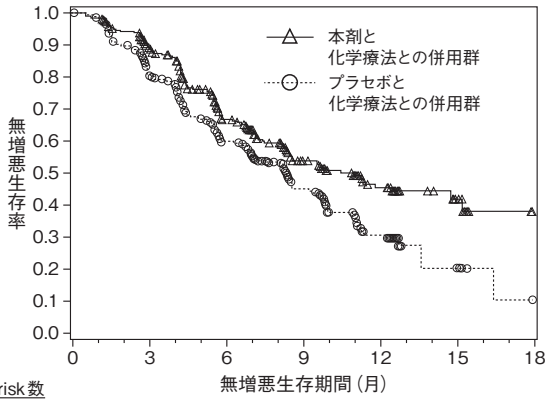
PD-L1発現率	投与群	例数	全生存期間の中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95%信頼区間］
CPS＜1	N＋C併用群	140	13.08［9.82～16.66］	0.92［0.70～1.23］
	化学療法群	125	12.48［10.12～13.83］	
1≦CPS＜5	N＋C併用群	168	12.29［9.63～14.26］	0.97［0.76～1.24］
	化学療法群	173	11.99［10.87～13.90］	
CPS≧5	N＋C併用群	473	14.39［13.11～16.23］	0.70［0.60～0.81］
	化学療法群	482	11.10［10.02～12.09］	

＊25：HER2判定不能又は未測定の患者は組入れ可能とされた。
＊26：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。
＊27：本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m²（体表面積）を3週間間隔で点滴静注し、カペシタビン1,000mg/m²（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/m²（体表面積）、ホリナートカルシウム1回400mg/m²（体表面積）及びフルオロウラシル1回400mg/m²（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/m²（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[30]。［7.11、7.12参照］

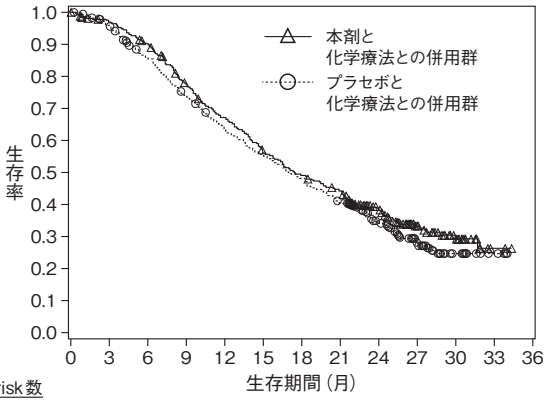
17. 1. 23 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37試験）（併用投与）

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5cm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）＊28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[31]。［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

＊28：本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m²（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/m²（体表面積）又はカペシタビン1,000mg/m²（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〉

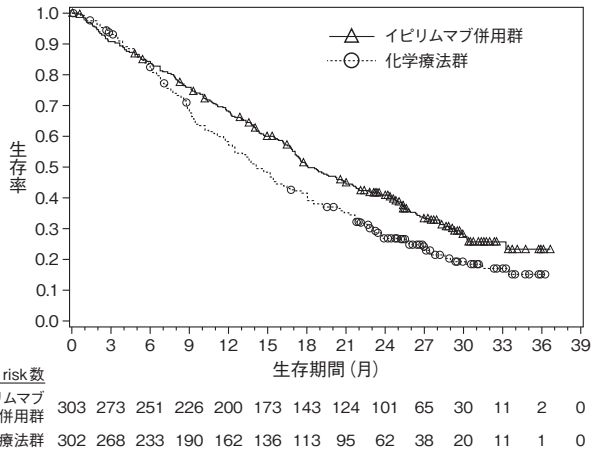
17. 1. 24 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）（単独投与）

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[32]。

	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. 25 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）*29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[33]。



*29：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. 26 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[34]。

**〈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. 27 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[35]。

	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*30。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[36]。［5.15参照］

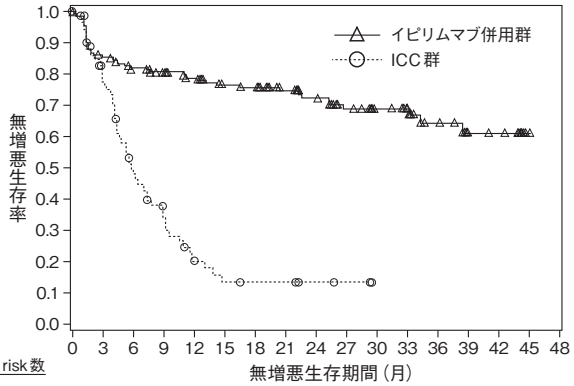
	例数（%）
完全奏効（CR）	4（3.4）
部分奏効（PR）	61（51.3）
安　　定（SD）	37（31.1）
進　　行（PD）	14（11.8）
評価不能	3（2.5）

*30：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。

17. 1. 28 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-87/CA2098HW試験）（併用投与）

化学療法未治療の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303例（日本人患者20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）*31群202例、対照群101例）を対象に、治験担当医師が選択した化学療法（ICC）*32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*33。主要評価項目である中央検査機関でMSI-High又はdMMRを有すると判定された患者（N+I併用群171例、ICC群84例）における無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、N+I併用群でNE*34［38.44～NE］ヵ月、ICC群で5.85［4.37～7.79］ヵ月であった（ハザード比0.21［97.91%信頼区間：0.13～0.35］、p<0.0001［層別log-rank検定］、有意水準（両側）0.0209、2023年10月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象200例中160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、そう痒症45例（22.5%）、下痢42例（21.0%）、甲状腺機能低下症32例（16.0%）、無力症28例（14.0%）、疲労26例（13.0%）、発疹21例（10.5%）であった[37]。



at risk数

イピリムマブ併用群	171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0	
ICC群	84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0	

*31：本剤1回240mg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480mgを4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。

*32：フルオロウラシル・ホリナートカルシウム・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、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム・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

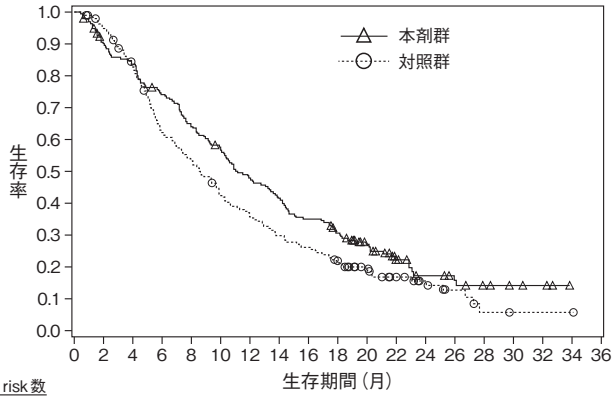
*33：化学療法未治療の患者集団においてICC群に対するN+I併用群の優越性を検証することは、本試験の開始時点では主目的ではなく、試験途中で主目的の一つとして追加された。

*34：NEは推定不能

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17. 1. 29 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*35388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[38]。［5.17参照］



at risk数

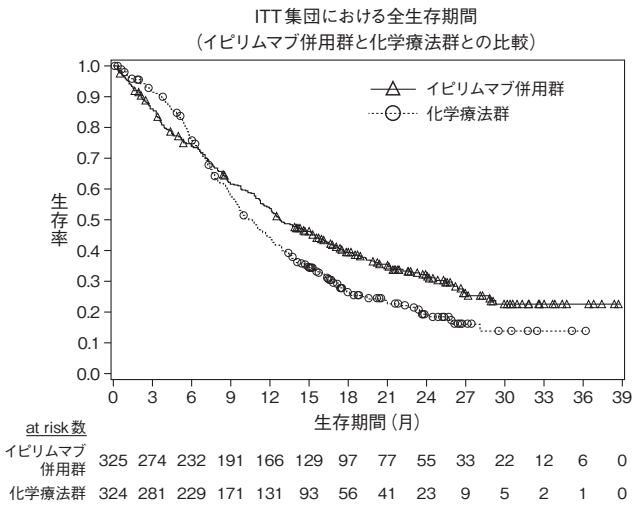
本剤群	193	170	158	139	120	105	89	77	65	55	38	20	13	10	6	4	3	0	0
対照群	195	182	157	116	100	79	66	55	48	39	26	16	11	6	2	1	1	1	0

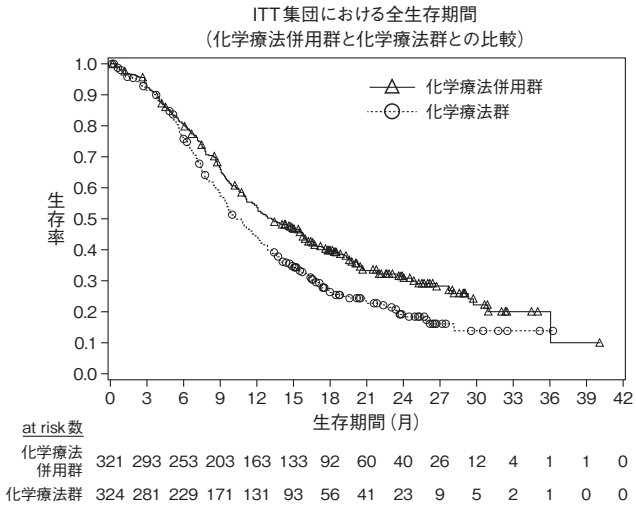
*35：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

17. 1. 30 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*36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）*37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）*38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］	—





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］	—

*36：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。

*37：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。

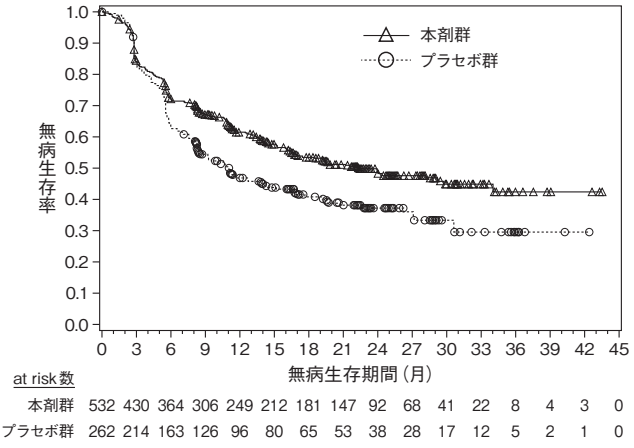
*38：4週間を1サイクルとして、本剤1回240mgを2週間間隔、フルオロウラシル800mg/m²/日を各サイクルの1日目から5日目まで（5日間）、シスプラチン80mg/m²を各サイクルの1日目に静脈内投与した。本剤と化学療法を同日に投与する場合は本剤を最初に投与し、フルオロウラシル及びシスプラチンは本剤の投与終了から30分以上間隔をおいて投与を開始した。

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[39]。［5.17、7.17、7.18参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

17. 1. 31 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/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*[39]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[40]。［5.20参照］



*39：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. 32 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*[40]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[41]。［5.22参照］

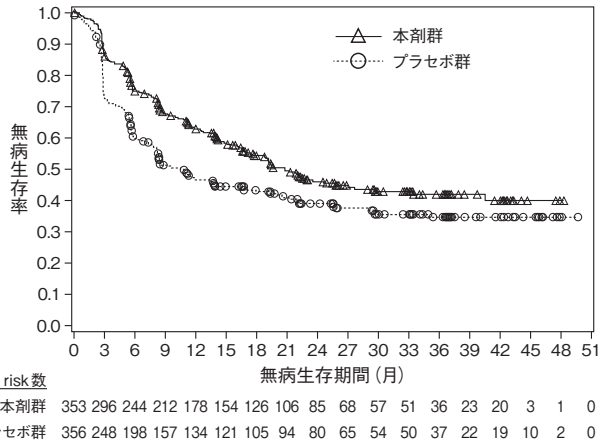
	化学療法歴有 例数（%）	化学療法歴無 例数（%）
完全奏効（CR）	2（4.4）	1（9.1）
部分奏効（PR）	8（17.8）	1（9.1）
安　　定（SD）	14（31.1）	4（36.4）
進　　行（PD）	18（40.0）	4（36.4）
評価不能	3（6.7）	1（9.1）

*40：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. 33 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*41709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）。



*41：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）*42	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］	

*42：NEは推定不能

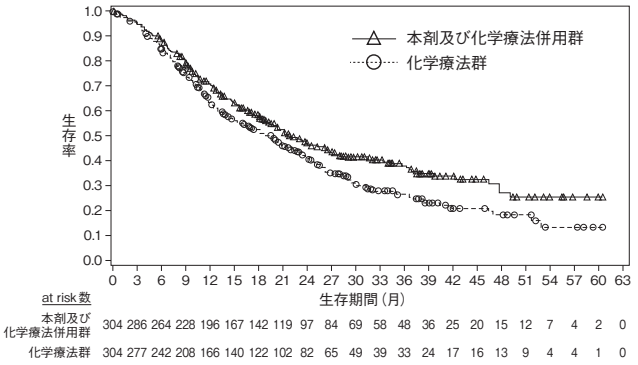
安全性評価対象351例中272例（77.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症81例（23.1%）、疲労61例（17.4%）、下痢59例（16.8%）、発疹53例（15.1%）であった[42]。［5.24、5.25参照］

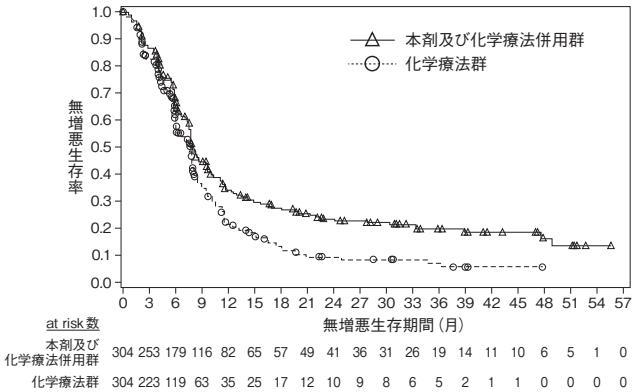
〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

17. 1. 34 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*43608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）*44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］	





*43：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。

*44：3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[43]。［7.22参照］

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

17. 1. 35 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。

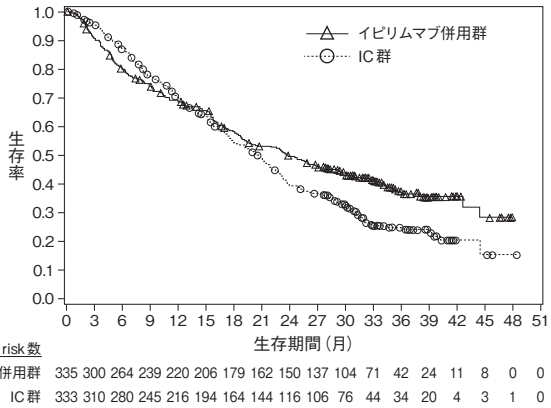
	例数	奏効率［95%信頼区間］（%）
有棘細胞癌	20	20.0［5.7, 43.7］
基底細胞癌	2	50.0［1.3, 98.7］
乳房外パジェット病	4	25.0［0.6, 80.6］
皮膚付属器癌	5	0

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[44]。［5.28参照］

＊〈切除不能な肝細胞癌〉

＊17. 1. 36 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-92/CA2099DW 試験）（併用投与）

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者*[45]668例（日本人患者56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）*[46]群335例、対照群333例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（IC：ソラフェニブ又はレンバチニブ）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23.66［18.83～29.44］ヵ月、IC群で20.63［17.48～22.54］ヵ月であり、N＋I併用群はIC群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79［97.43%信頼区間：0.64～0.99］、p=0.0180［層別log-rank検定］、有意水準（両側）0.0257、2024年1月31日データカットオフ）。Kaplan-Meier曲線の交差について、無作為化から1ヵ月後以降において、N＋I併用群とIC群との間で全生存期間のハザードが初めて等しくなった時点（無作為化から5.84ヵ月時点）以前の死亡はN＋I併用群及びIC群でそれぞれ66例（19.7%）及び39例（11.7%）に認められた*[47]。また、安全性評価対象332例中278例（83.7%）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93例（28.0%）、AST増加65例（19.6%）、発疹64例（19.3%）、ALT増加63例（19.0%）、下痢47例（14.2%）、甲状腺機能低下症40例（12.0%）、リパーゼ増加37例（11.1%）、甲状腺機能亢進症34例（10.2%）、無力症34例（10.2%）であった[45]。［5.30参照］



＊45：局所療法の適応とならない、かつ肝機能障害の程度がChild-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

＊46：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480mgを4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。

＊47：N＋I併用群及びIC群における死因分類の内訳は、「疾患進行」が36例（10.7%）及び31例（9.3%）、「治験薬の毒性」が11例（3.3%）及び1例（0.3%）、「その他」が18例（5.4%）及び6例（1.8%）、「不明」が1例（0.3%）及び1例（0.3%）であった。N＋I併用群における「治験薬の毒性」の内訳は、肝不全3例、免疫性肝炎及び自己免疫性肝炎各2例、肝硬変、大腸炎／血液量減少性ショック、肝不全／自己免疫性溶血性貧血及び自律神経失調各1例、「その他」の内訳は、COVID-19 3例、肺炎球菌性肺炎、敗血症性脳症、肺炎、喀血、呼吸困難、全身健康状態悪化、敗血症性ショック、肺塞栓症、誤嚥性肺炎、肝不全、敗血症、心血管不全、COVID-19肺炎、大腿骨骨折及び低ナトリウム血症各1例であった。

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

＊ 注2）本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な肝細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回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、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[46)]。

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）、治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌（がん化学療法後に増悪した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：海外第III相（CA20976K）試験成績（社内資料）
14）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）
15）Brahmer J. et al.：N.Engl.J.Med., 2015；373：123-135（CA209017試験）
16）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）
17）Borghaei H. et al.：N.Engl.J.Med., 2015；373：1627-1639（CA209057試験）
18）小野薬品工業：国際共同第III相（ONO-4538-52）試験成績（社内資料）
19）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）
20）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）
21）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）
22）Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med., 2015；373：1803-1813（ONO-4538-03/CA209025試験）
23）Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med., 2018；378：1277-1290（ONO-4538-16/CA209214試験）
24）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）
25）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）
26）Younes A. et al.：Lancet Oncol., 2016；17：1283-1294（CA209205試験）
27）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）
28）Ferris R.L. et al.：N.Engl.J.Med., 2016；375：1856-1867（ONO-4538-11/CA209141試験）
29）Kang Y-K. et al.：Lancet, 2017；390：2461-2471（ONO-4538-12試験）
30）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）
31）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）
32）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）
33）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）
34）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）
35）小野薬品工業：海外第II相（CA209142）試験成績（社内資料）
36）Overman M.J. et al.：J.Clin.Oncol., 2018；36：773-779（CA209142試験）
** 37）小野薬品工業：国際共同第III相（ONO-4538-87/CA2098HW）試験成績（社内資料；2025年8月承認、CTD 2.7.6.1）
38）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）
39）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）
40）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）
41）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）
42）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）
43）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）

44）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）
＊45）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-92/CA2099DW）試験成績（社内資料）
46）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 7 月改訂（第25版）
*2025年 5 月改訂（第24版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

承認番号	22800AMX00696000
販売開始	2017年 2 月

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

キイトルーダ®点滴静注100mg

KEYTRUDA® Injection 100mg

最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

MSD

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○ 悪性黒色腫
○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ 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
*○ 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

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 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。

＊5.34.1 HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、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]

＊5.34.2 HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、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
[17.1.36 参照]

〈治癒切除不能な胆道癌〉

5.35 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〉

＊5.36 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。

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、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
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、17.1.36 参照]
＊〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
＊7.13 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。[17.1.38、17.1.39 参照]
＊7.14 カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと併用する場合、通常、成人には、3週間間隔で、カルボプラチンは1回AUC 5～6mg・min/mL相当量を30分以上かけて点滴静注し、ペメトレキセドナトリウムは1回500mg/m^{2}を10分間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。
〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した進行・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〉
7.15 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〉
7.16 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。

副作用	程度	処置
肝機能障害	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、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。[11.1.22 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**（3.8%）
[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**（2.6%）
腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が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（5.7%）、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（17.6%）、肝炎（1.1%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがある。[8.4 参照]

＊11.1.7 **甲状腺機能障害**
甲状腺機能低下症（14.2%）、甲状腺機能亢進症（5.6%）、甲状腺炎（1.1%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

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

11.1.9 **副腎機能障害**
副腎機能不全（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 **血管炎**（0.2%）
大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎［抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、IgA血管炎を含む］があらわれることがある。

11.1.21 **血球貪食症候群**（頻度不明）

11.1.22 **結核**（0.1%未満）
[9.1.4 参照]

＊11.1.23 Infusion reaction（3.4%）
アナフィラキシーを含むInfusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
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、鼓腸、口腔内潰瘍形成
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、筋骨格硬直、筋骨格痛
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、腎機能障害、血尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害、鼻出血、しゃっくり	口腔咽頭痛、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、皮膚色素減少、皮膚病変、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ため無菌的に調製すること。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12時間以内又は2～8℃で7日以内とすること。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）

