**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

最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

KEYTRUDA® Injection 100mg

MSD

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○ 悪性黒色腫
○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
○ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
○ 根治切除不能な尿路上皮癌
○ がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
○ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○ 腎細胞癌における術後補助療法
○ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
○ 根治切除不能な進行・再発の食道癌
○ 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
○ PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
○ ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
○ 進行・再発の子宮体癌
○ がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
○ 進行又は再発の子宮頸癌
○ 局所進行子宮頸癌
○ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
○ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○ 治癒切除不能な胆道癌
*○ 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）

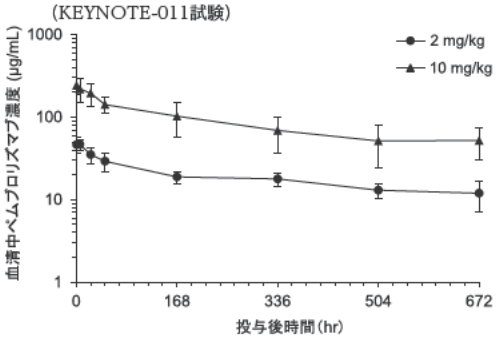


表1　本剤2又は10mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量
（KEYNOTE-011試験）

	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）

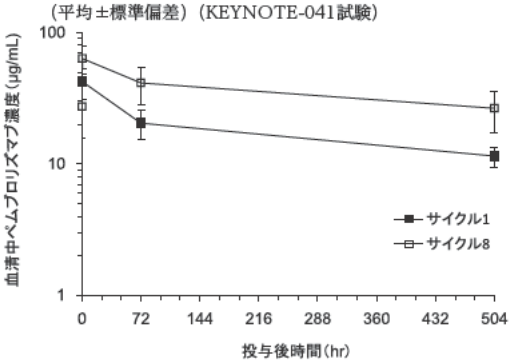


表2　本剤2mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量
（KEYNOTE-041試験）

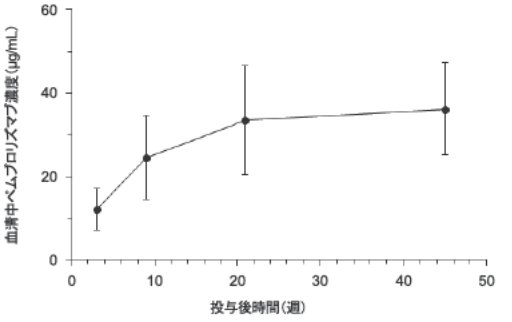
	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21day}$ (μg・day/mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル1 (42例)	40.9 (28.1)	11.3†‡ (19.0)	393† (18.2)	NA
サイクル8 (28例)	61.8 (24.5)	24.5§‖ (48.8)	797§ (32.4)	2.51§ (32.4)

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)]。

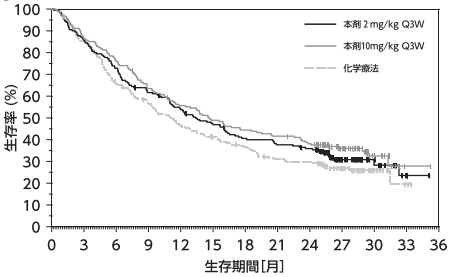
本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

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	−

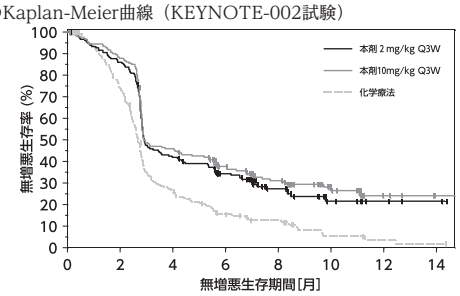
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

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)]。

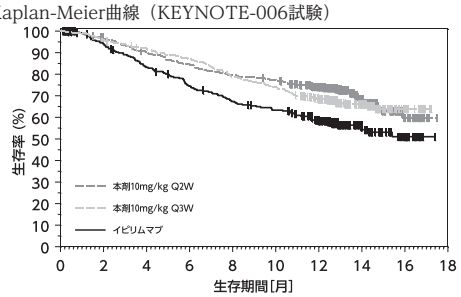
本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例277例中202例（72.9%）、及び本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例278例中221例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）、本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、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

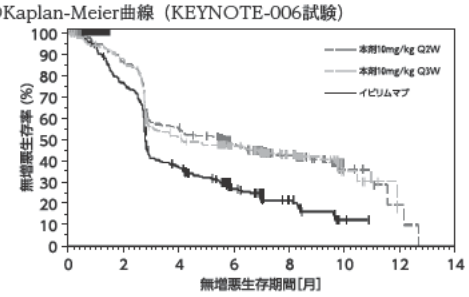
†：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

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）。

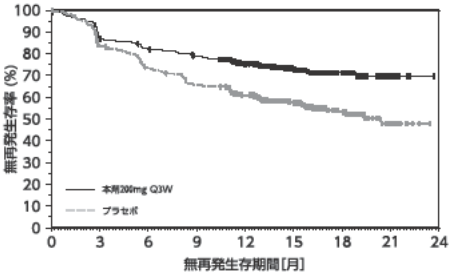
安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。[5.1 参照]

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）。

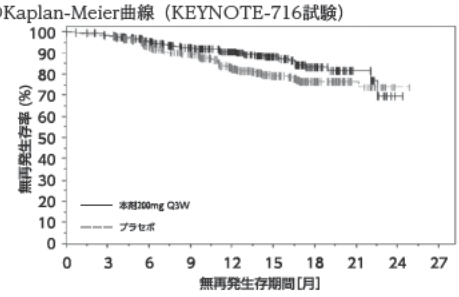
安全性解析対象例483例中400例（82.8%）（日本人2例中2例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症117例（24.2%）、疲労102例（21.1%）、下痢90例（18.6%）、関節痛78例（16.1%）、発疹76例（15.7%）及び甲状腺機能低下症75例（15.5%）であった（2回目の中間解析、2021年6月21日データカットオフ）。[5.1 参照]

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）

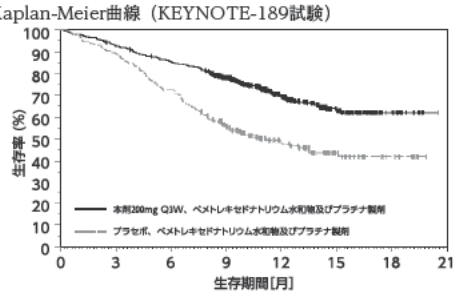
		本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注2)] (410例)	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注3)] (206例)
OS†	中央値［月］ (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	11.3 (8.7, 15.1)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.49 (0.38, 0.64) <0.00001	–
PFS†‖	中央値［月］ (95%信頼区間)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.52 (0.43, 0.64) <0.00001	–

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

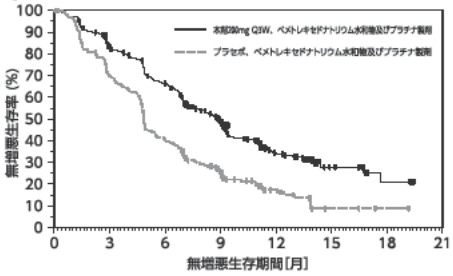
注3）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。

図7　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



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

図8　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



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

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）

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

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

表6　有効性成績（KEYNOTE-407試験）

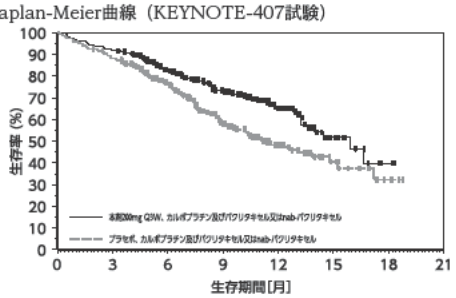
		本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル注4)（278例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル注5)（281例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	15.9（13.2, NE）	11.3（9.5, 14.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.64（0.49, 0.85）0.0008	–
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6.4（6.2, 8.3）	4.8（4.2, 5.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.56（0.45, 0.70）<0.0001	–

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

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

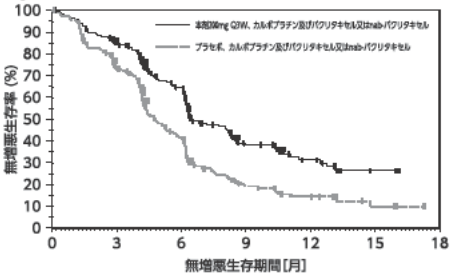
注5）プラセボ、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量の順にQ3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、プラセボをQ3Wで投与した。

図9　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



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

図10　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



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

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）

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

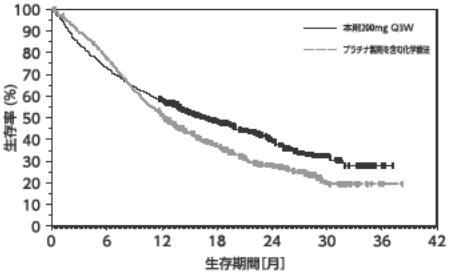
安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。[5.2、5.3 参照]

表7　有効性成績（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

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

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

図11　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）



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

17.1.9 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）

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

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS及びOSを有意に延長した（表8、図12及び図13）[6]。

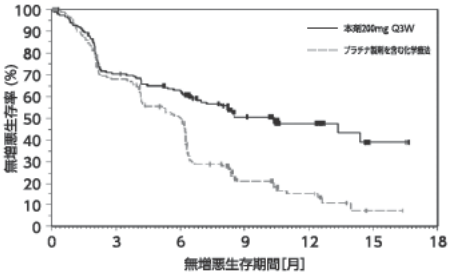
安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。[5.2、5.3 参照]

表8　有効性成績（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）

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

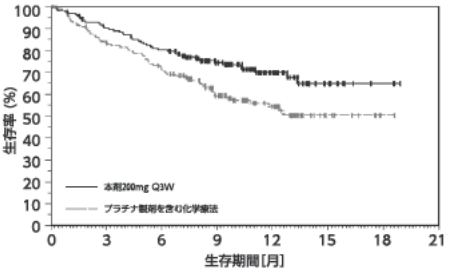
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

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



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

図13　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）



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

17.1.10 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）
プラチナ製剤を含む化学療法歴[注6)]を有するPD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人91例を含む）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7)]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注7)]の有効性及び安全性が、ドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OSを有意に延長した（表9及び図14）[7)]。本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7)]の安全性解析対象例339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注7)]の安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7)]で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注7)]で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。［5.2、5.3 参照］

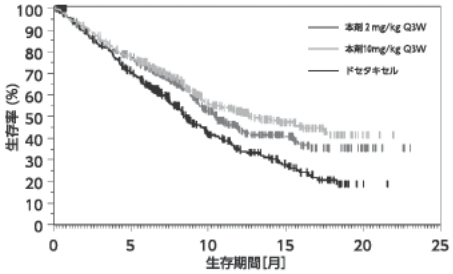
注6）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

表9　有効性成績（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

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

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

図14　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）



at risk数						
本剤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	–

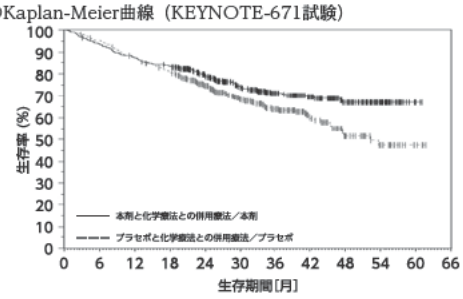
†：中間解析時のデータ：2023年7月10日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法／プラセボとの比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2022年7月29日カットオフ（EFSは治験担当医師による評価）
NE：Not Estimated

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］。

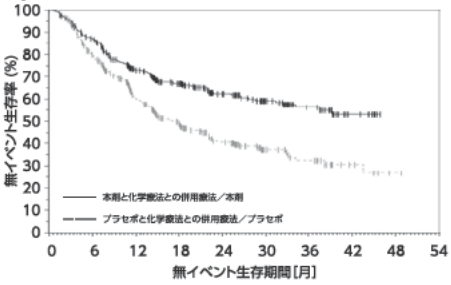
注10）術前補助療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注9）と同一の化学療法を最大4コース併用し、術後補助療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）を13コース投与した。

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。

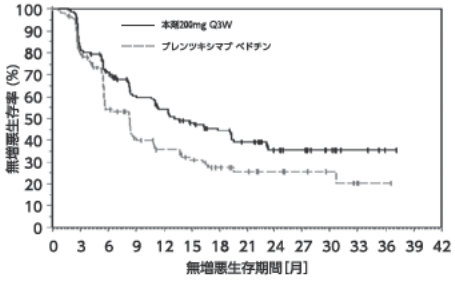
注12）自家造血幹細胞移植後又は同種造血幹細胞移植後の臨床データ及び画像データを含めて評価を行うこととされた。

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	–

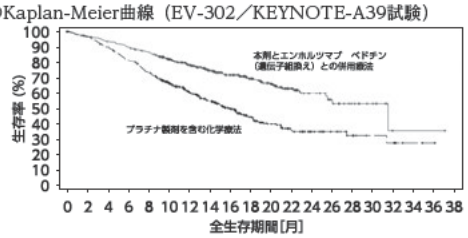
†：中間解析時のデータ：2023年8月8日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定によるP値（両側）
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
NE：Not Estimated

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。

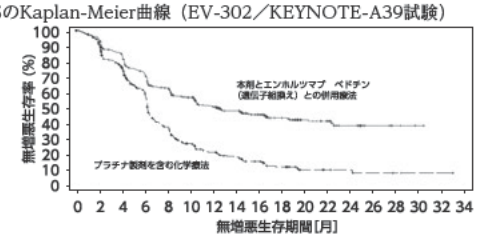
注15）21日を1コースとして、ゲムシタビン1000mg/m²を1、8日目に、治験担当医師が選択したプラチナ製剤（シスプラチン70mg/m²又はカルボプラチンAUC 4.5又は5mg・min/mL相当量）を1日目に投与した。プラチナ製剤を含む化学療法は最大6コースまでとした。また、試験開始後にプラチナ製剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ（遺伝子組換え）の投与が許容された。

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。

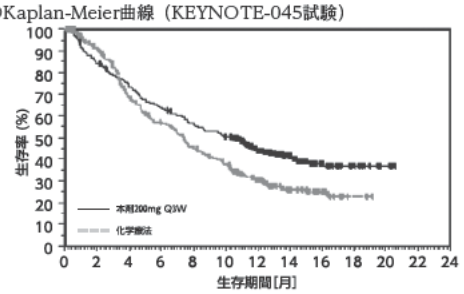
注17）本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

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）。

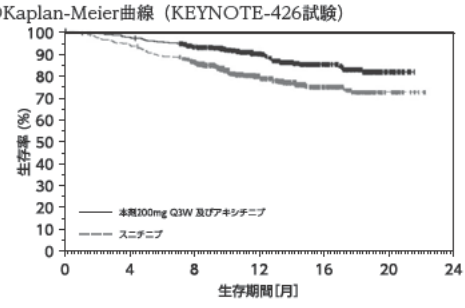
安全性解析対象例429例中413例（96.3%）（日本人44例中44例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢210例（49.0%）、高血圧179例（41.7%）、甲状腺機能低下症135例（31.5%）、疲労130例（30.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例（27.7%）、ALT増加102例（23.8%）、発声障害98例（22.8%）、AST増加97例（22.6%）、食欲減退94例（21.9%）及び悪心91例（21.2%）であった。[7.6 参照]

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	–

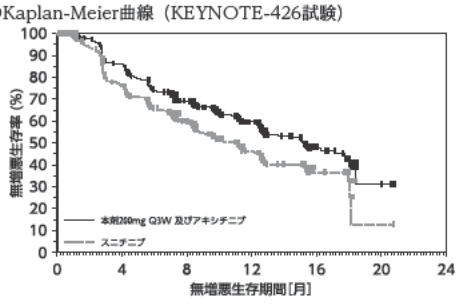
†：中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
注18）本剤200mgをQ3W、アキシチニブ開始用量として5mg（経口）をbidで投与した。
注19）スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

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]

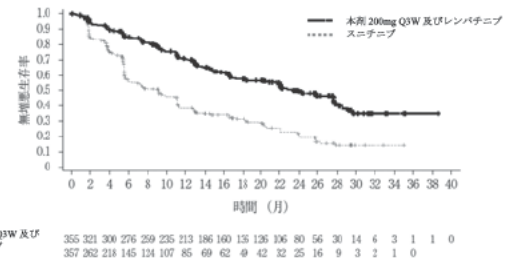
注20）腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。

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	135	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	40	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]。

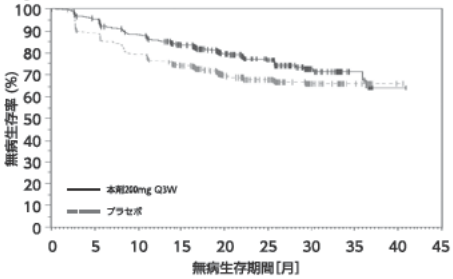
安全性解析対象例488例中386例（79.1%）（日本人27例中18例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労99例（20.3%）、そう痒症91例（18.6%）、甲状腺機能低下症86例（17.6%）、下痢77例（15.8%）、発疹73例（15.0%）及び甲状腺機能亢進症50例（10.2%）であった。[5.12 参照]

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）。

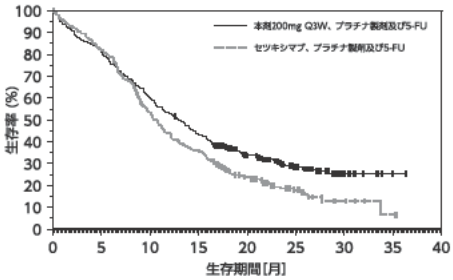
本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法において、安全性解析対象例276例中263例（95.3%）（日本人25例中25例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血133例（48.2%）、悪心124例（44.9%）、好中球減少症91例（33.0%）、疲労84例（30.4%）、粘膜の炎症77例（27.9%）、血小板減少症75例（27.2%）、嘔吐75例（27.2%）、口内炎67例（24.3%）及び食欲減退62例（22.5%）であった。本剤単独療法において、安全性解析対象例300例中175例（58.3%）（日本人23例中17例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、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



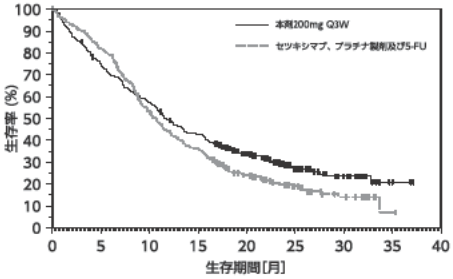
at risk数										
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	227	169	122	75	40	10	1	0	
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0	

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。

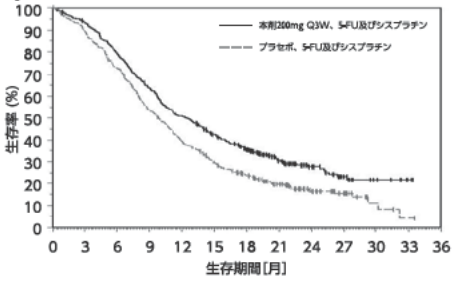
表25　有効性成績（KEYNOTE-590試験）

		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。

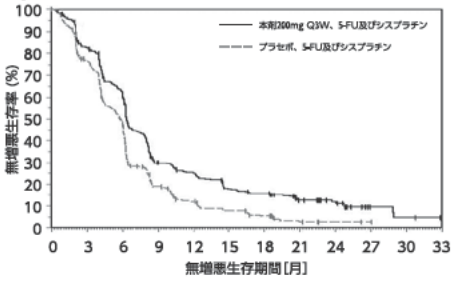
図27　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-590試験）



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]

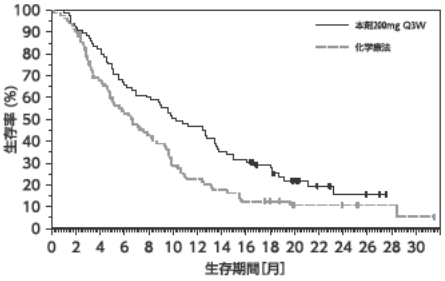
注29）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

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]。

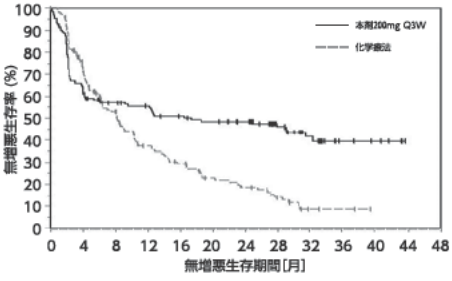
安全性解析対象例153例中122例（79.7%）（日本人12例中10例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢38例（24.8%）、疲労32例（20.9%）、そう痒症21例（13.7%）、悪心19例（12.4%）、AST増加17例（11.1%）、発疹17例（11.1%）、関節痛16例（10.5%）及び甲状腺機能低下症16例（10.5%）であった。

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］

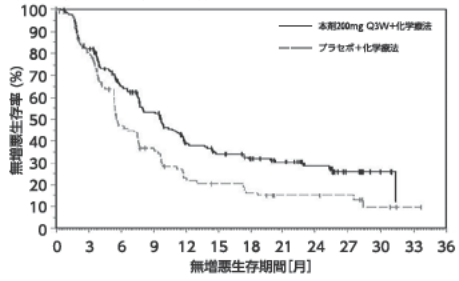
		本剤200mg Q3W +化学療法[注32]（220例）	プラセボ+化学療法[注33]（103例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.65 (0.49, 0.86)	–
	P値§	0.0012	

†：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］



〈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）	0.63 (0.48, 0.82)	–
	P値§	0.00031	

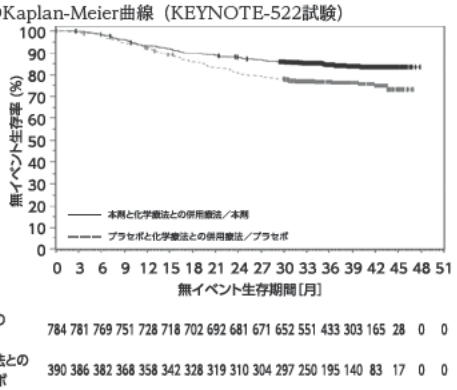
†：中間解析時のデータ：2021年3月23日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法／プラセボとの比較
§：層別ログランク検定

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）



〈進行・再発の子宮体癌〉

17.1.28 国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験）

化学療法歴のない[注37]進行・再発の子宮体癌患者[注38]810例（日本人7例を含む）を対象に、患者のミスマッチ修復（MMR）の状態に基づきMMR正常（pMMR）（588例）又はMMR欠損（dMMR）（222例）の集団別に、本剤と化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチン）との併用療法、及びその後の本剤単独療法[注39]の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与[注40]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）とされ、pMMR及びdMMRのいずれの集団でも本剤と化学療法との併用療法、及びその後の本剤単独療法は、プラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与と比較してPFSを有意に延長した（表30、図33及び図34）。

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

表30　PFS†の有効性成績（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験、MMRの状態別）

MMRの状態	投与群	例数	中央値［月］(95%信頼区間)	ハザード比‖ (95%信頼区間) P値¶
pMMR‡	本剤と化学療法との併用療法、及びその後の本剤単独療法[注39]	294	13.1 (10.6, 19.5)	0.57 (0.44, 0.74) <0.0001
	プラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与[注40]	294	8.7 (8.4, 11.0)	
dMMR§	本剤と化学療法との併用療法、及びその後の本剤単独療法[注39]	110	NE (30.7, NE)	0.34 (0.22, 0.53) <0.0001
	プラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与[注40]	112	8.3 (6.5, 12.3)	

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定
‡：中間解析時のデータ：2022年12月6日カットオフ
§：中間解析時のデータ：2022年12月16日カットオフ
‖：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与との比較
¶：層別ログランク検定
NE：Not Estimated

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

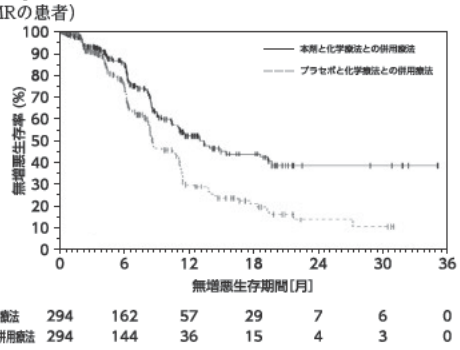
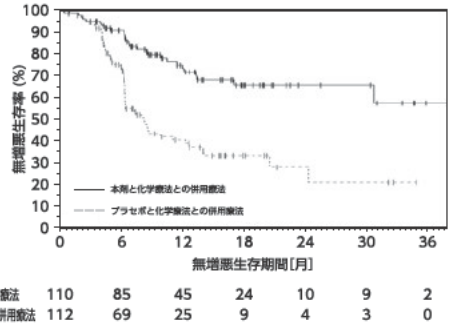


図34　PFSのKaplan-Meier曲線（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験）（dMMRの患者）



注37）術後補助療法として化学療法歴がある患者の場合、当該化学療法終了後12ヵ月を超えて再発した患者は組入れ可能とされた。
注38）以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。
・RECISTガイドライン1.1版に基づく測定可能病変を有するInternational Federation of Gynecology and Obstetrics（以下、「FIGO」）分類（2009年版）Ⅲ期又はⅣA期の子宮体癌患者
・RECISTガイドライン1.1版に基づく測定可能病変の有無を問わないFIGO分類（2009年版）ⅣB期又は再発の子宮体癌患者
注39）本剤200mg 3週間間隔（Q3W）投与（各コースの1日目に投与）とパクリタキセル175mg/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）

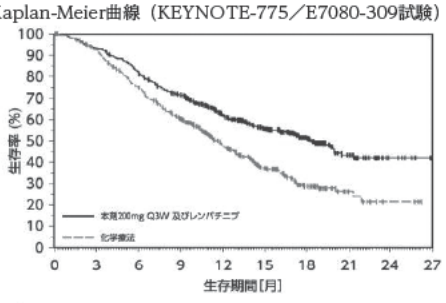
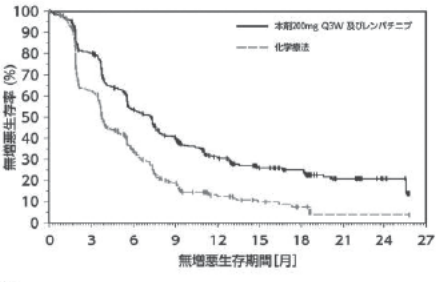


図36　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



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

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

化学療法歴[注43]のある進行・再発の固形癌患者[注44]を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。本剤の有効性は、TMBスコア[注45]が10以上の場合をTMB-Highと事前に定義し、解析計画に従って、グループA～Jに登録された固形癌患者に対して解析を行った。TMB-Highを有する102例（日本人6例を含む）及びTMB-Highを有しない689例（日本人71例を含む）における、主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表32のとおりであった。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

グループA～Jに登録されTMB-Highを有すると判定された安全性解析対象例105例中67例（63.8%）（日本人6例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労17例（16.2%）、甲状腺機能低下症13例（12.4%）、無力症13例（12.4%）、食欲減退11例（10.5%）及びそう痒症11例（10.5%）であった。

注43）一次治療として標準的に実施されている化学療法並びに日常診療で用いられている手術及び放射線療法を含む治療に抵抗性又は不耐容の患者を組み入れることとされた。

注44）各グループにおいて、それぞれ以下の患者が組み入れられた。
A：肛門癌（扁平上皮癌）、B：胆道癌（胆嚢及び胆管の腺癌、ただしファーター膨大部腫瘍を除く）、C：肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍（高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍）、D：子宮内膜癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）、E：子宮頸癌（扁平上皮癌）、F：外陰癌（扁平上皮癌）、G：小細胞肺癌、H：中皮腫、I：甲状腺癌、J：唾液腺癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）

注45）5%以上のアレル頻度で検出された同義変異及び非同義変異から、生殖細胞系列の変異及び既知又は機能的意義があると考えられる変異を除いた百万塩基あたりの変異の数（mutations/megabase）。

表32　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

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

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

TMB-Highを有する102例（日本人6例を含む）及びTMB-Highを有しない689例（日本人71例を含む）における、がん種別の奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表33のとおりであった（2019年6月27日データカットオフ）。[5.27 参照]

表33　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

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

－：推定不可

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

17.1.31 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826試験）

根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行又は再発の子宮頸癌患者617例（日本人57例を含む）を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル及びプラチナ製剤±ベバシズマブ）との併用療法[注46]の有効性及び安全性が、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注47]を対照とした二重盲検試験で検討された。なお、617例の患者の63%がベバシズマブの投与を受けた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表34、図37及び図38）[20]。

安全性解析対象例307例中298例（97.1%）（日本人35例中35例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症171例（55.7%）、貧血149例（48.5%）、悪心104例（33.9%）、下痢76例（24.8%）、末梢性ニューロパチー75例（24.4%）、疲労70例（22.8%）、末梢性感覚ニューロパチー69例（22.5%）、好中球減少症68例（22.1%）及び嘔吐63例（20.5%）であった。

表34　有効性成績（KEYNOTE-826試験）

		本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注46]（308例）	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注47]（309例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	24.4（19.2, NE）	16.5（14.5, 19.4）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.67（0.54, 0.84）0.0003	－
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	10.4（9.1, 12.1）	8.2（6.4, 8.4）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.65（0.53, 0.79）<0.0001	－

†：中間解析時のデータ：2021年5月3日カットオフ

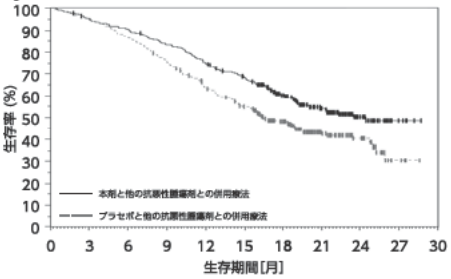
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較

§：層別ログランク検定

‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定

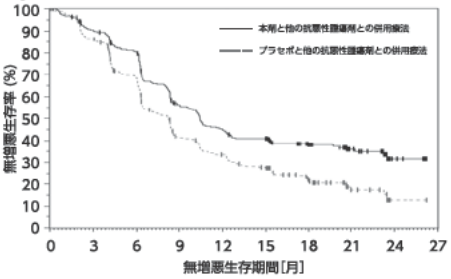
NE：Not Estimated

図37　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-826試験）



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

図38　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-826試験）



at risk数											
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	308	263	229	155	123	110	70	35	10	0	
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	309	259	195	113	89	71	39	13	1	0	

CPS［PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った（中間解析時のデータ：2021年5月3日データカットオフ）。[5.28、7.11 参照]

表35　OSの有効性成績（KEYNOTE-826試験、PD-L1発現状況別）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［月］（95%信頼区間）	ハザード比†（95%信頼区間）
CPS＜1	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注46]	35	19.0（12.6, 21.4）	1.00（0.53, 1.89）‡
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注47]	34	18.9（11.7, 21.3）	
1≦CPS＜10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注46]	115	24.4（18.2, NE）	0.67（0.46, 0.97）‡
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注47]	116	15.9（13.4, 23.5）	
CPS≧10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注46]	158	NE（19.1, NE）	0.61（0.44, 0.84）
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注47]	159	16.4（14.0, 25.0）	

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

‡：探索的な解析

NE：Not Estimated

表36　PFS†の有効性成績（KEYNOTE-826試験、PD-L1発現状況別）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［月］(95%信頼区間)	ハザード比‡ (95%信頼区間)
CPS＜1	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注46]	35	8.1 (6.1, 12.6)	0.94 (0.52, 1.70) §
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注47]	34	8.2 (6.2, 10.4)	
1≦CPS＜10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注46]	115	11.2 (8.3, 15.3)	0.68 (0.49, 0.94) §
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注47]	116	8.2 (6.3, 10.0)	
CPS≧10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注46]	158	10.4 (8.9, 15.1)	0.58 (0.44, 0.77)
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注47]	159	8.1 (6.2, 8.8)	

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

注46）本剤200mg 3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）と以下の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。
・パクリタキセル175mg/m²及びプラチナ製剤（シスプラチン50mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量）の順にQ3W（各コースの1日目に投与、シスプラチンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。
・パクリタキセル175mg/m²、プラチナ製剤（シスプラチン50mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量）及びベバシズマブ15mg/kgの順にQ3W（各コースの1日目に投与、シスプラチンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。

注47）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注46）と同一の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

〈局所進行子宮頸癌〉

17.1.32 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18試験）

未治療[注48]の国際産婦人科連合（FIGO）2014進行期分類のⅠB2～ⅡB期（リンパ節転移陽性）又はⅢ～ⅣA期（リンパ節転移陽性又は陰性）の局所進行子宮頸癌患者1,060例（日本人90例を含む）を対象に、本剤と同時化学放射線療法[注49]（シスプラチン同時併用下での外部照射、及びその後の小線源治療）（CCRT）との併用の有効性及び安全性が、プラセボとCCRTとの併用[注50]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とCCRTとの併用はプラセボとCCRTとの併用と比較してOS[21]及びPFS[22]を有意に延長した（表37、図39及び図40）。

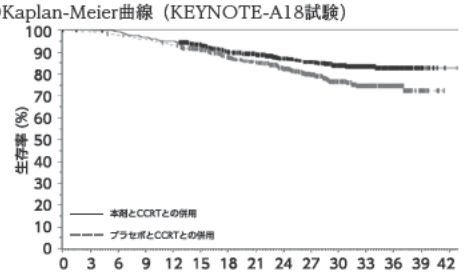
安全性解析対象例528例中512例（97.0%）（日本人41例中41例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血317例（60.0%）、悪心304例（57.6%）、下痢268例（50.8%）、白血球数減少173例（32.8%）、好中球数減少156例（29.5%）、嘔吐135例（25.6%）、白血球減少症125例（23.7%）、血小板数減少116例（22.0%）、好中球減少症114例（21.6%）及び甲状腺機能低下症112例（21.2%）であった（2024年1月8日データカットオフ）。［5.30 参照］

表37　有効性成績（KEYNOTE-A18試験）

		本剤とCCRTとの併用[注49] (529例)	プラセボとCCRTとの併用[注50] (531例)
OS†	中央値［月］(95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.67 (0.50, 0.90) 0.0040	–
PFS‖¶	中央値［月］(95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.70 (0.55, 0.89) 0.0020	–

†：中間解析時のデータ：2024年1月8日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとCCRTとの併用との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2023年1月9日カットオフ
¶：RECISTガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定
NE：Not Estimated

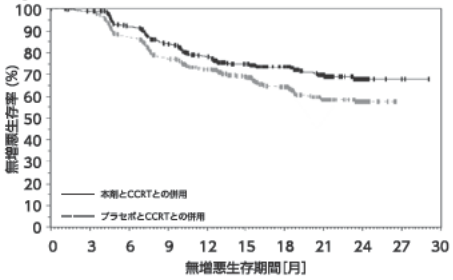
図39　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-A18試験）



at risk数

本剤とCCRTとの併用	529	527	522	509	500	463	412	374	326	273	210	136	63	11	1
プラセボとCCRTとの併用	531	527	518	508	493	455	405	366	316	259	194	125	58	12	0

図40　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-A18試験）



at risk数

本剤とCCRTとの併用	529	462	400	331	282	222	171	100	26	3	0
プラセボとCCRTとの併用	531	463	379	306	263	208	149	88	20	0	0

注48）子宮頸癌に対する根治的手術、放射線治療又は全身療法を受けておらず、かつ免疫療法による治療歴のない患者

注49）本剤200mgを3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）で5コース、シスプラチン40mg/m²を1週間間隔投与（QW）で5回又は6回投与及び放射線治療（外部照射とその後の小線源治療）後、本剤400mgを6週間間隔投与（Q6W）（各コースの1日目に投与）で15コース投与した。

注50）プラセボをQ3W（各コースの1日目に投与）で5コース及び注49）と同一のCCRT併用後、プラセボをQ6W（各コースの1日目に投与）で15コース投与した。

〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.33 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33試験）

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者[注51]（7例）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目である奏効率［改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表38のとおりであった。

安全性解析対象例7例中5例（71.4%）に副作用が認められた。副作用（10%以上、本試験においては全副作用）は、ALT増加、AST増加、好中球減少症及び発熱各2例（28.6%）、咳嗽、紅斑、発熱性好中球減少症及び頭痛各1例（14.3%）であった。［5.32 参照］

注51）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた、又は自家造血幹細胞移植後60日以内にCR若しくはPRが得られなかった患者、又は自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者が組み入れられた。

表38　有効性成績（KEYNOTE-A33試験）

		7例
例数（%）	完全奏効（CR）	1（14.3）
	部分奏効（PR）	2（28.6）
	安定（SD）	1（14.3）
	疾患進行（PD）	3（42.9）
奏効率（CR+PR）（%）(95%信頼区間)		42.9（9.9, 81.6）

17.1.34 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170試験）

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者[注52] 53例を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目である奏効率［改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表39のとおりであった。安全性解析対象例53例中30例（56.6%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、好中球減少症10例（18.9%）であった。［5.32 参照］

注52）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた、又は自家造血幹細胞移植後60日以内にCR若しくはPRが得られなかった患者、又は自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者が組み入れられた。

表39　有効性成績（KEYNOTE-170試験）

		53例
例数（%）	完全奏効（CR）	10（18.9）
	部分奏効（PR）	14（26.4）
	安定（SD）	5（9.4）
	疾患進行（PD）	13（24.5）
	評価不能	11（20.8）
奏効率（CR+PR）（%）(95%信頼区間)		45.3（31.6, 59.6）

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.35 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-859試験）

化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃又は食道胃接合部腺癌患者1,579例（日本人101例を含む）を対象に、本剤と化学療法との併用療法[注53]の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法[注54]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤と化学療法との併用療法はプラセボと化学療法との併用療法と比較してOSを有意に延長した（表40及び図41）[23]。

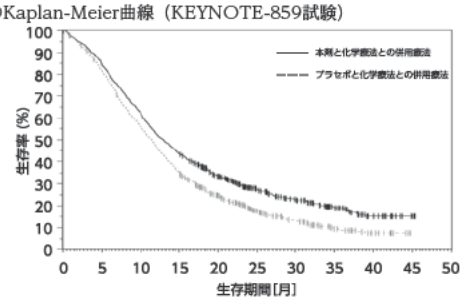
安全性解析対象例785例中751例（95.7%）（日本人48例中48例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心325例（41.4%）、下痢252例（32.1%）、貧血243例（31.0%）、嘔吐215例（27.4%）、血小板数減少196例（25.0%）、好中球数減少193例（24.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群189例（24.1%）、食欲減退168例（21.4%）及び疲労157例（20.0%）であった。

表40　有効性成績（KEYNOTE-859試験）

		本剤と化学療法との併用療法[注53)]（790例）	プラセボと化学療法との併用療法[注54)]（789例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	12.9（11.9, 14.0）	11.5（10.6, 12.1）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.78（0.70, 0.87）<0.0001	–

†：中間解析時のデータ：2022年10月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法との比較
§：層別ログランク検定

図41　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-859試験）



at risk数											
本剤と化学療法との併用療法	790	663	490	343	240	143	95	55	19	3	0
プラセボと化学療法との併用療法	789	636	434	274	169	95	58	26	10	0	0

CPS［PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った（中間解析時のデータ：2022年10月3日データカットオフ）。［5.34.1、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）	

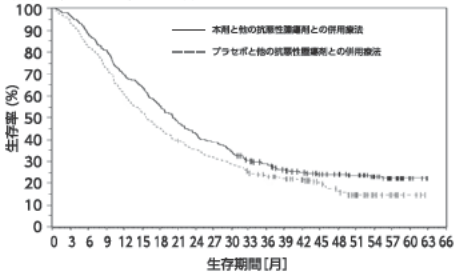
†：最終解析時のデータ：2024年3月20日カットオフ
‡：非層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
§：探索的な解析

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）	

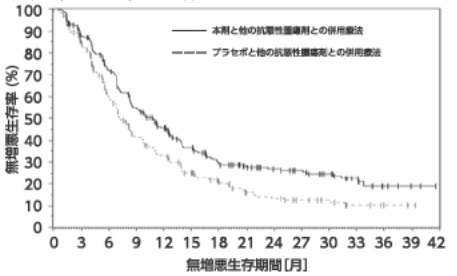
†：中間解析時のデータ：2022年5月25日カットオフ
‡：非層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
§：探索的な解析

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	–

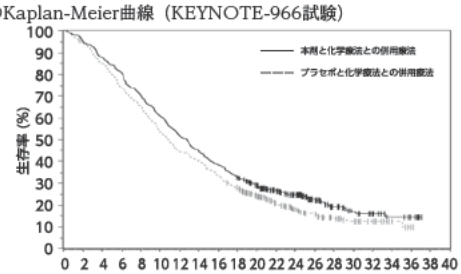
†：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法との比較
‡：層別ログランク検定

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	–

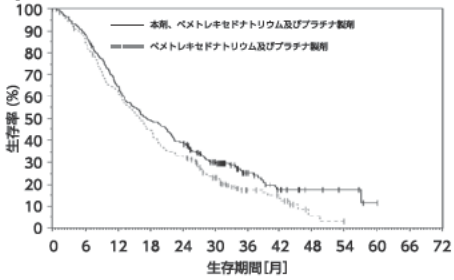
†：層別Cox比例ハザードモデルによるペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤の併用療法との比較
‡：層別ログランク検定、有意水準（片側）0.0204
§：有意水準に対応した95.92%信頼区間は（0.63, 0.99）

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

**2025年6月改訂（第24版、効能変更、用法変更、用量変更）
*2025年2月改訂

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

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

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

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

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

OPDIVO® I.V. Infusion

最適使用推進ガイドライン対象品目

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3. 1 組成

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

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

3. 2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

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

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

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

5.16「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27参照]

5.17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.18「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28、17.1.29参照]

〈食道癌における術後補助療法〉

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

5.20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]

〈原発不明癌〉

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

5.23「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31参照]

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

5.25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.32参照]

5.26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.32参照]

5.27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5.28 メルケル細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.29 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.34参照]

**〈切除不能な肝細胞癌〉

5.30 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。

5.31 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。[17.1.35参照]

注）International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

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

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

マブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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

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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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

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

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

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

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

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

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

〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉

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

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

ゲムシタビン塩酸塩及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360mgを3週間間隔で6回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

****〈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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7. 15 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

7. 16 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。［17.1.29参照］

7. 17 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.29参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

7. 18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈原発不明癌〉

7. 19 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

7. 20 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

7. 21 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.33参照］

7. 22 ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において治療を開始すること。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7. 23 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8. 1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8. 2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常（捻髪音）等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、9.1.2、11.1.1参照］

8. 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.2参照］

8. 4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。［11.1.4参照］

8. 5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6参照］

8. 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.7、11.1.8、11.1.11参照］

8. 7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.10参照］

8. 8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.15参照］

8. 9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［11.1.20参照］

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8. 10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9. 1. 2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.1参照］

9. 1. 3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9. 1. 4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。［11.1.17参照］

9. 4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。［9.4参照］

9. 6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

＊＊9. 7 小児等

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法、根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍、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%、5.5%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、8.2、9.1.2参照］

＊＊＊11. 1. 2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%未満）、**心筋炎**（0.2%、0.3%）、**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%、3.2%）
＊
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%、12.4%）、甲状腺機能亢進症（4.2%、6.5%）、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%、1.9%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.9%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.6参照］

＊＊11. 1. 9 神経障害
＊
末梢性ニューロパチー（1.2%、17.1%）、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%、2.9%）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%未満）、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、0.5%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

＊＊11. 1. 15 Infusion reaction
＊
アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（3.5%、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	
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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
＊ 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（20.6%）、貧血（16.9%）、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	
眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
＊＊ 胃腸障害	悪心（27.4%）、下痢（24.7%）、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（20.8%）、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	
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	
＊＊ 代謝及び栄養障害	食欲減退（20.1%）、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（17.9%）、そう痒症（17.3%）、丘疹性皮疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘻孔、乳頭痛	

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

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

14. 1. 1 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

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

3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。

14. 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

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

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

14. 1. 6 他剤との混注はしないこと。

14. 2 薬剤投与時の注意

本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22μm）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。

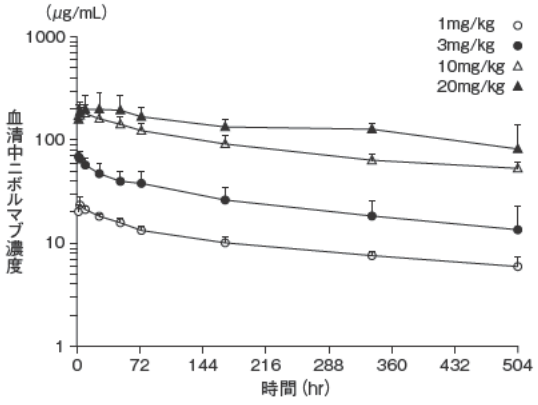
16. 薬物動態

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）



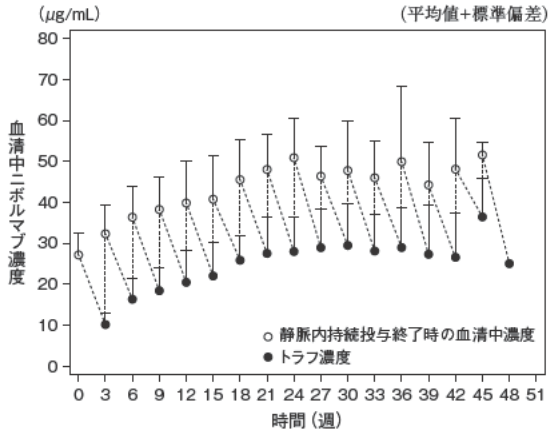
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax (μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax (hr)	3.0 (1.0-9.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-9.0)	9.0 (3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$ (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL (mL/hr/kg)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

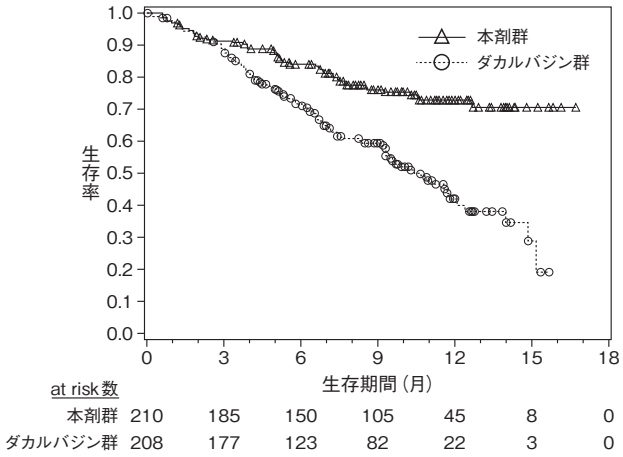
17. 1. 2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験）（単独投与）

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

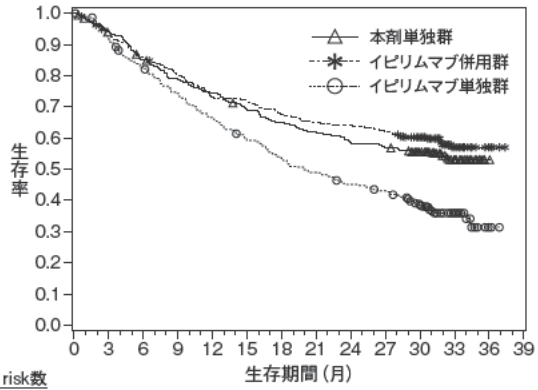
17. 1. 5 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）（併用投与）

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]。

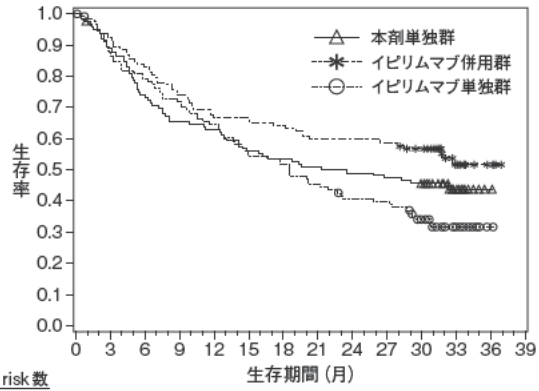


at risk数

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]

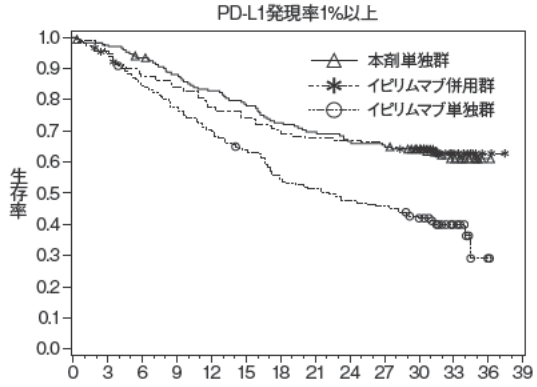
PD-L1 発現率 1%未満



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

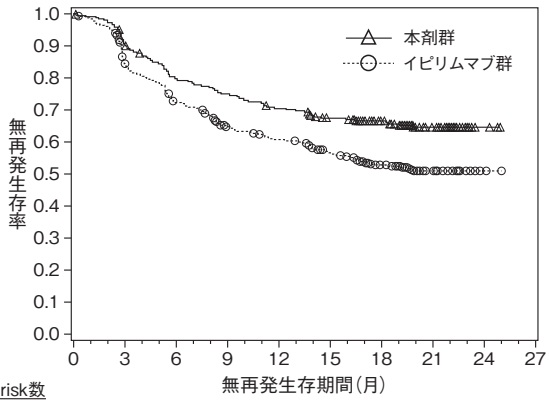
PD-L1発現率	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月) *5	ハザード比 [95%信頼区間]
<1%	N+I併用群	123	NE [26.45～NE]	0.59 [0.42～0.83]
	I単独群	113	18.56 [13.67～23.20]	
≧1%	N+I併用群	155	NE [NE～NE]	0.54 [0.39～0.74]
	I単独群	164	22.11 [17.08～29.67]	
<1%	N+I併用群	123	NE [26.45～NE]	0.74 [0.52～1.06]
	本剤単独群	117	23.46 [13.01～NE]	
≧1%	N+I併用群	155	NE [NE～NE]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

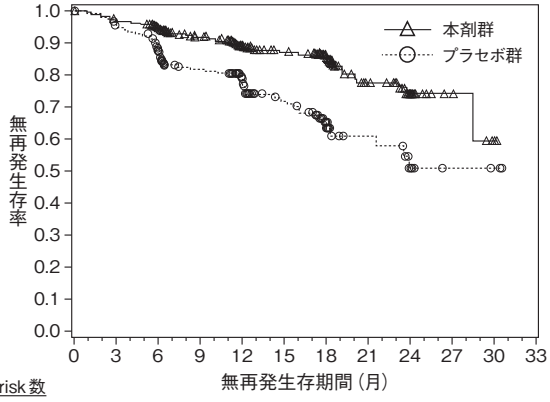


at risk数										
本剤群	453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
イピリムマブ群	453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

*6：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］



at risk数													
本剤群	526	492	444	364	261	185	116	54	19	6	2	0
プラセボ群	264	243	205	161	119	77	40	20	11	3	2	0

*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

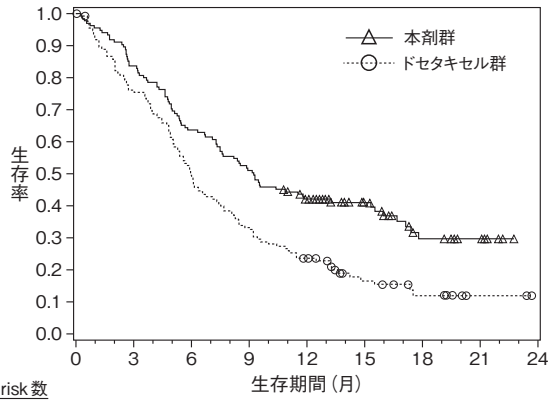
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05試験）（単独投与）