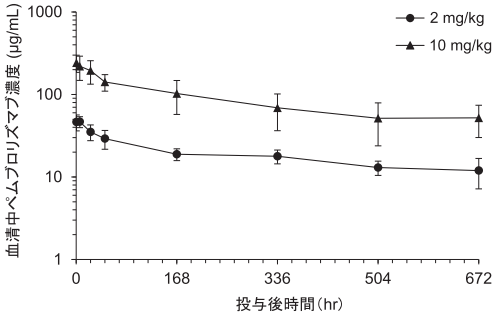


表1　本剤2又は10mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-011試験）

	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）

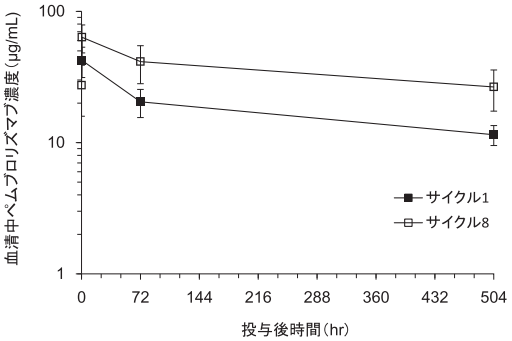


表2　本剤2mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041試験）

	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

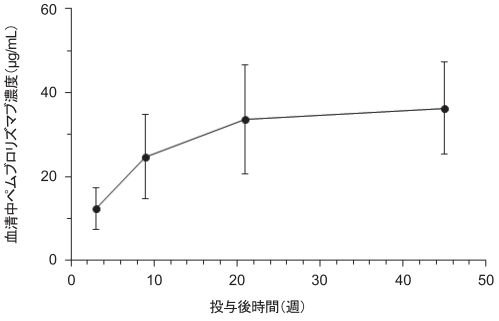
NA：該当なし

〈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)]。

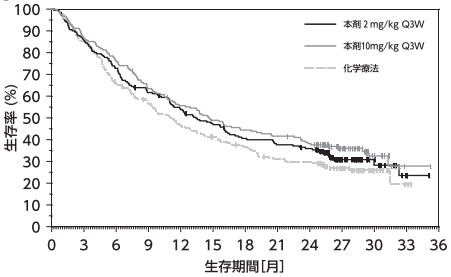
本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

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	−

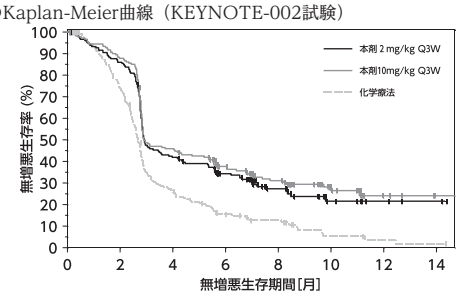
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

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)]。

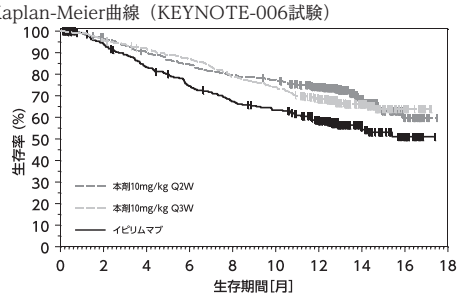
本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例277例中202例（72.9%）、及び本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例278例中221例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）、本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、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

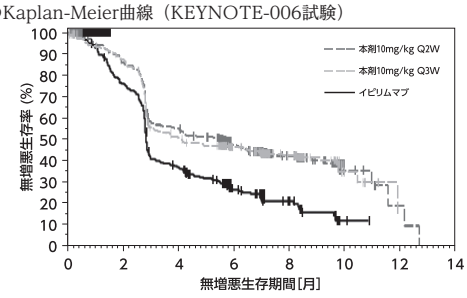
†：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

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）。

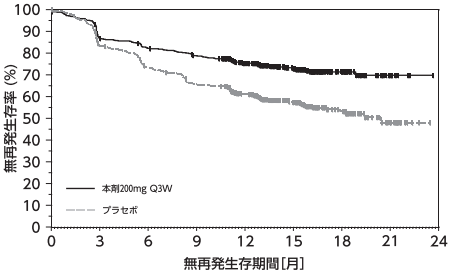
安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。［5.1 参照］

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）。

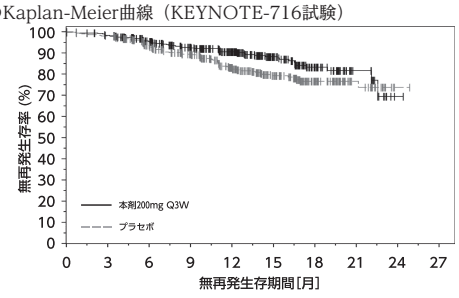
安全性解析対象例483例中400例（82.8%）（日本人2例中2例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症117例（24.2%）、疲労102例（21.1%）、下痢90例（18.6%）、関節痛78例（16.1%）、発疹76例（15.7%）及び甲状腺機能低下症75例（15.5%）であった（2回目の中間解析、2021年6月21日データカットオフ）。［5.1 参照］

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）

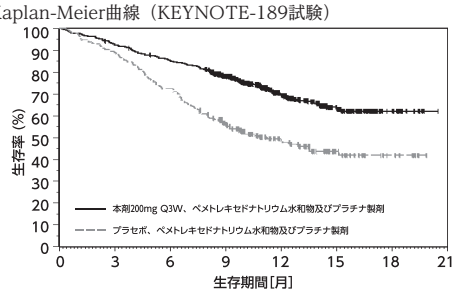
		本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注2)]（410例）	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注3)]（206例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	11.3（8.7, 15.1）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.49（0.38, 0.64）<0.00001	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	8.8（7.6, 9.2）	4.9（4.7, 5.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.52（0.43, 0.64）<0.00001	−

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

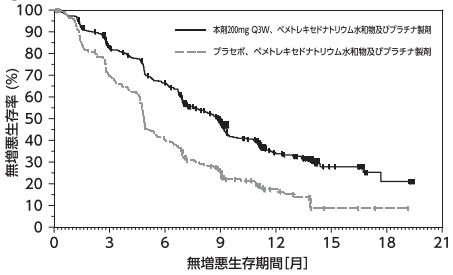
注3）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^2、シスプラチン75mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^{2}をQ3Wで投与した。

図7　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



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

図8　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



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

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者559例（日本人50例を含む）を対象に、本剤200mg、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（nab-パクリタキセル）の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表6、図9及び図10）[4]。

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

表6　有効性成績（KEYNOTE-407試験）

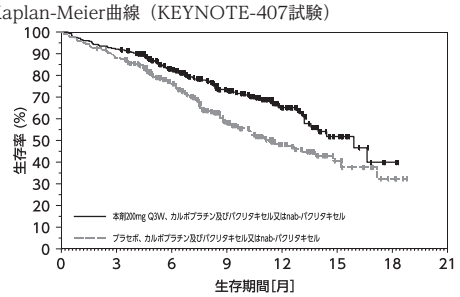
		本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル注4)（278例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル注5)（281例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	15.9（13.2, NE）	11.3（9.5, 14.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P値§	0.64（0.49, 0.85） 0.0008	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6.4（6.2, 8.3）	4.8（4.2, 5.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P値§	0.56（0.45, 0.70） <0.0001	−

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

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

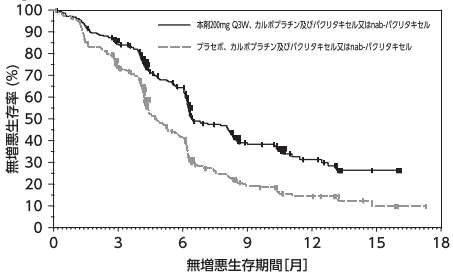
注5）プラセボ、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量の順にQ3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、プラセボをQ3Wで投与した。

図9　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



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

図10　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



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

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人93例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表7及び図11）[5]。

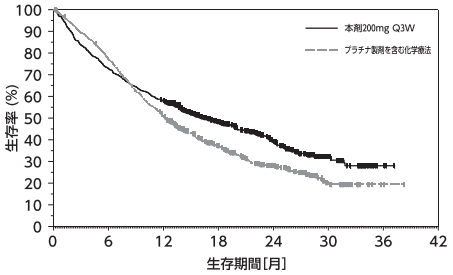
安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。[5.2、5.3 参照]

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]。

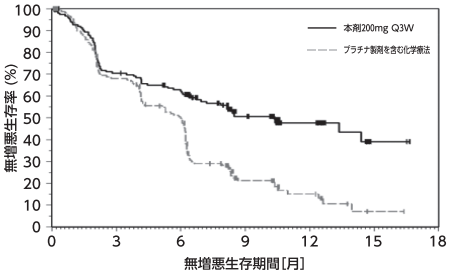
安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。[5.2、5.3 参照]

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	−

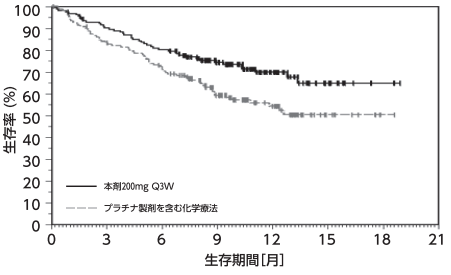
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

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］

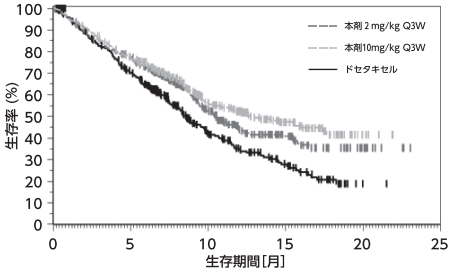
注6）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

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

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

〈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	−

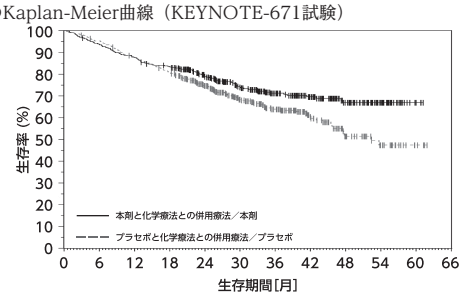
†：中間解析時のデータ：2023年7月10日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法／プラセボとの比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2022年7月29日カットオフ（EFSは治験担当医師による評価）
NE：Not Estimated

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］。

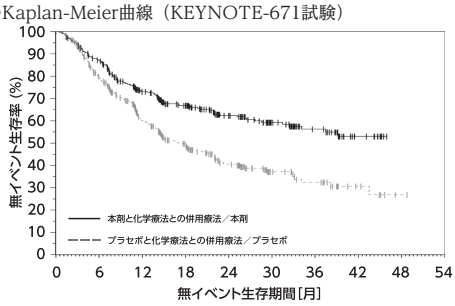
注10）術前補助療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注9）と同一の化学療法を最大4コース併用し、術後補助療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）を13コース投与した。

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。

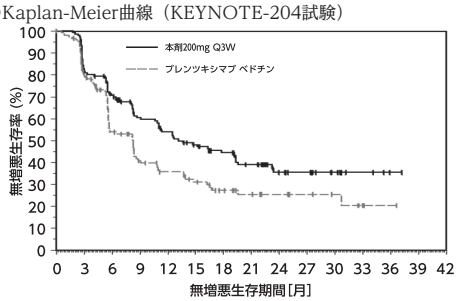
注12）自家造血幹細胞移植後又は同種造血幹細胞移植後の臨床データ及び画像データを含めて評価を行うこととされた。

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	−

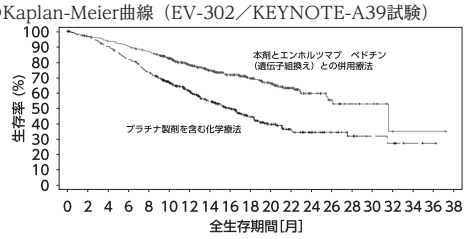
†：中間解析時のデータ：2023年8月8日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定によるP値（両側）
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
NE：Not Estimated

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。

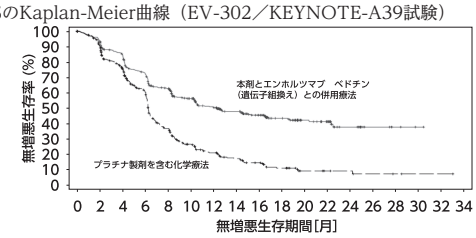
注15）21日を1コースとして、ゲムシタビン1000mg/m²を1、8日目に、治験担当医師が選択したプラチナ製剤（シスプラチン70mg/m²又はカルボプラチンAUC 4.5又は5mg・min/mL相当量）を1日目に投与した。プラチナ製剤を含む化学療法は最大6コースまでとした。また、試験開始後にプラチナ製剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ（遺伝子組換え）の投与が許容された。

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。

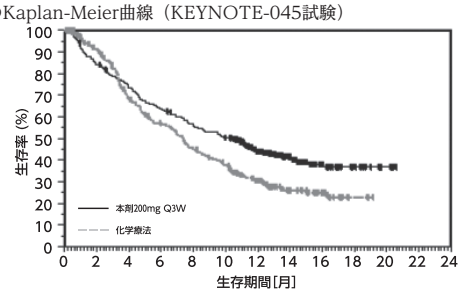
注17）本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

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（%）	奏効（CR+PR）［奏効率（%）］
	94例	
子宮内膜癌	24（25.5）	13（54.2）
胃癌	13（13.8）	6（46.2）
小腸癌	13（13.8）	4（30.8）
膵癌	10（10.6）	1（10.0）
胆道癌	9（9.6）	2（22.2）
副腎皮質癌	3（3.2）	1（33.3）
中皮腫	3（3.2）	0
小細胞肺癌	3（3.2）	2（66.7）
子宮頸癌	2（2.1）	1（50.0）
神経内分泌腫瘍	2（2.1）	0
甲状腺癌	2（2.1）	0
尿路上皮癌	2（2.1）	1（50.0）

がん種	例数（%） 94例	奏効（CR+PR） ［奏効率（%）］
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）。

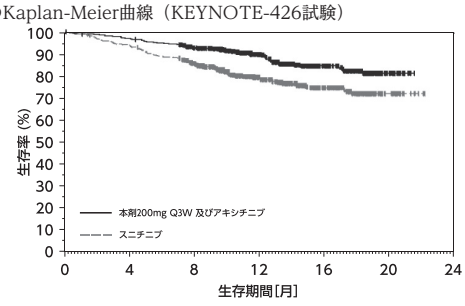
安全性解析対象例429例中413例（96.3%）（日本人44例中44例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢210例（49.0%）、高血圧179例（41.7%）、甲状腺機能低下症135例（31.5%）、疲労130例（30.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例（27.7%）、ALT増加102例（23.8%）、発声障害98例（22.8%）、AST増加97例（22.6%）、食欲減退94例（21.9%）及び悪心91例（21.2%）であった。［7.6 参照］

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	−

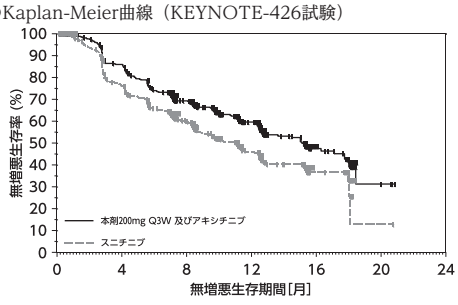
†：中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
注18）本剤200mgをQ3W、アキシチニブ開始用量として5mg（経口）をbidで投与した。
注19）スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

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］

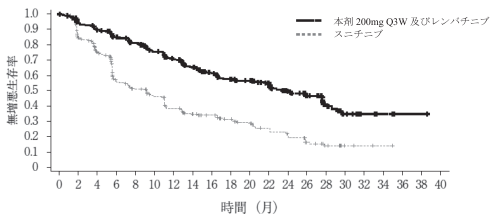
注20）腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。

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）



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

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

17.1.21 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]。

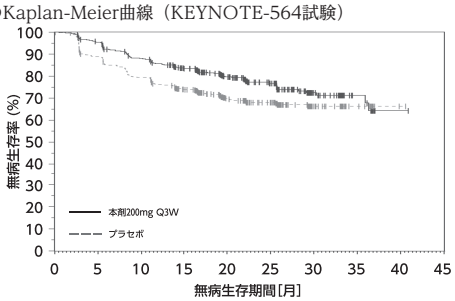
安全性解析対象例488例中386例（79.1%）（日本人27例中18例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労99例（20.3%）、そう痒症91例（18.6%）、甲状腺機能低下症86例（17.6%）、下痢77例（15.8%）、発疹73例（15.0%）及び甲状腺機能亢進症50例（10.2%）であった。［5.12 参照］

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）



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

注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）。

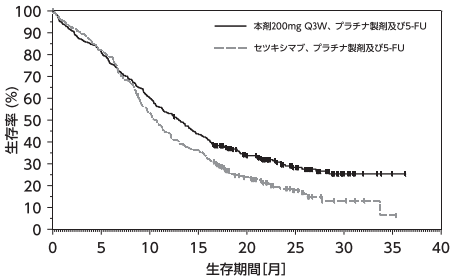
本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法において、安全性解析対象例276例中263例（95.3%）（日本人25例中25例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血133例（48.2%）、悪心124例（44.9%）、好中球減少症91例（33.0%）、疲労84例（30.4%）、粘膜の炎症77例（27.9%）、血小板減少症75例（27.2%）、嘔吐75例（27.2%）、口内炎67例（24.3%）及び食欲減退62例（22.5%）であった。本剤単独療法において、安全性解析対象例300例中175例（58.3%）（日本人23例中17例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、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



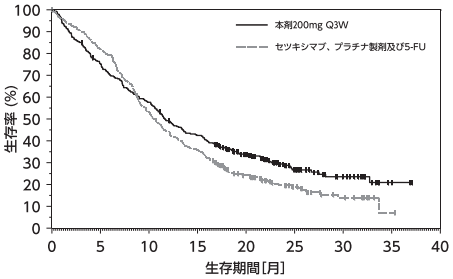
at risk数										
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	227	169	122	75	40	10	1	0	
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0	

表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。

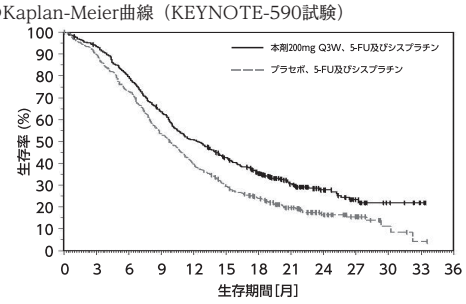
表25　有効性成績（KEYNOTE-590試験）

		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

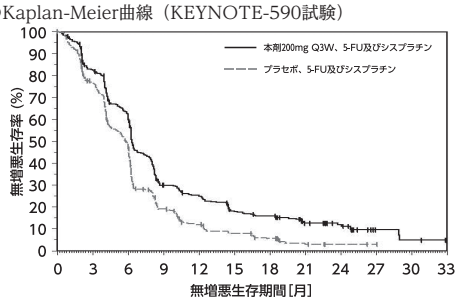
注27）本剤200mg、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mg及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。
注28）プラセボ、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、プラセボ及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。

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］

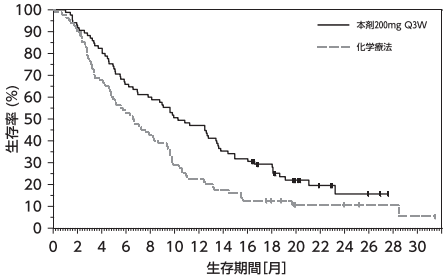
注29）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

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)]。

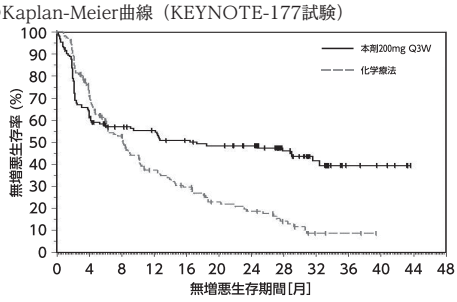
安全性解析対象例153例中122例（79.7%）（日本人12例中10例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢38例（24.8%）、疲労32例（20.9%）、そう痒症21例（13.7%）、悪心19例（12.4%）、AST増加17例（11.1%）、発疹17例（11.1%）、関節痛16例（10.5%）及び甲状腺機能低下症16例（10.5%）であった。

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］

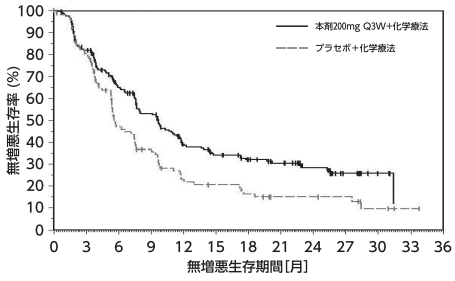
		本剤200mg Q3W +化学療法注32) （220例）	プラセボ+化学療法注33) （103例）
PFS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	9.7 （7.6, 11.3）	5.6 （5.3, 7.5）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.65 （0.49, 0.86） 0.0012	−

†：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	−

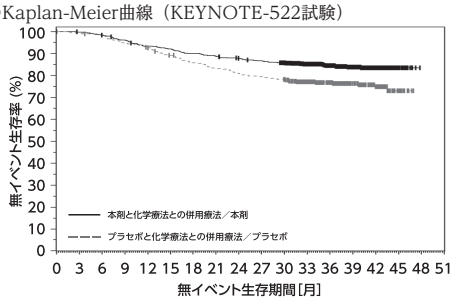
†：中間解析時のデータ：2021年3月23日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法／プラセボとの比較
§：層別ログランク検定

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/m² 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/m² Q3W又はエピルビシン塩酸塩90mg/m² 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/m² 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）



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

〈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）。

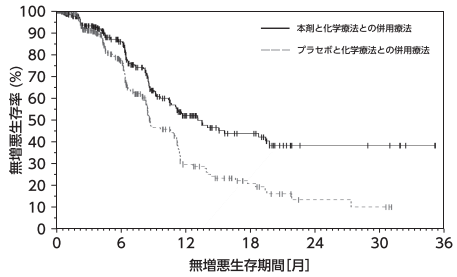
安全性解析対象例382例中365例（95.5%）（日本人2例中2例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、疲労225例（58.9%）、貧血178例（46.6%）、脱毛症163例（42.7%）、悪心146例（38.2%）、末梢性感覚ニューロパチー117例（30.6%）、便秘112例（29.3%）、下痢110例（28.8%）、末梢性ニューロパチー98例（25.7%）、白血球数減少97例（25.4%）、血小板数減少93例（24.3%）、好中球数減少87例（22.8%）及び関節痛80例（20.9%）であった。[5.23、7.9参照]

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

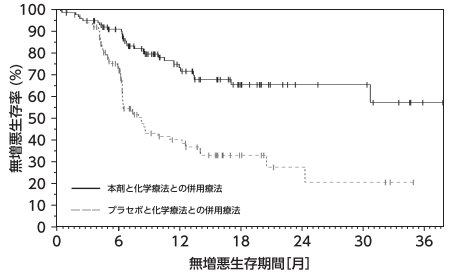
図33　PFSのKaplan-Meier曲線（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験）（pMMRの患者）



at risk数

本剤と化学療法との併用療法	294	162	57	29	7	6	0
プラセボと化学療法との併用療法	294	144	36	15	4	3	0

図34　PFSのKaplan-Meier曲線（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験）（dMMRの患者）



at risk数

本剤と化学療法との併用療法	110	85	45	24	10	9	2
プラセボと化学療法との併用療法	112	69	25	9	4	3	0

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/m²［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/m²（日本は60-70mg/m²）又はアルブミン懸濁型パクリタキセル175mg/m²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）。

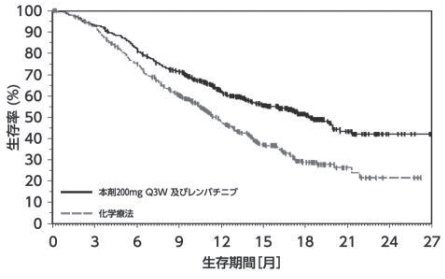
17.1.29 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309試験）
プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者827例（日本人104例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とレンバチニブ20mg 1日1回投与の併用療法の有効性及び安全性が、化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）を対照として検討された。化学療法は担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（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

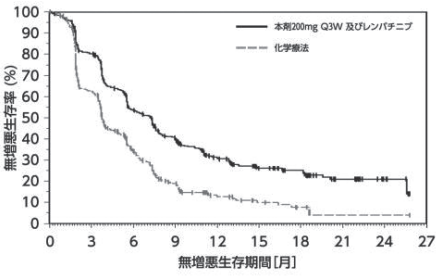
図35　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



at risk数

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

図36　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



at risk数

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

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

17.1.30 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

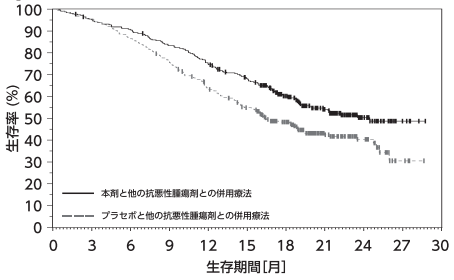
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較

§：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

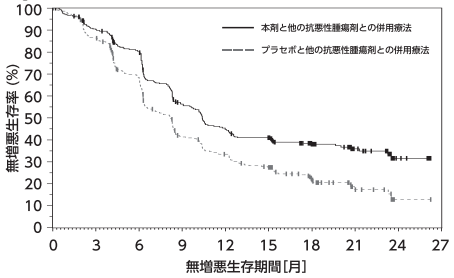
NE：Not Estimated

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）。

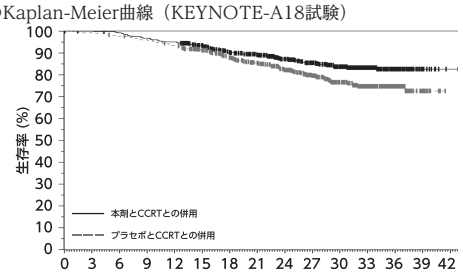
安全性解析対象例528例中512例（97.0%）（日本人41例中41例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血317例（60.0%）、悪心304例（57.6%）、下痢268例（50.8%）、白血球数減少173例（32.8%）、好中球数減少156例（29.5%）、嘔吐135例（25.6%）、白血球減少症125例（23.7%）、血小板数減少116例（22.0%）、好中球減少症114例（21.6%）及び甲状腺機能低下症112例（21.2%）であった（2024年1月8日データカットオフ）。[5.30 参照]

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

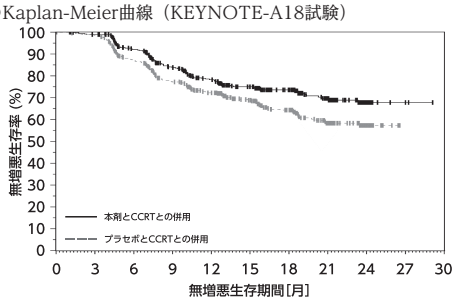
図39　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-A18試験）



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]。

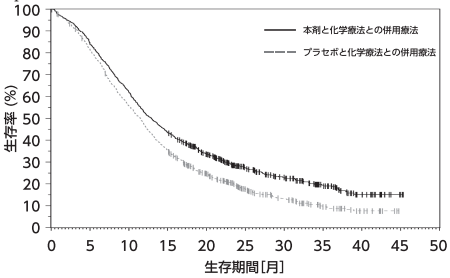
安全性解析対象例785例中751例（95.7%）（日本人48例中48例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心325例（41.4%）、下痢252例（32.1%）、貧血243例（31.0%）、嘔吐215例（27.4%）、血小板数減少196例（25.0%）、好中球数減少193例（24.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群189例（24.1%）、食欲減退168例（21.4%）及び疲労157例（20.0%）であった。

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）。［5.34.1、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。

＊17.1.36 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-811試験）

化学療法歴のないHER2陽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698例（日本人84例を含む）を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注55)]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56)]を対照とした二重盲検試験で検討された[24)]。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[25)]及びPFSを有意に延長した。
探索的に実施された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］別のOS及びPFSの解析結果は下表のとおりであった。［5.34.2、7.12 参照］

表42　OS†の有効性成績（KEYNOTE-811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55)]	52	18.2（13.9, 22.9）	1.10（0.72, 1.68）§
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注56)]	52	20.4（16.4, 24.7）	
CPS≧1	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注55)]	298	20.1（17.9, 22.9）	0.79（0.66, 0.95）§
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注56)]	296	15.7（13.5, 18.5）	

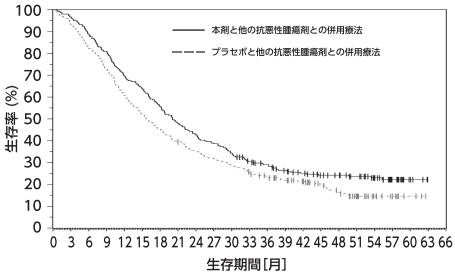
†：最終解析時のデータ：2024年3月20日カットオフ
‡：非層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
§：探索的な解析

表43　PFS†の有効性成績（KEYNOTE-811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55)]	52	9.5（8.3, 11.3）	1.17（0.73, 1.89）§
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注56)]	52	9.6（7.9, 13.0）	
CPS≧1	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注55)]	298	10.8（8.5, 12.5）	0.70（0.58, 0.85）§
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注56)]	296	7.2（6.8, 8.4）	

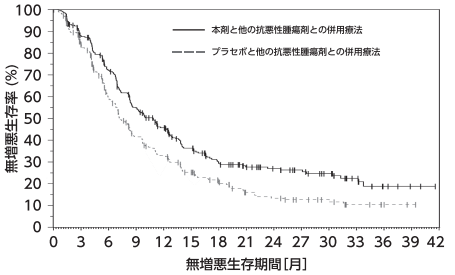
†：中間解析時のデータ：2022年5月25日カットオフ
‡：非層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
§：探索的な解析

図42　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-811試験）
［PD-L1陽性（CPS≧1）の患者］



at risk数																								
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	298	288	265	241	207	190	166	143	127	115	102	86	78	67	59	51	48	42	32	18	5	0	0
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	296	276	244	215	180	154	135	117	104	93	85	73	63	56	50	38	30	21	13	9	3	0	0

図43　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-811試験）
［PD-L1陽性（CPS≧1）の患者］



at risk数															
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	298	250	200	150	116	84	61	48	40	33	26	14	5	2	0
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	296	231	150	98	76	54	38	24	20	15	12	6	3	1	0

注55）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。
・トラスツズマブ初回8mg/kg、2回目以降6mg/kg Q3W（各コースの1日目に投与）、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）を投与。
・トラスツズマブ初回8mg/kg、2回目以降6mg/kg Q3W（各コースの1日目に投与）、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）を投与。

注56）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注55）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。

安全性解析対象例350例中341例（97.4%）（日本人44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、下痢166例（47.4%）、悪心154例（44.0%）、貧血110例（31.4%）、好中球数減少94例（26.9%）、食欲減退92例（26.3%）、血小板数減少91例（26.0%）、嘔吐88例（25.1%）、末梢性感覚ニューロパチー84例（24.0%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群80例（22.9%）であった。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

17.1.37 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57] 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58]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59]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44及び図44）[26]。

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44　有効性成績（KEYNOTE-966試験）

		本剤と化学療法との併用療法[注58]（533例）	プラセボと化学療法との併用療法[注59]（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	−

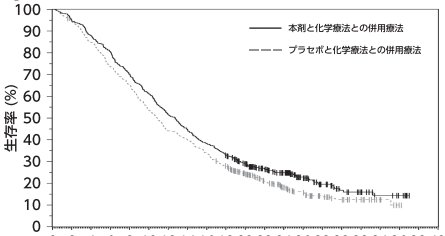
†：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法との比較
‡：層別ログランク検定

注57）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58）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59）プラセボ（各コースの1日目に投与）と注58）と同一の化学療法をQ3Wで投与した。

図44　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

＊〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

＊17.1.38 国内第Ⅰb相試験（KEYNOTE-A17試験）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者19例を対象に、本剤、ペメトレキセドナトリウム及びシスプラチンの併用療法[注60]の忍容性、安全性及び有効性が検討された。ペメトレキセドナトリウム及びシスプラチンの投与は最大4～6コースとした。副次評価項目である奏効率［modified RECISTに基づく治験担当医師判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表45のとおりであった。

安全性解析対象例19例中18例（94.7%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心16例（84.2%）、便秘12例（63.2%）、貧血11例（57.9%）、倦怠感9例（47.4%）、下痢7例（36.8%）、白血球数減少7例（36.8%）、味覚不全6例（31.6%）、好中球減少症6例（31.6%）、食欲減退5例（26.3%）、しゃっくり5例（26.3%）、肺臓炎5例（26.3%）、好中球数減少4例（21.1%）及び発疹4例（21.1%）であった。［7.13 参照］

注60）本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム500mg/m²、シスプラチン75mg/m²の順に3週間間隔（各コースの1日目に投与）で最大4～6コース投与後、本剤200mgを3週間間隔で投与した。

表45　有効性成績（KEYNOTE-A17試験）

		19例
例数（%）	完全奏効（CR）	0（0.0）
	部分奏効（PR）	14（73.7）
	安定（SD）	4（21.1）
	疾患進行（PD）	0（0.0）
	評価不能（NE）	1（5.3）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		73.7（48.8, 90.9）

＊17.1.39 海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-483試験）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、本剤、ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤[注61]の併用療法[注62]の有効性及び安全性が、ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤の併用療法[注63]を対照として検討された。第Ⅲ相パート（有効性解析対象例440例）の主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤、ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤の併用療法はペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OSを有意に延長した（表46及び図45）。

第Ⅱ／Ⅲ相パートに登録された安全性解析対象例241例中217例（90.0%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、疲労120例（49.8%）、悪心119例（49.4%）、下痢56例（23.2%）、嘔吐50例（20.7%）及び口内炎49例（20.3%）であった。［7.13 参照］

表46　有効性成績（KEYNOTE-483試験　第Ⅲ相パート）

		本剤、ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤[注62]（222例）	ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤[注63]（218例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	17.3（14.4, 21.3）	16.1（13.1, 18.2）
	ハザード比†（95%信頼区間）P値‡	0.79（0.64, 0.98）§ 0.0162	−

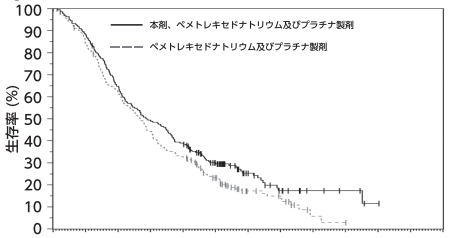
†：層別Cox比例ハザードモデルによるペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤の併用療法との比較
‡：層別ログランク検定、有意水準（片側）0.0204
§：有意水準に対応した95.92%信頼区間は（0.63, 0.99）

注61）併用する化学療法はシスプラチン及びペメトレキセドナトリウムと設定されたが、シスプラチンが禁忌である場合は、個別にCanadian Cancer Trials Group（CCTG）によるレビュー及び承認を受けた上でカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムの投与も可能とされた。また、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に変更可能とされた。

注62）本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5又は6mg・min/mL相当量の順に3週間間隔（Q3W）（各コースの1日目に投与）で最大6コース投与後、本剤200mgをQ3Wで投与した。

注63）ペメトレキセドナトリウム500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5又は6mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で最大6コース投与した。

図45　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-483試験　第Ⅲ相パート）



at risk数													
本剤、ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤	222	196	143	109	86	54	25	13	6	4	1	0	0
ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤	218	176	128	92	68	40	16	12	2	1	0	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) Janjigian YY, et al. Lancet. 2023；402：2197-208.
＊25) Janjigian YY, et al. N Engl J Med. 2024；391：1360-2.
26) 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

2022年10月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874211

承認番号	16000AMY00050000
販売開始	1985年7月

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤

注射用イホスファミド

劇薬、処方箋医薬品注）

注射用イホマイド®1g

Ifomide® for Injection

SHIONOGI

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤とペントスタチンを併用しないこと。外国において類縁薬であるシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている[1)]。［2.1、10.1参照］

1.2 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

〈小児悪性固形腫瘍〉

1.3 小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 ペントスタチンを投与中の患者[1)]［1.1、10.1参照］

2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.3 腎又は膀胱に重篤な障害のある患者［腎障害又は出血性膀胱炎を増悪する。］［9.1.1、9.2.1、9.2.2参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	注射用イホマイド1g
有効成分	1瓶中 イホスファミド1g

3.2 製剤の性状

販売名	注射用イホマイド1g
性状・剤形	白色の結晶性の粉末又は塊である。（注射剤）
pH	4.5～6.5 40mg/mL水溶液
浸透圧比 〔生理食塩液に対する比〕	約0.6 40mg/mL水溶液

4. 効能・効果

○ 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解

肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性リンパ腫

○ 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

悪性骨・軟部腫瘍、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）

6. 用法・用量

(1) 肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫

通常、成人にはイホスファミドとして1日1.5～3g（30～60mg/kg）を3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍

確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、通常、成人にはイホスファミドとして1日1.2g/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 悪性リンパ腫

1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして1日0.8～3g/m²（体表面積）を3～5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

なお、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。

2) 総投与量はイホスファミドとして1コース10g/m²以下、小児では全治療コース80g/m²以下とする。

(4) 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法及び本剤単独投与

1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において、成人には、通常1コースは、イホスファミドとして1日1.5～3g/m²（体表面積）を3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

総投与量は、イホスファミドとして1コース10g/m²以下とする。

なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

2) 本剤の単独投与において、成人には、1コースは、イホスファミドとして総投与量14g/m²までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。

(5) 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして1日1.5～3g/m²（体表面積）を3～5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

なお、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。

2) 総投与量はイホスファミドとして1コース10g/m²以下、全治療コース80g/m²以下とする。

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の投与時には十分な尿量を確保し、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のために下記の処置を行うこと。［8.1、9.1.1、9.2.2、11.1.2参照］

7.1.1 成人の場合

(1) 本剤投与時の1時間前から、できるだけ頻回に、かつ大量の経口水分摂取を行い、投与終了の翌日まで1日尿量3000mL以上を確保すること。

(2) 本剤投与第1日目は、投与終了直後から2000～3000mLの適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。

(3) 本剤投与中、経口水分摂取困難な場合は、第2日目以降、投与終了の翌日まで、上記（2）に準じて輸液を投与すること。
(4) 本剤投与中は必要に応じて輸液1000mLあたり40mLの7%炭酸水素ナトリウム注射液を混和し、尿のアルカリ化を図ること。また必要に応じてD-マンニトール等の利尿剤を投与すること。

7.1.2 小児の場合
本剤投与時には、1日2000～3000mL/m^2（体表面積）の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。また、7.1.1（4）に準じ尿のアルカリ化を図り、利尿剤を投与すること。

7.2 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。

〈再発又は難治性の胚細胞腫瘍〉
7.3 確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〔VeIP療法（ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法）〕においては、原則として3週間を1クールとし、各クールの1～5日に本剤を投与する。
7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。本剤単独投与での有効性は確立していない。精巣腫瘍に対し本剤を単独投与した場合、奏効率が低く効果持続期間が短いとの報告がある[2)]。

〈悪性骨・軟部腫瘍〉
7.5 本剤単独投与での用法・用量については、文献[3)~8)]を参照すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。〔7.1、9.1.1、9.1.2、9.2.2、11.1.1-11.1.3参照〕
8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。〔9.1.3参照〕
8.3 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、程度も重くなるおそれがあるため、十分に患者の状態を観察しながら投与すること。
8.4 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、特に放射線照射を施行するときには、肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease:VOD）の発現に注意すること。

〈悪性リンパ腫〉
8.5 関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イホスファミド（悪性リンパ腫）」等）を熟読すること。

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 膀胱に障害のある患者（膀胱に重篤な障害のある患者を除く）
腎障害又は出血性膀胱炎が増悪するおそれがある。〔2.3、7.1、8.1、11.1.2、11.1.3参照〕

9.1.2 骨髄抑制のある患者
骨髄抑制が増強するおそれがある。〔8.1、11.1.1参照〕

9.1.3 感染症を合併している患者
骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〔8.2参照〕

9.1.4 水痘患者
致命的な全身障害があらわれることがある。

9.1.5 併用薬又は前治療薬として白金製剤の投与を受けた患者
ファンコニー症候群等の腎障害があらわれることがある。〔11.1.3参照〕

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者
投与しないこと。〔2.3参照〕

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）
腎障害又は出血性膀胱炎が増悪するおそれがある。〔2.3、7.1、8.1、11.1.2、11.1.3参照〕

9.2.3 片腎の患者
ファンコニー症候群等の腎障害があらわれることがある。〔11.1.3参照〕

9.3 肝機能障害患者
肝障害が増悪するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者
小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている。

9.6 授乳婦
授乳を避けさせること。動物試験（ラット）で乳汁中に分泌されることが報告されている。

9.7 小児等
9.7.1 副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
9.7.2 3歳以下の乳幼児では特に注意すること。高用量投与や累積投与量が高くなった場合、ファンコニー症候群等の腎障害があらわれることがある。〔11.1.3参照〕

9.8 高齢者
用量並びに投与間隔に留意すること。生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素CYP3A4で代謝され、活性化される。〔16.4.1参照〕

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン 〔1.1、2.1参照〕	骨髄移植の患者で、類縁薬であるシクロホスファミド投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の10倍相当量）とイホスファミド（LD_{50}前後）又はその類縁薬であるシクロホスファミド（LD_{50}前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[1)]。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1)]。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進され、作用が増強される。
インスリン スルフォニル尿素系製剤	これらの薬剤の血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メスナ	脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。	機序は不明である。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制（5%以上）

汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、また、出血等があらわれる場合があるので、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。［8.1、9.1.2 参照］

11.1.2 出血性膀胱炎、排尿障害（5%以上）

［7.1、8.1、9.1.1、9.2.2 参照］

11.1.3 ファンコニー症候群（頻度不明）、**急性腎障害**（0.1%未満）

［8.1、9.1.1、9.1.5、9.2.2、9.2.3、9.7.2 参照］

11.1.4 意識障害（0.1%未満）、**幻覚、錯乱、錐体外路症状**（0.1～5%未満）

11.1.5 脳症（0.1%未満）

意識障害を伴う痙攣発作、譫妄（意識障害、幻覚及び錯乱）があらわれることがある。

11.1.6 間質性肺炎（0.1～5%未満）、**肺水腫**（頻度不明）

11.1.7 心筋障害、不整脈（いずれも頻度不明）

心不全、心室性期外収縮、心房細動、上室性期外収縮等があらわれることがある。

11.1.8 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.9 急性膵炎（頻度不明）

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
肝臓		ビリルビン上昇、AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇等	
腎臓	蛋白尿	浮腫、BUN 上昇、血清電解質の異常（カリウム、クロール等の一過性の変動）	クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、多尿
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	口内炎、腹痛、便秘、下痢等	口渇
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛	色素沈着	
精神神経系	倦怠感	頭痛、頭重感、眩暈、不眠、脱力感、焦燥感、知覚異常、舌の振戦、抑うつ、精神活動低下	
呼吸器		胸内苦悶	
循環器		頻脈、不整脈、動悸	
性腺		月経異常	無精子症、卵巣機能不全
その他		発熱、悪寒、血管痛	

注）発現頻度は使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 イホスファミド 1g（1 瓶）に生理食塩液又は注射用水 25mL を加えて溶解する。

14.1.2 溶解後はなるべく速やかに使用し、保存する必要がある場合には、冷所保存では 24 時間以内、室温保存では 6 時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を経由して使用した場合、コネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群等）が発生したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスに腹腔内投与した試験で、肺に腫瘍が発生したとの報告がある。

15.2.2 類縁薬シクロホスファミドを投与した雄ラットを、シクロホスファミドを投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある[9]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

各種の悪性腫瘍患者 8 例に注射用イホスファミド 20mg/kg[注1] を静脈内投与し、血漿中の活性代謝物（4-ヒドロキシイホスファミド＋アルドイホスファミド）濃度を測定した[10]（外国人データ）。

表 16-1　活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	Cmax (μg/mL)	AUC_{0-12} (μg・hr/mL)
20[注1]	8	0.39±0.31	1.51±0.89

（測定法：蛍光法）（平均値±標準偏差）

注 1）本剤の承認された用法・用量は、肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫の場合、「通常、成人にはイホスファミドとして 1 日 1.5～3g（30～60mg/kg）を 3～5 日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。」

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ラットにおけるイホスファミドの血清蛋白結合率は 17～24%であった[11]。

16.4 代謝

16.4.1 代謝経路

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、活性化される[12)~14)]（*in vitro*）。［10.参照］

16.4.2 主な代謝物

ウサギにおける主な代謝物は 4-ヒドロキシイホスファミド[注2]、アルドイホスファミド[注2]、イホスファミドマスタード[注2]、アクロレイン、4-ケトイホスファミド、カルボキシイホスファミドであった[15]。

注 2）活性代謝物

16.5 排泄

16.5.1 未変化イホスファミドの尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 6%であった[10]（外国人データ）。

16.5.2 活性代謝物（4-ヒドロキシイホスファミド＋アルドイホスファミド）の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 0.3%であった[10]（外国人データ）。

16.5.3 ラットにおける尿中排泄は大部分が不活性代謝物（カルボキシイホスファミド、4-ケトイホスファミド）であった[15]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫〉

17.1.1 国内一般臨床試験

承認時における一般臨床試験での「固形がん直接効果判定基準」による奏効率は、表17-1のとおりであった[16]。

表17-1　臨床成績

疾患名	奏効例数/有効性評価対象例数	奏効率 (%)
肺小細胞癌	14/33	42.4
前立腺癌	7/29	24.1
子宮頸癌	8/36	22.2
骨肉腫	2/21	9.5

〈胚細胞腫瘍〉

17.1.2 海外臨床研究

再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、VeIP（ビンブラスチン硫酸塩・イホスファミド・シスプラチン）療法で30%〔奏効例数（30例）/有効性評価対象例数（100例）〕[17]、38%〔奏効例数（11例）/有効性評価対象例数（29例）〕[18]の奏効率であったとの報告がある（外国人データ）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イホスファミドは生体内で活性化された後、腫瘍細胞のDNA合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわすことが認められている[19]。

18.2 薬理作用

18.2.1 動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果

(1) 腹水型腫瘍のうち、マウスL1210白血病、ラット吉田肉腫に対して、シクロホスファミドよりすぐれ、かつ、カルボコンより明らかにすぐれた延命効果を示した[20),21)]（*in vivo*）。

(2) ラット腹水肝癌に対して、静脈内投与では他の抗悪性腫瘍剤（カルボコン等）より広いスペクトラムを示した[21)]（*in vivo*）。

(3) 固形型腫瘍においても、マウスメラノーマB16及びラット吉田肉腫に対して、シクロホスファミド及びカルボコンよりすぐれた腫瘍増殖抑制効果を示した[20)]（*in vivo*）。

(4) 化学療法剤耐性のラット腫瘍（DS癌肉腫及びTA腎芽細胞腫）に対して、シクロホスファミドよりも著明にすぐれた抗腫瘍効果を示した[22)]。しかし、マウスのシクロホスファミド獲得耐性腫瘍〔L1210（100mg/kg耐性株）〕に対しては、400mg/kg投与群において対照群に比し25%の生存日数の延長を認めたにすぎず、シクロホスファミドと不完全交差耐性を示すものと考えられた[23)]（*in vivo*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イホスファミド
（Ifosfamide）（JAN）［局外規］

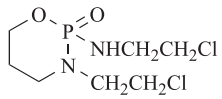
化学名：(±)-3-(2-Chloroethyl)-2-[(2-chloroethyl)amino]tetrahydro-2*H*-1,3,2-oxazaphosphorine 2-oxide

分子式：$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$

分子量：261.09

性状：白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。
メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、水に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくい。
吸湿性である。

化学構造式：



融点：47～51℃

分配係数：7.24［1-オクタノール/水］

22. 包装

10瓶［1g×10］

23. 主要文献

〔文献請求番号〕

1) Gryn,J. et al.: Bone Marrow Transplantat. 1993;12:217-220〔199302440〕
2) Wheeler,B. et al.: J.Clin.Oncol. 1986;4:28-34〔200401719〕
3) Marti,C. et al.: Cancer Treat.Rep. 1985;69:115-117〔198500152〕
4) Antman,K.H. et al.: J.Clin.Oncol. 1989;7:126-131〔200500219〕
5) Elias,A.D. et al.: J. Clin.Oncol. 1990;8:170-178〔200500200〕
6) Cesne,A.L. et al.: J.Clin.Oncol. 1995;13:1600-1608〔200500201〕
7) Patel,S.R. et al.: J.Clin.Oncol. 1997;15:2378-2384〔200500202〕
8) Buesa,J.M. et al.: Ann.Oncol. 1998;9:871-876〔200500212〕
9) Trasler,J.M. et al.: Nature. 1985;316:144-146〔198503489〕
10) Wagner,T. et al.: J.Cancer Res.Clinic.Oncol. 1981;100:95-104〔198101631〕
11) 社内資料：ラットにおける分布、排泄、代謝〔198201701〕
12) Chang,T.K.H. et al.:Cancer Res. 1993;53:5629-5637〔199302712〕
13) Roy,P. et al.: Drug Metab.Dispos. 1999;27:655-666〔200201272〕
14) Huang,Z. et al.: Biochem.Pharmacol. 2000;59:961-972〔200201282〕
15) 社内資料：ウサギ及びラットにおける代謝、排泄〔198101427〕
16) 塩野義製薬集計；上岡博ほか：癌と化学療法. 1979;6:1167-1174〔197901023〕
17) Loehrer,P.J. et al.: J.Clin.Oncol. 1998;16:2500-2504〔200201216〕
18) Farhat,F. et al.: Cancer. 1996;77:1193-1197〔200400822〕
19) Allen,L.M. et al.: J.Pharm.Sci. 1972;61:2009-2011〔197200288〕
20) 山口健二ほか：基礎と臨床. 1982;16:2997-3008〔198200661〕
21) 市村宏子：癌と化学療法. 1975;2:605-614〔197500555〕
22) Stekar,J.: Arzneim.-Forsch. 1976;26:1793-1797〔197600591〕
23) 待田智ほか：第43回日本癌学会総会記事. 1984;312〔198402409〕

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
https://med.shionogi.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町3丁目1番8号

26.2 提携

ドイツ バクスター社

®：バクスター社登録商標

＊＊2025年7月改訂（第3版）
＊2025年1月改訂（第2版）
貯法：冷所保存
有効期間：2年

劇薬、処方箋医薬品注）

EG

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍酵素製剤
注射用L-アスパラギナーゼ

ロイナーゼ®注用5000
ロイナーゼ®注用10000

Leunase® Injection

	注用5000	注用10000
承認番号	21700AMX00049	21700AMX00051
販売開始	1971年9月	1971年9月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

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篤な過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
＊＊3.1 組成
ロイナーゼ注用5000、ロイナーゼ注用10000は、1瓶中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

販売名		ロイナーゼ注用5000	ロイナーゼ注用10000
有効成分	L-アスパラギナーゼ凍結乾燥品	5000K単位	10000K単位
添加剤	L-アスパラギン酸ナトリウム水和物	0.16mg	0.33mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量
	リン酸	適量	適量

・1K単位はロイナーゼが L-アスパラギンを37℃で分解し、1分間に1μmolのNH_3を発生する時の量とする。
・本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ロイナーゼ注用5000	ロイナーゼ注用10000
色・性状	白色の粉末又は多孔質の軽い塊（凍結乾燥製剤）	
pH	6.5～7.5	
浸透圧比	0.02（日局注射用水0.5mLに溶解）	0.02（日局注射用水1mLに溶解）

結晶の状態では熱、pH、光等に対して比較的安定である。
水溶液の安定なpH域は6.0～8.5である。

4．効能又は効果
○急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む）
○悪性リンパ腫

6．用法及び用量
（静脈内投与）通常、1日量体重1kgあたり50～200K単位を連日または隔日に点滴で静脈内に注入する。
年令、全身状態により適宜増減する。
（筋肉内投与）通常、1日1回体表面積1m^2あたり10000K単位を週3回、または1日1回体表面積1m^2あたり25000K単位を週1回、筋肉内に注入する。なお、患者の状態により適宜減ずる。

8．重要な基本的注意
8.1 重篤な凝固異常が起こることがあるので、投与中は頻回にフィブリノーゲン、プラスミノーゲン、AT-Ⅲ、プロテインC等の検査を行うこと。[11.1.2参照]
8.2 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。また使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[9.1.2、9.1.3、11.1.7参照]
8.3 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
8.4 ショックがあらわれるおそれがあるので、本剤投与に先立って皮内反応試験を実施することが望ましい。[11.1.1、14.2.1参照]
8.5 急性白血病及び悪性リンパ腫に本剤の筋肉内投与を行う際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：L-アスパラギナーゼ（急性白血病及び悪性リンパ腫の筋肉内注射に関する用法・用量の追加）」等）を熟読すること。

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 膵炎又は膵炎の既往のある患者
膵炎が再発したり悪化するおそれがある。[11.1.3参照]
9.1.2 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。[8.2、11.1.7参照]
9.1.3 感染症を合併している患者
骨髄機能抑制により感染症を悪化させるおそれがある。[8.2、11.1.7、11.1.8参照]
9.1.4 水痘患者
致命的な全身障害があらわれるおそれがある。
9.2 腎機能障害患者
高窒素血症があらわれることがある。
9.3 肝機能障害患者
高アンモニア血症があらわれやすい。[11.1.4、11.1.6参照]
9.4 生殖能を有する者
9.4.1 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
＊9.4.2 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1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投与しないことが望ましい。動物実験（マウス及びラット）で脳ヘルニア、胸椎及び肋骨異常、化骨化遅延等が報告されている[1]。[9.4.2参照]
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。
9.7 小児等
副作用の発現に特に注意すること。

®登録商標

9.8 高齢者

用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、特に肝障害があらわれやすい。

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 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

じん麻疹、血管浮腫、悪寒、嘔吐、呼吸困難、意識混濁、痙攣、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.2 重篤な凝固異常(頻度不明)

脳出血、脳梗塞、肺出血等の重篤な凝固異常(フィブリノーゲン減少、プロトロンビン減少、プラスミノーゲン減少、AT-Ⅲ減少、プロテインC減少等)があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.3 重篤な急性膵炎(頻度不明)

腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の膵酵素の上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、膵内分泌機能障害(膵ランゲルハンス島炎)による糖尿病があらわれることがある。口渇感、多飲多尿等の症状があらわれた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.4 意識障害を伴う高アンモニア血症(頻度不明)

[9.3参照]

11.1.5 中枢神経系障害(頻度不明)

脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)、昏睡、意識障害、見当識障害等があらわれることがある。なお、広範な脳の器質的障害を来し、死亡した症例がある。

11.1.6 重篤な肝障害(頻度不明)

肝不全等の重篤な肝障害があらわれることがある。[9.3参照]

11.1.7 骨髄抑制(頻度不明)

[8.2、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.8 重度の感染症(頻度不明)

肺炎、敗血症等の重度の感染症があらわれることがある。[9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	発疹		
肝臓	脂肪肝		肝機能障害
腎臓		浮腫、高窒素血症	蛋白尿、利尿不全
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢		
精神神経系	倦怠感	傾眠、不安、頭痛	
投与部位			投与部位反応(硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等)
その他	発熱		血管痛、耐糖能異常、高脂血症、唾液腺炎、耳下腺炎

注)発現頻度は副作用頻度調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 静脈内投与時は、最初に2～5mLの日局注射用水により溶解し、その溶液を更に補液で200～500mLに希釈して使用すること[2]。

14.1.2 筋肉内投与時は、本剤5000K単位あたり日局注射用水又は5%ブドウ糖液0.5～1.0mLに溶解すること[3]。

14.1.3 日局生理食塩液で直接溶解すると塩析のため白濁することがあるので、日局生理食塩液での溶解は避けること[2]。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 皮内反応試験

本剤5000K単位を日局注射用水2mLで溶解後、日局生理食塩液にて全量5mLとする。このうち0.1mLを注射筒で分取し、日局生理食塩液で全量1mLとした後、この0.1mLを皮内注射する(投与量:10K単位)[4]。皮内注射後15～30分間異常がないことを確認すること。[8.4参照]

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- 同一部位への反復注射は行わないこと。特に乳児、幼児、小児には注意すること。
- 神経走行部位を避けること。
- 注射針を刺入したとき、神経に当たったと思われるような激痛を訴えた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- 注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。
- 本剤の投与液量及び患者の状態を考慮した上で、必要に応じて複数箇所へ分割投与すること。

14.3.2 溶解後速やかに使用すること。

14.4 その他

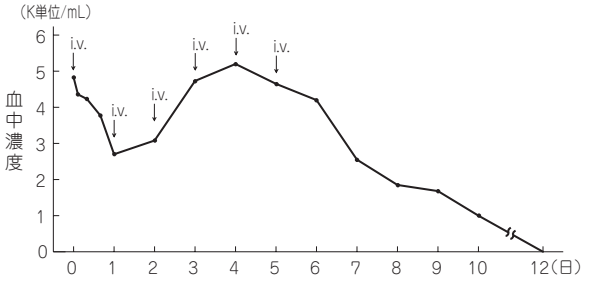
本剤は諸外国で製造・使用されている他のL-アスパラギナーゼ製剤に比べ生体内活性が高いとの報告があるので、海外の治療法を参考に使用する場合には、投与量に留意すること[5]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

リンパ肉腫患者にL-アスパラギナーゼ1回量11000K単位(200K単位/kg)を6日間連続静脈内投与したときの血中濃度推移は以下のとおりであった[6]。



リンパ肉腫患者に連続静脈内投与したときの血中濃度推移

16.3 分布

16.3.1 組織移行性

ラットにL-アスパラギナーゼ2500K単位/kgを静脈内投与したとき、投与15分後の主要組織内濃度は肝臓＞脾臓＞肺＞腎臓＞胃＞小腸の順であった[7]。

16.5 排泄

ラットにL-アスパラギナーゼを大量(50000又は100000K単位/kg)静脈内投与したとき、投与後24時間以内の尿に投与量の0.014～0.032%しか回収されず、尿中へ活性体のまま排泄されることは極めて少ない。なお、少量投与では尿中に活性は検出されなかった[7]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

国内36施設において、主として造血器腫瘍を対象に行われた臨床試験の成績概要は以下のとおりである。なお、効果判定には木村らの急性白血病の治療効果判定基準、悪性リンパ腫の治療効果判定基準及び施設毎の判定基準に基づき、完全寛解例、部分寛解例を有効例として算出した[8-10]。

病型名	種別	有効率(有効例/症例数)
急性白血病	リンパ性白血病	75.0%(51/ 68)
	骨髄性白血病	40.8%(29/ 71)
	その他	44.4%(4/ 9)
悪性リンパ腫	ホジキン氏病	36.4%(4/ 11)
	細網肉腫	53.8%(7/ 13)
	リンパ肉腫	68.9%(13/ 19)
計		56.5%(108/191)

18．薬効薬理

18.1 作用機序

血中のL-アスパラギンを分解し、アスパラギン要求性腫瘍細胞を栄養欠乏状態にすることにより抗腫瘍効果を発揮する[8,11]。

18.2 薬理作用

18.2.1 抗腫瘍性

マウスのリンパ芽球腫L5178Y、マウスのリンパ腫 6C3HED、ラットの肉腫 Walker 256 等に抗腫瘍性を示した[12-14]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名

L-アスパラギナーゼ(L-Asparaginase)

分子量

138,368(サブユニット1つあたり34,592：質量分析法による)

本質

326のアミノ酸から成るサブユニット4つで構成される蛋白質

性状

柱状あるいは針状の単斜晶型に属する白色の結晶

溶解性

水に極めて溶けやすいが、メタノール、アセトン又はクロロホルムにはほとんど溶けない。

22．包装

〈ロイナーゼ注用5000〉

1瓶

〈ロイナーゼ注用10000〉

1瓶

23．主要文献

1) 大黒友路ほか：山口医学．1969; 18: 271-292
2) 社内資料：ロイナーゼ注(10000K.U.)溶解後の安定性
3) 社内資料：ロイナーゼ注溶解後の追加安定性試験
4) 土屋純ほか：臨床検査．1988; 32: 205-208
5) Nowak-Göttl U, et al.：Haematologica．1996; 81: 127-131
6) 藤田浩ほか：癌と化学療法．1974; 1: 215-220
7) 根岸嗣治ほか：応用薬理．1970; 4: 593-599
8) 山田一正ほか：最新医学．1970; 25: 1064-1074
9) 蓑島章ほか：小児科．1970; 11: 81-92
10) 長村重之ほか：癌の臨床．1970; 16: 1032-1037
11) Broome JD.：Recent Results Cancer Res．1970; 33: 15-21
12) Kidd JG.：Recent Results Cancer Res．1970; 33: 3-14
13) Burchenal JH, et al.：Recent Results Cancer Res．1970; 33: 102-113
14) Patterson Jr MK, et al.：Recent Results Cancer Res．1970; 33: 22-30

24．文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

2023年３月改訂（第１版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤
エトポシド注射液

ラステット®注100mg/5mL

Lastet® Injection 100mg/5mL

日本標準商品分類番号
87424

劇薬、処方箋医薬品注）
注）注意―医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21800AMX10510
販売開始	1987年６月

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。］［9.1.1 参照］

2.2 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ラステット注100mg/5mL	
容量	1バイアル5mL	
有効成分	エトポシド	100mg
添加剤	ポリソルベート80 クエン酸 マクロゴール400 エタノール	400mg 3000mg 適量

3.2 製剤の性状

販売名	ラステット注100mg/5mL
性状	微黄色～淡黄色澄明のわずかに粘性の液
pH	3.5～4.5 （本剤5mLを生理食塩液500mLで希釈時）
	3.3～4.3 （本剤5mLを生理食塩液250mLで希釈時）
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約1 （本剤5mLを生理食塩液500mLで希釈時）
	約2 （本剤5mLを生理食塩液250mLで希釈時）

4. 効能又は効果

○肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）

○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

6. 用法及び用量

〈肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）〉

(1) エトポシドとして、1日量60～100mg/m^2（体表面積）を5日間連続点滴静注し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

(2) 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1日量100mg/m^2（体表面積）を5日間連続点滴静注し、16日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

〈小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1日量100～150mg/m^2（体表面積）を3～5日間連続点滴静注し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、以下の点に注意すること。［11.1.1 参照］