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)]。



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

17. 1. 10 非扁平上皮癌

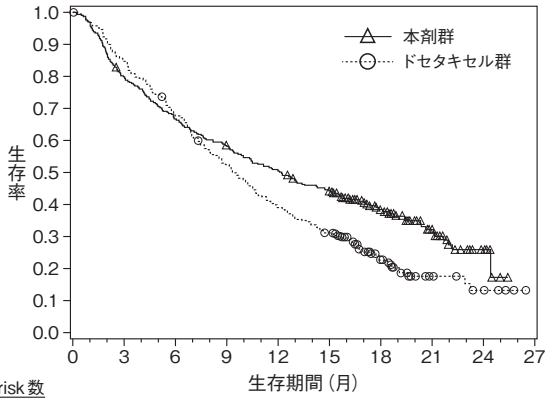
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）（単独投与）

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）

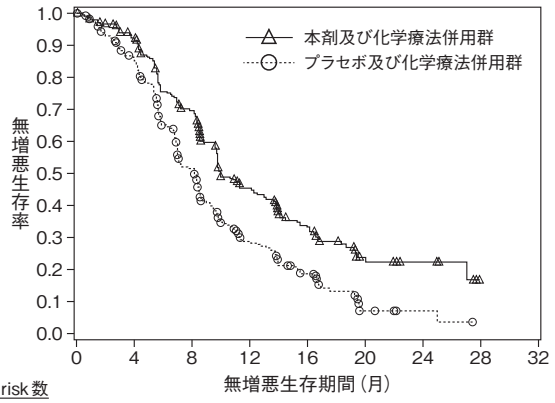
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期／Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）582例（本剤群292例、ドセタキセル群290例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で12.19［9.66～14.98］ヵ月、ドセタキセル群で9.36［8.05～10.68］ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73［95.92%信頼区間：0.59～0.89］、p=0.0015［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

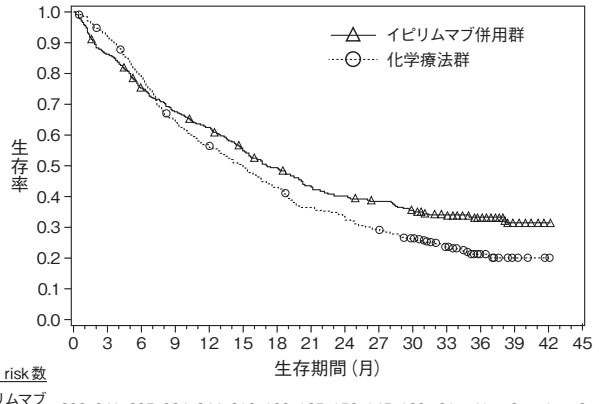


at risk数									
本剤及び化学療法併用群	275	231	163	88	48	16	6	0	0
プラセボ及び化学療法併用群	275	225	127	53	27	5	2	0	0

*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)]。



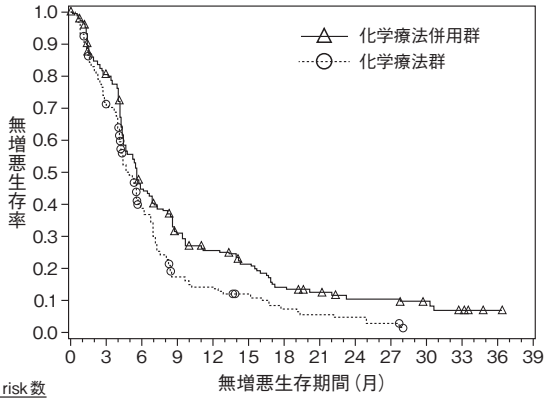
at risk数																
イピリムマブ併用群	396	341	295	264	244	212	190	165	153	145	129	91	41	9	1	0
化学療法群	397	358	306	250	218	190	166	141	126	112	93	57	22	6	1	0

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］

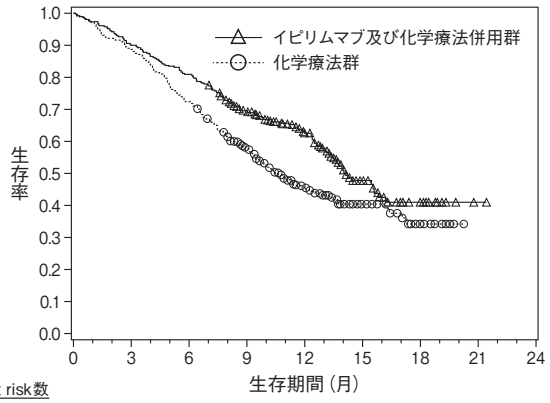


at risk数													
化学療法併用群	177	135	73	48	37	29	19	15	10	10	7	4	1	0
化学療法群	186	121	57	22	18	13	8	6	5	3	0	0	0	0

*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

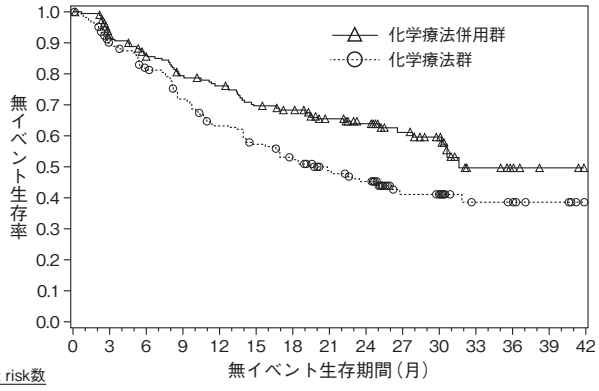
*14：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、パクリタキセル1回200mg/m²、カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）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

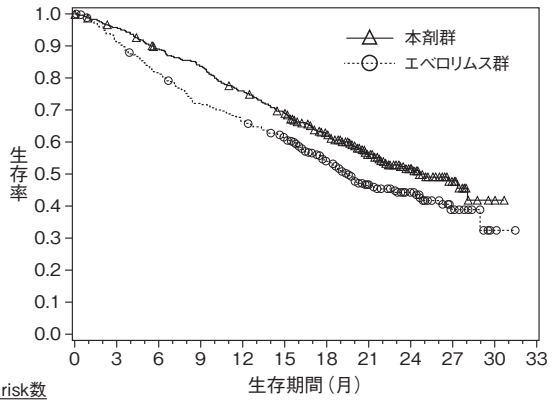
なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）に変更可能とされた。

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〉

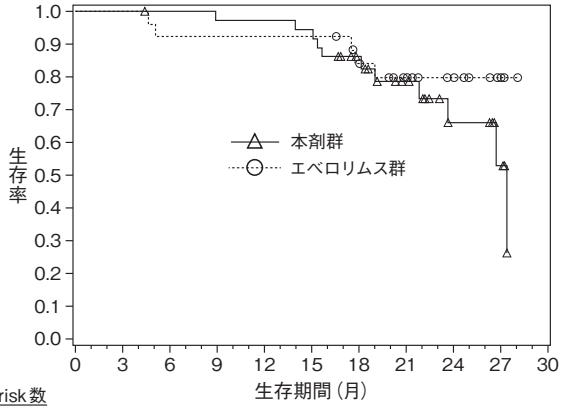
17. 1. 14 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）（単独投与）

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）。

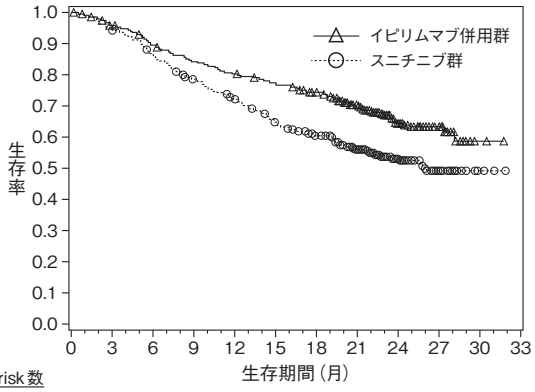


at risk数											
本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

*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］



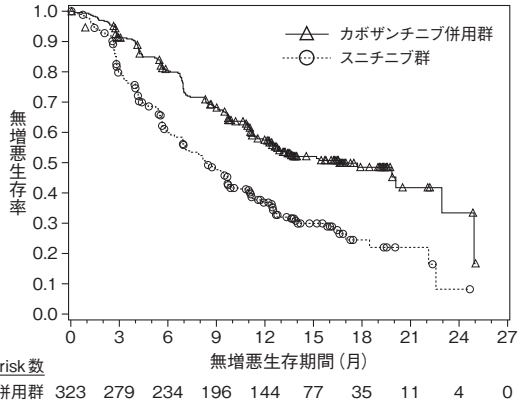
*18：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注4)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*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］



*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］

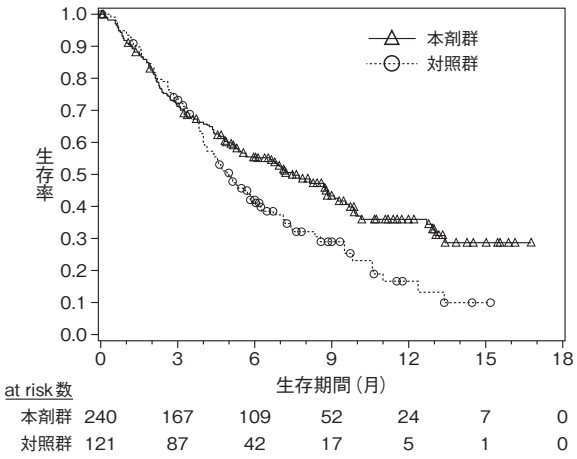
*22：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」である。

〈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］

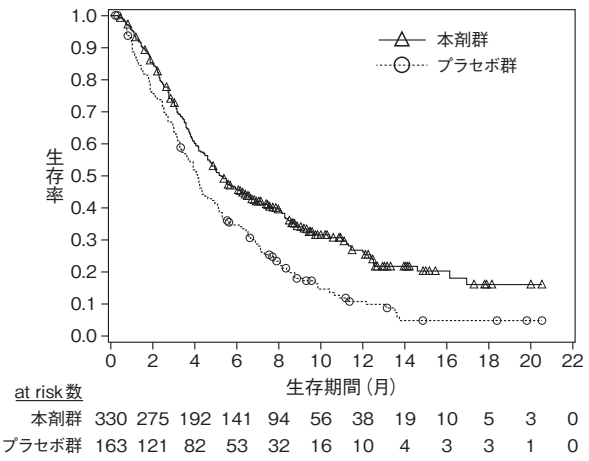


*23：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。
*24：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈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)]。

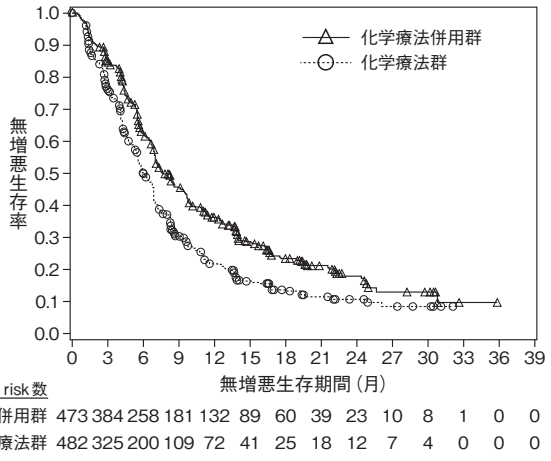


17. 1. 22 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）（併用投与）

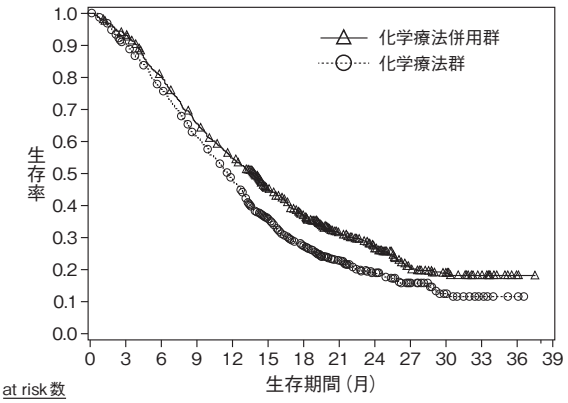
化学療法歴のないHER2陰性[*25]の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者等[*26]1,581例（日本人患者109例を含む。化学療法併用（N＋C併用）[*27]群789例、化学療法群792例）を対象に、化学療法を対照としてN＋C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるCPS≧5集団における無増悪生存期間及びCPS≧5集団における全生存期間について、N＋C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされたCPS≧1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

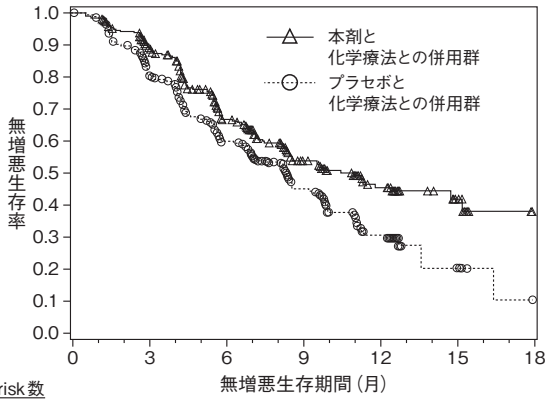
PD-L1発現率	投与群	例数	全生存期間の中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95%信頼区間］
CPS＜1	N＋C併用群	140	13.08［9.82～16.66］	0.92［0.70～1.23］
	化学療法群	125	12.48［10.12～13.83］	
1≦CPS＜5	N＋C併用群	168	12.29［9.63～14.26］	0.97［0.76～1.24］
	化学療法群	173	11.99［10.87～13.90］	
CPS≧5	N＋C併用群	473	14.39［13.11～16.23］	0.70［0.60～0.81］
	化学療法群	482	11.10［10.02～12.09］	

＊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］

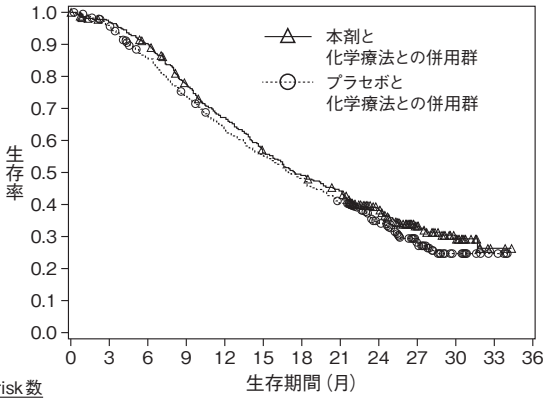
17. 1. 23 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37試験）（併用投与）

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〉

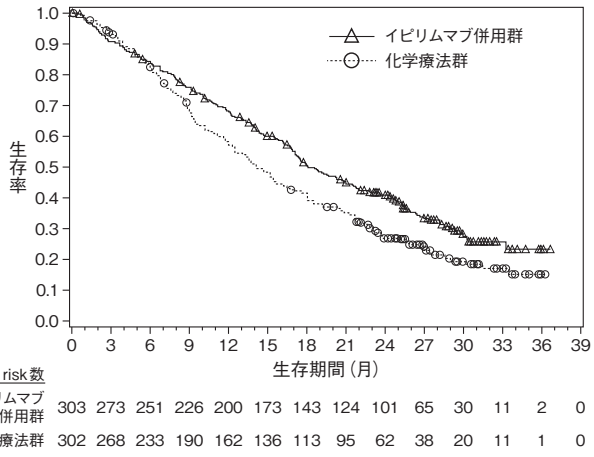
17. 1. 24 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）（単独投与）

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]。

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

17. 1. 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]。［5.16参照］

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

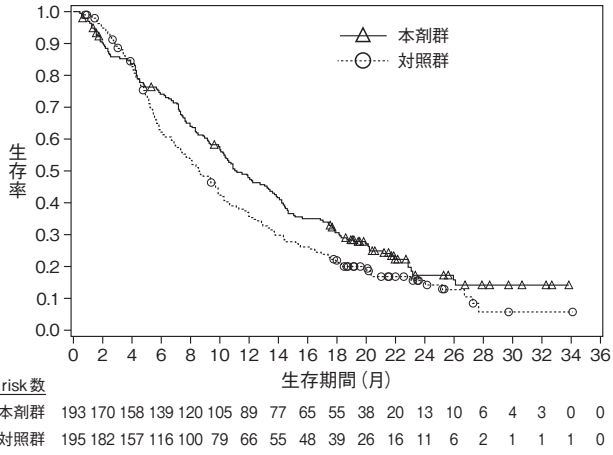
*30：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注4]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以

上の間隔をおいて投与を開始した。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17. 1. 28 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*31388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[37]。［5.18参照］



at risk数

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

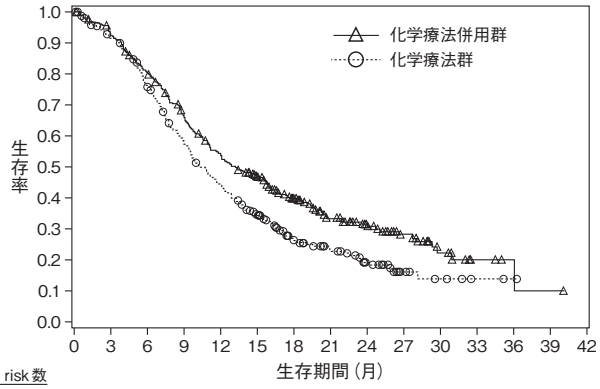
*31：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

17. 1. 29 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*32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）*33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）*34群321例、化学療法群324例）を対象に、化学療法を対照として、N+I併用群及びN+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるTPS≧1%集団における無増悪生存期間について、N+C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。また、もう一つの主要評価項目であるTPS≧1%集団における全生存期間について、N+I併用群及びN+C併用群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされたITT集団における全生存期間について、N+I併用群及びN+C併用群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した（2021年1月18日データカットオフ）。

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

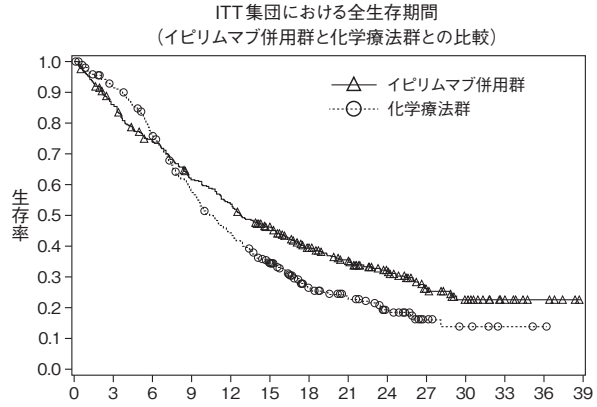
ITT集団における全生存期間
（化学療法併用群と化学療法群との比較）



at risk数

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

ITT集団における全生存期間
（イピリムマブ併用群と化学療法群との比較）



at risk数

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

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］	—

*32：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。

*33：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。

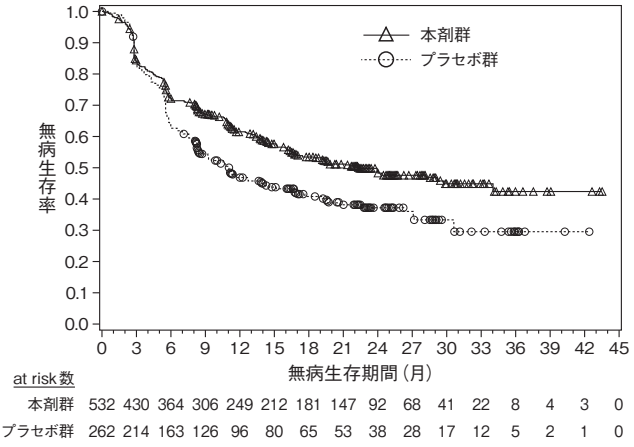
*34：4週間を1サイクルとして、本剤1回240mgを2週間間隔、フルオロウラシル800mg/m²/日を各サイクルの1日目から5日目まで（5日間）、シスプラチン80mg/m²を各サイクルの1日目に静脈内投与した。本剤と化学療法を同日に投与する場合は本剤を最初に投与し、フルオロウラシル及びシスプラチンは本剤の投与終了から30分以上間隔をおいて投与を開始した。

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[38]。［5.18、7.16、7.17参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

17. 1. 30 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*35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[39]。［5.21参照］



*35：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. 31 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*36 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[40]。［5.23参照］

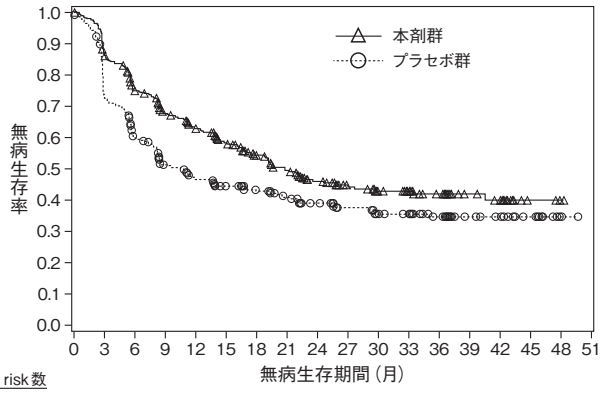
	化学療法歴有 例数（%）	化学療法歴無 例数（%）
完全奏効（CR）	2（4.4）	1（9.1）
部分奏効（PR）	8（17.8）	1（9.1）
安　　定（SD）	14（31.1）	4（36.4）
進　　行（PD）	18（40.0）	4（36.4）
評価不能	3（6.7）	1（9.1）

*36：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. 32 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*37 709例（日本人患者49例を含む。本剤群353例、プラセボ群356例）を対象に、プラセボを対照として本剤240mgを2週間間隔で点滴静注（最長12ヵ月間）したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無病生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で20.76［16.49～27.63］ヵ月、プラセボ群で10.84［8.25～13.86］ヵ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.70［98.22%信頼区間：0.55～0.90］、p=0.0008［層別log-rank検定］、2020年8月27日データカットオフ）。



*37：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）*38	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］	

*38：NEは推定不能

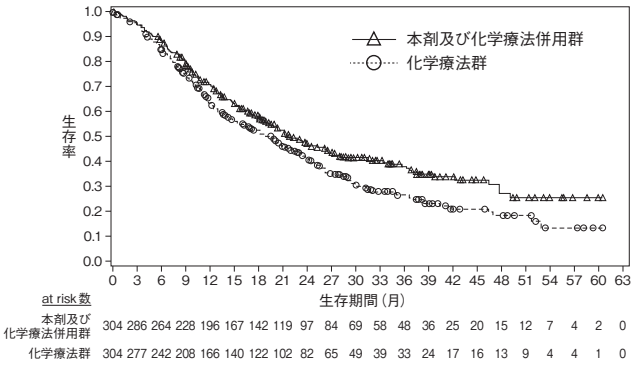
安全性評価対象351例中272例（77.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症81例（23.1%）、疲労61例（17.4%）、下痢59例（16.8%）、発疹53例（15.1%）であった[41]。［5.25、5.26参照］

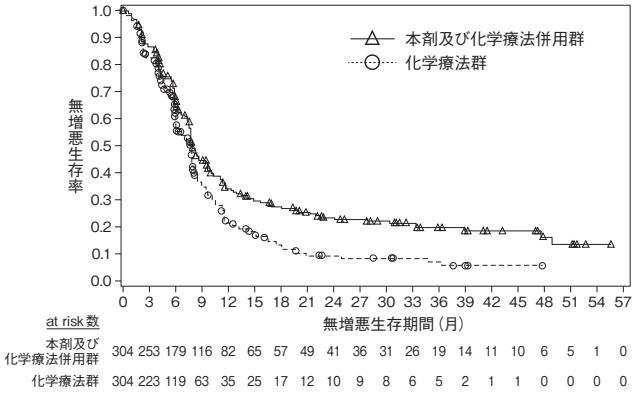
〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

17. 1. 33 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*39 608例（日本人患者43例を含む。本剤と化学療法（ゲムシタビンとシスプラチンとの併用）併用（N+C併用）*40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］	





*39：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。

*40：3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[42]。［7.21参照］

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

17. 1. 34 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。

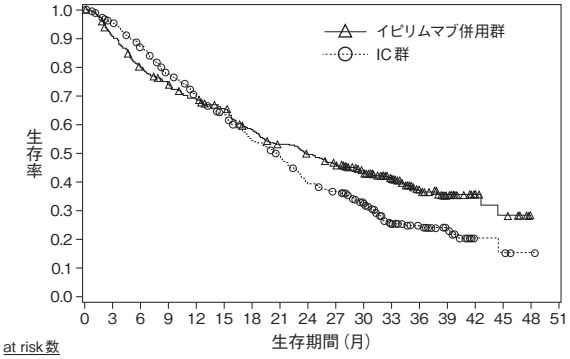
	例数	奏効率［95%信頼区間］(%)
有棘細胞癌	20	20.0［5.7, 43.7］
基底細胞癌	2	50.0［1.3, 98.7］
乳房外パジェット病	4	25.0［0.6, 80.6］
皮膚付属器癌	5	0

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[43]。［5.29参照］

**〈切除不能な肝細胞癌〉

**17. 1. 35 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*[41]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）*[42]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*[43]。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[44]。［5.31参照］



*41：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。

*42：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。

*43：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、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

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

注6）本剤の承認された再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。」である。

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

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

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ニボルマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[45]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）
Nivolumab（Genetical Recombination）
分子量：約145,000
本　質：ヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

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

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（小児）〉

21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象

に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈オプジーボ点滴静注20mg〉
2mL［1バイアル］
〈オプジーボ点滴静注100mg〉
10mL［1バイアル］
〈オプジーボ点滴静注120mg〉
12mL［1バイアル］
〈オプジーボ点滴静注240mg〉
24mL［1バイアル］