8.1.1 緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

8.1.2 頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり、用量規制因子である。白血球減少の最低値は一般に、投与開始日より約2週間後[1,2]にあらわれる。

8.1.3 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、少なくとも3週間の休薬を行うこと。ただし、胚細胞腫瘍に対する標準的な確立された他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、16日間の休薬を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

8.1.4 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

8.3 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告があるので、十分に注意すること[3~8]。

8.4 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分に注意すること[9,10]。

〈急性白血病〉

8.5 末梢血液及び骨髄所見を随時検査し、投与期間を短縮又は延長すること。

〈悪性リンパ腫〉

8.6 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）
骨髄抑制を増悪させることがある。［2.1、11.1.1 参照］

9.1.2 感染症を合併している患者
骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。[11.1.1参照]
9.1.3 水痘患者
致命的全身症状があらわれるおそれがある。
9.2 腎機能障害患者
腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。
9.3 肝機能障害患者
代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。
9.4 生殖能を有する者
9.4.1 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.2.1参照]
9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、適切な避妊をするよう指導すること。[9.5参照]
9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導すること。[15.2.2、15.2.3参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤を投与された患者で児の奇形が報告されており、動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性、胎児毒性が認められている。[2.3、9.4.2参照]
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。
9.7 小児等
〈効能共通〉
9.7.1 副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する副作用（消化器障害、骨髄抑制、肺障害等）の発現に十分注意すること。[11.1.1、11.1.3参照]
〈小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）〉
9.7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制の発現に十分注意し、慎重に投与すること。[11.1.1参照]
9.8 高齢者
用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しており、本剤の投与で骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現している。

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
抗悪性腫瘍剤、放射線照射	骨髄抑制等を増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 骨髄抑制
汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（70.9%）、好中球減少（頻度不明）、血小板減少（33.7%）、出血（頻度不明）、貧血（46.7%）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2、9.7.1、9.7.2参照]
11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎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。[9.7.1参照]
11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
肝臓	AST上昇、ALT上昇	ビリルビン上昇、Al-P上昇、LDH上昇	γ-GTP上昇	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白		
消化器	悪心・嘔吐（54.7%）、食欲不振（48.5%）、口内炎	下痢、腹痛、便秘		
過敏症		発疹		
皮膚	脱毛（74.3%）	そう痒	紅斑、色素沈着	
精神神経系		頭痛		しびれ、一過性皮質盲
循環器		頻脈	心電図異常、血圧低下	不整脈
電解質				ナトリウム異常、クロール異常、カリウム異常、カルシウム異常
その他	倦怠感（27.8%）、発熱	血清総蛋白減少	浮腫	注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）、顔面潮紅、味覚異常

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 本剤は溶解時の濃度により、結晶が析出することがあるので予め100mgあたり250mL以上の生理食塩液等の輸液に溶解して投与すること。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。
14.1.2 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 投与経路
皮下、筋肉内には投与しないこと。
14.2.2 投与時
(1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射法に十分注意すること。
(2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。
14.2.3 投与速度
急速静脈内投与により一過性血圧低下、不整脈等が報告されている。これを防ぐため30～60分かけてゆっくり点滴静注すること。血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、輸液の投与又は他の支持療法等の適切な治療を行うこと。
14.3 その他
14.3.1 本剤を希釈せずに用いると、ポリウレタン製のカテーテルでは、亀裂を生じ漏出するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのポリウレタン製のカテーテルの使用を避けること[11)]。
14.3.2 可塑剤としてDEHP［di-（2-ethylhexyl）phthalate：フタル酸ジ-（2-エチルヘキシル）］を含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等を使用した場合、DEHPが溶出するので、DEHPを含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等の使用を避けること[12)]。

14.3.3 本剤を希釈せずに用いると、セルロース系のフィルターを溶解するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのセルロース系のフィルターの使用を避けること。

14.3.4 本剤を希釈せずに用いると、アクリル又はABS樹脂（アクリロニトリル・ブタジエン・スチレンの重合体）製のプラスチック器具に、ひび割れが発生し漏出するので、アクリル又はABS樹脂製のプラスチック器具の使用を避けること。

14.3.5 ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

小児悪性固形腫瘍において、網膜芽腫に対し3歳以下の低出生体重児、新生児、乳児、幼児にはエトポシドとして1日量を5mg/kg、肝芽腫に対し体重10kg未満の小児等にはエトポシドとして1日量を3.3mg/kgとした報告がある[13,14]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（イヌ、ラット）で精巣の萎縮、精子形成障害が発現し、投与後約1ヵ月の休薬において回復性は認められなかった。これらの毒性については、別の動物実験で投与後2又は3ヵ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。［9.4.1 参照］

15.2.2 細菌での修復試験、復帰変異試験、マウスの小核試験において変異原性が認められている。［9.4.3 参照］

15.2.3 マウスに本剤10mg/kg以上を投与した結果、マウス精原細胞に染色体異常が認められたとの報告がある。［9.4.3 参照］

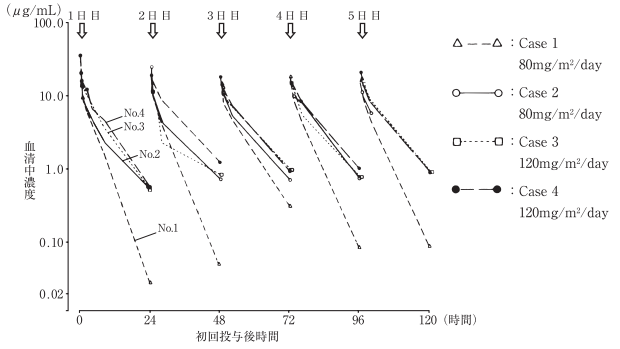
16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

癌患者に本剤を5日間連続点滴静脈内投与して得られた血中濃度曲線は二相性を示した。初回投与後の半減期（$t_{1/2}$）はα相で0.13～0.39時間、β相で3.33～4.85時間であった。更に、5日目投与後の血中濃度の推移と比較した結果、蓄積傾向は認められなかった[1]。

5日間連続点滴静脈内投与における血清中濃度の推移



16.5 排泄

癌患者への5日間連続点滴静脈内投与において、5日間の尿中未変化体排泄率は32～61%であった[1]。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

本剤を単独静脈内投与した結果、完全例394例における適応疾患別奏効率は下表のとおりであった。

疾患名	解析対象症例数	著効（CR）	有効（PR）	不変（NC）	進行（PD）	著効率%（CR）	奏効率%（CR+PR）
肺小細胞癌[15～18]	118	0	40	60	18	0	33.9
悪性リンパ腫[19,20]	71	8	21	42		11.3	40.8
急性白血病[19,20]	56	4	10	42		7.1	25.0
睾丸腫瘍[21,22]	50	1	6	25	18	2.0	14.0
膀胱癌[21,22]	43	0	5	25	13	0	11.6
絨毛性疾患[23]	56	29	16	7	4	51.8	80.4

18．薬効薬理

18.1 作用機序

細胞周期のS期後半からG_2期にある細胞に対して殺細胞作用を示し、その機序は、DNAに対する直接作用ではなく、DNA構造変換を行う酵素トポイソメラーゼⅡの活性を阻害するなどが考えられる。また、この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する[24～27]。

18.2 抗腫瘍作用

マウスL1210及びP388白血病、Lewis肺癌、Ehrlich癌に対して抗腫瘍作用が認められた。ヌードマウス可移植性ヒト悪性リンパ腫（Case2及びCase6）、ヒト肺癌（LX-1、Lu-134、N231、Lu-24、Lu-61）に対して増殖抑制効果を示した[28,29]。

19．有効成分に関する理化学的知見

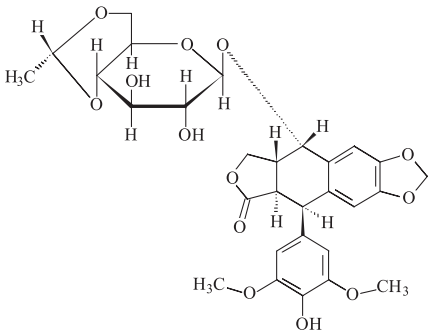
一般的名称：エトポシド（Etoposide）

化学名：(5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-9-{[4,6-*O*-(1*R*)-Ethylidene-β-D-glucopyranosyl]oxy}-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-5,8,8a,9-tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5a*H*)-one

分子式：$C_{29}H_{32}O_{13}$

分子量：588.56

化学構造式：



性　状：エトポシドは、白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融　点：約260℃（分解）

22．包装

5mL［1バイアル］

5mL［10バイアル］

23．主要文献

1）涌井昭ほか：癌と化学療法 1986；13：319-329
2）木村禧代二ほか：癌と化学療法．1985；12：851-856
3）Ratain，M．J．et al．：Blood．1987；70：1412-1417
4）Pui，C．H．et al．：N．Engl．J．Med．1991；325：1682-1687
5）Pedersen-Bjergaard，J．et al．：Lancet．1991；338：359-363
6）Sugita，K．et al．：Am．J．Pediatr．Hematol．Oncol．1993；15：99-104
7）黒田浩明ほか：小児外科．1995；27：1246-1251
8）平林一美ほか：日小児血液会誌．1995；9：223
9）Pein，F．et al．：J．Clin．Oncol．1994；12：931-936
10）Czauderna，P．et al．：Eur．J．Pediatr．Surg．2000；10：300-303
11）横山晴子ほか：薬学雑誌．1998；118：581-588
12）幸保文治：医学と薬学．1998；40：857-868
13）Friedman，D．L．et al．：J．Clin．Oncol．2000；18：12-17

14) Katzenstein, H. M. et al.：J. Clin. Oncol. 2002；20：3438-3444
15) 木村禧代二ほか：癌と化学療法. 1985；12：2011-2017
16) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1985；12：2352-2357
17) 門政男ほか：癌と化学療法. 1986；13：116-121
18) 今野淳ほか：癌と化学療法. 1986；13：931-937
19) 木村禧代二ほか：癌と化学療法. 1986；13：496-501
20) 森山美昭ほか：臨床血液. 1985；26：1774-1784
21) 阿曾佳郎ほか：癌の臨床. 1985；31：944-952
22) 鈴木騏一ほか：癌と化学療法. 1986；13：2772-2779
23) 竹内正七ほか：日本癌治療学会誌. 1986；21：1266-1276
24) Izumi, Y. et al.：Acta Haematol. Jpn. 1985；48：1371-1380
25) Wozniak, A. J. et al.：Cancer Research. 1983；43：120-124
26) Krishan, A. et al.：J. Cell. Biology. 1975；66：521-530
27) Chen, G. L. et al.：J. Biol. Chem. 1984；259：13560-13566
28) 岡本一也ほか：癌と化学療法. 1985；12：2331-2337
29) 岡本一也ほか：薬理と臨床. 1995；5：2175-2185

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社　医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
TEL.0120-505-282

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

Ⓡ 登録商標

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠 2
1.8.1.1 効能又は効果 2
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠 2
1.8.1.3 効能・効果に関連する注意の設定理由 3
1.8.1.4 用法・用量 4
1.8.1.5 用法・用量の設定理由 5
1.8.1.6 用法及び用量に関連する注意の設定根拠 5
1.8.2 使用上の注意の設定の根拠 6
1.8.3 添付文書（案） 11

最新の添付文書を参照すること。

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能・効果，用法・用量の設定の根拠

1.8.1.1　効能又は効果

4. 効能又は効果
〈製剤共通〉
○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
○ 進展型小細胞肺癌
○ 切除不能な胞巣状軟部肉腫
○ 再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型
〈テセントリク点滴静注1200mg〉
○ 切除不能な肝細胞癌
〈テセントリク点滴静注840mg〉
○ PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2陰性の手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意
（省略）
〈再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型〉
5.11 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12 参照］

注）再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型（以下，ENKL）に関する変更箇所は下線にて示す。また，同日に申請された用法用量変更に関する変更箇所は波線にて示す。

1.8.1.2　効能・効果の設定根拠

本剤は2016年5月18日にプラチナ製剤既治療の進行尿路上皮癌に対して米国で最初に承認され，現在では本邦においても種々の効能・効果にて製造販売承認されている。

以下に示すように，本邦において実施された国内第 II 相臨床試験である NCCH1903/MK006 試験（ATTACK 試験）の結果が得られ，節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型（ENKL）患者に対して本剤の有用性が示されたことから「再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型」の効能・効果を追加するために承認事項一部変更承認申請を行う。

＜NCCH1903/MK006試験の試験概要＞

成人（18歳以上）及び小児（12歳以上18歳未満）の再発/治療抵抗性 ENKL 患者を対象として，本剤の有効性及び安全性を評価する第 II 相非盲検単群試験である。本剤の用法・用量は，3週間を1コースとし，成人（18歳以上）被験者には1200 mg，小児（12歳以上18歳未満）被験者には15 mg/kg（最大1200 mg），各コースの Day 1に静脈内投与した。被験者は以下基準のいずれかに該当するまで最大2年間本剤の投与を継続した。

- プロトコール治療無効と判断された場合（無効中止）
- 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合（毒性中止）
- 有害事象との関連が否定できない理由により，患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- 有害事象との関連が否定できる理由により，患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- プロトコール治療中の死亡
- 本試験自体が中止された場合

- その他，プロトコール違反が判明，登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した，社会的理由や安全管理上の問題によりプロトコール治療の継続が困難と判断された場合等

＜NCCH1903/MK006試験の結果概要＞

登録例のうち，治験薬が1回以上投与された患者から，患者選択基準（治験実施計画書4項参照）を満たさないことが事後的に確認された患者（本試験の対象集団の条件を明らかに満たさない不適格例），病理中央診断において ENKL 以外の組織型と診断された患者（病理中央診断不適格例）と画像中央判定（治験実施計画書11.3項参照）のベースライン判定により測定可能病変ありと判定されなかった患者（画像中央判定不適格例）を除外した集団を最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）とし，FAS における奏効割合（画像中央判定）を主要評価項目とした。

画像中央判定による最良総合効果は，13例中 CR が4例，PR が3例，SD が2例，PD が3例，NE が1例であった。画像中央判定により奏効と判定された被験者は13例中7例であり，Thall and Simon が提案したベイズ流デザイン（TS デザイン）に基づき治験薬が有効であると判断する必要奏効例数（3例）以上の奏効が得られた。画像中央判定による奏効割合は53.8%（95%信頼区間：25.1～80.8%）であった。

全登録例のうち，治験薬が1回以上投与された患者の集団を安全性の解析対象集団（Safety Analysis Set：SAS）とした。

安全性解析対象集団14例のうち，有害事象は14例（100.0%）に認められた。

発現割合が20%以上の有害事象は，発熱9例（64.3%），好中球数減少6例（42.9%），貧血，白血球数減少及び低アルブミン血症各5例（35.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加4例（28.6%），血小板数減少及び発疹各3例（21.4%）であった。Grade 3以上の有害事象は10例（71.4%）に発現した。2例以上に発現した Grade 3以上の有害事象は，白血球数減少4例（28.6%），貧血及び好中球数減少各3例（21.4%），発熱，免疫性肝炎，リンパ球数減少及び低カリウム血症各2例（14.3%）であった。Grade 4の有害事象は2例（14.3%）に発現した。その内訳は，好中球数減少，白血球数減少及び低ナトリウム血症各1例（7.1%）であった。

重篤な有害事象は4例（28.6%）に発現した。その内訳は，関節炎，皮膚感染，硝子体出血及び免疫性肝炎各1例（7.1%）であった。治験実施中の有害事象による死亡は認められなかった。

本試験で認められた有害事象は概ね管理可能であり，これまで本剤の使用経験で得られたデータと比較し，大きな差異はなく，新たな安全性シグナルは確認されていない。

以上，ATTACK 試験で得られた有効性及び安全性の結果から，再発/治療抵抗性 ENKL 患者に対して本剤の高い有効性及び忍容性が示されたことから，効能・効果に「再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型」を設定した。

1.8.1.3 効能・効果に関連する注意の設定理由

なお，本申請の審査過程において，再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型に係る効能又は効果に関連する注意の記載を以下の通り追記した。

〈再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型〉

5.11 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12 参照］

1.8.1.4　用法・用量

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は60分かけて点滴静注し、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

効能又は効果	用法及び用量
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔で点滴静注する。その後、単独投与する場合には、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔又は1回1680mg を4週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔又は1回1680mg を4週間間隔で点滴静注する。 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔又は1回1680mg を4週間間隔で点滴静注する。
PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔又は1回1680mg を4週間間隔で点滴静注する。投与期間は12カ月間までとする。
進展型小細胞肺癌	カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔又は1回1680mg を4週間間隔で点滴静注する。
切除不能な肝細胞癌	ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔で点滴静注する。
PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2陰性の手術不能又は再発乳癌	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回840mg を2週間間隔又は1回1680mg を4週間間隔で点滴静注する。
切除不能な胞巣状軟部肉腫	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔で点滴静注する。通常、2歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）（最大1200mg）を3週間間隔で点滴静注する。
再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔で点滴静注する。通常、12歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）（最大1200mg）を3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〉

（省略）

〈化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

（省略）

〈化学療法未治療の PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

（省略）

〈化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法、切除不能な胞巣状軟部肉腫、再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型〉

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

〈進展型小細胞肺癌〉

（省略）

注）ENKL に関する変更箇所は下線にて示す。また，同日に申請された用法用量変更に関する変更箇所は波線にて示す。

1.8.1.5 用法・用量の設定理由

12歳以上の小児のENKL患者を対象に15 mg/kg 3週間間隔投与法（Q3W）（最大1200 mg/body）又は1200 mg/body Q3W（18歳以上）の用法及び用量は妥当であると考えた。以下に詳細を示す。

ATTACK 試験では，3週間を1コースとし，成人（18歳以上）被験者には1200 mg，小児（12歳以上18歳未満）被験者には15 mg/kg（最大1200 mg），各コースの Day 1に静脈内投与した。

本設定において有効性が示されたことより，本剤の1200 mg/body Q3W と設定することが妥当であると判断した。また，1.8.1.2項に記載した通り，本剤の主な有害事象の種類，重症度，重篤度及び発現頻度は，使用経験から予測されるものであり，特異的な有害事象が発現する可能性は低いと考えられ，本剤1200 mg/body Q3W の設定は安全性も良好であると判断した。

成人集団での民族差は，テセントリク点滴静注1200 mg 初回申請資料（CTD 2.7.2.3.8章「民族差の検討」）に記載の通り，popPK の解析結果及びトラフ濃度推移から薬物動態に民族差がないことが確認されており，その後の適応追加時においても民族差は認められていない。また，本剤は ICH E5（補遺 D）に基づく評価においても民族的要因による影響を受けづらい薬物であると考えられる。

ENKL 小児集団での薬物動態データは得られていないものの，2024年3月14日に実施した胞巣状軟部肉腫に対する製造販売承認事項一部変更申請資料（CTD 2.7.2.3.2章「母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態（popPK）モデルを用いた曝露量のシミュレーション結果」）に記載の通り，小児を含む固形がん患者を対象として実施した臨床試験（GO29664試験）のデータを用いて構築した popPK モデルのシミュレーション結果から，本剤の薬物動態パラメータ及び薬物動態に影響を与える因子は，小児及び若年成人と成人で類似することが確認された。また，本剤の曝露量［Area Under the Curve（AUC），maximum drug concentration（C_{max}）及び minimum drug concentration （C_{min}）］は，15 mg/kg 又は1200 mg/body の Q3W 投与時，12歳以上18歳未満の年齢集団と18歳以上の若年成人及び成人で大きな差異は認められず，成人の薬物動態から小児の薬物動態の外挿による予測は可能であると考えられた。

また，GO29664試験の安全性解析対象集団87例において，有害事象は85例（97.7%）に認められた。発現割合が20%以上の事象は，発熱36例（41.4%），疲労31例（35.6%），便秘29例（33.3%），貧血25例（28.7%），咳嗽22例（25.3%），嘔吐21例（24.1%），下痢19例（21.8%），食欲減退及び頭痛各18例（20.7%）であった。GO29664試験で認められた有害事象の内，多くは休薬や適切な治療によって管理可能であった。本剤の作用機序を考慮し，本剤の注目すべき有害事象を検討した。注目すべき有害事象の発現割合は，本剤の安全性プロファイルから予測可能な範囲であり，多くは軽度で休薬や適切な治療によって管理可能であった。また，CTD 表2.5.5.1.2-1「安全性の概要（GO29664試験）」及び CTD 2.5.5.3.2章より，12歳以上18歳未満の年齢集団と18歳以上の年齢集団で安全性について大きな差異は認められなかった。

以上のことから，非日本人の薬物動態から日本人の薬物動態の外挿及び，成人の薬物動態から小児の薬物動態の外挿による予測は可能であり，日本人 ENKL 患者に対する用法及び用量は，ATTACK 試験で設定された用法及び用量である15 mg/kg Q3W（12歳以上18歳未満，最大1200 mg/body）又は1200 mg/body Q3W（18歳以上）が適切であると考えた。

1.8.1.6 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

現時点では再発又は難治性の ENKL に対し，他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関する有効性及び安全性は確立されていないことから，併用療法に関する注意が必要と考え，7項の併用療法に関する注意に「再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型」を追加した。

1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2、9.1.2、11.1.1参照］	変更なし
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	変更なし
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も患者の状態を十分に観察すること。 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、9.1.2、11.1.1参照］ 8.3 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.2参照］ 8.4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。［11.1.5参照］ 8.5 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）等を行うこと。また、必要に応じて、画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.6-11.1.8参照］ 8.6 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。［11.1.11参照］ 8.7 腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.13参照］ 8.8 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.14参照］ 8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.15参照］ 〈化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、投与中は定期的に血液検査を行う等、患者	変更なし

の状態を十分に観察すること。[11.1.18参照]	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。 9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2 、8.2、11.1.1参照] 9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5カ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。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。[9.4参照] 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒト IgG はヒト乳汁中に排出されることが知られている。 9.7 小児等 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法、進展型小細胞肺癌、切除不能な肝細胞癌、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〉 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 〈切除不能な胞巣状軟部肉腫〉 9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照] 〈再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型〉 9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。ATTACK 試験は12歳以上を対象として実施されたが、18歳未満の患者は組み入れられなかった。[16.6.1、17.1.12参照] 9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。	12歳未満における再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型患者集団での本剤の臨床試験は実施されていないため追記した。 また，ATTACK 試験は12歳以上を対象として実施されたが，18歳未満の患者は組み入れられなかったため追記した。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患（2.9%） [1.2 、8.2 、9.1.2参照] 11.1.2 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 AST 増加（6.0%）、ALT 増加（6.0%）、Al-P 増加（2.0%）、γ-GTP 増加（0.8%）、ビリルビン増加（1.4%）等を伴う肝機能障害、肝炎（0.8%）、硬化性胆管炎（頻度不明）があらわれることがある。[8.3参照] 11.1.3 大腸炎（1.1%）、重度の下痢（1.3%） 持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 11.1.4 膵炎（0.1%）	ATTACK 試験（2023年3月31日カットオフデータ）に基づき変更した。 また，注釈の該当箇所を認識しやすいように記載位置を変更した。

11.1.5 1型糖尿病（0.1%） 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）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、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。［8.4参照］ 11.1.6 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（8.0%）、甲状腺機能亢進症（3.5%）、甲状腺炎（0.6%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.5参照］ 11.1.7 副腎機能障害 副腎機能不全（0.5%）、急性副腎皮質機能不全（0.1%未満）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.5参照］ 11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎（0.2%）、下垂体機能低下症（0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.5参照］ 11.1.9 脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.1%）、脊髄炎（頻度不明） 11.1.10 神経障害 末梢性ニューロパチー（3.2%）、多発ニューロパチー（0.3%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害があらわれることがある。 11.1.11 重症筋無力症（頻度不明） 重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。［8.6参照］ 11.1.12 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。 11.1.13 腎機能障害 急性腎障害（0.4%）、腎不全（0.4%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）、腎炎（0.2%）等の腎機能障害があらわれることがある。［8.7参照］ 11.1.14 筋炎（0.2%）、横紋筋融解症（0.1%） ［8.8参照］ 11.1.15 心筋炎（0.1%） ［8.9参照］ 11.1.16 血球貪食症候群（0.1%未満） 11.1.17 免疫性血小板減少症（頻度不明） 11.1.18 Infusion reaction（2.5%） アナフィラキシーを含む Infusion reaction があらわれることがある。重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 11.1.19 発熱性好中球減少症（2.8%注）） 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症があらわれることがある。［8.10参照］ 注）発現頻度は、IMpower150試験から集計した。	

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚、不眠症	意識レベルの低下、回転性めまい、感覚鈍麻、失神	顔面不全麻痺
眼			結膜炎、霧視、眼乾燥、流涙増加	
消化器	下痢（11.1%）、悪心（10.3%）、食欲減退、便秘	嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	腹部膨満、嚥下障害、消化不良、リパーゼ増加、アミラーゼ増加	
循環器		高血圧	低血圧、頻脈、ほてり、潮紅	
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、気道感染、肺炎、鼻出血	発声障害、鼻炎、口腔咽頭痛、胸水、しゃっくり、喀血、低酸素症、鼻閉	
皮膚	発疹、そう痒症	脱毛症、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎	蕁麻疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、乾癬、紅斑性皮疹、寝汗	
筋骨格系	関節痛	筋肉痛、筋骨格痛	筋力低下、筋痙縮、関節炎、血中CK増加	
泌尿器		高クレアチニン血症、蛋白尿	尿路感染	
血液	貧血、血小板減少、好中球減少	白血球減少、リンパ球減少		
代謝		低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、高血糖、低アルブミン血症、脱水	血中甲状腺刺激ホルモン減少、高カリウム血症、低リン血症、低カルシウム血症	

ATTACK 試験（2023年3月31日カットオフデータ）に基づき変更した。

その他	疲労（14.7%）、無力症、発熱	浮腫、体重減少、倦怠感、悪寒、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	腫脹、胸痛、過敏症、血中乳酸脱水素酵素増加、疼痛		

適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。 14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。 14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 14.1.4 投与時には本剤を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加し、最終濃度を3.2～16.8mg/mL とした上で点滴静注する。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 0.2又は0.22μm のインラインフィルターを使用すること。 14.2.2 他剤との混注をしないこと。	14.1.4項の日局生理食塩液に添加後の最終濃度を変更した。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。 15.2 非臨床試験に基づく情報 カニクイザルに本剤50mg/kg を週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。	変更なし

（下線部：再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型に関する変更箇所，
波線部：用法用量変更に関する変更箇所）

Confidential - 秘

20XX 年 X 月改訂（第 XX 版、効能変更、用法及び用量変更）
2025 年 3 月改訂（第 9 版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：36 箇月

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

テセントリク®点滴静注 840mg
テセントリク®点滴静注 1200mg

TECENTRIQ® for Intravenous Infusion

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

注 1）PD-L1：Programmed Death-Ligand 1
注 2）注意―医師等の処方箋により使用すること

最適使用推進ガイドライン対象品目

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	テセントリク点滴静注 840mg	テセントリク点滴静注 1200mg
有効成分	1 バイアル（14.0mL）中 アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注) 840mg	1 バイアル（20.0mL）中 アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注) 1200mg
添加剤	1 バイアル（14.0mL）中 L-ヒスチジン 43.4mg 氷酢酸 11.5mg 精製白糖 575.1mg ポリソルベート 20 5.6mg	1 バイアル（20.0mL）中 L-ヒスチジン 62.0mg 氷酢酸 16.5mg 精製白糖 821.6mg ポリソルベート 20 8.0mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

〈製剤共通〉
○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
○ 進展型小細胞肺癌
○ 切除不能な胞巣状軟部肉腫
○ 再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型
〈テセントリク点滴静注 1200mg〉
○ 切除不能な肝細胞癌
〈テセントリク点滴静注 840mg〉
○ PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.1 化学療法未治療の PD-L1 陰性の扁平上皮癌患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して本剤を単独で投与する場合には、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現率について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
［17.1.2 参照］

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1-17.1.5 参照］

〈PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

5.4 腫瘍細胞における PD-L1 発現率について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
［17.1.6 参照］

5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、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。また、本剤の延命効果は、PD-L1 発現率（TC）により異なる傾向が示唆されていることから、本剤の有効性及

Confidential - 秘

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 参照]

〈進展型小細胞肺癌〉

5.6 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7 参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.7 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.8 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.8 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〉

5.9 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.10 PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の占める割合について、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

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

〈再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型〉

5.11 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12 参照]

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

効能又は効果	用法及び用量
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 3 週間間隔で点滴静注する。その後、単独投与する場合には、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
	化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680mg を 4 週間間隔で点滴静注する。投与期間は 12 カ月間までとする。
進展型小細胞肺癌	カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
切除不能な肝細胞癌	ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 3 週間間隔で点滴静注する。
PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 840mg を 2 週間間隔又は 1 回 1680mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
切除不能な胞巣状軟部肉腫	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 3 週間間隔で点滴静注する。通常、2 歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15mg/kg（体重）（最大 1200mg）を 3 週間間隔で点滴静注する。
再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 3 週間間隔で点滴静注する。通常、12 歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15mg/kg（体重）（最大 1200mg）を 3 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 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患等の呼吸器障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3 以上又は再発性の場合	本剤を中止する。
肝機能障害（切除不能な肝細胞癌を除く）	Grade 2（AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超かつ 3 倍以下の増加）が 5 日を超えて継続する場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3 以上（AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍	本剤を中止する。

Confidential - 秘

副作用	程度	処置
	超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加）の場合	
肝機能障害（切除不能な肝細胞癌の場合）	・ ベースラインの AST 又は ALT が基準値内の患者では、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合 ・ ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1 倍超かつ 3 倍以下の患者では、AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合 ・ ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下の患者では、AST 又は ALT が基準値上限の 8 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4 の場合	本剤を中止する。
膵炎	・ アミラーゼ又はリパーゼが基準値上限の 2 倍超に増加した場合 ・ Grade 2 又は 3 の膵炎	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4 又は再発性の膵炎	本剤を中止する。
内分泌障害	空腹時血糖値が 250mg/dL 超	血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。
	・ 症候性の甲状腺機能低下症 ・ 症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値 0.1mU/L 未満の無症候性の甲状腺機能亢進症	左記の状態が回復するまで、本剤を休薬する。
	Grade 2 以上の副腎機能不全	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。

副作用	程度	処置
	・ Grade 2 又は 3 の下垂体炎 ・ Grade 2 又は 3 の下垂体機能低下症	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	・ Grade 4 又は再発性の下垂体炎 ・ Grade 4 又は再発性の下垂体機能低下症	本剤を中止する。
脳炎、髄膜炎	全 Grade	本剤を中止する。
神経障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
	全 Grade のギラン・バレー症候群	本剤を中止する。
重症筋無力症	全 Grade	本剤を中止する。
皮膚障害	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4 の場合	本剤を中止する。
腎炎	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 1.5 倍超かつ 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。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 3 倍超に増加した場合	本剤を中止する。
筋炎	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3 の再発又は Grade 4 の場合	本剤を中止する。
心筋炎	Grade 2 以上の場合	本剤を中止する。
血球貪食症候群	全 Grade	本剤を中止する。
眼障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。

Confidential - 秘

Confidential - 秘

副作用	程度	処置
Infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を 50%に減速する。なお、軽快した後 30 分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。
	Grade 2 の場合	投与を中断し、軽快後に投与速度を 50%に減速し再開する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を直ちに中止する。

Grade は NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 に準じる。

〈化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.3-17.1.5 参照]

〈化学療法未治療の PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.3 扁平上皮癌の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法、切除不能な胞巣状軟部肉腫、再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型〉

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

〈進展型小細胞肺癌〉

7.5 カルボプラチン及びエトポシドとの併用に際しては「17. 臨床成績」の項の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。[17.1.7 参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]

8.4 1 型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.5 参照]

8.5 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）等を行うこと。また、必要に応じて、画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.6-11.1.8 参照]

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

8.7 腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.13 参照]

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

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

〈化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、投与中は定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.19 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]

9.4 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 カ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。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒト IgG はヒト乳汁中に排出されることが知られている。

9.7 小児等

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法、進展型小細胞肺癌、切除不能な肝細胞癌、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〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈切除不能な胞巣状軟部肉腫〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1 参照]

〈再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型〉

Confidential - 秘

Confidential - 秘

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。ATTACK試験は12歳以上を対象として実施されたが、18歳未満の患者は組み入れられなかった。[16.6.1、17.1.12 参照]

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（2.9%）

[1.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.2 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

AST増加（6.0%）、ALT増加（6.0%）、Al-P増加（2.0%）、γ-GTP増加（0.8%）、ビリルビン増加（1.4%）等を伴う肝機能障害、肝炎（0.8%）、硬化性胆管炎（頻度不明）があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.3 大腸炎（1.1%）、**重度の下痢**（1.3%）

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

11.1.4 膵炎（0.1%）

11.1.5 1型糖尿病（0.1%）

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）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、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.6 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（8.0%）、甲状腺機能亢進症（3.5%）、甲状腺炎（0.6%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.7 副腎機能障害

副腎機能不全（0.5%）、急性副腎皮質機能不全（0.1%未満）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.8 下垂体機能障害

下垂体炎（0.2%）、下垂体機能低下症（0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.9 脳炎（0.1%）、**髄膜炎**（0.1%）、**脊髄炎**（頻度不明）

11.1.10 神経障害

末梢性ニューロパチー（3.2%）、多発ニューロパチー（0.3%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.11 重症筋無力症（頻度不明）

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.6 参照]

11.1.12 重度の皮膚障害

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

11.1.13 腎機能障害

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

11.1.14 筋炎（0.2%）、**横紋筋融解症**（0.1%）

[8.8 参照]

11.1.15 心筋炎（0.1%）

[8.9 参照]

11.1.16 血球貪食症候群（0.1%未満）

11.1.17 免疫性血小板減少症（頻度不明）

11.1.18 Infusion reaction（2.5%）

アナフィラキシーを含むInfusion reactionがあらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.1.19 発熱性好中球減少症（2.8%[注)]）

本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症があらわれることがある。[8.10 参照]

注）発現頻度は、IMpower150試験から集計した。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚、不眠症	意識レベルの低下、回転性めまい、感覚鈍麻、失神	顔面不全麻痺
眼			結膜炎、霧視、眼乾燥、流涙増加	
消化器	下痢（11.1%）、悪心（10.3%）、食欲減退、便秘	嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	腹部膨満、嚥下障害、消化不良、リパーゼ増加、アミラーゼ増加	
循環器		高血圧	低血圧、頻脈、ほてり、潮紅	
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、気道感染、肺炎、鼻出血	発声障害、鼻炎、口腔咽頭痛、胸水、しゃっくり、喀血、低酸素症、鼻閉	
皮膚	発疹、そう痒症	脱毛症、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎	蕁麻疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、乾癬、紅斑性皮疹、寝汗	
筋骨格系	関節痛	筋肉痛、筋骨格痛	筋力低下、筋痙縮、関節炎、血中CK増加	
泌尿器		高クレアチニン血症、蛋白尿	尿路感染	
血液	貧血、血小板減少、好中球減少	白血球減少、リンパ球減少		
代謝		低マグネシウム血症、低ナ	血中甲状腺刺激ホルモン減	

Confidential - 秘

Confidential - 秘

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
		トリウム血症、低カリウム血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、高血糖、低アルブミン血症、脱水	少、高カリウム血症、低リン血症、低カルシウム血症	
その他	疲労（14.7%）、無力症、発熱	浮腫、体重減少、倦怠感、悪寒、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	腫脹、胸痛、過敏症、血中乳酸脱水素酵素増加、疼痛	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。

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

14.1.4 投与時には本剤を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加し、最終濃度を3.2～16.8mg/mLとした上で点滴静注する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2又は0.22μmのインラインフィルターを使用すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

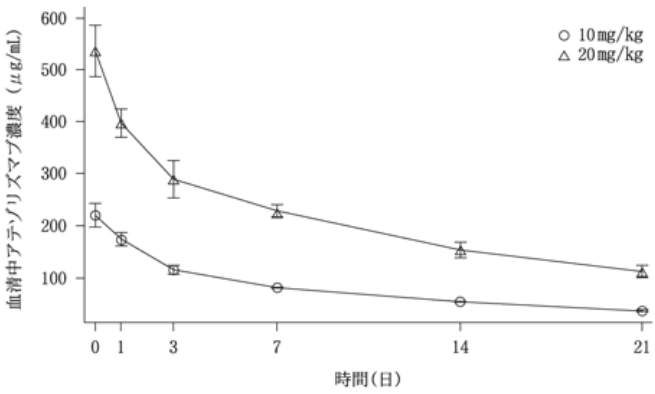
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

注1）承認された用法及び用量：1200mg若しくは15mg/kgを3週間間隔、840mgを2週間間隔又は1680mgを4週間間隔で60分かけて点滴静注

単回投与時の血清中濃度推移（各用量N=3、平均値±標準偏差）



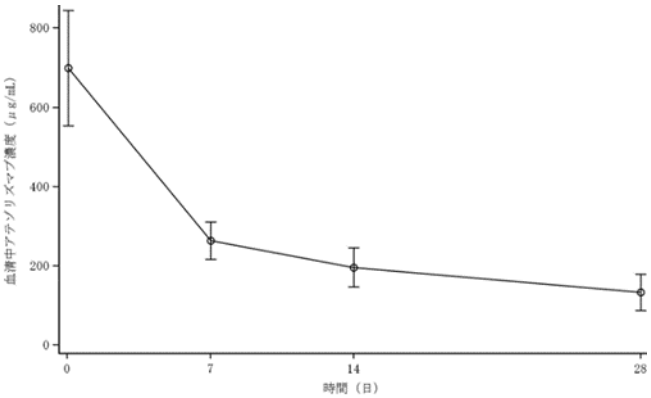
単回投与時の薬物動態パラメータ（各用量N=3、平均値±標準偏差）

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

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

(2) 日本人の進行固形癌患者21例に本剤1680mgを60分（±15分）間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった[2)]。

単回投与時の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）



単回投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差(例数)）

投与量 (mg/body)	C_{max}* (μg/mL)	AUC_{last} (μg・day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
1680	699±146 (N=21)	7180±1340 (N=18)	24.4±11.5 (N=18)

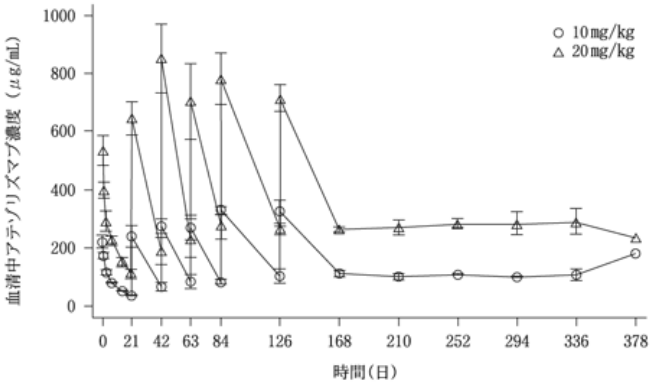
*Cmax：初回投与時（Cycle 1 Day 1）の投与後30分の採血

16.1.2 反復投与

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

反復投与時の血清中濃度推移（各用量N=1～3、平均値±標準偏差）

Confidential - 秘



(2) 非小細胞肺癌患者 613 例（日本人患者 56 例）を対象に本剤 1200mg を 3 週間間隔で 60 分（±15 分、初回投与における忍容性が確認された場合、2 回目以降 30 分（±10 分）に短縮可能）間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。（1 サイクル：21 日）[3)]

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

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

(3) 乳癌患者 451 例（日本人患者 34 例）を対象に本剤 840mg を 2 週間間隔で 60 分（±15 分、初回投与における忍容性が確認された場合、2 回目以降 30 分（±10 分）に短縮可能）間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。（1 サイクル：28 日）[4)]

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

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

(4) 日本人の進行固形癌患者 21 例に本剤 1680mg を 4 週間間隔で 60 分（±15 分、初回投与における忍容性が確認された場合、2 回目以降 30 分（±10 分）に短縮可能）間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下の通りであった。（1 サイクル：28 日）[2)]

反復投与時の血清中アテゾリズマブ濃度（平均値±標準偏差（例数））

サイクル	採血時点	血清中濃度（μg/mL）
Cycle1 Day1	投与 30 分後	699±146 (N=21)
Cycle2 Day1	投与前	133±46.0 (N=19)
Cycle4 Day1	投与前	252±68.7 (N=5)
Cycle7 Day1	投与前	300* (N=1)
Cycle7 Day1	投与 30 分後	1120* (N=1)

*個別値

16.1.3 母集団薬物動態解析

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法、進展型小細胞肺癌、及び 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〉

母集団薬物動態解析において、国際共同第Ⅲ相試験 6 試験の各試験（OAK 試験、IMpower132 試験、IMpower110 試験、IMpower010 試験、IMpower133 試験、及び IMpassion130 試験）に組み入れられた全体集団及び日本人集団の患者背景の分布に基づき、1000 例の仮想患者集団をそれぞれ生成し、当該仮想患者集団に本剤 840mg を 2 週間間隔投与、1200mg を 3 週間間隔投与、1680mg を 4 週間間隔投与した時のサイクル 1 及び定常状態におけるアテゾリズマブの曝露量を推定した結果（OAK 試験、IMpower133 試験、IMpassion130 試験）は、以下のとおりであった。なお、IMpower132 試験、IMpower110 試験及び IMpower010 試験におけるアテゾリズマブの曝露量の推定結果については、OAK 試験におけるアテゾリズマブの曝露量の推定結果と同様であった[5)]。