23. 主要文献

1) オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド（単剤療法版・併用療法版）
2) 小野薬品工業：海外第I相（CA209039）試験成績（社内資料）
3) 小野薬品工業：海外第II相（CA209205）試験成績（社内資料）
4) Yamamoto N. et al.：Invest.New Drugs, 2017；35：207-216（ONO-4538-01試験）
5) 小野薬品工業：国内第II相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料；2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.4）
6) 小野薬品工業：国内第II相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
7) Robert C. et al.：N.Engl.J.Med., 2015；372：320-330（CA209066試験）
8) Weber J.S. et al.：Lancet Oncol., 2015；16：375-384（CA209037試験）
9) 小野薬品工業：海外第III相（CA209037）試験成績（社内資料）
10) 小野薬品工業：国内第II相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
11) 小野薬品工業：海外第III相（CA209067）試験成績（社内資料）
12) Weber J. et al.：N.Engl.J.Med., 2017；377：1824-1835（ONO-4538-21/CA209238試験）
＊13) 小野薬品工業：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-4538-24/BMS CA209473）試験成績（社内資料）
38) 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）
39) 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）
40) 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）
41) 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）
42) 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）
43) 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）
＊＊44) 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）
45) Wang C. et al.：Cancer Immunol.Res., 2014；2：846-856

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

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

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26. 2 プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町 1-2-1

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ゾンゲルチニブ
剤形・含量：	フィルムコート錠・60 mg
文書名：	1.8 添付文書（案）
文書作成日：	4 September 2025

Proprietary confidential information
© 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　効能・効果の設定根拠 3
2.　用法・用量の設定根拠 8
3.　使用上の注意の設定根拠 10
4.　添付文書（案） 17

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 効能・効果の設定根拠

【申請する効能又は効果（案）】

HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の非小細胞肺癌

設定根拠

ゾンゲルチニブは，野生型 EGFR（上皮成長因子受容体）を阻害しない，共有結合型の経口 HER2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型［以下，HER2］［ERBB2］）選択的チロシンキナーゼ阻害剤である。本剤は HER2 チロシンキナーゼドメイン（TKD）内に限定されない広範な HER2 ドライバー変異（挿入変異，欠失挿入変異，点変異）に対して強力な阻害活性を有する新規の分子標的薬である。ゾンゲルチニブの広範で強力な HER2 選択的阻害活性は，HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）に対する既存の治療薬と比較して高い有効性と良好な安全性プロファイルをもたらし，現在，HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者が抱えるアンメット・メディカルニーズを満たす新たな治療選択肢となる。

HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者は，LC-SCRUM-Asia の大規模臨床ゲノムデータベースを用いた後方視的研究［CTD 5.4-67_R24-4070］によると，国内 NSCLC 患者のうち 2.6%と報告されている。また，HER2 遺伝子変異の内訳は，エクソン 20 挿入変異を含む TKD 内の変異が約 90%，細胞外ドメイン，膜貫通ドメインなどの非 TKD 変異が約 10%（NSCLC 患者のわずか 0.26%）と報告されている。ゾンゲルチニブの切除不能な進行・転移性の HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する有効性及び安全性の検討は，HER2 遺伝子変異の大部分を占める HER2 TKD 変異を中心に行い，非 TKD 変異についても別コホートを設け検討を行った。

ゾンゲルチニブの申請予定効能又は効果である「*HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の非小細胞肺癌」は，1479-0001 試験（Beamion LUNG-1 試験）の有効性及び安全性に基づき設定した。

第 Ia/Ib 相非盲検多施設共同試験 1479-0001 試験（Beamion LUNG-1 試験）の概要

本試験は，試験開始時から日本も参加する国際共同試験として実施した。第 Ia 相（用量漸増パート）と第 Ib 相（用量拡大パート）の 2 つのパートからなり，第 Ib 相では，前治療歴（前治療歴なし/プラチナベースの化学療法による治療歴あり/抗 HER2 抗体薬物複合体による治療歴あり），HER2 変異ドメイン（TKD 変異/非 TKD 変異），脳転移の状況（脳転移なし/非活動性/活動性）が異なる様々な「HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の非小細胞肺癌患者」を 5 つのコホートに組入れ，ゾンゲルチニブの有効性及び安全性を検討した。

第 Ib 相の各コホートで対象とした HER2 遺伝子変異陽性の進行・転移性 NSCLC 患者及び本申請における各コホートの有効性評価の位置づけを表 1.8.1:1 に示した。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.8.1:1　本申請の有効性評価に用いた Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相のコホートの概要

コホート	対象とした HER2 遺伝子変異陽性の進行・転移性 NSCLC 患者	投与患者数（日本人）	有効性評価の位置づけ
1	プラチナベース併用化学療法による治療歴のある HER2 TKD 変異陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者	132（18）	主要データ
2	前治療歴のない HER2 TKD 変異陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者	89（13）	補助データ
3*	プラチナベース併用化学療法による治療歴のある非 TKD の HER2 変異陽性の NSCLC 患者及び HER2 TKD 変異陽性の扁平上皮 NSCLC 患者	31 (0)	補助データ
4**	活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者	31 (1)	補助データ
5	HER2 を標的とした抗体薬物複合体による治療歴のある HER2 TKD 変異陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者	39 (1)	補助データ

* 本申請におけるコホート 3 の有効性評価では，非 TKD の HER2 変異陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者にフォーカスした。

**無症候性の脳病変を有する患者はコホート 1, 2, 3 及び 5 に登録され，活動性の脳転移を有する患者はコホート 4 に登録された。

<u>Beamion LUNG-1 試験の有効性成績</u>

- プラチナベースの併用化学療法による治療歴のある HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者に対する有効性

第 Ib 相コホート 1 では，第 Ia 相の結果に基づき選択された 2 つの用量 120 mg QD（1 日 1 回投与）と 240 mg QD で，プラチナベースの併用化学療法による治療歴のある HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者に対するゾンゲルチニブの有効性を検討した。

主解析時点（データカットオフ日：2024 年 5 月 23 日，中央独立判定のための腫瘍画像カットオフ日：2024 年 4 月 12 日）で，中央独立判定による確定された奏効率は，120 mg QD 群で 66.7%（TS，50/75 名，97.5% 信頼区間：53.8，77.5，片側 p<0.0001），240 mg QD 群で 78.9%（TS，45/57 名，97.5% 信頼区間：64.8，88.4，片側 p<0.0001）であり，設定した基準とする奏効率である 30% と比べて，両用量群で統計学的有意性が認められた。

日本人集団については，主解析時点（データカットオフ日：2024 年 5 月 23 日，中央独立判定のための腫瘍画像カットオフ日：2024 年 4 月 12 日）での中央独立判定による確定された奏効率は，120 mg QD 群で 77.8%（TS，7/9 名，95% 信頼区間：45.3，93.7），240 mg QD 群で 77.8%（TS，7/9 名，95% 信頼区間：45.3，93.7）であった。全体集団と同様に，日本人集団においてもゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD の高い抗腫瘍効果が確認された。

主要解析時点（データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日，中央独立判定のための腫瘍画像カットオフ日：2024 年 7 月 22 日）で，中央独立判定による確定された奏効率は，120 mg QD 群で 70.7%（TS，53/75 名，95% 信頼区間：59.6，79.8，片側 p<0.0001），240 mg QD 群で 80.7%（TS，46/57 名，95% 信頼区間：68.7，88.9，片側 p<0.0001）であった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日本人集団については，主要解析時点（データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日，中央独立判定のための腫瘍画像カットオフ日：2024 年 7 月 22 日）での中央独立判定による確定された奏効率は，120 mg QD 群で 77.8%（TS，7/9 名，95% 信頼区間：45.3，93.7），240 mg QD 群で 77.8%（TS，7/9 名，95% 信頼区間：45.3，93.7）であった。全体集団と同様に，日本人集団においてもゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD の高い抗腫瘍効果が確認された。

副次的評価項目である奏効期間（DOR）について，主要解析時点において 120 mg QD 群の Kaplan-Meier 法により推定される DOR の中央値は，イベントの発生数が十分ではなかったため，未到達（95% 信頼区間：8.35，NC）であり，6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合の Kaplan-Meier 法による推定値は 73%（95% 信頼区間：56，84）であった。240 mg QD 群では，Kaplan-Meier 法による推定される DOR の中央値は 8.58 カ月（95% 信頼区間：8.31，10.55）であり，6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合の Kaplan-Meier 法による推定値は 76%（95% 信頼区間：60，86）であった。

無増悪生存期間（PFS）について，主要解析時点において 120 mg QD 群では，PFS の解析対象となるイベントの発生数が十分ではなく，PFS の中央値に到達せず，95% 信頼区間の下限値は 8.25 カ月であった。240 mg QD 群では，PFS の中央値は，9.96 カ月（95% 信頼区間：8.31，11.73）であった。また，6 カ月時点の推定される無増悪生存率は，120 mg QD 群で 69%（95% 信頼区間：57，79），及び 240 mg QD 群で 77%（95% 信頼区間：63，86）であった。

- プラチナベースの併用化学療法による治療歴のある HER2 非 TKD 変異陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者に対する有効性

第 Ib 相コホート 3 では，プラチナベースの併用化学療法による治療歴のある TKD 変異以外の HER2 変異を有する非扁平上皮 NSCLC 患者に対するゾンゲルチニブ 120 mg QD の有効性を探索的に検討した。主要評価項目は RECIST 第 1.1 版に基づく治験担当医師評価による確定された奏効率であった。主要解析時点（データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日）において，TKD 変異以外の HER2 変異を有する非扁平上皮 NSCLC 患者で評価可能な 12 名のうち，5 名（41.7%）の患者が確定された PR であった。この PR の内訳は，細胞外ドメインに変異を有する患者 6 名中 2 名，膜貫通型ドメインに変異を有する患者 5 名中 3 名，及び細胞内ドメインに変異を有する患者 1 名中 0 名であった。概して，ゾンゲルチニブは，HER2 遺伝子の TKD 以外の複数の変異に対して臨床効果を示した。

- HER2 を標的とした抗体薬物複合体による治療歴のある HER2 TKD 変異陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者に対する有効性

第 Ib 相コホート 5 では，HER2 を標的とした抗体薬物複合体による治療歴のある HER2 TKD 変異陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者に対するゾンゲルチニブ 120 mg QD の有効性を検討した。主要評価項目である RECIST 第 1.1 版に基づく中央独立判定による確定された奏効率は，41.9%（TS，95% CI：26.4，59.2，片側 p=0.0147）であり，基準とする奏効率 25%に対して実施した階層的検定の第 1 検定で統計学的有意性が認められた。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者の脳転移に対する有効性

第 Ib 相コホート 4 では，直接的な局所療法が使用できない活動性脳転移がある HER2 遺伝子 TKD 変異陽性の NSCLC 患者 30 例において，主要評価項目である Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases（RANO-BM）に従った中央独立判定での評価による奏効率は 26.7%（95%信頼区間：14.2， 44.4）であった。RECIST ver. 1.1 に基づく中央独立判定での評価に基づく奏効率は 33.3%（95%信頼区間：19.2，51.2）であった。

第 Ib 相コホート 1 では，無症状で安定している脳転移がある HER2 遺伝子 TKD 変異陽性の切除不能な進行・転移性の非扁平 NSCLC 患者にゾンゲルチニブを 120 mg QD で投与し有効性評価が可能であった 27 例において，主要評価項目である RANO-BM 中央独立評価機関での評価による奏効率（95%信頼区間）は 37.0（21.5～55.8）%であり，CR は 14.8%であった。70%の患者で 6 カ月以上の奏効期間がみられた。

以上のとおり，ゾンゲルチニブは，前治療歴，HER2 変異ドメイン，脳転移の状況が異なる様々な「HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の非小細胞肺癌患者」に対する有効性を示した。

前治療歴のない HER2 TKD 変異陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者に対する有効性は，Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相コホート 2 で検討しており，その予備的な有効性の成績を本申請資料に含めた。一方，第 Ib 相コホート 1 で確認されたプラチナベースの併用化学療法による治療歴のある HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者に対する有効性の成績［全体集団 TS の主要解析の奏効率：70.7%（95% CI：59.6，79.8），DCR：93.3（95%CI：85.3，97.1），Kaplan-Meier により推定される PFS の中央値：算出不能（95%信頼区間：8.25，算出不能）］は， HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の NSCLC 患者の一次治療の標準治療として現在使用されているプラチナベース化学療法と ICI との併用療法の有効性成績［奏効率：35%，DCR：76%，PFS の中央値：8.5 カ月，LC-SCRUM-Asia からの報告（CTD 5.4-67_R24-4070）］を上回るものであった。また，ゾンゲルチニブの作用機序を考慮すると，その有効性はプラチナベース化学療法による前治療の有無にかかわらず期待できると考えられる。

Beamion LUNG-1 試験において，「HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の非小細胞肺癌患者」に対して確認されたゾンゲルチニブの有効性は，既存の標準治療と比較しても良好な成績であった。

<u>Beamion LUNG-1 試験の安全性成績</u>

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD の安全性が，本申請の主要評価データである Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 で検討された。全体集団（TS）として解析された 120 mg QD 群（75 名），240 mg QD 群（57 名）において全グレードで 74 名（98.7%），57 名（100%）に有害事象（AE）が認められたものの，グレード 3 以上で因果関係のある AE は，13 名（17.3%），13 名（22.8%）といずれの用量群においても低かった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ゾンゲルチニブの休薬を要した AE は，120 mg QD 群，240 mg QD 群において 23 名（30.7%），26 名（45.6%），減量を要した AE は，4 名（5.3%），10 名（17.5%）報告された。120 mg QD 群と比較して 240 mg QD 群の減量の割合が高かったものの，投与中止を要した因果関係のある AE は，2 名（2.7%），2 名（3.5%）と低く，ゾンゲルチニブ投与により認められた AE は，ゾンゲルチニブの休薬・減量により管理可能であった。ゾンゲルチニブの Dose intensity の平均値は，120 mg QD 群で 96.9%，240 mg QD 群で 87.0%といずれの群においても高い数値を示した。また，因果関係のある重篤な AE は，それぞれ 3 名（4.0%），7 名（12.3%）であった。

ゾンゲルチニブ投与により高頻度（両群合わせて 10%以上）に発現した AE は，下痢（62.1%），貧血（28.8%），ALT 増加，AST 増加（各 26.5%），発疹（19.7%），悪心（18.9%），咳嗽（16.7%），食欲減退（15.9%），発熱，嘔吐（各 14.7%），好中球数減少，そう痒症（各 13.6%），血中クレアチニン増加（12.9%），頭痛，リンパ球数減少（各 12.1%），無力症，呼吸困難（各 11.4%），味覚不全，白血球数減少（各 10.6%）であり，本コホートにおいて間質性肺疾患（ILD）は発現しなかった。発現する AE の種類は，現在，HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の二次治療以降の標準治療である T-DXd で高頻度に発現する AE の種類と異なっていた。

ゾンゲルチニブで最も高頻度に発現した AE は下痢であり，120 mg QD 群，240 mg QD 群において全グレードで 42 名（56.0%），40 名（70.2%）に発現し，その内グレード 3 以上は 1 名（1.3%），3 名（5.3%）に報告された。用量依存的な発現頻度の上昇が認められたものの，いずれの用量でもグレード 3 以上の発現頻度は低かった。最も高頻度に認められたグレード 3 以上の AE は肝酵素値上昇であり，ALT 増加は 120 mg QD 群で 7 名（9.3%），240 mg QD 群で 7 名（12.3%），AST 増加は 120 mg QD 群で 4 名（5.3%），240 mg QD 群で 5 名（8.8%）に報告された。

日本人集団においても全体集団と同様の AE 発現プロファイルが確認され，人種による発現状況の違いは確認されなかった。

全体としてゾンゲルチニブの忍容性は 120 mg QD, 240 mg QD いずれの用量でも良好であった。

また，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（治験相，コホート，及び前治療の有無，及びがん種は不問）を含む最大の安全性解析対象集団（SAF-3）448 名（日本人 89 名を含む）での安全性も検討した。SAF-3 で認められたゾンゲルチニブの安全性プロファイルはコホート 1 で認められたものと同様であった。

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相の各コホートの最新のデータカットオフ日（2024 年 11 月 29 日）において確認されたゾンゲルチニブの安全性成績は，本申請時のデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日）において全体集団及び日本人集団で確認された安全性を支持するものであった。

以上を踏まえ，今回申請する効能又は効果を「*HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の非小細胞肺癌」と設定した。

なお，審査の過程において効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した *HER2（ERBB2）* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の記載となった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 用法・用量の設定根拠

【申請する用法及び用量（案）】

通常、成人には、ゾンゲルチニブとして 1 日 1 回 120 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

設定根拠

本剤の用法及び用量は，非臨床試験及び HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象とした 1479-0001 試験（Beamion LUNG-1 試験）の成績に基づき設定した。

HER2 エクソン 20 変異を有する肺がん細胞株由来異種移植（CDX）モデルマウス，HER2 増殖を有する NCI-N87 胃がん CDX モデルマウスを用いた *in vivo* 試験において，ゾンゲルチニブの腫瘍増殖抑制作用が示された。その腫瘍増殖抑制作用は，1 日あたりの総投与量が同じ場合，1 日 2 回投与と 1 日 1 回投与で同程度であることが示された。

また，1479-0001 試験（Beamion LUNG-1 試験）第 Ia 相用量漸増パートでは，本剤を 1 日 2 回あるいは 1 日 1 回経口投与し，15 mg 1 日 2 回から 150 mg 1 日 2 回，及び 60 mg 1 日 1 回から 360 mg 1 日 1 回までの漸増が行われた。その結果，いずれの投与方法でも最大耐量（MTD）には達しなかった。このため，第 Ib 相コホート 1 での用量最適化のための用量選択では，PopPK 及び曝露 - 反応解析に加え，有効性，安全性，薬物動態及びバイオマーカーのデータを含むすべてのデータに基づき検討した。さらに，上述の非臨床試験の成績において 1 日あたりの総投与量が同じ場合，1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で腫瘍増殖抑制作用は同程度であることが示されたことから，患者への負担を軽減できることなどを考慮し，1 日 1 回投与を選択した。これらのことから，第 Ib 相コホート 1 では，本剤 120 mg 1 日 1 回投与する低用量群と，本剤 240 mg 1 日 1 回投与する高用量群に患者を無作為化する用量最適化パートを実施した。

第 Ib 相コホート 1 で予定していた中間解析（2023 年 9 月 15 日データカットオフ）では，用量最適化ランダム化パートのいずれの用量においても良好な忍容性が得られた。予備的有効性，忍容性及び薬物動態データに基づき，その後の検討用量として 120 mg 1 日 1 回投与を選択した。第 Ia 相及び第 Ib 相で蓄積されたデータ全体に基づくと，2023 年 9 月 15 日のデータカットオフ時点で，ゾンゲルチニブ 120 mg 1 日 1 回投与及び 240 mg 1 日 1 回投与では，奏効率，病勢コントロール，腫瘍の縮小及び DOR（DOR は第 Ia 相データのみに基づく）の点で非常に類似した抗腫瘍活性を示した。ただし，120 mg 1 日 1 回投与は，特に用量制限毒性，重篤な有害事象，用量減量/中止につながる有害事象，及びグレード 3 又は 4 の肝機能に関連する有害事象の発現頻度が低いという点で，全体的に 240 mg よりも良好な安全性プロファイルを示した。

ゾンゲルチニブの推奨用量の最終的な決定は，本申請のためのデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日）時点で入手可能なデータに基づき実施した。2 用量群での偏りのない比較を可能にするため，ランダム化した患者集団（120 mg QD 群：58 名，240 mg QD 群：55 名）において，有効性及び安全性を比較検討した。有効性の主要評価項目（確定された奏効，RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による評価）並びに副次評価項目は，ランダム化した患者集団の両群で類似していた。確定された奏効率（RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による評価）は 2 用量群で同様で

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

あり，信頼区間の大部分が重なっていた（120 mg QD 群：74.1%［95% 信頼区間：61.6，83.7］，240 mg QD 群：80.0%［95% 信頼区間：67.6，88.4］）。奏効がみられてから 6 カ月後時点での DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は，120 mg QD 群と 240 mg QD 群でわずかな差であった（120 mg QD 群：75%［95%信頼区間：57，86］，240 mg QD 群：77%［95%信頼区間：61，88］）。さらに，治験薬を投与されてから 6 カ月後時点での PFS の Kaplan-Meier 法による推定値は，2 用量群で類似していた。DOR 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線は，240 mg QD 群と 120 mg QD 群で類似していた。安全性については，ゾンゲルチニブ 120 mg QD，240 mg QD のいずれの用量においても，安全で良好な忍容性を示した。しかしながら，下痢，貧血などの一部の有害事象，及び治験薬の用量減量又は投与中断に至った有害事象の頻度は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD の用量で低い傾向がみられた。

Beamion LUNG-1 試験では，有害事象の発現状況に応じてゾンゲルチニブの用量を適宜減量するように，治験実施計画書において用量調節基準を設定していた。

以上を踏まえ, 本剤の用法及び用量は,「通常、成人には、ゾンゲルチニブとして 1 日 1 回 120 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 使用上の注意の設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の設定には，本剤の企業中核データシート（CCDS）を基に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	1.警告 本剤の使用にあたっては，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が厳守される必要があることから，同種同効品の記載に準じて設定した。また、治療に際しては，本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に対し適切な情報を提供することが重要であるため，設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.医薬品の一般的な注意事項として設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 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、*HER2（ERBB2）*遺伝子変異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	5.1 本剤は HER2 に結合してチロシンキナーゼ活性を抑制し，HER2 下流のシグナル伝達を抑制することにより腫瘍の増殖を抑制する作用機序を有することから，投与に際しては，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，*HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること，又検査に際しての注意事項をそれぞれ記載した。
5.2 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。	5.2 申請時点で得られている本剤の臨床試験の結果より，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ことから記載した。ただし，本申請では，1479-0001 試験のコホート 2（未治療の HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者）を含む本剤の投与を受けたすべての患者の安全性の中間データを含めた。
5.3 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。	5.3 HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC を対象とした術前・術後補助療法としての投与経験はないことから，本項を設定した。
5.4 「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。［17.1.1 参照］	5.4 HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本剤の生存期間の延長効果を示した検証的試験成績は得られていないことから，適応患者の選択に関し本項を設定し

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

<table>
<tr><td></td><td>た。また，HER2 遺伝子変異の種類により本剤の有効性は異なるため，「17. 臨床成績」の項には，Beamion LUNG-1 試験の第Ⅰb 相パートの HER2 遺伝子変異の種類と有効性のデータを示し注意喚起することとした。</td></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。</td><td>7.1 Beamion LUNG-1 試験では，他の抗悪性腫瘍剤との併用投与を行うコホートは設けていないため，他の抗悪性腫瘍剤との併用については注意喚起を行う必要があることから，本項を設定した。</td></tr>
<tr><td>7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は中止すること。1 日 1 回 60 mg に減量しても忍容性が認められない場合は、本剤の投与を中止すること。
本剤の休薬、減量又は中止基準
<table>
<tr><th>副作用</th><th>重症度注</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>肝機能障害</td><td>Grade 3 又は 4 の ALT 又は AST 増加</td><td>Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 60 mg で再開できる。</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade3 の総ビリルビン増加</td><td>Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 60 mg から再開できる。</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade4 の総ビリルビン増加</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td></td><td>ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>Grade2 かつ止瀉薬の投与を行っても症状が 2 日以上継続する場合</td><td>Grade1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 60 mg で再開できる。</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade3 又は 4</td><td>Grade1 以下に回復するまで休薬する。14 日以内に回復した場合は 60 mg で再開できる。支持療法を行っても 14 日以内に回復しない場合は、投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>全 Grade</td><td>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 60 mg で再開できる。ただし、必要に応じて投与を中止することも考慮する。</td></tr>
<tr><td>駆出率減</td><td>Grade 2</td><td>Grade 1 以下に回復す</td></tr>
</table>
</td><td>7.2 本剤の休薬，減量及び中止するための目安を掲載するため，本剤を用いた臨床試験の実施計画及び安全性の結果を基に設定した。</td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	少		るまで休薬し、回復後は 120 mg で再開できる。ただし、休薬後 4 週間以内に正常範囲又はベースラインから 5 ポイント以内に回復しなかった場合、再開後にベースラインから 10 ポイント以上低下した場合は 60 mg に減量する。
		Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 60 mg で再開できる。ただし、休薬後 4 週間以内に正常範囲又はベースラインから 5 ポイント以内に回復しなかった場合、再開後にベースラインから 10 ポイント以上低下した場合は投与を中止する。
	間質性肺疾患	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。14 日以内に回復した場合は 60 mg で再開できる。支持療法を行っても 14 日以内に Grade 1 以下に回復しない場合は投与を中止する。
		Grade 3 又は 4	投与を中止する。
	その他の副作用	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 60 mg で再開できる。ただし、必要に応じて投与を中止することも考慮する。
注）Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。			
8. 重要な基本的注意 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与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］			8.1 本剤の臨床試験（Beamion LUNG-1）において，肝機能検査値上昇が高頻度に報告されたことから，本項を設定し注意喚起することとした。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8.2 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3 参照］	8.2 血球減少は，本剤のリスク管理計画書（RMP）においても重要な特定されたリスクとして記載しており，本剤のようなチロシンキナーゼ阻害薬のクラスエフェクトとして起こり得る事象のため，定期的な検査を行うよう注意喚起した。
8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。［11.1.4 参照］	8.3 間質性肺疾患は本剤のクラスエフェクトとして起こり得る事象であることから，発現した際の注意事項を記載した。
8.4 左室駆出率（LVEF）低下があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEF の変動を含む）を十分に観察すること。［9.1.1 参照］	8.4 左室駆出率（LVEF）低下は本剤のクラスエフェクトとして起こりうる事象であることから，本剤の投与開始前及び本剤の投与中に十分な観察を行う旨の注意事項を記載した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 左室駆出率（LVEF）が低下している患者 LVEF 低下を悪化させるおそれがある。［8.4 参照］	9.1.1 本剤のクラスエフェクトとして LVEF 低下が起こりうることから，LVEF 低下の合併症・既往歴を有する患者に対し本剤を投与することについて注意喚起を行った。
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 中等度以上の肝機能障害を有する患者 本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度以上の肝機能障害のある患者注）を対象とした臨床試験は実施していない。 注）NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類	9.3.1 本剤は主に肝臓で代謝されることから，中等度以上の肝機能障害を有する患者に本剤を投与した場合血中濃度が上昇する可能性があること，又，中等度以上の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していないことから，本剤の投与について注意喚起を行った。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

9.4 生殖能を有する者 9.4.1 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 10 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］ 9.4.2 生殖可能な女性に投与する場合には、受胎能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験（ラット）において、子宮の萎縮、並びに子宮頸部及び膣の過形成/過角化が報告されている。 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。生殖発生毒性試験（ラット）において、本剤の胎児への移行の可能性が推定され、本剤 120 mg 投与時の 4.4 倍に相当する曝露量で胚・胎児死亡が報告されている。［9.4.1、9.6 参照］ 9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5 参照］	9.4，9.5 及び 9.6 本剤がヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータはないが，ラット 13 週間反復投与毒性試験において，子宮の萎縮，並びに子宮頸部及び膣の過形成/過角化が認められたことから，本剤は生殖可能な女性の受胎能を損なう可能性がある。また，本剤のラット生殖発生毒性試験において，日本人患者に本剤の臨床推奨用量（120 mg，1 日 1 回投与）を投与した際の曝露量の 4.4 倍に相当する用量で胚・胎児死亡が認められたことから，これらの項を設定した。 また，同試験において，本剤の胎児への移行の可能性があることを情報提供することとした。 生殖能を有する者に対し，本剤投与中及び最終投与後 10 日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については，FDA（Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry）及び厚生労働省（「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」）の両ガイダンスに基づき，本剤の終末相における半減期（45.2 時間）から，安全性を考慮した保守的な半減期を採用して算出し，10 日と設定した。 本剤を静脈内投与した際の血漿クリアランスは 106 mL/min（6.36 L/h）であり，クリアランスが低いことが示された。また，本剤を放射線標識し健康成人に投与した際の半減期は 42.7 時間で，本剤 60 mg を経口投与時の半減期は 45.2 時間であった。以上のことから，避妊期間については本剤投与中止後 10 日のウォッシュアウト期間の確保が適切であるとした。 ICH S9 ガイドラインに従い，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。
9.7 小児等 小児等を対象とした本剤の有効性及び安全性は確立していない。	9.7 小児を対象とした臨床試験は実施していないことから記載した。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

10. 相互作用
本剤は、主に CYP3A4 によって代謝され、P-gp 及び BCRP の阻害作用を示す。

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
強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン、リファンピシン、 フェニトイン等 ［16.7.1 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け､CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
治療域の狭い P-gp の基質となる薬剤 シクロスポリン、エベロリムス、シロリムス等 ［16.7.1 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン、メトトレキサート、サラゾスルファピリジン等 ［16.7.1 参照］		本剤が BCRP を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

10.2 本剤の薬物相互作用試験の結果に基づき，併用する薬剤により本剤の血中濃度が低下する可能性があることから設定した。
また，本剤との併用により本剤の血中濃度が低下する，あるいは併用する薬剤の曝露が上昇する可能性があるものを記載した。
なお，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」に従い，臨床での併用の可能性などを考慮した上で注意が必要と考えられる代表的な併用薬剤の一般的名称を「薬剤名等」の欄にそれぞれ記載した。

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 重度の下痢（3.0%）

11.
医薬品の一般的な注意喚起として設定した。

11.1.1 Beamion LUNG-1 試験コホート 1～5（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）で本剤 120 mg が投与された患者 236 例中，Grade3 以上の下痢が 7 例（3.0%）報告された（CTCAE ver5.0）。本剤との因果関係が否定できない入院を要する重篤な下痢が複数例認められていること等を考慮すると，適切な注意喚起を行うことが必要と判断した。このため，重大な副作用として設定した。

11.1.2 肝機能障害（35.2%）
［8.1 参照］

11.1.2 Beamion LUNG-1 試験コホート 1～5（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）で本剤 120 mg が投与された患者 236 例中，83 例（35.2%）に肝機能障害（ALT 増加 43 例（18.2%），AST 増加 43 例（18.2%）を含む）が報告された。これらの事象の一部では本剤の投与中止を要し，発現頻度も高かったことから，適切な注

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

<table>
<tr>
<td></td>
<td>意喚起が重要であると判断した。このため，重大な副作用として設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>11.1.3 血球減少
発熱性好中球減少症（頻度不明）、好中球減少症（0.8%）、貧血（17.8%）、血小板減少症（0.8%）等があらわれることがある。［8.2 参照］</td>
<td>11.1.3 Beamion LUNG-1 試験コホート 1～5（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）で本剤 120 mg が投与された患者 236 例中，42 例（17.8%）に貧血，2 例（0.8%）に好中球減少症，2 例（0.8%）に血小板減少症が報告された。なお，発熱性好中球減少症は報告されなかった。血球減少は重篤な感染症や出血を引き起こす可能性があることから，臨床的に重要な副作用であると判断した。このため，重大な副作用として設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>11.1.4 間質性肺疾患（1.3%）
［8.3 参照］</td>
<td>11.1.4 Beamion LUNG-1 試験コホート 1～5（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）で本剤 120 mg が投与された患者 236 例中，3 例（1.3%）報告された。間質性肺疾患は，早期に発見・対応しなければ致死的な転帰をたどる可能性がある重篤な副作用であることから，十分な注意喚起が必要と判断した。このため，重大な副作用として設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>20～30%未満</th><th>10～20%未満</th><th>10%未満</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心</td><td>口内炎</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td>駆出率減少</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>発疹</td><td>皮膚乾燥、そう痒症、爪の障害</td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td>11.2 企業が副作用と判断した事象並びに類薬に記載されている情報を参考に記載し，Beamion LUNG-1 試験 コホート 1～5（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）で本剤 120 mg が投与された患者 236 例において，それらの発現頻度を記載した。</td>
</tr>
<tr>
<td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 湿気を避けるため、乾燥剤を同封したボトル包装品のまま患者に交付すること。
14.1.2 湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓するよう患者に指導すること。</td>
<td>14.1 湿気を避ける目的で，薬剤交付時及び患者が使用の都度注意すべき事項を設定した。</td>
</tr>
</table>

最新の添付文書を参照すること

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 添付文書（案）

20xx 年 yy 月作成（第 1 版）

貯法：室温保存
有効期間：30 箇月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	
販売開始	

抗悪性腫瘍剤／HER2 注1) 阻害剤
ゾンゲルチニブ
劇薬、処方箋医薬品注2)

ヘルネクシオス®錠　60mg
HERNEXEOS® Tablets 60mg

Boehringer Ingelheim

®＝登録商標

注 1）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）
注 2）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、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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	ヘルネクシオス錠　60 mg
有効成分	1 錠中ゾンゲルチニブ 60 mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン、グリセリン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ヘルネクシオス錠　60 mg
色・剤形	黄色のフィルムコート錠
外形	
大きさ	長径約 15 mm、短径約 7 mm
厚さ	約 5 mm
重量	約 414 mg
識別コード	L6

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した *HER2（ERBB2）* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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、*HER2（ERBB2）* 遺伝子変異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

5.2 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.4 「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。［17.1.1 参照］

6. 用法及び用量

通常、成人には、ゾンゲルチニブとして 1 日 1 回 120 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は中止すること。1 日 1 回 60 mg に減量しても忍容性が認められない場合は、本剤の投与を中止すること。

本剤の休薬、減量又は中止基準

副作用	重症度注)	処置
肝機能障害	Grade 3 又は 4 の ALT 又は AST 増加	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 60 mg で再開できる。
	Grade 3 の総ビリルビン増加	Grade 1 以下又はベースラインに回復する

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

		まで休薬し、回復後は 60 mg で再開できる。
	Grade 4 の総ビリルビン増加	投与を中止する。
	ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上	投与を中止する。
下痢	Grade 2 かつ止瀉薬の投与を行っても症状が 2 日以上継続する場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 60 mg で再開できる。
	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 14 日以内に回復した場合は 60 mg で再開できる。支持療法を行っても 14 日以内に回復しない場合は、投与を中止する。
発熱性好中球減少症	全 Grade	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 60 mg で再開できる。ただし、必要に応じて投与を中止することも考慮する。
駆出率減少	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 120 mg で再開できる。ただし、休薬後 4 週間以内に正常範囲又はベースラインから 5 ポイント以内に回復しなかった場合、再開後にベースラインから 10 ポイント以上低下した場合は 60 mg に減量する。
	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 60 mg で再開できる。ただし、休薬後 4 週間以内に正常範囲又はベースラインから 5 ポイント以内に回復しなかった場合、再開後にベースラインから 10 ポイント以上低下した場合は投与を中止する。
間質性肺疾患	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。14 日以内に回復した場合は 60 mg で再開できる。支持療法を行っても 14 日以内に Grade 1 以下に回復しない場合は投与を中止する。
	Grade 3 又は 4	投与を中止する。
その他の副作用	Grade3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 60 mg で再開できる。ただし、必要に応じて投与を中止することも考慮する。

注）Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与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］

8.2 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3 参照］

8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。［11.1.4 参照］

8.4 左室駆出率（LVEF）低下があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEF の変動を含む）を十分に観察すること。［9.1.1 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 左室駆出率（LVEF）が低下している患者

LVEF 低下を悪化させるおそれがある。［8.4 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害を有する患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度以上の肝機能障害のある患者[注)]を対象とした臨床試験は実施していない。

注）NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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 10 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

9.4.2 生殖可能な女性に投与する場合には、受胎能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験（ラット）において、子宮の萎縮、並びに子宮頸部及び膣の過形成/過角化が報告されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。生殖発生毒性試験（ラット）において、本剤の胎児への移行の可能性が推定され、本剤 120 mg 投与時の 4.4 倍に相当する曝露量で胚・胎児死亡が報告されている。［9.4.1、9.6 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5 参照］

9.7 小児等

小児等を対象とした本剤の有効性及び安全性は確立していない。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

10. 相互作用

本剤は、主に CYP3A によって代謝され、P-gp 及び BCRP の阻害作用を示す。

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
強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン等 ［16.7.1参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
治療域の狭い P-gp の基質となる薬剤 シクロスポリン、エベロリムス、シロリムス等 ［16.7.1参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン、メトトレキサート、サラゾスルファピリジン等 ［16.7.1 参照］		本剤がBCRP を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢（3.0%）

11.1.2 肝機能障害（35.2%）

［8.1 参照］

11.1.3 血球減少

発熱性好中球減少症（頻度不明）、好中球減少症（0.8%）、貧血（17.8%）、血小板減少症（0.8%）等があらわれることがある。［8.2 参照］

11.1.4 間質性肺疾患（1.3%）

［8.3 参照］

11.2 その他の副作用

	20～30%未満	10～20%未満	10%未満
胃腸障害	悪心	口内炎	
臨床検査			駆出率減少
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚乾燥、そう痒症、爪の障害	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 湿気を避けるため、乾燥剤を同封したボトル包装品のまま患者に交付すること。

14.1.2 湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓するよう患者に指導すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

HER2 (ERBB2) 遺伝子異常を有する進行固形癌患者 24 例（日本人患者 6 例含む）に本剤 60、120、又は 240 mg を空腹時に 1 日 1 回 15 日間反復経口投与[注1)] したときのゾンゲルチニブの血漿中濃度の時間推移及び薬物動態パラメータは以下の図 1 及び表 1 のとおりであった [1)]。

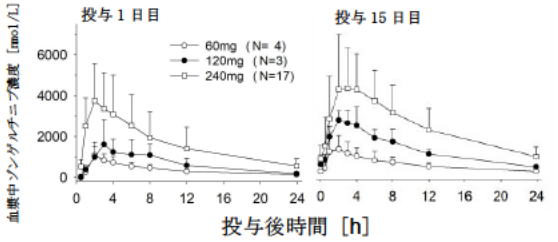


図 1 本剤 60、120 又は 240 mg を 1 日 1 回反復経口投与[注1)]したときの血漿中濃度推移
（算術平均+標準偏差）

表 1 本剤 60、120 又は 240 mg を 1 日 1 回反復経口投与[注1)]したときの薬物動態パラメータ

用量	投与日	例数	C_{max} (nmol/L)	t_{max}[※1] (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (nmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
60 mg	1	4	1020 (44.2)	1.99 (1.97-2.05)	8240 (37.0)	9.41 (17.4)
	15	4	1230 (54.3)	2.04 (1.07-2.93)	11600 (48.4)	9.37 (15.2)
120 mg	1	3	1610 (75.1)	3.03 (2.03-3.95)	14000 (61.8)	9.51 (9.87)
	15	3	2830 (20.6)	2.05 (1.03-3.97)	28900 (23.2)	8.52 (9.39)
240 mg	1	17	3630 (45.1)	2.07 (0.967-5.95)	33900 (48.9)[※2]	9.19 (29.3)[※2]
	15	17	4760 (41.4)	2.95 (1.03-6.00)	52100 (43.2)	9.58 (30.1)

幾何平均値（幾何変動係数%）

※1：t_{max}は中央値（最小値-最大値）

※2：15 例

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人（7 例）に本剤 60 mg [注1)]を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 76%であった [2)]。（外国人データ）

16.2.2 食事の影響

健康成人（16 例）に本剤 240 mg [注1)]を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるゾンゲルチニブの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.27 及び 1.26 であった [3)]。（外国人データ）

16.3 分布

ゾンゲルチニブのヒト血漿タンパク結合率は 99%超であり、主にアルブミンに結合した（*in vitro*）[4)]。ゾンゲルチニブの血液/血漿中濃度比は 0.7 であった（*in vitro*）[5)]。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

16.4 代謝
ゾンゲルチニブは主に CYP3A4/5 による酸化、UGT1A4 によるグルクロン酸抱合及びグルタチオン抱合によって代謝される。健康成人（8 例）に ^{14}C 標識されたゾンゲルチニブ 60 mg [注 1)]を単回経口投与したとき、血漿中に未変化体及び 6 種類の代謝物が検出され、血漿中総放射能量（$AUC_{0\text{-}168h}$）の 75%が未変化体であった [6]。（外国人データ）

16.5 排泄
健康成人（8 例）に ^{14}C 標識されたゾンゲルチニブ 60 mg [注 1)]を単回経口投与したとき、投与後 11 日までに投与量の 94%が排泄され、糞便中には 93%（未変化体として 31%）、尿中には 1.3%（未変化体として 0.2%）が排泄された [7]。（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者
16.6.1 腎機能障害患者
母集団薬物動態解析を用いて、腎機能[注 2)]が正常（187 例）、軽度（120 例）及び中等度（23 例）の腎機能障害患者にゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量を推定した結果、①C_{max} 及び②$AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値は、それぞれ①2730、2690 及び 2600 nmol/L、並びに②30800、31700 及び 31200 nmol·h/L と推定された。

注 2）eGFR（mL/min/1.73 m^2）が①90 以上、②60 以上 90 未満及び③30 以上 60 未満の場合、それぞれ①正常、②軽度及び③中等度とされた [8]。

16.6.2 肝機能障害患者
母集団薬物動態解析を用いて、肝機能[注 3)]が正常（288 例）及び軽度（90 例）の肝機能障害患者にゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量を推定した結果、①C_{max} 及び②$AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値は、それぞれ①2700 及び 2630 nmol/L、並びに②31000 及び 30500 nmol·h/L と推定された [8]。

注 3）NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類

16.7 薬物相互作用
16.7.1 臨床薬物相互作用試験
健康成人を対象とした臨床薬物相互作用試験から得られた、ゾンゲルチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響及び併用薬の薬物動態に及ぼすゾンゲルチニブの影響は、以下の表 2 及び表 3 のとおりであった [9)~13)]。［10.2 参照］

表 2 ゾンゲルチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数※1	ゾンゲルチニブの単独投与時に対する比※2	
	併用薬	ゾンゲルチニブ[注 1)]		C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$
イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）	200 mg QD	15 mg 単回	16/16	1.27 (1.07, 1.51)	1.41 (1.26, 1.58)
カルバマゼピン（強い CYP3A 誘導剤）	600 mg QD※3	60 mg 単回	15/16	0.56 (0.45, 0.71)	0.36 (0.32, 0.42)
ラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）	40 mg QD	30 mg 単回	11/12	0.87 (0.67, 1.13)	0.97 (0.85, 1.10)

QD：1 日 1 回
※1：併用/非併用時
※2：幾何平均値の比（90%信頼区間）
※3：カルバマゼピンは 200 mg を 4 日間 QD、400 mg を 7 日間 QD、600 mg を 13 日間 QD の順に投与

表 3 併用薬の薬物動態に及ぼすゾンゲルチニブの影響

併用薬	用法・用量		例数※1	併用薬の単独投与時に対する比※2	
	併用薬	ゾンゲルチニブ		C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$
ミダゾラム（CYP3A 基質）	1 mg 単回	120 mg QD	14/16	1.17 (1.08, 1.27)	1.06 (0.95, 1.17)
レパグリニド（CYP2C8 基質）	0.5 mg 単回		14/16	1.44 (1.24, 1.69)	1.30 (1.10, 1.53)
オメプラゾール（CYP2C19 基質）	20 mg 単回		13/15※3	0.62 (0.45, 0.86)	0.90 (0.62, 1.30)
ダビガトラン（P-gp 基質）	150 mg 単回	120 mg 単回	15/16	1.24 (0.96, 1.60)	1.34 (1.06, 1.70)
ロスバスタチン（OATP1B1、OATP1B3、BCRP 基質）※4	10 mg 単回	120 mg QD	16/16	3.02 (2.47, 3.68)	2.30 (1.96, 2.71)
メトホルミン（MATE1、MATE2-K 基質）	10 mg 単回		16/16	0.76 (0.68, 0.84)	0.83 (0.76, 0.90)
フロセミド（OAT1、OAT3 基質）※5	1 mg 単回		16/16	1.50 (1.16, 1.93)	1.38 (1.20, 1.58)

QD：1 日 1 回
※1：併用/非併用時
※2：幾何平均値の比（90%信頼区間）
※3：$AUC_{0\text{-}\infty}$では 9/10
※4：ゾンゲルチニブ非併用投与時に対する併用投与時のコプロポルフィリン I（OATP1B1 及び OATP1B3 の内因性バイオマーカー）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.94（0.89, 0.98）及び 0.86（0.82, 0.91）であった。
※5：フロセミドは BCRP 基質でもあることが報告されている。

注 1) 承認された用法及び用量は、ゾンゲルチニブとして 1 日 1 回 120 mg である。

16.7.2 その他
ゾンゲルチニブは UGT2B17 を阻害する可能性が示唆された [14)]。また、ゾンゲルチニブは P-gp 及び BCRP の基質である（*in vitro*）[15)]。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国際共同第Ⅰa／Ⅰb 相試験（Beamion LUNG-1 試験）[16)]
*HER2（ERBB2）*遺伝子異常を有する切除不能な進行固形癌患者を対象とした国際共同第 Ia／Ib 相試験の第 Ib 相パートにおいて、*HER2（ERBB2）*遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 322 例に本剤 120 又は 240 mg [注)] を 1 日 1 回経口投与した。

白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴のある *HER2（ERBB2）*遺伝子（チロシンキナーゼドメイン）に変異を有する患者を対象としたコホートにおいて、主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく盲検下独立中央審査判定による奏効率［97.5%信頼区間］は、本剤 120 mg 投与群（75 例、日本人 9 例を含む）で 66.7%［53.8, 77.5］（50/75 例）であった（2024 年 5 月 23 日データカットオフ）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴のある *HER2（ERBB2）*遺伝子（チロシンキナーゼドメイン以外）に変異を有する患者を対象としたコホートにおいて、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率は、本剤 120 mg 投与群（12 例）で 41.7%（5/12 例）であった（2024 年 8 月 29 日データカットオフ）。
白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴及び HER2 を標的とした抗体薬物複合体による治療歴のある *HER2（ERBB2）*遺伝子（チロシンキナーゼドメイン）に変異を有する患者を対象としたコホートにおいて、RECIST ver.1.1 に基づく盲検下独立中央審査判定による奏効率［95%信頼区間］は、本剤 120 mg 投与群（31 例、日本人 1 例を含む）で 41.9%［26.4, 59.2］（13/31 例）であった（2024 年 8 月 29 日データカットオフ）。
第 Ib 相パートで本剤 120 mg が投与された 236 例（日本人 23 例を含む）のうち、副作用は 210 例（89.0%）に認められた。主な副作用は、下痢 134 例（56.8%）、発疹 63 例（26.7%）、ALT 増加 43 例（18.2%）、AST 増加 43 例（18.2%）、そう痒症 36 例（15.3%）であった。
注）承認された用法及び用量は、ゾンゲルチニブとして 1 日 1 回 120 mg である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ゾンゲルチニブは、エクソン 20 挿入変異等を有する HER2 のチロシンキナーゼ活性を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *In vitro*

ゾンゲルチニブは、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子のエクソン 20 挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌（NSCLC）由来 NCI-H1781 細胞株等の増殖を抑制した [17]。

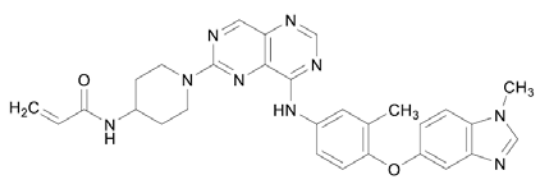
18.2.2 *In vivo*

ゾンゲルチニブは、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子のエクソン 20 挿入変異を有する NSCLC 患者由来 ST3107 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス等において、腫瘍増殖抑制作用を示した [18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称
ゾンゲルチニブ (Zongertinib) (JAN)
化学名
N-[1-(8-{3-Methyl-4-[(1-methyl-1*H*-1,3-benzimidazol-5-yl)oxy]anilino}pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]prop-2-enamide
分子式
$C_{29}H_{29}N_9O_2$
分子量
535.60 g/mol
性状
黄色～暗黄色又は橙色の粉末である。

化学構造式



分配係数
log P = log D (pH7.4) = 4.7

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

14 錠（ボトル、乾燥剤入り）

23. 主要文献

1) 社内資料：国際共同第 I 相試験（Beamion LUNG-1）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3）
2) 社内資料：ヒト ADME 試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2）
3) 社内資料：食事の影響試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.1.2）
4) 社内資料：非臨床薬物動態試験（*in vitro* 血漿タンパク結合）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.4.4）
5) 社内資料：非臨床薬物動態試験（*in vitro* 血球移行性）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.4.4）
6) 社内資料：ヒト ADME 試験における代謝物同定（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.4.5）
7) 社内資料：ヒト ADME 試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2、CTD 2.7.2.3）
8) 社内資料：母集団薬物動態解析（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3）
9) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2）
10) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2）
11) 社内資料：ラベプラゾールとの薬物相互作用試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.1.2）
12) 社内資料：CYP 基質とのカクテル薬物相互作用（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2）
13) 社内資料：トランスポーター基質とのカクテル薬物相互作用（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2）
14) 社内資料：非臨床薬物動態試験（*in vitro* 薬物代謝酵素誘導及び阻害）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.4.5）
15) 社内資料：非臨床薬物動態試験（薬物トランスポーターによる輸送）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.4.7）
16) 社内資料：国際共同第 I 相試験（Beamion LUNG-1）
17) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro*、がん細胞株における増殖阻害作用）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.2.2）
18) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vivo*、PDX モデルマウスにおける腫瘍増殖抑制作用）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DI センター
〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号
ThinkPark Tower
0120-189-779
（受付時間）9:00～18:00
（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ゾンゲルチニブ
剤形・含量：	フィルムコート錠・60mg
文書名：	1.9 一般的名称に係る文書
文書作成日：	10 January 2025

Proprietary confidential information
© 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　国内の一般的名称（JAN） 3
2.　国際一般的名称（INN） 3

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

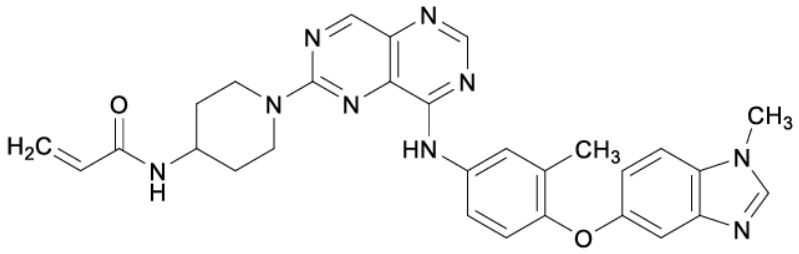
1. 国内の一般的名称（JAN）

令和 6 年 7 月 22 日付医薬薬審発 0722 第 1 号により以下のように通知された。

登録番号 305-6-B3

JAN（日本名）：ゾンゲルチニブ

JAN（英　名）：Zongertinib



$C_{29}H_{29}N_9O_2$

N-[1-(8-{3-メチル-4-[(1-メチル-1*H*-1,3-ベンゾイミダゾール-5-イル)オキシ]アニリノ}ピリミド[5,4-*d*]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロパ-2-エンアミド

N-[1-(8-{3-Methyl-4-[(1-methyl-1*H*-1,3-benzimidazol-5-yl)oxy]anilino}pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]prop-2-enamide

2. 国際一般的名称（INN）

INN 収載名称：zongertinib

WHO Drug Information, Vol. 37, No. 3, 2023, r-INN: List 90, page 896

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ゾンゲルチニブ
剤形・含量：	フィルムコート錠・60mg
文書名：	1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
文書作成日：	10 January 2025

Proprietary confidential information
© 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