OAK 試験（非小細胞肺癌）におけるアテゾリズマブの曝露量（推定値）

用法・用量	集団	C_{max}（μg/mL）		C_{trough}（μg/mL）	
		Cycle1	定常状態	Cycle1	定常状態
1200mg 3 週間間隔	全体	392 [271, 577]	574 [380, 889]	77.6 [42.3, 128]	165 [60.9, 389]
	日本人	432 [296, 629]	665 [435, 1020]	92.9 [57.7, 146]	216 [87.6, 476]
1680mg 4 週間間隔	全体	545 [381, 798]	719 [501, 1100]	82.9 [41.8, 151]	151 [54.8, 402]
	日本人	600 [416, 865]	826 [576, 1250]	102 [55.9, 175]	202 [77.4, 481]

幾何平均値［5%点，95%点］

IMpower133 試験（小細胞肺癌）におけるアテゾリズマブの曝露量（推定値）

用法・用量	集団	C_{max}（μg/mL）		C_{trough}（μg/mL）	
		Cycle1	定常状態	Cycle1	定常状態
1200mg 3 週間間隔	全体	403 [308, 551]	587 [414, 881]	82.1 [51.0, 132]	176 [86.5, 353]
	日本人	446 [366, 564]	682 [513, 934]	94.4 [64.2, 140]	228 [124, 410]
1680mg 4 週間間隔	全体	563 [434, 762]	735 [530, 1080]	88.3 [51.6, 149]	162 [75.6, 353]
	日本人	624 [511, 780]	849 [653, 1130]	105 [68.2, 160]	215 [112, 399]

幾何平均値［5%点，95%点］

IMpassion130 試験（乳癌）におけるアテゾリズマブの曝露量（推定値）

用法・用量	集団	C_{max}（μg/mL）	C_{trough}（μg/mL）

Confidential - 秘

		Cycle1	定常状態	Cycle1	定常状態
840mg 2 週間間隔	全体	325 [229, 465]	599 [388, 928]	86.5 [59.4, 127]	263 [132, 503]
	日本人	370 [264, 520]	682 [447, 1040]	93.8 [63.7, 136]	299 [156, 548]
1680mg 4 週間間隔	全体	653 [465, 915]	880 [603, 1300]	112 [67.3, 178]	206 [88.3, 432]
	日本人	742 [536, 1030]	1010 [704, 1470]	124 [78.8, 190]	239 [108, 487]

幾何平均値［5%点，95%点］

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児等

小児を含む進行悪性腫瘍患者を対象に、本剤 15mg/kg（最大 1200mg）を 3 週間間隔で 60 分（±15 分、初回投与における忍容性が確認された場合、2 回目以降 30 分（±10 分）に短縮可能）間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった（外国人データ）。（1 サイクル：21 日）[6]［9.7 参照］

反復投与時の血清中アテゾリズマブ濃度（幾何平均値（幾何変動係数%）（例数））

サイクル	採血時点	血清中濃度（μg/mL）	
		2 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満
Cycle1 Day1	投与 30 分後	312（28.7）(N=26)	337（26.8）(N=34)
Cycle2 Day1	投与前	59.3（31.4）(N=25)	56.5（50.4）(N=32)
Cycle3 Day1	投与前	58.9（234.4）(N=13)	85.0（47.4）(N=19)
Cycle4 Day1	投与前	99.2（36.4）(N=11)	113（41.1）(N=16)
Cycle4 Day1	投与 30 分後	382（16.4）(N=11)	373（78.9）(N=16)
Cycle8 Day1	投与前	166（19.8）(N=4)	145（21.9）(N=4)

16.8 その他

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法、進展型小細胞肺癌、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〉

本剤の安全性に対する曝露-反応解析の結果、本剤の曝露量（C_{max}及びC_{trough}）と安全性との間に明確な関連は認められなかったことから、本剤 840mg を 2 週間間隔投与、1200mg を 3 週間間隔投与、1680mg を 4 週間間隔投与した際の安全性に明確な差異はないと予測された[7]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK 試験）

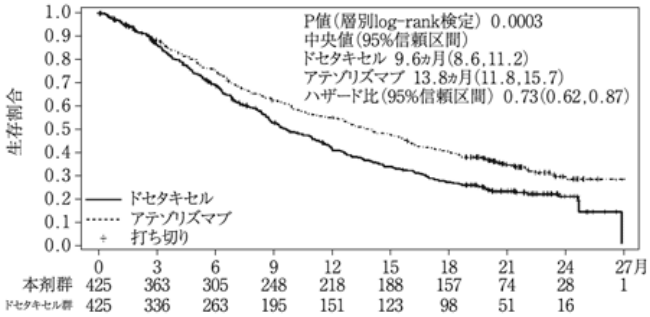
プラチナ製剤を含む化学療法歴[注1)]のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1225 例（本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例）を対象に、本剤とドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。

本剤 1200mg 又はドセタキセル 75mg/m^2 を 3 週間間隔で点滴静注した。最初にランダム化された 850 例（日本人 64 例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.73［0.62, 0.87］、P=0.0003［層別 log-rank 検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で 13.8［11.8, 15.7］カ月、ドセタキセル群で 9.6［8.6, 11.2］カ月であった[8]。

本剤が投与された 609 例（日本人 56 例を含む）において 390 例（64.0%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、疲労 87 例（14.3%）、悪心 53 例（8.7%）、食欲減退 52 例（8.5%）、無力症 51 例（8.4%）、発熱 49 例（8.0%）、下痢 47 例（7.7%）、発疹 42 例（6.9%）、そう痒症 38 例（6.2%）等であった[9]。

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

OAK 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（全患者集団）



17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower110 試験）

化学療法歴のない[注2)]、PD-L1 陽性（腫瘍細胞又は腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現率が 1%以上）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 572 例（日本人 51 例を含む）を対象に、本剤 1200 mg（本剤群）の有効性及び安全性を、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及びペメトレキセド又はゲムシタビンの併用投与（化学療法群）と比較する第Ⅲ相試験を実施した。中間解析の結果、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者を除く 554 例の ITT-WT 集団のうち TC3/IC3-WT[注3)] 集団 205 例（日本人 24 例を含む）において、本剤群（107 例）で化学療法群（98 例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.595［0.398, 0.890］、P = 0.0106［層別 log-rank 検定］、有意水準両側 0.0413）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で 20.2［16.5, 推定不能］カ月、化学療法群で 13.1［7.4, 16.5］カ月であった[10]。

本剤が投与された 286 例（日本人 28 例を含む）において 173 例（60.5%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、疲労 22 例（7.7%）、無力症 21 例（7.3%）、悪心 20 例（7.0%）、食欲減退 20 例（7.0%）、甲状腺機能低下症 19 例（6.6%）、発疹 19 例（6.6%）、ALT 増加 18 例（6.3%）、下痢 17 例（5.9%）等であった[11]。

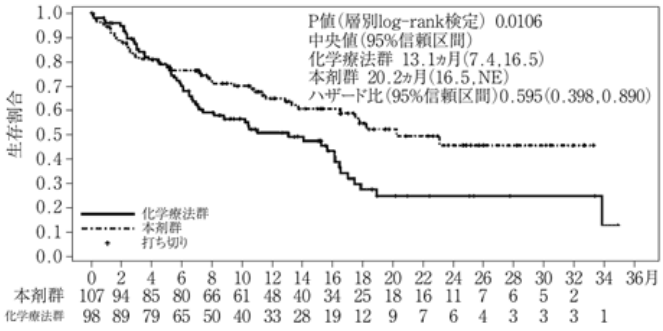
注 2）*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

Confidential - 秘

Confidential - 秘

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

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



17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower150 試験）

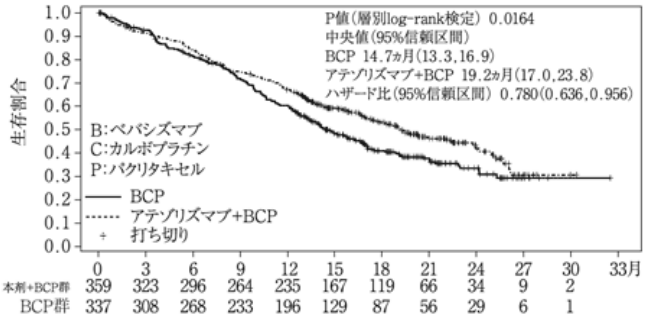
化学療法歴のない[注 4)]、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1202 例（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 1200mg と他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル［A 群、402 例］、又はカルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［B 群、400 例］）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［C 群、400 例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注 5)]。2018 年 1 月 22 日の中間解析の結果、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者を除く 1045 例（日本人 67 例を含む）の ITT-WT 集団において、本剤併用群（B 群 359 例）で対照群（C 群 337 例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.780［0.636, 0.956］、P=0.0164［層別 log-rank 検定］、有意水準両側 0.0184）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群 B 群で 19.2［17.0, 23.8］カ月、対照群 C 群で 14.7［13.3, 16.9］カ月であった。なお、本剤併用群（A 群 349 例）は対照群 C 群と比較して全生存期間において有意な延長は認められなかった[12)]。また、日本人患者における ITT-WT 集団の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群（B 群 32 例）で 19.8［14.1, 24.2］カ月、対照群（C 群 14 例）で推定不能［13.2, 推定不能］であった（ハザード比［95%信頼区間］：1.311［0.498, 3.446］）[13)]。

本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え））が投与された B 群 393 例（日本人 36 例を含む）において 370 例（94.1%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症 185 例（47.1%）、悪心 135 例（34.4%）、疲労 104 例（26.5%）、貧血 97 例（24.7%）、食欲減退 89 例（22.6%）、末梢性ニューロパチー88 例（22.4%）、下痢 84 例（21.4%）等であった。また、B 群の日本人 36 例において 7 例（19.4%）に発熱性好中球減少症が認められた[13)]。

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

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

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



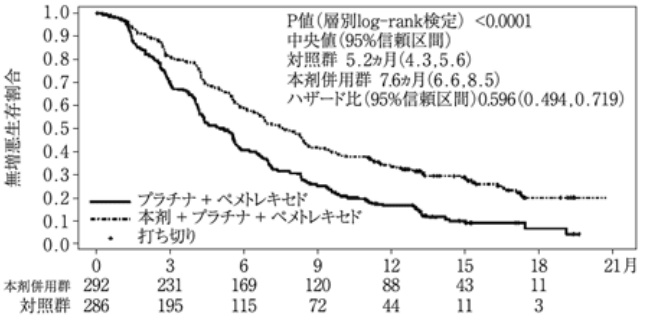
17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower132 試験）

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

本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン＋ペメトレキセド）が投与された 291 例（日本人 48 例を含む）において 267 例（91.8%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血 113 例（38.8%）、悪心 96 例（33.0%）、無力症 59 例（20.3%）等であった[14)]。

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

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



17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（IMpower130 試験）

化学療法歴のない[注 7)]、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 724 例を対象に、本剤 1200mg と他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下、nab-パクリタキセル）［本剤併用群 484 例］）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋nab-パクリタキセル［対照群 240 例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注 8)]。中間解析の結果、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝

Confidential - 秘

Confidential - 秘

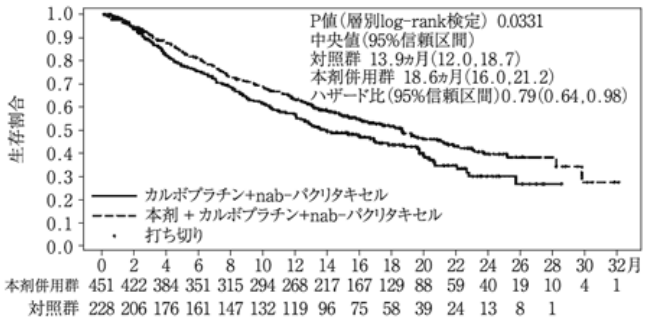
子陽性の患者を除く 679 例の ITT-WT 集団において、本剤併用群（451 例）で対照群（228 例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.791［0.637，0.982］、P=0.0331［層別 log-rank 検定］、有意水準両側 0.0425）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で 18.6［16.0，21.2］カ月、対照群で 13.9［12.0，18.7］カ月であった[15]。

本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋nab-パクリタキセル）が投与された 473 例において 455 例（96.2%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血 248 例（52.4%）、好中球減少症 218 例（46.1%）、悪心 207 例（43.8%）、疲労 185 例（39.1%）、下痢 150 例（31.7%）、脱毛症 145 例（30.7%）、血小板減少症 127 例（26.8%）、食欲減退 107 例（22.6%）、血小板数減少 105 例（22.2%）、嘔吐 99 例（20.9%）等であった[16]。

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

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

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



〈PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower010 試験）

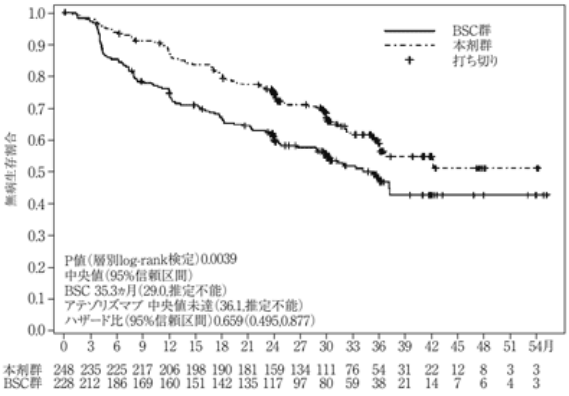
プラチナ製剤を含む術後補助療法後の術後病理病期 IB（腫瘍径≥4cm）～ⅢA（UICC/AJCC 病期分類第 7 版）の非小細胞肺癌患者 1005 例（日本人 117 例を含む）を対象に、本剤 1200mg の有効性及び安全性を支持療法（BSC）[注9)]と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注10)]。中間解析の結果、PD-L1 陽性（腫瘍細胞における PD-L1 発現率（TC）が 1%以上）のⅡ又はⅢA 期集団において、本剤群（248 例）で BSC 群（228 例）と比較して主要評価項目である無病生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.659［0.495，0.877］、P=0.0039［層別 log-rank 検定］、有意水準両側 0.0370）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で中央値未達［36.1，推定不能］、BSC 群で 35.3［29.0，推定不能］カ月であった[17]。

本剤が投与された 495 例（日本人 56 例を含む）において 335 例（67.7%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、甲状腺機能低下症 53 例（10.7%）、そう痒症 43 例（8.7%）、発疹 40 例（8.1%）、AST 増加 37 例（7.5%）、ALT 増加 36 例（7.3%）、甲状腺機能亢進症 29 例（5.9%）、発熱 27 例（5.5%）、関節痛 26 例（5.3%）等であった[18]。

注 9）プラチナ製剤を含む術後補助療法後に治験薬の投与はされず、観察のみ行った。

注 10）本剤 1200mg を 3 週間間隔で最大 16 回投与した。

IMpower010 試験の無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 陽性（TC≧1%）のⅡ又はⅢA 期集団）



なお、副次的又は探索的解析の PD-L1 発現状況別の無病生存期間及び全生存期間の結果は以下のとおりであった[18]。

IMpower010 試験の PD-L1 発現状況別の無病生存期間*1（Ⅱ又はⅢA 期集団）

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値［95%CI］（月）	ハザード比［95%CI］
1≦TC＜50%	本剤 BSC	133 114	32.8［29.4，NE］ 31.4［24.0，NE］	0.868*2［0.600，1.256］
TC≧50%	本剤 BSC	115 114	NE［42.3，NE］ 35.7［29.7，NE］	0.432*2［0.272，0.684］

＊1：中間解析時のデータ：2021 年 1 月 21 日カットオフ
＊2：非層別 Cox 比例ハザードモデル
CI：信頼区間、NE：未達又は推定不能

IMpower010 試験の PD-L1 発現状況別の全生存期間*1（Ⅱ又はⅢA 期集団）

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値［95%CI］（月）	ハザード比［95%CI］
TC≧1%	本剤 BSC	248 228	NE［NE，NE］ NE［NE，NE］	0.772*2［0.509，1.170］
1≦TC＜50%	本剤 BSC	133 114	NE［NE，NE］ NE［NE，NE］	1.218*3［0.705，2.104］
TC≧50%	本剤 BSC	115 114	NE［NE，NE］ NE［NE，NE］	0.366*3［0.181，0.742］

＊1：中間解析時のデータ：2021 年 1 月 21 日カットオフ
＊2：層別 Cox 比例ハザードモデル
＊3：非層別 Cox 比例ハザードモデル
CI：信頼区間、NE：未達又は推定不能

〈進展型小細胞肺癌〉

Confidential - 秘

Confidential - 秘

17.1.7 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験（IMpower133 試験）

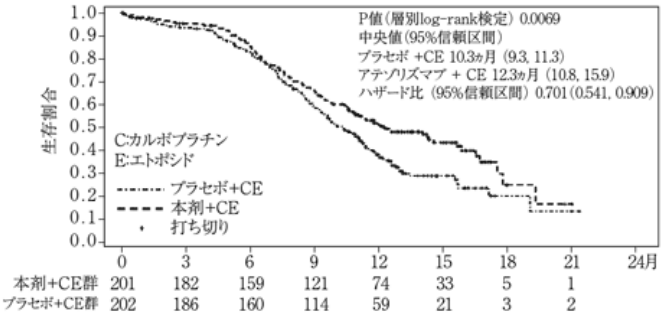
化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者[注11] 403 例（日本人 42 例を含む）を対象に、本剤 1200mg とカルボプラチン＋エトポシドの併用療法（本剤群、201 例）の 3 週間間隔投与の有効性及び安全性をプラセボとカルボプラチン＋エトポシドの併用療法（プラセボ群、202 例）と比較する第Ⅰ/Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注12]。中間解析の結果、全患者集団において、本剤群でプラセボ群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.701［0.541，0.909］、P=0.0069［層別 log-rank 検定］、有意水準両側 0.0193）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で 12.3［10.8，15.9］カ月、プラセボ群で 10.3［9.3，11.3］カ月であった[19]。

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

注 11）進展型の基準は Veterans Administration Lung Study Group（VALG）staging system for SCLC に基づいて判断された。また、限局型小細胞肺癌に対する根治的化学放射線療法（CRT）を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又は CRT から 6 カ月以上経過した後に進展型小細胞肺癌と診断された患者も組み入れられた。

注 12）本剤 1200mg（又はプラセボ）及びカルボプラチン AUC5 を各サイクルの 1 日目に、エトポシド 100mg/m^2 を各サイクルの 1、2、3 日目に 3 週間間隔で 4 サイクル投与後、本剤 1200mg（又はプラセボ）を 3 週間間隔で投与した。

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



〈切除不能な肝細胞癌〉

17.1.8 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMbrave150 試験）

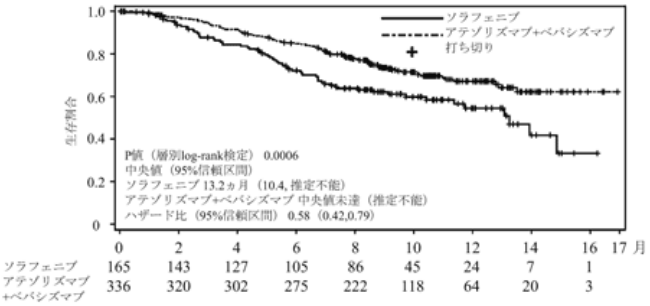
全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者[注13] 501 例（日本人 61 例を含む）を対象に、本剤 1200mg とベバシズマブ（遺伝子組換え）（本剤併用群、336 例）の併用投与の有効性及び安全性を、ソラフェニブ（対照群、165 例）と比較する第Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注14]。中間解析の結果、501 例（日本人 61 例を含む）の ITT 集団において、本剤併用群で対照群と比較して、主要評価項目の一つである全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.58［0.42，0.79］、P=0.0006［層別 log-rank 検定］、有意水準両側 0.0033）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で 13.2［10.4，推定不能］カ月であった。もう一つの主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.59［0.47，0.76］、P<0.0001［層別 log-rank 検定］、有意水準両側 0.002）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で 6.8［5.7，8.3］カ月、対照群で 4.3［4.0，5.6］カ月であった[21]。また、日本人患者（本剤併用群 35 例、対照群 26 例）における ITT 集団の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で 14.9［推定不能］カ月であり（ハザード比［95%信頼区間］：1.71［0.50，5.84］）、無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［6.4，推定不能］カ月、対照群で 7.7［4.2，12.7］カ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：0.85［0.39，1.86］）。

本剤とベバシズマブ（遺伝子組換え）が投与された 329 例（日本人 35 例を含む）において 276 例（83.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、高血圧 78 例（23.7%）、蛋白尿 62 例（18.8%）、疲労 50 例（15.2%）、AST 増加 46 例（14.0%）、そう痒症 43 例（13.1%）、注入に伴う反応 36 例（10.9%）、下痢 34 例（10.3%）、ALT 増加 34 例（10.3%）、食欲減退 33 例（10.0%）等であった[21]。

注 13）局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外された。

注 14）本剤併用群では本剤 1200mg 及びベバシズマブ（遺伝子組換え）15mg/kg を 3 週間間隔で投与し、対照群ではソラフェニブ 400mg を 1 日 2 回投与した。

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



〈PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.9 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpassion130 試験）