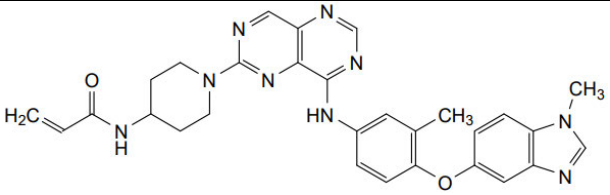
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	［英名］ *N*-[1-(8-{3-Methyl-4-[(1-methyl-1*H*-1,3-benzimidazol-5-yl)oxy]anilino}pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]prop-2-enamide ［日本名］ *N*-[1-(8-{3-メチル-4-[(1-メチル-1*H*-1,3-ベンゾイミダゾール-5-イル)オキシ]アニリノ}ピリミド[5,4-*d*]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロパ-2-エンアミド
構造式	
効能・効果	がん化学療法後に増悪した *HER2（ERBB2）*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法・用量	通常，成人には，ゾンゲルチニブとして 1 日 1 回 120mg を経口投与する。 なお，患者の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	原体：ゾンゲルチニブ 製剤：ヘルネクシオス錠 60 mg（1 錠中ゾンゲルチニブ 60 mg 含有）

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

<table>
<tr><td>毒性</td><td>
<u>急性毒性</u>
ゾンゲルチニブの単回投与毒性試験は実施しなかったが，ラットの in vivo 遺伝毒性試験，並びにラット及びイヌの反復投与毒性試験の初回投与時の結果から急性毒性を評価したところ，ラット及びイヌのいずれにおいても最高用量（それぞれ 2000 及び 1000 mg/kg/日）までゾンゲルチニブに起因する死亡は認められず，忍容性は良好であった。

<u>反復投与毒性</u>
<table>
<tr><td>動物種
投与期間
投与経路</td><td>投与量
（mg/kg/
日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット
13 週間
経口</td><td>10，30，90</td><td>いずれの用量においても死亡なし。

<u>10 mg/kg/日</u>：本薬に起因した変化なし。
<u>30 mg/kg/日</u>：投与期間中に体重増加量減少及び軽度の摂餌量減少（雄のみ）。
<u>90 mg/kg/日</u>：投与期間中に体重増加量減少及び軽度の摂餌量減少（雄のみ）（回復期間中，体重増加及び摂餌量が低く推移）。雌（12 例中 3 例）で性周期判定不能，子宮重量減少，子宮の軽微なびまん性萎縮，子宮頸部及び膣の軽微又は軽度の過形成/過角化。回復期間終了後，子宮重量減少は認められたが病理組織学的変化を伴わなかった。多数の器官でマクロファージ内に認められた軽微から軽度の金褐色のリポフスチン様色素（特殊染色の結果から，リポフスチンである可能性が高い）。

無毒性量：<u>30 mg/kg/日</u></td></tr>
<tr><td>イヌ
13 週間
経口</td><td>1.5，3，6</td><td>いずれの用量においても死亡なし。

<u>1.5 mg/kg/日</u>：本薬に起因した変化なし。
<u>3 mg/kg/日</u>：本薬に起因した変化なし。
<u>6 mg/kg/日</u>：頬粘膜，歯肉又は下側口唇の発赤（雌雄）。
その他の検査項目において，本薬に関連した所見なし。

無毒性量：<u>6 mg/kg/日</u></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
第 Ib 相試験（1479-0001 試験）コホート 1 において，ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回投与された非小細胞肺癌患者 75 名のうち 72 名（96.0%）に副作用が認められた。

副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：96.0%（72/75 名）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th>発現率</th></tr>
<tr><td>下痢</td><td>38 件</td><td>50.7%</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>16 件</td><td>21.3%</td></tr>
<tr><td>AST 増加</td><td>16 件</td><td>21.3%</td></tr>
<tr><td>ALT 増加</td><td>15 件</td><td>20.0%</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>11 件</td><td>14.7%</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社</td></tr>
</table>

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	タイトル
3.2.S 原薬（品名、製造業者）	
3.2.S.1 一般情報	
3.2.S.1.1 名称	
3.2.S.1.1-01	Nomenclature of the Drug Substance
3.2.S.1.2 構造	
3.2.S.1.2-01	Structure of the Drug Substance
3.2.S.1.3 一般特性	
3.2.S.1.3-01	General Properties of the Drug Substance
3.2.S.2 製造	
3.2.S.2.1 製造業者	
3.2.S.2.1-01	Drug Substance Manufacturer
3.2.S.2.1-02	Drug Substance Manufacturer
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール	
3.2.S.2.2-01	Description of Manufacturing Process and Process Controls
3.2.S.2.2-02	Description of Manufacturing Process and Process Controls
3.2.S.2.3 原材料の管理	
3.2.S.2.3-01	[redacted]
3.2.S.2.3-02	[redacted]
3.2.S.2.3-03	[redacted]
3.2.S.2.3-04	[redacted]
3.2.S.2.3-05	[redacted]
3.2.S.2.3-06	[redacted]
3.2.S.2.3-07	[redacted]
3.2.S.2.3-08	[redacted]
3.2.S.2.3-09	[redacted]
3.2.S.2.3-10	[redacted]
3.2.S.2.3-11	[redacted]
3.2.S.2.3-12	[redacted]
3.2.S.2.3-13	[redacted]
3.2.S.2.3-14	[redacted]
3.2.S.2.3-15	[redacted]
3.2.S.2.3-16	[redacted]
3.2.S.2.3-17	[redacted]
3.2.S.2.3-18	[redacted]
3.2.S.2.3-19	[redacted]
3.2.S.2.3-20	[redacted]
3.2.S.2.3-21	[redacted]
3.2.S.2.3-22	[redacted]
3.2.S.2.3-23	[redacted]
3.2.S.2.3-24	[redacted]
3.2.S.2.3-25	[redacted]
3.2.S.2.3-26	[redacted]
3.2.S.2.3-27	[redacted]
3.2.S.2.3-28	[redacted]
3.2.S.2.3-29	[redacted]
3.2.S.2.3-30	[redacted]

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	タイトル
3.2.S.2.3-31	[redacted]
3.2.S.2.3-32	[redacted]
3.2.S.2.3-33	[redacted]
3.2.S.2.3-34	[redacted]
3.2.S.2.3-35	[redacted]
3.2.S.2.3-36	[redacted]
3.2.S.2.3-37	[redacted]
3.2.S.2.3-38	[redacted]
3.2.S.2.3-39	[redacted]
3.2.S.2.3-40	[redacted]
3.2.S.2.3-41	[redacted]
3.2.S.2.3-42	[redacted]
3.2.S.2.3-43	[redacted]
3.2.S.2.3-44	[redacted]
3.2.S.2.3-45	[redacted]
3.2.S.2.3-46	[redacted]
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理	
3.2.S.2.4-01	[redacted]
3.2.S.2.4-02	[redacted]
3.2.S.2.4-03	[redacted]
3.2.S.2.4-04	[redacted]
3.2.S.2.4-05	[redacted]
3.2.S.2.4-06	[redacted]
3.2.S.2.4-07	[redacted]
3.2.S.2.4-08	[redacted]
3.2.S.2.4-09	[redacted]
3.2.S.2.4-10	[redacted]
3.2.S.2.4-11	[redacted]
3.2.S.2.4-12	[redacted]
3.2.S.2.4-13	[redacted]
3.2.S.2.4-14	[redacted]
3.2.S.2.4-15	[redacted]
3.2.S.2.4-16	[redacted]
3.2.S.2.4-17	[redacted]
3.2.S.2.4-18	[redacted]
3.2.S.2.4-19	[redacted]
3.2.S.2.4-20	[redacted]
3.2.S.2.4-21	[redacted]
3.2.S.2.4-22	[redacted]

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	タイトル
3.2.S.2.4-23	[redacted]
3.2.S.2.4-24	[redacted]
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯	
3.2.S.2.6-01	Manufacturing Process Development
3.2.S.3 特性	
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明	
3.2.S.3.1-01	Elucidation of Structure
3.2.S.3.1-02	Physicochemical Characteristics
3.2.S.3.1-03	Solid-State Forms
3.2.S.3.2 不純物	
3.2.S.3.2-01	Impurities in the Drug Substance
3.2.S.4 原薬の管理	
3.2.S.4-01	Control Strategy Summary for the Drug Substance
3.2.S.4.1 規格及び試験方法	
3.2.S.4.1-01	Specifications for the Drug Substance
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	
3.2.S.4.2-01	Analytical Procedure for the Drug Substance; Identification IR (Spectroscopy)
3.2.S.4.2-02	Analytical Procedure for the Drug Substance; Identification, Related substances/Purity and Assay (HPLC)
3.2.S.4.2-03	Analytical Procedure for the Drug Substance; [redacted]
3.2.S.4.2-04	Analytical Procedure for the Drug Substance; Residual Solvents (GC)
3.2.S.4.2-05	Analytical Procedure for the Drug Substance; Water Content [redacted]
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	
3.2.S.4.3-01	Validation of Analytical Procedure for Determination of Identity, Assay and Impurity Content
3.2.S.4.3-02	Validation of Analytical Procedure for Residual Solvents by GC [redacted]
3.2.S.4.3-03	Validation of Analytical Procedure for Water Content [redacted]
3.2.S.4.3-04	Validation of Analytical Procedure for Water Content [redacted]
3.2.S.4.4 ロット分析	
3.2.S.4.4-01	Batch Analyses for the Drug Substance
3.2.S.4.4-02	Batch Analyses for the Drug Substance
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性	
3.2.S.4.5-01	Justification of Specifications for the Drug Substance
3.2.S.5 標準品又は標準物質	
3.2.S.5-01	[redacted]
3.2.S.5-02	[redacted]
3.2.S.5-03	[redacted]
3.2.S.5-04	[redacted]
3.2.S.5-05	[redacted]
3.2.S.5-06	[redacted]
3.2.S.5-07	[redacted]
3.2.S.5-08	[redacted]
3.2.S.6 容器及び施栓系	
3.2.S.6-01	[redacted]
3.2.S.6-02	[redacted]
3.2.S.6-03	[redacted]
3.2.S.7 安定性	
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論	
3.2.S.7.1-01	Stability Summary and Conclusions
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	
3.2.S.7.2-01	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment
3.2.S.7.2-02	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment
3.2.S.7.3 安定性データ	
3.2.S.7.3-01	[redacted]
3.2.S.7.3-02	Accelerated and Long Term Stability Studies of the Drug Substance [redacted] 12 months
3.2.S.7.3-03	Accelerated and Long Term Stability Studies of the Drug Substance [redacted]
3.2.P 製剤	
3.2.P.1 製剤及び処方	
3.2.P.1-01	Description and Composition of the Drug Product
3.2.P.2 製剤開発の経緯	

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	タイトル
3.2.P.2-01	[redacted] Report
3.2.P.2-02	[redacted] Summary
3.2.P.2-03	[redacted] Summary
3.2.P.2-04	[redacted]
3.2.P.2-05	[redacted]
3.2.P.2-06	[redacted]
3.2.P.3 製造	
3.2.P.3.1 製造者	
3.2.P.3.1-01	Drug Product Manufacturer
3.2.P.3.2 製造処方	
3.2.P.3.2-01	Batch Formula
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	
3.2.P.3.3-01	[redacted]
3.2.P.3.3-02	[redacted]
3.2.P.3.3-03	[redacted]
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	
3.2.P.3.4-01	[redacted]
3.2.P.3.4-02	[redacted]
3.2.P.3.4-03	[redacted]
3.2.P.3.4-04	[redacted]
3.2.P.3.4-05	[redacted]
3.2.P.3.4-06	[redacted]
3.2.P.3.4-07	[redacted]
3.2.P.3.4-08	[redacted]
3.2.P.3.4-09	[redacted]
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	
3.2.P.3.5-01	[redacted]
3.2.P.3.5-02	[redacted]
3.2.P.4 添加剤の管理	
3.2.P.4-01	[redacted]
3.2.P.4.1 規格及び試験方法	
3.2.P.4.1-01	[redacted]
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）	
3.2.P.4.2-01	[redacted]
3.2.P.4.2-02	[redacted]
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	
3.2.P.4.4 規格および試験方法の妥当性	
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤	
3.2.P.4.5-01	Excipients of Human or Animal Origin
3.2.P.4.6 新規添加剤	
3.2.P.5 製剤の管理	
3.2.P.5-01	Control Strategy Summary for the Drug Product
3.2.P.5.1 規格及び試験方法	
3.2.P.5.1-01	Specifications for the Drug Product
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）	
3.2.P.5.2-01	Analytical Procedure for the Drug Product: Identification, Assay, Degradation Products and Uniformity of Dosage Units (Content Uniformity) [redacted]
3.2.P.5.2-02	Analytical Procedure for the Drug Product: Dissolution by HPLC [redacted]
3.2.P.5.2-03	Analytical Procedure for the Drug Product: Water Content [redacted]
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	
3.2.P.5.3-01	Validation of Analytical Procedure for the Drug Product: ID, Assay, Degradation Products and Content Uniformity Determination [redacted]
3.2.P.5.3-02	Validation of Analytical Procedure for the Drug Product: Dissolution by HPLC [redacted]

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	タイトル
3.2.P.5.3-03	Validation of Analytical Procedure for the Drug Product: Water Content [redacted]
3.2.P.5.4 ロット分析	
3.2.P.5.4-01	Batch Analyses for the Drug Product
3.2.P.5.5 不純物の特性	
3.2.P.5.5-01	Impurities in the Drug Product
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	
3.2.P.5.6-01	[redacted]
3.2.P.5.6-02	[redacted]
3.2.P.6 標準品又は標準物質	
3.2.P.6-01	[redacted]
3.2.P.7 容器及び施栓系	
3.2.P.7-01	[redacted]
3.2.P.7-02	[redacted] the Container/Closure System; Plastic Bottle (HDPE)
3.2.P.7-03	[redacted] the Container/Closure System; Screw Cap Closure
3.2.P.7-04	[redacted] the Container/Closure System; Desiccant Pouch
3.2.P.8 安定性	
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論	
3.2.P.8.1-01	Stability Summary and Conclusions
3.2.P.8.1-02	Stability Summary and Conclusions [redacted]
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	
3.2.P.8.2-01	Post Approval Stability protocol and Stability Commitment
3.2.P.8.3 安定性データ	
3.2.P.8.3-01	[redacted]
3.2.P.8.3-02	[redacted]
3.2.P.8.3-03	Stability Data - Accelerated and Long-Term Stability Studies of the Drug Product (Primary Stability batches 12 months) 14 Tablet Count per Bottle
3.2.P.8.3-04	Stability Data - Accelerated and Long-Term Stability Studies of the Drug Product (Primary Stability batches 12 months) [redacted] Tablet Count per Bottle
3.2.P.8.3-05	[redacted]
3.2.P.8.3-06	Stability Data - Accelerated and Long-Term Stability Studies of the Drug Product (Primary Stability batches 18 months) 14 Tablet Count per Bottle
3.2.P.8.3-07	Stability Data - Accelerated and Long-Term Stability Studies of the Drug Product (Primary Stability batches 18 months) [redacted] Tablet Count per Bottle
3.2.A その他	
3.2.A.1 製造施設及び設備	
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価	
3.2.A.3 添加剤	
3.2.R 各極の要求資料	
3.3 参考文献	
3.3-01	Waterman, KC, Carella AJ, Gumkowski MJ, Lukulay P, MacDonald BC, Roy MC, et al. Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms. Pharm Res. 2007;24(4):780–90.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	タイトル	評価/参考
4.2 試験報告書		
4.2.1 薬理試験		
4.2.1.1 効力を裏付ける試験		
4.2.1.1-01	BI 1810631 kinase selectivity profile (n00280432)	評価
4.2.1.1-02	Transforming activity of a panel of 190 different, clinically annotated HER2 variants including HER2 wildtype and their sensitivity to the HER2 TKIs BI 1584142 and BI 1810631 (zongertinib) in vitro. (VV-NC-108532)	評価
4.2.1.1-03	BI 1810631 In vitro potency and target selectivity: pHER2 modulation and proliferation inhibition (n00283036)	評価
4.2.1.1-04	BI 1810631 mediated PD modulation in vivo: Target Engagement and Disease Modulation PD markers (n00280498)	評価
4.2.1.1-05	Anti-tumor activity of the HER2 Exon20 inhibitor BI 1810631 (qd versus bid) in a subcutaneous xenograft mouse model derived from the HER2 Exon20^{YVMA}-mutant human non-small cell lung cancer (NSCLC) cell line PC-9_YVMA-5 in NMRI-*Foxn1*^{nu} mice (n00294118)	評価
4.2.1.1-06	Anti-tumor activity of the HER2 Exon20 inhibitor BI 1810631 in a subcutaneous xenograft mouse model derived from the HER2 Exon20^{YVMA}-mutant human non-small cell lung cancer (NSCLC) cell line PC-9_YVMA-5 in NMRI-*Foxn1*^{nu} mice (n00279896)	評価
4.2.1.1-07	Anti-tumor activity of the HER2 Exon20 inhibitor BI 1810631 (qd versus bid) in a subcutaneous xenograft mouse model derived from the HER2-overexpressing human gastric cancer cell line NCI-N87 in NMRI-*Foxn1*^{nu} mice (n00294119)	評価
4.2.1.1-08	In Vivo Efficacy Evaluation of Boehringer Ingelheim Test Agents in a START Patient-Derived Xenograft (START-PDX) Model Representing Human Lung Cancer in Immune-Deficient Mice. (n00283050)	評価
4.2.1.1-09	In Vivo Evaluation of Boehringer-Ingelheim Agents, BI-42, and BI-31 in comparison to EX-99 and Erlotinib, in a Low Passage Champions TumorGraft Model of Human NSCLC in Immunocompromised mice (n00281764)	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験		
4.2.1.2-01	In Vitro Pharmacology Study of Several Compounds (n00279084)	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験		
4.2.1.3-01	BI 1810631: Modified irwin study in male and female rats (single oral administration) (n00281017)	評価
4.2.1.3-02	BI 1810631: Effect on hERG inactivating tail currents recorded from stably transfected HEK 293 cells at near physiological temperature (n00282101)	評価
4.2.1.3-03	BI 1810631: Telemetric evaluation of cardiovascular effects in the conscious dog (single oral administration) (n00282102)	評価
4.2.1.3-04	BI 1810631: Evaluation of respiratory parameters in the conscious rat using whole body bias flow plethysmography (single oral administration) (n00279420)	評価
4.2.1.3-05	Effects of BI 1810631 on behavior assessed by observations in a modified irwin-test or of nocturnal motility after single oral administration of 1, 3 or 10 mg/kg (n00279789)	参考
4.2.1.3-06	Effects of BI 1810631 (1, 3 and 10 mg/kg p.o.) on cardiovascular and respiratory functions in conscious rats (n00279894)	参考
4.2.1.3-07	Influence of BI 1810631 (3, 10 and 30 mg/kg PO) on hemodynamic and electrocardiographic parameters in conscious dogs (n00279787)	参考
4.2.1.3-08	Effects of BI 1810631 (3, 10 and 30 mg/kg p.o.) on urineand serum-derived parameters in conscious rats (n00280042)	参考
4.2.1.3-09	Effects of BI 1810631 (3, 10 and 30 mg/kg p.o.) on gastrointestinal function in the conscious rat (n00279980)	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験		
4.2.2 薬物動態試験		
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書		
4.2.2.1-01	Core validation of a LC-MS method for the quantification of BI 1810631 in diluted rat plasma (DF 5), calibration range 10-25000 nmol/L (n00282747)	評価
4.2.2.1-02	Revalidation of a LC-MS/MS method for the quantification of BI 1810631 in rat plasma (DF5), calibration range 10-10000 nmol/L (n00300783)	評価
4.2.2.1-03	Stability of BI 1810631 in rat plasma (DF5); calibration range 10-10000 nmol/L (n00306878)	評価
4.2.2.1-04	Core validation of a LC-MS method for the quantification of BI 1810631 in dog plasma, calibration range 10-25000 nmol/L (n00281421)	評価
4.2.2.1-05	Stability of BI 1810631 in dog plasma and partial validation of a LC-MS/MS method for the quantification of BI 1810631 in dog plasma, calibration range 10-25000 nmol/L (n00300222)	評価
4.2.2.1-06	Partial validation of a LC-MS/MS method for the quantification of BI 1810631 in rabbit plasma, calibration range 25-25000 nmol/L (n00303617)	評価
4.2.2.1-07	Stability of BI 1810631 in rabbit plasma; calibration range 25-25000 nmol/L (n00306877)	評価
4.2.2.2 吸収		

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	タイトル	評価/参考
4.2.2.2-01	Prediction of BI 1810631 pharmacokinetics and therapeutic dose in human (n00279573)	参考
4.2.2.2-02	Pharmacokinetics of radioactivity and BI 1810631 in the rat after oral administration of [^{14}C]BI 1810631 (n00292317)	評価
4.2.2.2-03	Pharmacokinetics of BI 1810631 after oral administration of BI 1810631 suspensions to male Beagle dogs after Pentagastrin and Famotidine pretreatment (n00282233)	評価
4.2.2.3 分布		
4.2.2.3-01	Quantitative whole-body autoradiography in male pigmented rats after single oral administration of [^{14}C]BI 1810631 (n00282411)	評価
4.2.2.3-02	Quantitative whole-body autoradiography in male pigmented rats after single oral administration of [^{14}C]BI 1810631 (n00292304)	評価
4.2.2.3-03	Species comparison of in vitro binding of [^{14}C]BI 1810631 to mouse, rat, rabbit, dog and human plasma proteins and to the isolated proteins human serum albumin and human alpha-1-acid glycoprotein (n00279937)	評価
4.2.2.3-04	In vitro distribution of [^{14}C]BI 1810631 between blood cells and plasma in rat, dog and human blood (n00290147)	評価
4.2.2.3-05	In vitro hepatic distribution of BI 1810631 (n00282022)	評価
4.2.2.4 代謝		
4.2.2.4-01	[^{14}C] BI 1810631: Metabolite profiling and identification in Wistar Han rats (n00295804)	評価
4.2.2.4-02	BI 1810631: Metabolite profiling in plasma after multiple oral administration to cancer patients (n00300054)	評価
4.2.2.4-03	[^{14}C]Zongertinib: Metabolite radioprofiling and identification in human plasma, urine, and feces (n00308022)	評価
4.2.2.4-04	Comparative in vitro metabolite profiles for BI 1810631 from mouse, rat, dog, minipig, and human hepatocytes as well as in vivo metabolite profiles from mouse, rat, dog, and minipig plasma (n00308186)	参考
4.2.2.4-05	[^{14}C]BI 1810631: Metabolite profiling and identification in human hepatocytes (n00282018)	評価
4.2.2.4-06	Identification of human cytochrome P450 isoforms responsible for the metabolism of BI 1810631 (n00282230)	評価
4.2.2.4-07	Assessment of cytochrome P450 isoforms involved in BI 1810631 metabolism (n00282422)	評価
4.2.2.4-08	Determination of the human uridine glucuronosyltransferase (UGT) isoforms involved in the metabolism of BI 1810631 (n00299024)	評価
4.2.2.4-09	Evaluation of induction potential of cytochrome P450 isoforms by BI 1810631 in cultured human hepatocytes (n00278549)	評価
4.2.2.4-10	BI 1810631: Assessment of CYP induction potential in primary human hepatocytes using basic models R_3 and F_2 according to FDA and EMA guidance (n00279936)	評価
4.2.2.4-11	BI 1810631: In vitro inhibition studies on cytochrome P450 dependent metabolic reactions (n00279830)	評価
4.2.2.4-12	In vitro inhibition of human uridine glucuronosyltransferase (UGT) enzyme activity by BI 1810631 (n00303501)	評価
4.2.2.5 排泄		
4.2.2.5-01	Excretion of radioactivity in urine, feces, and bile after oral administration of [^{14}C]BI 1810631 to rats (n00289742)	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）		
4.2.2.6-01	In vitro evaluation of the interaction of BI 1810631 with human ABC and SLC transporters (n00282184)	評価
4.2.2.6-02	In vitro inhibitor profiling of BI 1810631 with human MATE transporter isoforms (n00280781)	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験		
4.2.3 毒性試験		
4.2.3.1 単回投与毒性試験		
4.2.3.2 反復投与毒性試験		
4.2.3.2-01	BI 1810631 - 2-week dose-range finding study by the oral route (gavage) in rats (n00281427)	参考
4.2.3.2-02	BI 1810631: 4-week oral (gavage) toxicity and toxicokinetic study in the rat with a 4-week recovery (n00282481)	評価
4.2.3.2-03	13-week study of BI 1810631 by the oral (gavage) route in the Wistar Han IGS rat with a 4-week recovery period (n00301352)	評価
4.2.3.2-04	BI 1810631: Escalating dose oral (gavage) toxicity study in Beagle dogs (n00276961)	参考
4.2.3.2-05	BI 1810631: Dose range finding oral (gavage) toxicity study in beagle dogs (n00292500)	参考
4.2.3.2-06	BI 1810631: 4-week oral (gavage) toxicity study in beagle dogs (n00278943)	評価
4.2.3.2-07	13-week toxicity study of BI 1810631 by the oral (gavage) route in the beagle dog with a 4-week recovery period (n00301353)	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験		

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	タイトル	評価/参考
4.2.3.3.1 In Vitro試験		
4.2.3.3.1-01	BI 1810631: Mutagenicity study using the S. typhimurium/E. coli/mammalian microsome assay (Ames test) (n00282239)	評価
4.2.3.3.2 In Vivo試験		
4.2.3.3.2-01	BI 1810631: Combined comet assay (detection of DNA damage) in liver and duodenum and micronucleus test in peripheral blood of orally (gavage) treated rats (n00281499)	評価
4.2.3.4 がん原性試験		
4.2.3.4.1 長期がん原性試験		
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験		
4.2.3.4.3 その他の試験		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験		
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験		
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験		
4.2.3.5.2-01	BI 1810631: Dose-range finding study for effects on embryo-fetal development in rats (oral administration by gavage) (n00292914)	参考
4.2.3.5.2-02	BI 1810631: Study for effects on embryo-fetal development in rats (oral administration by gavage) (n00298815)	評価
4.2.3.5.2-03	BI 1810631: Dose-range finding study for effects on embryo-fetal development in rabbits (oral administration by gavage) (n00298324)	参考
4.2.3.5.2-04	BI 1810631: Study for effects on embryo-fetal development in rabbits (oral administration by gavage) (n00301151)	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験		
4.2.3.5.4 幼若動物を用いた試験		
4.2.3.6 局所刺激性試験		
4.2.3.6-01	BI 1810631 - Local tolerance study in the New-Zealand White rabbit following one single intravenous or intra-arterial or perivenous or subcutaneous or intramuscular injection (n00300800)	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験		
4.2.3.7.1 抗原性試験		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験		
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験		
4.2.3.7.4 依存性試験		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験		
4.2.3.7.5-01	CD 40204 (theoretical metabolite of BI 1810631): Bacterial reverse mutation test (Ames-Test) (n0029(	評価
4.2.3.7.5-02	CD 40203 (metabolite of BI 1810631): Bacterial reverse mutation test (Ames Test) (n00290011)	評価
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験		
4.2.3.7.6-01	不純物E* (impurity of BI 1810631): Bacterial reverse mutation test (Ames Test) (n00301997)	参考
4.2.3.7.6-02	BI 1810631 - 不純物D* (impurity of BI 1810631): Bacterial reverse mutation test (Ames Test) (n0030	参考
4.2.3.7.6-03	不純物B* (intermediate in the synthesis of BI 1810631): Reverse mutation assay using bacteria (Salmonella typhimurium and Escherichia coli) (n00309415)	参考
4.2.3.7.6-04	不純物C* (intermediate in the synthesis of BI 1810631): Reverse mutation assay using bacteria (Salmonella typhimurium and Escherichia coli) (n00309413)	参考
4.2.3.7.7 その他の試験		
4.2.3.7.7-01	In vitro 3T3 NRU phototoxicity test with BI 1810631 (n00282185)	評価
4.2.3.7.7-02	BI 1810631: In vitro evaluation of potential hemolytic effects on human blood with a solution of BI 1810631 for i.v. administration (Hemolysis Test) (n00296566)	評価
4.2.3.7.7-03	BI 1810631: In vitro evaluation of potential hemolytic effects on human blood with a solution of BI 1810631 for i.v. administration (Hemolysis Test)(n00301356)	評価
4.3 参考文献		
4.3-1	Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. Nat Rev Mol Cell Biol 2006;7:505-516.	
4.3-2	Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. Curr Opin Cell Biol 2009;21:177-184.	
4.3-3	Wang Z. ErbB Receptors and Cancer. Methods Mol Biol 2017;1652:3-35.	
4.3-4	Mazieres J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, et al. Lung cancer that harbors an *HER2* mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol; 2013; 31(16); 1997-2003.	
4.3-5	Robichaux JP, Elamin YY, Vijayan RSK, Nilsson MB, Hu L, He J, et al. Pan-cancer landscape and analysis of ERBB2 mutations identifies poziotinib as a clinically active inhibitor and enhancer of T-DM1 activity. Cancer Cell; 2019; 36(4); 444-457.	
4.3-6	Wilding B, Scharn D, Boese D, Baum A, Santoro V, Chetta P, et. al. Discovery of potent and selective HER2 inhibitors with efficacy against HER2 exon 20 insertion-driven tumors, which preserve wild-type EGFR signaling. Nat Cancer; 2022; 3(7); 821-836.	

＊新薬承認情報提供時に置き換え

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	タイトル	評価/参考
4.3-7	Saleem A, Searle GE, Kenny LM, Huiban M, Kozlowski K, Waldman AD, et al. Lapatinib access into normal brain and brain metastases in patients with Her-2 overexpressing breast cancer. EJNMMI Res 2015;5:30.	
4.3-8	Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood tumour barrier in brain tumours and metastases. Nat Rev Cancer; 2020; 20(1); 26-41.	
4.3-9	European Medicines Agency (EMEA). Tarceva: scientific discussion. Website:emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tarceva/061805en6.pdf; 2005.	
4.3-10	Tykerb (lapatinib) (GlaxoSmithKline): pharmacology/toxicology review and evaluation (NDA, application number 22-059, marketing application approval date: March 12, 2007). Website:accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022059s000_PharmR_P1.pdf ; Website:accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022059s000_PharmR_P2.pdf ; Website:accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022059s000_PharmR_P3.pdf; 2007.	
4.3-11	Iressa (gefitinib) (AstraZeneca Pharmaceuticals): Center for Drug Evaluation and Research approval package for: application number 21-399: pharmacology review(s) (review and evaluation of pharmacology and toxicology data, filename 21399 Iressa for non-small cell lung cancer.doc, review number 1). Website:accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-399_IRESSA_Pharmr_P1.pdf ; Website:accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-399_IRESSA_Pharmr_P2.p df; 2002.	
4.3-15	Center for Drug Evaluation and Research: application number: 213411Orig1s000 (multi-discipline review, version date: July 24, 2019). 2019.	
4.3-16	Schulte A, Althoff J, Ewe S, Richter-Reichhelm HB, BGVV Group Investigators. Two immunotoxicity ring studies according to OECD TG 407 - comparison of data on cyclosporin A and hexachlorobenzene. Regul Toxicol Pharmacol; 2002; 36; 12-21.	
4.3-17	Harvey PW, Sutcliffe C. Adrenocortical hypertrophy: establishing cause and toxicological significance. J Appl Toxicol; 2010; 30(7); 617-626.	

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	評価/参考
5.2 全臨床試験一覧表			
5.2-01		臨床試験一覧表	
5.3 試験報告書及び関連情報			
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			
5.3.1.1-01	1479-0010	Relative bioavailability of BI 1810631 following oral administration under fed and fasted conditions in healthy male subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover trial).	評価
5.3.1.1-02	1479-0003	Relative bioavailability of BI 1810631 as two different oral formulations given as single doses and investigation of the effects of food and multiple-dose rabeprazole on the pharmacokinetics of single-dose BI 1810631 following oral administration in healthy male subjects (an open-label, randomised, four-way crossover trial)	評価
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書			
5.3.1.2-01	1479-0019	Bioequivalence of zongertinib tablets from two different manufacturers following oral administration in healthy male and female subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-period, two-sequence crossover trial)	評価
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			
5.3.1.4-01		Validation of a Method for the Determination of BI 1810631 in Human Urine using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	
5.3.1.4-02		Method Validation for the Determination of BI 1810631 in Human Urine using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	
5.3.1.4-03		Method Validation for the Determination of BI 1810631 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	
5.3.1.4-04		Method Validation for the Determination of BI 1810631 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	
5.3.1.4-05		Method Validation for the Determination of BI 1810631 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	
5.3.1.4-06		Validation of a Method for the Determination of BI 1810631 in Human Plasma by HPLC-MS/MS Detection And Cross validation of two Bioanalytical Labs between [redacted] and [redacted] for the HPLC-MS/MS Analysis of BI 1810631 in Human Plasma	
5.3.1.4-07		Validation of a Method for the Determination of BI 1810631 in Human Plasma by HPLC-MS/MS Detection And Cross validation of two Bioanalytical Labs between [redacted] and [redacted] for the HPLC-MS/MS Analysis of BI 1810631 in Human Plasma	
5.3.1.4-08		Validation of a Method for the Determination of BI 1810631 (High Range) in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	
5.3.1.4-09		Method Validation for the Determination of BI 1810631 (High Range) in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	
5.3.1.4-10		Method Validation for the Determination of BI 1810631 (High Range) in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	
5.3.1.4-11		Validation of a Method for the Determination of BI 1810631 in Human Plasma by HPLC-MS/MS Detection And Cross validation of two Bioanalytical Labs between [redacted] and [redacted] for the HPLC-MS/MS Analysis of BI 1810631 in Human Plasma (High Range)	
5.3.1.4-12		Method Validation for the Determination of BI 1810631 (Mid Range) in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	
5.3.1.4-13		Validation of a Method for the Determination of Rabeprazole in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	
5.3.1.4-14		Validation of an Analytical Procedure for the Determination of 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma using Liquid-Liquid Extraction and Derivatisation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	
5.3.1.4-15		Validation of an Analytical Procedure for the Determination of 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma using Liquid-Liquid Extraction and Derivatisation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	
5.3.1.4-16		Validation of an Analytical Procedure for the Determination of 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma using Liquid-Liquid Extraction and Derivatisation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	
5.3.1.4-17		Validation of an Analytical Procedure for the Determination of 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma using Liquid-Liquid Extraction and Derivatisation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	
5.3.1.4-18		Validation of an Analytical Procedure for the Determination of 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma using Liquid-Liquid Extraction and Derivatisation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	
5.3.1.4-19		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of coproporphyrin I and coproporphyrin III in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-20		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of coproporphyrin I and coproporphyrin III in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-21		Fit-for-purpose validation of an LC-MS/MS method for the determination of 1-Methylnicotinamide in human urine	
5.3.1.4-22		Fit-for-purpose validation of an LC-MS/MS method for the determination of 1-Methylnicotinamide in human urine	
5.3.1.4-23		Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	
5.3.1.4-24		Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	
5.3.1.4-25		Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	評価/参考
5.3.1.4-26		Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	
5.3.1.4-27		Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	
5.3.1.4-28		Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	
5.3.1.4-29		Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	
5.3.1.4-30		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Carbamazepine and Carbamazepine 10,11-epoxide in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-31		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Carbamazepine and Carbamazepine 10,11-epoxide in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-32	1479-0001	An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of BI 1810631 as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors with HER2 aberrations Amended Report at the timepoint of Primary Analysis of BI 1810631 - Plasma and Urine 4-beta hydroxycholesterol - Plasma Analysis from 19 October 2021 to 13 June 2024	
5.3.1.4-33	1479-0001	An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of BI 1810631 as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors with HER2 aberrations Part: Analytical Report at the timepoint of Primary Analysis of Cohort 1	
5.3.1.4-34	1479-0001	An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of BI 1810631 as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors with HER2 aberrations Part: Analytical Report – Coproporphyrin I + Coproporphyrin III in Human Plasma	
5.3.1.4-35	1479-0001	An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of BI 1810631 as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors with HER2 aberrations Part: Analytical Report – 1-Methylnicotinamide in human urine	
5.3.1.4-36	1479-0003	Relative bioavailability of BI 1810631 as two different tablet formulations given as single doses and investigation of the effects of food and multiple-dose rabeprazole on the pharmacokinetics of single-dose BI 1810631 following oral administration in healthy male subjects (an open-label, randomised, four-way crossover trial) Part: Analytical-Final Report – BI 1810631– Plasma	
5.3.1.4-37	1479-0004	The effect of multiple doses of itraconazole on the pharmacokinetics of a single oral dose of BI 1810631 in healthy male subjects (an open-label, two-period, fixed-sequence trial) Part: Analytical-Final Report – BI 1810631– Plasma	
5.3.1.4-38	1479-0006	A phase I, open-label trial in two parallel parts to investigate mass balance, metabolism, and basic pharmacokinetics of BI 1810631 (C-14) administered as oral solution (part A) and to investigate absolute bioavailability of BI 1810631 administered as film-coated tablet together with an intravenous microtracer dose of BI 1810631 (C-14) (part B) in healthy male volunteers Part: Analytical-Final Report BI 1810631 – Plasma and Urine	
5.3.1.4-39	1479-0010	Relative bioavailability of BI 1810631 following oral administration under fed and fasted conditions in healthy male subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover trial) Part: Analytical-Final Report – BI 1810631– Plasma	
5.3.1.4-40	1479-0011	The effect of multiple doses of carbamazepine on the pharmacokinetics of a single oral dose of BI 1810631 in healthy male subjects (an open-label, two-period, fixed-sequence trial) Part: Analytical-Final Report BI 1810631 and 4-beta hydroxycholesterol – Plasma cortisol and 6 beta hydroxycortisol – Urine	
5.3.1.4-41	1479-0011	The effect of multiple doses of carbamazepine on the pharmacokinetics of a single oral dose of BI 1810631 in healthy male subjects (an open-label, two-period, fixed-sequence trial) Part: Analytical Report – Carbamazepine in Human Plasma	
5.3.1.4-42	1479-0019	Bioequivalence of zongertinib tablets from two different manufacturers following oral administration in healthy male and female subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-period, two-sequence crossover trial) Part: Analytical-Final Report – BI 1810631– Plasma	
5.3.1.4-43	1479-0014	The effect of multiple doses of zongertinib on the single-dose pharmacokinetics of midazolam, omeprazole and repaglinide in healthy male subjects (an open-label, 2-period, fixed-sequence trial) Part: Analytical-report-bi1810631-and-4-beta-hydoxycholesterol-plasma	
5.3.1.4-44	1479-0015	The effect of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran (part 1) and osuvastatin, metformin and furosemide administered as a cocktail (part 2) in healthy male subjects (a 2-part, open-label, 2-period, fixed-sequence cross-over trial) Part Analytical-report-bi1810631-plasma	
5.3.1.4-45		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Midazolam in human K2-EDTA plasma (high range)	
5.3.1.4-46		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Midazolam in human K2-EDTA plasma (high range)	
5.3.1.4-47		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Repaglinide and metabolites M1 and M4 in human K2- EDTA plasma	
5.3.1.4-48		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Repaglinide and metabolites M1 and M4 in human K2- EDTA plasma	
5.3.1.4-49		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Omeprazole and 5-OH-Omeprazole in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-50		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Omeprazole and 5-OH-Omeprazole in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-51		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of total dabigatran (unconjugated plus conjugated) in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-52		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of total dabigatran (unconjugated plus conjugated) in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-53		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of total dabigatran (unconjugated plus conjugated) in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-54		Fit for purpose validation of an LC-MS/MS method for the determination of Coproporphyrin I and Coproporphyrin III in human K2-EDTA plasma	

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	評価/参考
5.3.1.4-55		Fit for purpose validation of an LC-MS/MS method for the determination of Coproporphyrin I and Coproporphyrin III in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-56		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of 1-Methylnicotinamide in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-57		Validation of an LC-MS/MS method for the determination of 1-Methylnicotinamide in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-58		Development and fit-for-purpose validation of an LC- MS/MS method for the determination of endogenous N1- methyladenosine (m1A) in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-59		Development and fit-for-purpose validation of an LC- MS/MS method for the determination of endogenous N1- methyladenosine (m1A) in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-60		Development and fit-for-purpose validation of an LC-MS/MS method for the determination of endogenous N1-methyladenosine (m1A) in human K2-EDTA plasma	
5.3.1.4-61		Development and fit-for-purpose validation of an LC-MS/MS method for the determination of endogenous N1-methyladenosine (m1A) in human urine	
5.3.1.4-62		Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of digoxin, furosemide and rosuvastatin in human plasma	
5.3.1.4-63		Complementary validation of an LC-MS/MS method for the determination of digoxin, furosemide and rosuvastatin in human plasma	
5.3.1.4-64		Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of digoxin, furosemide and rosuvastatin in human urine	
5.3.1.4-65		Complementary validation of an LC-MS/MS method for the determination of digoxin, furosemide and rosuvastatin in human urine	
5.3.1.4-66		Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of metformin in human plasma	
5.3.1.4-67		Complementary validation of an LC-MS/MS method for the determination of metformin in human plasma	
5.3.1.4-68		Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of metformin in human urine	
5.3.1.4-69		Complementary validation of an LC-MS/MS method for the determination of metformin in human urine	
5.3.1.4-70	1479-0014	The effect of multiple doses of zongertinib on the single-dose pharmacokinetics of midazolam, omeprazole and repaglinide in healthy male subjects (an open-label, 2-period, fixed- sequence trial) Part: Analytical Report – Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma	
5.3.1.4-71	1479-0014	The effect of multiple doses of zongertinib on the single-dose pharmacokinetics of midazolam, omeprazole and repaglinide in healthy male subjects (an open-label, 2-period, fixed- sequence trial) Part: Analytical Report – Repaglinide and Metabolites M1 and M4 in Human Plasma	
5.3.1.4-72	1479-0014	The effect of multiple doses of zongertinib on the single-dose pharmacokinetics of midazolam, omeprazole and repaglinide in healthy male subjects (an open-label, 2-period, fixed- sequence trial) Part: Analytical Report – Omeprazole and 5-Hydroxyomeprazole in Human Plasma	
5.3.1.4-73	1479-0015	The effect of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran (part 1) and rosuvastatin, metformin and furosemide administered as a cocktail (part 2) in healthy male subjects (a 2-part, open-label, 2-period, fixed-sequence cross- over trial) Part: Analytical Report – Dabigatran in Human Plasma	
5.3.1.4-74	1479-0015	The effect of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran (part 1) and rosuvastatin, metformin and furosemide administered as a cocktail (part 2) in healthy male subjects (a 2-part, open-label, 2-period, fixed-sequence cross- over trial). Part: Analytical Report – Determination of Coproporphyrin I and Coproporphyrin II in Human Plasma	
5.3.1.4-75	1479-0015	The effect of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran (part 1) and rosuvastatin, metformin and furosemide administered as a cocktail (part 2) in healthy male subjects (a 2-part, open-label, 2-period, fixed-sequence cross-over trial) Part: Analytical Report – 1-Methylnicotinamide in Human Plasma	
5.3.1.4-76	1479-0015	The effect of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran (part 1) and rosuvastatin, metformin and furosemide administered as a cocktail (part 2) in healthy male subjects (a 2-part, open-label, 2-period, fixed-sequence cross- over trial) Part: Analytical Report – N1-methyladenosine (m1A) in Human Plasma	
5.3.1.4-77	1479-0015	The effect of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran (part 1) and rosuvastatin, metformin and furosemide administered as a cocktail (part 2) in healthy male subjects (a 2-part, open-label, 2-period, fixed-sequence cross-over trial) Part: Analytical Report – 1-Methylnicotinamide in Human Urine	
5.3.1.4-78	1479-0015	The effect of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran (part 1) and rosuvastatin, metformin and furosemide administered as a cocktail (part 2) in healthy male subjects (a 2-part, open-label, 2-period, fixed-sequence cross- over trial) Part: Analytical Report – N1-Methyladenosine in Human Urine	
5.3.1.4-79	1479-0015	The effect of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran (part 1) and rosuvastatin, metformin and furosemide administered as a cocktail (part 2) in healthy male subjects (a 2 part, open-label, 2-period, fixed-sequence cross-over trial) Part: Analytical Study Report – Metformin, rosuvastatin and furosemide in human plasma and urine	
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			
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
5.3.2.2-01		Basic and Mechanistic Static Model Predictions for CYP/UGT Inhibition and CYP Induction Potential of Zongertinib	
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
5.3.2.3-01		Evaluation of potential for zongertinib to induce cytochrome P450 2C19 in TruVivo, a 2D+ plated primary human hepatocyte model	
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			

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	評価/参考
5.3.3.1-01	1479-0006	A phase I, open-label trial in two parallel parts to investigate mass balance, metabolism, and basic pharmacokinetics of BI 1810631 (C-14) administered as oral solution (part A) and to investigate absolute bioavailability of BI 1810631 administered as film-coated tablet together with an intravenous microtracer dose of BI 1810631 (C-14) (part B) in healthy male volunteers	評価
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			
5.3.3.4-01	1479-0004	The effect of multiple doses of itraconazole on the pharmacokinetics of a single oral dose of BI 1810631 in healthy male subjects (an open-label, two-period, fixed-sequence trial)	評価
5.3.3.4-02	1479-0011	The effect of multiple doses of carbamazepine on the pharmacokinetics of a single oral dose of BI 1810631 in healthy male subjects (an open-label, two-period, fixed-sequence trial)	評価
5.3.3.4-03	1479-0014	Clinical Trial Protocol: The effect of multiple doses of zongertinib on the single-dose pharmacokinetics of midazolam, omeprazole and repaglinide in healthy male subjects (an open-label, 2-period, fixed-sequence trial)	
5.3.3.4-04	1479-0015	Clinical Trial Protocol: The effect of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran (part 1) and rosuvastatin, metformin and furosemide administered as a cocktail (part 2) in healthy male subjects (a 2-part, open-label, 2-period, fixed-sequence cross-over trial)	
5.3.3.4-05	1479-0014	Clinical Trial Report: The effect of multiple doses of zongertinib on the single-dose pharmacokinetics of midazolam, omeprazole and repaglinide in healthy male subjects (an open-label, 2-period, fixed-sequence trial)	評価
5.3.3.4-06	1479-0015	Clinical Trial Report: The effect of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran (Part 1) and rosuvastatin, metformin and furosemide administered as a cocktail (Part 2) in healthy male participants (a 2-part, open-label, 2-period, fixed-sequence cross-over trial)	評価
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5-01	1479-0001	Population pharmacokinetics modeling to support the submission of zongertinib in patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	
5.3.3.5-02	1479-0001	Exposure response analyses to support the submission of zongertinib (BI 1810631) in patients with non- small cell lung cancer	
5.3.3.5-03		DDI evaluation for zongertinib applying physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling	
5.3.3.5-04		Additional PPBK modeling for DDI with rifampicin	
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			
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 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書			
5.3.5.2 非対照試験報告書			
5.3.5.2-01	1479-0001	Clinical Trial Report - Main Analysis Cohort 1 / Primary Analysis Cohort 5: Beamion LUNG-1: An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of zongertinib (BI 1810631) as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors with HER2 aberrations	評価
5.3.5.2-02	1479-0001	Other Clinical Report - Primary Analysis of Cohort 1: Primary analysis of Beamion LUNG 1: An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of zongertinib (BI 1810631) as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors with HER2 aberrations	
5.3.5.2-03	1479-0001	Other Clinical Report – Dose selection for Phase Ib: An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of BI 1810631 as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid (tumours with HER2 aberrations)	
5.3.5.2-04	1479-0001	Other Clinical Report – Interim Analysis 2 for Cohort 1 and Dose Selection: BEAMION-Lung 1: An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of BI 1810631 as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors with HER2 aberrations	
5.3.5.2-05	1479-0001	Clinical Trial Protocol: Beamion LUNG-1: An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of zongertinib (BI 1810631) as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors with HER2 aberrations	
5.3.5.2-06	1479-0001	Trial Statistical Analysis Plan: Beamion LUNG-1: An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of zongertinib (BI 1810631) as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors with HER2 aberrations	
5.3.5.2-07	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001jp-1501-20241001	
5.3.5.2-08	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001jp-1503-20241001	
5.3.5.2-09	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001jp-1611301-20241001	
5.3.5.2-10	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001jp-16201-20241001	
5.3.5.2-11	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001jp-16203-20241001	
5.3.5.2-12	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001jp-16204-20241001	
5.3.5.2-13	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001jp-16205-20241001	
5.3.5.2-14	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001jp-16206-20241001	
5.3.5.2-15	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001jp-16207-20241001	
5.3.5.2-16	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001jp-16208-20241001	
5.3.5.2-17	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001jp-Japanese-20241001	
5.3.5.2-18	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001nonjp-1501-20241001	
5.3.5.2-19	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001nonjp-1503-20241001	
5.3.5.2-20	1479-0001	8-05-output-ctr-1479-0001nonjp-Japanese-20241001	
5.3.5.2-21	1479-0001	ctr-16011301-statistical-pharmacokinetic-analysis	
5.3.5.2-26	1479-0001	output-csap-r058-pmda authority interaction request-her2 exon 20 insertion mutation subgroup	
5.3.5.2-27	1479-0001	output-csap-r059-pmda-orr-Japanese-20241113-sia4c1may24v1	
5.3.5.2-28	1479-0001	output-csap-r060-pmda-authority-request-plots-of-orr-over-time-sia4c1may24v1	
5.3.5.2-29	1479-0001	output-csap-r061-pmda-exon20-deletion-mutation-20241115-sia4c1may24v1_sndaaug24v1	
5.3.5.2-30	1479-0001	ctr-errata-sheet-1479-0001	
5.3.5.2-31	1479-0001	output-csap-r067-jnda-her2-exon-20-20241205-snda1aug24v1	
5.3.5.2-32	1479-0001	output-csap-052-ast alt increase-snda1aug24v1	
5.3.5.2-33	1479-0001	output-csap-055-ccds-adr-ae-analysis	
5.3.5.2-34	1479-0001	output-csap-r070-pmda-orr-Japanese-her2	

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	評価/参考
5.3.5.2-35	1479-0001	Primary analysis (Efficacy 1 and Efficacy 2) of Cohort 2 Beamion LUNG-1: An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of zongertinib (BI 1810631) as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors with HER2 aberrations	
5.3.5.2-36	1479-0001	Other Clinical Report –Efficacy Update for Beamion LUNG-1 (pretreated patients)：Update of efficacy data (data cutoff 29 November 2024) Beamion LUNG-1: An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of zongertinib (BI 1810631) as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors with HER2 aberrations	評価
5.3.5.2-37	1479-0001	Clinical Trial Report – Patient Narratives	
5.3.5.2-38	1479-0001	1479-0001--01-1503--study-report-body	
5.3.5.2-39	1479-0001	outputs-csap-r105-pmda_inquiry_250414-c-007	
5.3.5.2-40	1479-0001	outputs-csap-r106-pmda_inquiry_250414-C-008	
5.3.5.2-41	1479-0001	outputs-csap-r103-pmda_inquiry_250414-C-004	
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3-01		scs-output-nsclc-pre-trt	
5.3.5.3-02		Batch numbers of trial medication	
5.3.5.3-03		8-05-output-scs-x1479scsjp-RMP_Appendix-20241001	
5.3.5.3-04		8-05-output-scs-x1479scsjp-SCS_Appendix-20241001	
5.3.5.3-05		8-05-output-scs-x1479scsjp-SCS_Appendix-Japanese-20241001	
5.3.5.3-06		8-05-output-scs-x1479scsnonjp-SCS_Appendix-20241001	
5.3.5.3-07		8-05-output-scs-x1479scsnonjp-SCS_Appendix-Japanese-20241001	
5.3.5.3-08		x1479scs--01--study-report-body	
5.3.5.3-09		Safety Statistical Analysis Plan for zongertinib (1479.P1)	
5.3.5.3-10		Sumary of Clinical Safety Statistical Analysis Plan for zongertinib (1479.P1)	
5.3.5.3-11		Summary of Clinical Safety 90-day Safety Update	
5.3.5.3-12		outputs-scs4sfu-zongertinib-sia5c2nov24v1-2025-01-28	
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書			
5.3.5.4-01	1479-0007	Observational and Non-Interventional Study (ONIS) using Existing Data Protocol: Epidemiology of HER2 mutations in advanced and metastatic nonsmall cell lung cancer (mNSCLC) in the United States	
5.3.5.4-02	1479-0008	Clinical Trial Protocol: Beamion LUNG-2: A Phase III, open-label, randomized, activecontrolled, multi-centre trial evaluating orally administered zongertinib (BI 1810631) compared with standard of care as firstline treatment in patients with unresectable, locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer harbouring HER2 tyrosine kinase domain mutations	
5.3.5.4-03	1479-0012	Clinical Trial Protocol: Beamion BCGC-1: A Phase Ib dose escalation and Phase II dose optimization, randomized, open-label, multicenter trial of oral zongertinib (BI 1810631) in combination with intravenous trastuzumab deruxtecan (T-DXd) or in combination with intravenous trastuzumab emtansine (T-DM1) for treatment of patients with advanced HER2+ metastatic breast cancer (mBC) and metastatic gastric, gastroesophageal junction, or esophageal adenocarcinoma (mGEAC)	
5.3.5.4-04	1479-0007	Observational and Non-Interventional Study (ONIS) Report: Epidemiology of HER2 mutations in advanced and metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) in the United States	
5.3.5.4-05	1479-0018	1479-0018--brief-textural-summary	
5.3.5.5 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.7 患者データ一覧表および症例記録			
5.4 参考文献			
5.4-01		Guidance for industry: drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation (July 2009). 2009.	
5.4-02		Mazieres J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors a HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol. 2013. 31(16): 1997-2003.	
5.4-03		European Medicines Agency (EMA). Committee for Human Medicinal Products (CHMP):_guideline on the investigation of drug interactions, final (21 June 2012, CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.)(this guideline replaces guideline CPMP/EWP/560/95). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf (access date: 2014-06-04); 2012.	
5.4-04		Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: a US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol. 2015. 33(9): 1008-1014.	
5.4-05		Mazieres J, Barlesi F, Filleron T, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. Ann Oncol. 2016. 27(2): 281-286.	
5.4-06		Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018. 378(22): 2078-2092.	
5.4-07		Li J. Diarrhea with HER2-targeted agents in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Clin Pharmacol. 2019. 59(7): 935-946.	
5.4-08		Ministry of Health, Labour and Welfare. Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of information. https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T190212I0040.pdf (access date: 2019-02-12). 2019.	
5.4-09		Robichaux JP, Elamin YY, Vijayan RSK, et al. Pan-cancer landscape and analysis of ERBB2 mutations identifies poziotinib as a clinically active inhibitor and enhancer of T-DM1 activity. Cancer Cell. 2019. 36(4): 444-457.	
5.4-10		Connell CM, Doherty GJ. Activating HER2 mutations as emerging targets in multiple solid cancers. ESMO Open. 2017. 2: e000279.	
5.4-11		Jebbink M, Langen AJ de, Boelens MC et al. The force of HER2 - a druggable target in NSCLC? Cancer Treat Rev. 2020. 86: 101996.	
5.4-12		Yang S, Wang Y, Zhao, et al. Exon 20 YVMA insertion is associated with high incidence of brain metastasis and inferior outcome of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients with HER2 kinase domain mutations. Transl Lung Cancer Res. 2021. 10(2): 753-765.	