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

Confidential - 秘

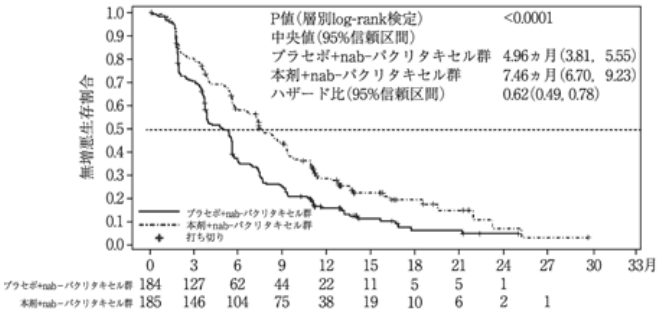
Confidential - 秘

は本剤群で 7.46［6.70，9.23］カ月、プラセボ群で 4.96［3.81，5.55］カ月であった[22]。

PD-L1 陽性患者集団のうち、本剤と nab-パクリタキセルが投与された 185 例（日本人 12 例を含む）において 180 例（97.3%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症 109 例（58.9%）、疲労 85 例（45.9%）、悪心 83 例（44.9%）、貧血 49 例（26.5%）、下痢 41 例（22.2%）、好中球減少症 41 例（22.2%）、末梢性ニューロパチー39 例（21.1%）等であった[23]。

注 15）主要評価項目はランダム化されたすべての患者集団及び PD-L1 陽性患者集団における無増悪生存期間及び全生存期間とした。

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



〈切除不能な胞巣状軟部肉腫〉

17.1.10 海外第Ⅱ相臨床試験（ML39345 試験）

2 歳以上の切除不能な胞巣状軟部肉腫患者 49 例を対象に、18 歳以上の患者には本剤 1200mg を 3 週間間隔投与、2 歳以上 18 歳未満の患者には本剤 15mg/kg（最大 1200mg）を 3 週間間隔投与したときの有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相試験を実施した。独立評価機関判定による奏効率は 24.5%［95%信頼区間：13.3～38.9%］であった。

本剤が投与された 49 例において副作用は 47 例（95.9%）に認められた。主な副作用（15%以上）は、疲労 18 例（36.7%）、リンパ球数減少 10 例（20.4%）、発疹 10 例（20.4%）、白血球数減少 9 例（18.4%）、血中アルカリホスファターゼ増加 9 例（18.4%）、悪心 8 例（16.3%）、貧血 8 例（16.3%）等であった[24]。

17.1.11 国内第Ⅱ相臨床試験（ALBERT 試験）

16 歳以上の切除不能な胞巣状軟部肉腫患者 20 例を対象に、18 歳以上の患者には本剤 1200mg を 3 週間間隔投与、16 歳以上 18 歳未満の患者には本剤 15mg/kg（最大 1200mg）を 3 週間間隔投与したときの有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相試験を実施した。主要評価項目である独立評価機関判定による奏効率は 10.0%［95%信頼区間：1.2～31.7%］であり、95%信頼区間の下限は事前に設定した閾値奏効率（5%）を下回った。

本剤が投与された 20 例において副作用は 16 例（80.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、AST 増加 5 例（25.0%）、ALT 増加 4 例（20.0%）、リンパ球数減少 4 例（20.0%）、好中球数減少 4 例（20.0%）、血小板数減少 3 例（15.0%）、白血球数減少 3 例（15.0%）、貧血 3 例（15.0%）、発熱 3 例（15.0%）、筋肉痛 2 例（10.0%）等であった[25]。

〈再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型〉

17.1.12 国内第Ⅱ相臨床試験（ATTACK 試験）

12 歳以上の再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型患者[注16] 14 例を対象に、18 歳以上の患者には本剤 1200mg を 3 週間間隔投与、12 歳以上 18 歳未満の患者には本剤 15mg/kg（最大 1200mg）を 3 週間間隔で投与したときの有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相試験を実施した。主要評価項目である中央判定による奏効率は 53.8%［95%信頼区間：25.1～80.8%］（7/13 例）であり、事前に設定した閾値奏効率（5%）を超える事後確率は＞99.99%であった。

本剤が投与された 14 例において副作用は 11 例（78.6%）に認められた。主な副作用（20%以上）は、発熱 8 例（57.1%）、好中球数減少 5 例（35.7%）、AST 増加 4 例（28.6%）、白血球数減少 4 例（28.6%）、発疹 3 例（21.4%）等であった[26]。

注 16）節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型に対する 1 レジメン以上の治療歴があり、かつ、SMILE 療法（デキサメタゾン、メソトレキセート、イホスファミド、L-アスパラギナーゼ及びエトポシド）による治療歴がある又は適応とならない患者が対象とされた。なお、次の①～⑧のいずれかに該当した場合に、SMILE 療法に適応とならない患者と判断された：①ECOG Performance Status2、②70 歳以上、③組入れ前に実施された化学療法により、支持療法として週 1 回以上の輸血を必要とする状態、④末梢血リンパ球数 500/mm^3 未満、⑤造血幹細胞移植歴がある、⑥虚血性変化、心房細動若しくは治療を要する心室性不整脈が 1 つ以上認められる、⑦左室駆出率 50%未満、又は⑧SMILE 療法以外のがん薬物療法に対して不耐容である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アテゾリズマブは、ヒト PD-L1 に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1 とその受容体である PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[27]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

分子式：H 鎖（$C_{2191}H_{3362}N_{580}O_{665}S_{15}$）
L 鎖（$C_{1032}H_{1593}N_{273}O_{334}S_{6}$）

分子量：144,610.56

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型〉

21.2 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、小児の再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型患者については全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

Confidential - 秘

Confidential - 秘

22. 包装

〈テセントリク点滴静注 840mg〉
14mL×1 バイアル
〈テセントリク点滴静注 1200mg〉
20mL×1 バイアル

23. 主要文献

1) Mizugaki H, et al. Invest New Drugs. 2016;34 (5) :596-603
2) 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO44110 試験）（20XX 年 X 月 X 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.1）
3) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK 試験）（2018 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.4）
4) 社内資料：薬物動態解析報告書（IMpassion130 試験）
5) 社内資料：母集団薬物動態解析（再推定及び再推定後のシミュレーション）
6) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29664 試験）
7) 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO44110 試験）（20XX 年 X 月 X 日承認、申請資料概要 2.7.2.3.1）
8) Rittmeyer A, et al. Lancet. 2017;389 (10066) :255-265
9) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK 試験）（2018 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1.3）
10) Herbst R, et al. N Engl J Med. 2020;383 (14) :1328-1339
11) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower110 試験）
12) Socinski MA, et al. N Engl J Med. 2018;378 (24) :2288-2301
13) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower150 試験）
14) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower132 試験）
15) West H, et al. Lancet Oncol. 2019;20 (7) :924-937
16) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（IMpower130 試験）
17) Felip E, et al. Lancet. 2021;398 (10308) :1344-1357
18) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower010 試験）
19) Horn L, et al. N Engl J Med. 2018;379 (23) : 2220-2229
20) 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験（IMpower133 試験）（2019 年 8 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.4.2.1.1）
21) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMbrave150 試験）
22) Schmid P, et al. N Engl J Med. 2018;379 (22) : 2108-2121
23) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpassion130 試験）
24) 海外第Ⅱ相臨床試験（ML39345 試験）（2025 年 2 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.2）
25) 国内第Ⅱ相臨床試験（ALBERT 試験）（2025 年 2 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1）
26) 国内第Ⅱ相臨床試験（ATTACK 試験）（20XX 年 X 月 XX 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1）
27) 効力を裏付ける試験（2018 年 1 月 19 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町 2-1-1

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）　登録商標

Confidential - 秘

Confidential - 秘

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

Confidential - 秘

Confidential - 秘

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>アテゾリズマブは，ヒトプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，ヒト及びマウス抗体由来の相補性決定部，並びにヒト IgG1のフレームワーク部及び定常部からなり，H 鎖の298番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている。アテゾリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アテゾリズマブは，448個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2本で構成されるタンパク質である。
別名 アテゾリズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>〈テセントリク点滴静注1200mg〉
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
○進展型小細胞肺癌
○切除不能な肝細胞癌
〈テセントリク点滴静注840mg〉
○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2陰性の手術不能又は再発乳癌
〈製剤共通〉
○切除不能な胞巣状軟部肉腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>
<table>
<tr><th>効能又は効果</th><th>用法及び用量</th></tr>
<tr><td>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</td><td>化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

化学療法未治療の PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</td></tr>
<tr><td>PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法</td><td>通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1回1200mg を60分かけて 3週間間隔で点滴静注する。投与期間は12カ月間までとする。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</td></tr>
<tr><td>進展型小細胞肺癌</td><td>カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Confidential - 秘

	切除不能な肝細胞癌	ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
	PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回840mg を60分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
	切除不能な胞巣状軟部肉腫	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。通常、2歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）（最大1200mg）を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

劇薬等の指定	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：アテゾリズマブ（遺伝子組換え） 製剤：テセントリク点滴静注1200 mg（1バイアル（20.0mL）中アテゾリズマブ（遺伝子組換え）1200mg 含有） テセントリク点滴静注840 mg（1バイアル（14.0mL）中アテゾリズマブ（遺伝子組換え）840mg 含有）

毒性

【急性】

	動物種	静脈内
概略の致死量（mg/kg）	マウス♀	>50[a)]
	カニクイザル♂・♀	>50[a)]

a) 急性毒性は，マウス及びカニクイザルを用いた亜急性毒性試験の初回投与時の成績により評価した。

【亜急性】

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/週）	無毒性量（mg/kg/週）	主な所見
マウス	2週間	静脈内	10,50（C57BL/6） 50（CD-1）	－	・C57BL/6マウスの10及び50 mg/kg/週で坐骨神経病変（ニューロパチー），CD-1マウスの50 mg/kg/週で異常なし。
カニクイザル	8週間	静脈内，皮下	5, 15, 50（静脈内） 15, 50（皮下）	5（静脈内）	・15及び50 mg/kg/週で全身諸器官の動脈炎/動脈周囲炎。12週間の休薬期間終了時に動脈炎/動脈周囲炎は認められなかった。

－：非 GLP 試験の参考資料であり，無毒性量は求めていない。

【慢性】

動	投与	投与	投与量	無毒性量	主な所見

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>物種</th><th>期間</th><th>経路</th><th>（mg/kg/週）</th><th>（mg/kg/週）</th><th></th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>26週間</td><td>静脈内</td><td>5, 15, 50</td><td>5</td><td>・15及び50 mg/kg/週で全身諸器官の動脈炎/動脈周囲炎，50 mg/kg/週の雌で月経周期異常及び卵巣での新生黄体欠如。13週間の休薬期間終了時に動脈炎/動脈周囲炎は認められず，月経周期及び卵巣の異常は回復した。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>非小細胞肺癌患者を対象としたOAK試験，IMpower110試験，IMpower010試験，IMpower150試験（そのうち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）が併用投与された被験者），IMpower132試験，IMpower130試験，進展型小細胞肺癌患者を対象としたIMpower133試験，肝細胞癌患者を対象としたIMbrave150試験，乳癌患者を対象としたIMpassion130試験（そのうちPD-L1陽性の被験者）及び胞巣状軟部肉腫患者を対象としたNCI試験，ALBERT試験のうち本剤が投与された被験者の3328例中2342例（70.4%）に副作用が発現した。

<table>
<tr><th>試験全体
副作用</th><th>例数</th><th></th><th>試験全体
臨床検査値異常</th><th>例数</th><th></th></tr>
<tr><td>疲労</td><td>491</td><td></td><td>血小板減少</td><td>216</td><td></td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>372</td><td></td><td>好中球減少</td><td>199</td><td></td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>343</td><td></td><td>AST増加</td><td>198</td><td></td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>287</td><td></td><td>ALT増加</td><td>197</td><td></td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>274</td><td>等</td><td>白血球減少</td><td>114</td><td>等</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>中外製薬株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

Confidential - 秘

（変　更）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>〈製剤共通〉
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
○進展型小細胞肺癌
○切除不能な胞巣状軟部肉腫
○再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型
〈テセントリク点滴静注1200mg〉
○切除不能な肝細胞癌
〈テセントリク点滴静注840mg〉
○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2陰性の手術不能又は再発乳癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈効能共通〉
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は60分かけて点滴静注し、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
<table>
<tr><th>効能又は効果</th><th>用法及び用量</th></tr>
<tr><td>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</td><td>化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔で点滴静注する。その後、単独投与する場合には、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔又は1回1680mg を4週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔又は1回1680mg を4週間間隔で点滴静注する。

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔又は1回1680mg を4週間間隔で点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法</td><td>通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔又は1回1680mg を4週間間隔で点滴静注する。投与期間は12カ月間までとする。</td></tr>
<tr><td>進展型小細胞肺癌</td><td>カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔又は1回1680mg を4週間間隔で点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>切除不能な肝細胞癌</td><td>ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔で点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>PD-L1 陽性</td><td>パクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用において、通</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Confidential - 秘

	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	常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回840mg を2週間間隔又は1回1680mg を4週間間隔で点滴静注する。
	切除不能な胞巣状軟部肉腫	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔で点滴静注する。通常、2歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）（最大1200mg）を3週間間隔で点滴静注する。
	再発又は難治性の節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg を3週間間隔で点滴静注する。通常、12歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）（最大1200mg）を3週間間隔で点滴静注する。
劇薬等の指定		
市販名及び有効成分・分量		
毒　　性		
副　作　用	非小細胞肺癌患者を対象とした OAK 試験，IMpower110試験，IMpower010試験，IMpower150試験（そのうち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）が併用投与された被験者），IMpower132試験，IMpower130試験，進展型小細胞肺癌患者を対象とした IMpower133試験，肝細胞癌患者を対象とした IMbrave150試験，乳癌患者を対象とした IMpassion130試験（そのうち PD-L1陽性の被験者），胞巣状軟部肉腫患者を対象とした NCI 試験，ALBERT 試験及び再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型患者を対象とした ATTACK 試験のうち本剤が投与された被験者の3342例中2353例（70.4%）に副作用が発現した。 試験全体 副作用　例数 疲労　491 下痢　372 悪心　344 発疹　290 食欲減退　274　等 試験全体 臨床検査値異常　例数 血小板減少　218 好中球減少　204 AST 増加　202 ALT 増加　199 白血球減少　118　等	
会　　社		

（下線部：変更箇所）

Confidential - 秘

別紙
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 K448：部分的プロセシング
L 鎖 C214 - H 鎖 C221，H 鎖 C227 - H 鎖 C227，H 鎖 C230 - H 鎖 C230：ジスルフィド結合

Confidential - 秘

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No	表題
5.2	全臨床試験一覧表

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
該当資料なし							
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	—	PPK of Atezolizumab in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors	—	海外	—	評価	なし
5.3.3.5-2	—	MODELING AND SIMULATION REPORT POPULATION PK SIMULATIONS OF ATEZOLIZUMAB IN PEDIATRIC PATIENTS	—	海外	—	評価	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	伊豆津 宏二	再発/治療抵抗性節外性NK/T 細胞リンパ腫-鼻型に対するアテゾリズマブの第II 相医師主導治験　治験総括報告書	2020年3月2日～2023年3月31日	国内	ー	評価	あり
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	[redacted]	Integrated Statistical Analysis Report ＜Atezolizumab, ENKL＞	ー	国内	ー	参考	なし
5.3.5.4　その他の試験報告書							
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	Roche	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report 1130553	―	―	―	評価	なし
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1　症例一覧表							
5.3.7.1-1	―	症例一覧表	―	―	―	評価	なし
5.3.7.2　副作用一覧表							
5.3.7.2-1	―	有害事象一覧表（NCCH1903/MK006試験）	―	―	―	評価	なし
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表							
5.3.7.3-1	―	重篤な有害事象一覧表（NCCH1903/MK006試験）	―	―	―	評価	なし
5.3.7.4　臨床検査値異常一覧表							
5.3.7.4-1	―	臨床検査値異常一覧表（NCCH1903/MK006試験）	―	―	―	評価	なし
5.3.7.5　臨床検査値変動図							
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-1	Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.	WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th ed.	Lyon: IARC Press; 2017.	2.5-1)
5.4-2	Makita S, Tobinai K.	Clinical Features and Current Optimal Management of Natural Killer/T-Cell Lymphoma.	Hematol Oncol Clin North Am 2017;31(2):239-53.	2.5-2)
5.4-3	Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, et al.	Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type.	Ann Oncol 2010;21(5):1032-40.	2.5-3)
5.4-4	Muto R, Miyoshi H, Sato K, et al.	Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan:　Analysis of 9426 cases according to the World Health Organization classification.	Cancer Med 2018;7(11):5843-58.	2.5-4)
5.4-5	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）	全国がん罹患データ（2016年～2020年）.	https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_incidence NCR(2016-2020).xls	2.5-5)
5.4-6	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）	全国がん死亡データ（1958年～2022年）.	https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_mortality(1958-2022).xls	2.5-6)
5.4-7	一般社団法人日本小児血液・がん学会.	疾患登録集計結果.	https://www.jspho.org/disease_record.html	2.5-7)
5.4-8	Jaffe ES, Chan JK, Su IJ, et al.	Report of the Workshop on Nasal and Related Extranodal Angiocentric T/Natural Killer Cell Lymphomas: Definitions, differential diagnosis, and epidemiology.	Am J Surg Pathol 1996;20(1):103-11.	2.5-8)
5.4-9	Kataoka K, Miyoshi H, Sakata S, et al.	Frequent structural variations involving programmed death ligands in Epstein-Barr virus-associated lymphomas.	Leukemia 2019;33(7):1687-99.	2.5-9)
5.4-10	一般社団法人日本血液学会.	造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版.	金原出版株式会社.	2.5-10)
5.4-11	Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al.	Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study.	J Clin Oncol 2011;29(33):4410-6.	2.5-11)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-12	Li X, Cui Y, Sun Z, et al.	DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China.	Clin Cancer Res 2016;22(21):5223-8.	2.5-12)
5.4-13	Song GY, Yoon DH, Suh C, et al.	Open-label, single arm, multicenter phase II study of VIDL induction chemotherapy followed by upfront autologous stem cell transplantation in patients with advanced stage extranodal NK/T-cell lymphoma.	Bone Marrow Transplant 2021;56(5):1205-8.	2.5-13)
5.4-14	Lim SH, Hong JY, Lim ST, et al.	Beyond first-line non-anthracycline-based chemotherapy for extranodal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome and current perspectives on salvage therapy for patients after first relapse and progression of disease.	Ann Oncol 2017;28(9):2199-205.	2.5-14)
5.4-15	一般社団法人日本小児血液・がん学会.	小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン2016年版.	金原出版株式会社.	2.5-15)
5.4-16	National Comprehensive Cancer Network.	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) T-Cell Lymphomas.	Version 4. 2024.	2.5-16)
5.4-17	Maruyama D, Nagai H, Maeda Y, et al.	Phase I/II study of pralatrexate in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma.	Cancer Sci 2017;108(10):2061-8.	2.5-17)
5.4-18	Maruyama D, Tobinai K, Ogura M, et al.	Romidepsin in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: a phase I/II and pharmacokinetics study.	Int J Hematol 2017;106(5):655-65.	2.5-18)
5.4-19	Ogura M, Ishida T, Hatake K, et al.	Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma.	J Clin Oncol 2014;32(11):1157-63.	2.5-19)
5.4-20	Maruyama D, Tsukasaki K, Uchida T, et al.	Multicenter phase 1/2 study of forodesine in patients with relapsed peripheral T cell lymphoma.	Ann Hematol 2019; 98(1): 131-42.	2.5-20)
5.4-21	Thall PF, Simon R.	Practical Bayesian guidelines for phase IIB clinical trials.	Biometrics 1994;50(2):337-49.	2.5-21)
5.4-22	Hirakawa A, Nishikawa T, Yonemori K, et al.	Utility of Bayesian Single-Arm Design in New Drug Application for Rare Cancers in Japan: A Case Study of Phase 2 Trial for Sarcoma.	Ther Innov Regul Sci 2018;52(3):334-8.	2.5-22)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-23	山口 素子.	悪性リンパ腫：診断と治療の進歩 NK/T細胞リンパ腫.	日内会誌 2008;97(7):1595-601.	2.5-23)
5.4-24	Kwong YL, Chan TSY, Tan D, et al.	PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase.	Blood 2017;129(17):2437-42.	2.5-24)
5.4-25	Li X, Cheng Y, Zhang M, et al.	Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma.	J Hematol Oncol 2018;11(1):15.	2.5-25)
5.4-26	Chan TSY, Li J, Loong F, et al.	PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing L-asparaginase: efficacy and safety.	Ann Hematol 2018;97(1):193-6.	2.5-26)

提出すべき資料がない項目リスト

セクション	項目	表題
第3部	品質に関する文書	
第4部	非臨床試験報告書	
第5部	臨床試験報告書	
	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
	5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
	5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
	5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
	5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
	5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
	5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
	5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
	5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
	5.3.5.4	その他の試験報告書
	5.3.7.5	臨床検査値変動図