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	評価/参考
5.4-13		Guideline on the investigation of drug interactions (21 June 2012, CPM P/EWP/560/95/rev. 1 corr. 2). https://www.ema.europa.eu/en/investigation-drug-interactions#current-effective-version---under-revision-section (access date: 2021-11-22). 2012.	
5.4-14		Ren S, Wang J, Ying J, et al. Consensus for HER2 alterations testing in non-small-cell lung cancer. ESMO Open. 2022. 7(1): 100395.	
5.4-15		Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, et al. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations. ESMO Open. 2021. 6(5): 100260.	
5.4-16		Solomon BJ, Loong HH, Summers Y, et al. Correlation between treatment effects on response rate and progression-free survival and overall survival in trials of targeted therapies in molecularly enriched populations. ESMO Open. 2022. 7(2): 100398.	
5.4-17		Metro G, Giglio A de, Ricciuti B, et al. Advanced non-small-cell lung cancer: how to manage EGFR and HER2 exon 20 insertion mutation-positive disease. Drugs Context. 2022. 11: 2022-3-9.	
5.4-18		Tan AC, Tan DSW. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations. J Clin Oncol. 2022. 40(6): 611-625.	
5.4-19		Offin M, Feldman D, Ni A, et al. Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. Cancer. 2019. 125(24): 4380-4387.	
5.4-20		Joret R, Matti N, Beck M, et al. Medication adherence and persistence among patients with non-small cell lung cancer receiving tyrosine kinase inhibitors and estimation of the economic burden associated with the unused medicines. J Oncol Pharm Pract. 2022. 28(5): 1120-1129.	
5.4-21		Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023. 34(4): 339-357.	
5.4-22		Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. JCO Precis Oncol. 2017. 1.	
5.4-23		European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use: ICH M12 guideline on drug interaction studies: step 5 (21 May 2024, EMA/CHMP/ICH/652460/2022). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m12-guideline-d rug-interaction-studies-step-5_en.pdf (access date: 2024-08-28); 2024.	
5.4-24		National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): non-small cell lung cancer (version 10.2024 – September 23, 2024). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (access date: 2024-10-08). 2024.	
5.4-25		ICH E14: the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (ICH harmonised tripartite guideline, recommended for adoption at step 4 of the ICH process on 12 May 2005 by the ICH Steering Committee). www.emea.eu.int. 2005. 1-14.	
5.4-26		Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. 2001.	
5.4-27		Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. Cancer Res. 2005. 65(6): 1642-1646.	
5.4-28		Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009. 45: 228-247.	
5.4-29		Brown BD, Badilini F. HL7 aECG implementation guide (March 21, 2005). 2005.	
5.4-30		Guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs: questions and answers (R1) (ICH, October 2012). http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073161.pdf. 2012.	
5.4-31		European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): ICH guideline E14 – questions and answers: step 5 (May 2012, EMA/CHMP/ICH/310133/2008). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002878.pdf. 2012.	
5.4-32		Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y, et al. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. Psychosomatics. 2009. 50(4): 383-391.	
5.4-33		McCarrier KP, Atkinson TM, DeBusk KPA, et al. Qualitative development and content validity of the Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ), a patient-reported outcome instrument. Clin Ther. 2016. 38(4): 794-810.	
5.4-34		Leonetti A, Wever B, Mazzaschi G, et al. Molecular basis and rationale for combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in non-small cell lung cancer. Drug Resist Updates. 2019. 46: 100644.	
5.4-35		Guidance for industry: in vitro drug interaction studies - cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions (January 2020, clinical pharmacology). https://www.fda.gov/media/134582/download (access date: 2020-01-28). 2020.	
5.4-36		Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. Clin Cancer Res. 2012.18(18): 4910-4918.	
5.4-37		Hartmaier RJ, Albacker LA, Chmielecki J, et al. High-throughput genomic profiling of adult solid tumors reveals novel insights into cancer pathogenesis. Cancer Res. 2017. 77(9): 2464-2475.	
5.4-38		Singal G, Miller PG, Agarwala V, et al. Association of patient characteristics and tumor genomics with clinical outcomes among patients with non-small cell lung cancer using a clinicogenomic database. JAMA. 2019. 321(14): 1391-1399.	
5.4-39		Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, et al. Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Measuring Symptomatic Adverse Events With the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016. 36: 67-73.	
5.4-40		Li BT, Ahn MJ, Goto K, al. Open-label, randomized, multicenter, phase 3 study evaluating trastuzumab deruxtecan (T-DXd) as first-line treatment in patients with unresectable, locally advanced, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring HER2 exon 19 or 20 mutations (DESTINY-Lung04). J Clin Oncol. 2022. 40(16)(Suppl).	

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	評価/参考
5.4-41		Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol. 2019. 30: 1321-1328.	
5.4-42		Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2022. 386(3): 241-251.	
5.4-43		Wang Y, Zhang S, Wu F, et al. Outcomes of pemetrexed-based chemotherapies in HER2-mutant lung cancers. BMC Cancer. 2018. 18: 326.	
5.4-44		European Medicines Agency. ICH guideline M12 on drug interaction studies (Step 2b, EMA/CHMP/ICH/652460/2022, 21 July 2022). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline -m12-drug-interaction-studies-step-2b_en.pdf (access date: 2023-04-05). 2022.	
5.4-45		American Cancer Society. Lung cancer survival rates (last revised: March 1, 2023). https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/sur vival-rates.html#5-year-relative-survival-rates-for-non-small-cell-lung-cancer (access date: 2024-02-02). 2023.	
5.4-46		Valentine TR, Presley CJ, Carbone DP, et al. Illness perceptions and psychological and physical symptoms in newly diagnosed lung cancer. Health Psychol. 2022. 41(6): 379-388.	
5.4-47		Sullivan DR, Forsberg CW, Ganzini L, et al. Longitudinal changes in depression symptoms and survival among patients with lung cancer: a national cohort assessment. J Clin Oncol. 2016. 34(33): 3984-3991.	
5.4-48		Cardellino A, Shah M, Hanlon J, et al. Perspectives_of patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer on symptoms,_impacts on daily activities, and thresholds for meaningful change: a qualitative research study. Front Psychol. 2023. 14: 1217793.	
5.4-49		Tufmana A, Redmond K, Giannopoulou A, al. Patient perception of burden of disease and treatment preferences in non-small cell lung cancer: results from a European survey. Lung Cancer (Neth). 2022. 168: 59-66.	
5.4-50		Frank P, Ciupek A, Varriale P, et al. The lung cancer patient experience and care pathway: a multi-country survey. J Thorac Oncol. 2022. 17(9): S105-S106(Suppl).	
5.4-51		Wheatley-Price P, Ferris AS, Camargo Barros LH de, et al. Insights into the advanced non-small cell lung cancer patient journey: treatment decision-making, preferences, and quality of life considerations. J Clin Oncol. 2022. 40(16)(Suppl).	
5.4-52		Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of_the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. Ann Oncol. 2014. 25(5): 1044-1052.	
5.4-53		Yan M, Tjong M, Chan WC, et al. Dyspnea in patients_with stage IV non-small cell lung cancer: a population-based analysis of disease burden and patterns of care. J Thorac Dis. 2023. 15(2): 494-506.	
5.4-54		Banzett RBB, Sheridan AR, Baker KM, et al. 'Scared to death' dyspnoea from the hospitalised patient's perspective. BMJ Open Respir Res. 2020. 7(1): e000493.	
5.4-55		Liao CH, Yu S, Lin KC, et al. The determinants of health-related quality of life among patients with newly diagnosed lung cancer in Taiwan: a cross-sectional study. J Chin Med Assoc. 2023. 86(3): 338-344.	
5.4-56		FDA guidance: Clinical Trial Considerations to Support Accelerated Approval of Oncology Therapeutics. https://www.fda.gov/media/166431/download (access date: 2024-06-04). 2023.	
5.4-57		Janne PA, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): Final analysis results of DESTINY-Lung02. J Clin Oncol. 2024. 42(16)(Suppl).	
5.4-58		Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: primary results from the randomized, phase II DESTINY-Lung02 trial. J Clin Oncol. 2024. 41(31): 4852-4863.	
5.4-59		Tomizawa K, Suda K, Onozato R, et al. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. Lung Cancer (Neth). 2011. 74: 139-144.	
5.4-60		国立がん研究センター. がん種別統計情報（肺）. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/12_lung.html (access date: 2024-10-08) . 2022.	
5.4-61		国立がん研究センター. 院内がん登録 2014-2015年 5年生存率集計. https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/hosp_c/hosp_c_reg_surv/pdf/hosp_c_reg_surv_all_2014-2015.pdf (access date: 2024-10-08). 2023.	
5.4-62		第一三共株式会社. エンハーツ®点滴静注用 添付文書. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/430574_4291452D1029_1_09 (access date: 2024-10-08). 2024.	
5.4-63		岡本浩明, 渡辺古志郎, 後藤功一ほか. 日本人進行性非小細胞肺癌患者におけるエルロチニブ単剤療法の第II相試験統合解析. 日呼吸誌. 2012. 1(3): 190-196.	
5.4-64		日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2023年版. https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2023/ (access date: 2024-10-08). 2023.	
5.4-65		日本肺癌学会. 肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き. https://www.haigan.gr.jp/wp-content/uploads/2024/08/%E7%B5%B1%E5%90%88%E7%89%88-%E8%82%BA%E7%99%8C%E6%82%A3%E8%80%85%E3%81%AB%E3%81%8A%E3%81%91%E3%82%8B%E3%83%90%E3%82%A4%E3%82%AA%E3%83%9E%E3%83%BC%E3%82%AB%E3%83%BC%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D-2024%E5%B9%B47%E6%9C%88_compressed.pdf (access date: 2024-10-08). 2024.	
5.4-66		国立がん研究センター. 院内がん登録 2022年全国集計. https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/hosp_c/pdf/2022_report.pdf (access date: 2024-10-15). 2022.	
5.4-67		Kato Y, Udagawa H, Matsumoto S, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors plus platinum-based chemotherapy as 1st line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring HER2 mutations: Results from LC-SCRUM-Asia. Lung Cancer. 2024. 197: 107992.	
5.4-68		Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993. 85(5): 365-376.	

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	評価/参考
5.4-69		Garnett CE, Beasley N, Bhattaram VA, Jadhav PR, Madabushi R. Stockbridge N Tornoe CWWang Y Zhu H Gobburu JV. Concentration-QT relationships play a key role in the evaluation of proarrhythmic risk during regulatory review. J Clin Pharmacol; 48,_p. 13-18; 2008.	
5.4-70		Williams JA, Hyland R, Jones BC, Smith DA, Hurst S, Goosen TC, Peterkin V, Koup JR, Ball SE. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUCI/AUC) ratios. Drug Metab Dispos; 32(11), p. 1201-1208; 2004.	
5.4-71		Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, Roy-Chowdhuri S, Lau C, Zaidinski M et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. Clin Cancer Res; 18(18), p. 4910-4918; 2012.	
5.4-72		Ymane M, Matsui K, Sugihara M, Tokunaga Y. The provisional no-effect threshold of sugar alcohols on oral drug absorption estimated by physiologically based biopharmaceutics model. J Pharm Sci; ; 2020.	
5.4-73		Skibinsk DAG, Jones LA, Zhu YO, Xue LW, Au B, Lee B et al. Induction of human T-celland cytokine responses following vaccination with a novel influenza vaccine. Sci Rep; 8, p. 18007; 2018.	
5.4-74		Vermeer LMM, Isringhausen CD, Ogilvie BW, Buckley DB. Evaluation of ketoconazole and its alternative clinical CYP3A4/5 inhibitors as inhibitors of drug transporters: the in vitro effects of ketoconazole, ritonavir, clarithromycin, and itraconazole on 13 clinically-relevant drug transporters. Drug Metab Dispos; 44(3), p. 453-459; 2016.	
5.4-75		Hong L, Patel S, Drusbosky LM, et al. Molecular landscape of ERBB2 alterations in 3000 advanced NSCLC patients. NPJ Precis. Oncol. 2024. 8: 217.	
5.4-76		Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018. 68(1): 7-30.	
5.4-77		Nexavar (sorafenib) tablets 200 mg (Bayer HealthCare), Rx only (summary of product characteristics, 12/05).; 2005.	
5.4-78		Xalkori (crizotinib) capsules, oral (Pfizer) (U.S. prescribing information, revised: 02/2012).; 2012.	
5.4-79		Swaisland H Laight A Stafford L Jones H Morris C Dane A Yates R. Pharmacokinetics and tolerability of the orally active selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 in healthy volunteers. Clin Pharmacokinet; 40(4), p. 297-306; 2001.	
5.4-80		Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. Ann Oncol. 2019. 30(5): 839-844.	
5.4-81		Shimoda Y, Yoshida T, Miyakoshi J, et al. Incidence of serious adverse events caused by tyrosine kinase inhibitor treatment following immune checkpoint inhibitor therapy in advanced NSCLC patients with oncogenic driver alterations. Cancer Immunol Immunother. 2023. 72(8): 2613-2621.	
5.4-82		Le X, Cornelissen R, Garassino M, et al. Poziotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring HER2 Exon 20 Insertion Mutations After Prior Therapies: ZENITH20-2 Trial. J Clin Oncol. 2021. 40(7): 710-718.	
5.4-83		Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015. 373(17): 1627-1639.	
5.4-84		Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for preparing core clinical-safety information on drugs: report of CIOMS Working Groups III and V: including new proposals for investigator's brochures. 2nd ed. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). 1999.	
5.4-85		Wilding B, Scharn D, Boese D, et al. Discovery of potent and selective HER2 inhibitors with efficacy against HER2 exon 20 insertion-driven tumors, which preserve wild-type EGFR signaling. Nat Cancer. 2022. 3(7): 821-836.	
5.4-86		Friedlaender A, Subbiah V, Russo A, et al. EGFR and HER2 exon 20 insertions in solid tumours: from biology to treatment. Nat Rev Clin Oncol. 2022. 19: 51-69.	
5.4-87		Zeng J, Ma W, Young RB, et al. Targeting HER2 genomic alterations in non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Cent. 2021. 1(2): 58-73.	
5.4-88		Wei X, Gao X, Zhang X, et al. Mutational landscape and characteristics of ERBB2 in non‐small cell lung cancer. Thorac Cancer. 2020. 11: 1512-1521.	
5.4-89		Yang G, Xu H, Hu J, et al. Specific HER2 Exon 20 Gly776 Deletion-Insertions in Non-Small Cell Lung Cancer: Structural Analysis and Sensitivity to HER2-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors. Front Pharmacol. 2022. 13: 806737.	
5.4-90		Nagano M, Kohsaka S, Ueno T, et al. High-throughput functional evaluation of variants of unknown significance in ERBB2. Clin Cancer Res. 2018. 24(20): 5112-5122.	
5.4-91		Kosaka T, Tanizaki J, Paranal RM, et al. Response Heterogeneity of EGFR and HER2 Exon 20 Insertions to Covalent EGFR and HER2 Inhibitors. Cancer Res. 2017. 77(10): 2712-2721.	
5.4-92		Yin Y, Song L, Shi D, et al. Identification of Recurrent Insertions and Deletions in Exon 18 and 19 of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 as Potential Drivers in Non–Small-Cell Lung Cancer and Other Cancer Types. JCO Precis Oncol. 2022. 6: e2100325.	
5.4-93		Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, et al. Activating HER2 Mutations in HER2 Gene Amplification Negative Breast Cancer. Cancer Discov. 2013. 3(2): 224-237.	
5.4-94		Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 Mutation and Response to Trastuzumab Therapy in Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2006. 354(24): 2619-2621.	
5.4-95		Kato Y, Udagawa H, Matsumoto S, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors plus platinum-based chemotherapy as 1st line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring HER2 mutations: Results from LC-SCRUM-Asia. Lung Cancer. 2024. 197: 107992.	
5.4-96		Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: primary results from the randomized, phase II DESTINY-Lung02 trial. J Clin Oncol. 2024. 41(31): 4852-4863.	
5.4-97		Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. Nature. 2018. 554(7691): 189-194.	
5.4-98		Greulich H, Kaplan B, Mertins P, et al. Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2. Proc Natl Acad Sci. 2012. 109(36): 14476-14481.	
5.4-99		Pahuja KB, Nguyen TT, Jaiswal BS, et al. Actionable Activating Oncogenic ERBB2/HER2 Transmembrane and Juxtamembrane Domain Mutations. Cancer Cell. 2018. 34(5): 792-806.e5.	
5.4-100		Sun C, Xu Y, Wang X, et al. Successful treatment of Afatinib plus Apatinib using for a lung adenocarcinoma patient with HER-2 V659D mutation: a rare case report. Anti-Cancer Drugs. 2021. 32(4): 469-473.	

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	評価/参考
5.4-101		Ahn BC, Han YJ, Kim HR, et al. Real World Characteristics and Clinical Outcomes of HER2-Mutant Non–Small Cell Lung Cancer Patients Detected by Next-Generation Sequencing. Cancer Res Treat. 2023. 55(2): 488-497.	
5.4-102		Garrido-Castro AC, Felip E. HER2 driven non-small cell lung cancer (NSCLC): potential therapeutic approaches. Transl Lung Cancer Res. 2013. 2(2): 122-127.	
5.4-103		日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2024年版. https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2024/ (access date: 2024-12-05). 2024.	
5.4-104		Sharma M, Dewan A, Diwan H, et al. A narrative review of ERBB2 in non-small cell lung carcinoma. Cancer Res Stat Treat. 2022. 5(1): 97-104.	
5.4-105		Jaiyesimi IA, Leighl NB, Ismaila N, et al. Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.3. J Clin Oncol. 2023. 42(11): e1-e22.	
5.4-106		Guidance for industry: safety testing of drug metabolites (March 2020, pharmacology/toxicology, revision 2). https://www.fda.gov/media/72279/download (access date: 2020-07-20); 2020.	
5.4-107		Perera SA, Lia D, Shimamura T, et al. HER2YVMA drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy. Proc Natl Acad Sci USA. 2009. 106(2): 474-479.	
5.4-108		Bettonte S Berton M Stader F Battegay M Marzolini C. Management of drug interactions with inducers: onset and disappearance of induction on cytochrome P450 3A4and uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 substrates. Eur J Drug Metab Pharmacokinet; 48, p. 353-362; 2023.	
5.4-109		Imai H Kotegawa T Tsutsumi K Morimoto T Eshima N Nakano S Ohashi K. The recovery time-course of CYP3A after induction by St.John's wort administration. Br J Clin Pharmacol; 65(5), p. 701-707; 2008.	
5.4-110		Punyawudho B Cloyd JC Leppik IE Ramsay RE Marino SE Pennell PB et al. Characterization of the time course of carbamazepine deinduction by an enzyme turnover model. Clin Pharmacokinet; 48(5), p. 313-320; 2009.	
5.4-111		Guidance for Rifampin and Midazolam Dosing Protocols To Study Intestinaland Hepatic Cytochrome P450 (CYP) 3A4 Induction and De-induction	
5.4-112		Saleem A, Searle GE, Kenny LM, Huiban M, Kozlowski K, Waldman AD et al. Lapatinib access into normal brain and brain metastases in patients with Her-2 overexpressing breast cancer. EJNMMI Res; 5, p. 30; 2015.	
5.4-113		Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. Nat Rev Cancer; 20(1), p. 26-41; 2020.	
5.4-114		Chapa R, Li CY, Basit A, et al. Contribution of uptake and efflux transporters to oral pharmacokinetics of furosemide. ACS Omega 2020; 5(51),32939-32950.	
5.4-115		Han H, Li S, Chen T, Fitzgerald M, Liu S, Peng C, et al. Targeting HER2 Exon 20 Insertion–Mutant Lung Adenocarcinoma with a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Mobocertinib. Cancer Res. 2021 Oct 15;81(20):5311-5324.	
5.4-116		Zhou Y, Rideout WM III, Zi T, Bressel A, Reddypalli S, Rancourt R, et al. Chimeric mouse tumor models reveal differences in pathway activation between ERBB family– and KRAS-dependent lung adenocarcinomas. Nat Biotechnol. 2010 Jan;28(1):71-78.	
5.4-117		Ou SHI, Schrock AB, Bocharov EV, Klempner SJ, Haddad CK, Steinecker G, et al. HER2 transmembrane domain (TMD) mutations (V659/G660) that stabilize homo- and heterodimerization are rare oncogenic drivers in lung adenocarcinoma that respond to afatinib. J Thorac Oncol; 2017; 12(3); 446-457.	
5.4-118		Aertgeerts K, Skene R, Yano J, Sang BC, Zou H, Snell G, et al. Structural Analysis of the Mechanism of Inhibition and Allosteric Activation of the Kinase Domain of HER2 Protein. J Biol Chem. 2011;286(21):18756–65.	
5.4-119		Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, et al. Intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. Nature. 2004;431(7008):525–6.	
5.4-120		Roskoski R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. Pharmacol Res. 2014;79:34– 74.	
5.4-121		Fan YX, Wong L, Ding J, Spiridonov NA, Johnson RC, Johnson GR. Mutational Activation of ErbB2 Reveals a New Protein Kinase Autoinhibition Mechanism*. J Biol Chem. 2008;283(3):1588–96.	
5.4-122		Taylor SS, Kornev AP. Protein kinases: evolution of dynamic regulatory proteins. Trends Biochem Sci. 2011;36(2):65–77.	
5.4-123		Nayar U, Cohen O, Kapstad C, Cuoco MS, Waks AG, Wander SA, et al. Acquired HER2 mutations in ER+ metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor–directed therapies. Nat Genet. 2019;51(2):207–16.	
5.4-124		Eng J, Hsu M, Chaft JE, Kris MG, Arcila ME, Li BT. Outcomes of chemotherapies and HER2 directed therapies in advanced HER2-mutant lung cancers. Lung Cancer. 2016;99:53–6.	
5.4-125		González-Alonso P, Chamizo C, Moreno V, Madoz-Gúrpide J, Carvajal N, Daoud L, et al. Pyrosequencing-Based Assays for Rapid Detection of HER2 and HER3 Mutations in Clinical Samples Uncover an E332E Mutation Affecting HER3 in Retroperitoneal Leiomyosarcoma. Int J Mol Sci. 2015;16(8):19447–57.	