17.1.25 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32)] ≧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28及び図30）。

PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者における安全性解析対象例85例中55例（64.7%）（日本人40例中26例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労10例（11.8%）及び食欲減退10例（11.8%）であった。[5.17 参照]

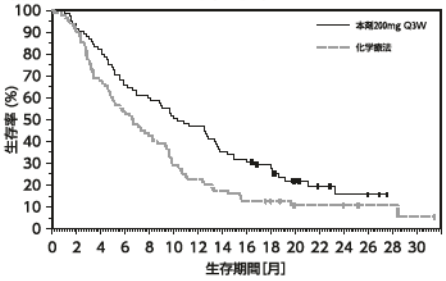
注32）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表28　有効性成績（KEYNOTE-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30　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〉

17.1.26 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とペ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とペ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29及び図31）[17)]。

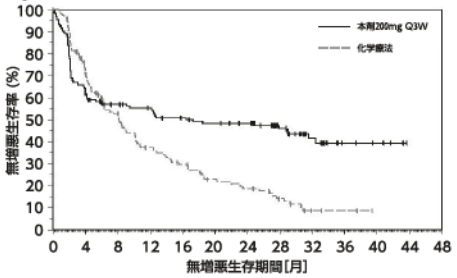
安全性解析対象例153例中122例（79.7%）（日本人12例中10例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢38例（24.8%）、疲労32例（20.9%）、そう痒症21例（13.7%）、悪心19例（12.4%）、AST増加17例（11.1%）、発疹17例（11.1%）、関節痛16例（10.5%）及び甲状腺機能低下症16例（10.5%）であった。

表29　有効性成績（KEYNOTE-177試験）

		本剤200mg Q3W （153例）	化学療法[注33)] （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31　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33）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。

ペバシズマブ：
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〉

17.1.27 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34)] ≧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30及び図32）[18)]。

PD-L1陽性（CPS≧10）の患者における安全性解析対象例219例中212例（96.8%）（日本人19例中19例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血107例（48.9%）、悪心90例（41.1%）、好中球減少症87例（39.7%）、脱毛症76例（34.7%）、疲労64例（29.2%）、好中球数減少52例（23.7%）、下痢48例（21.9%）、ALT増加47例（21.5%）及び嘔吐44例（20.1%）であった。[5.21、7.8 参照]

注34）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30　有効性成績（KEYNOTE-355試験）
[PD-L1陽性（CPS≧10）の患者]

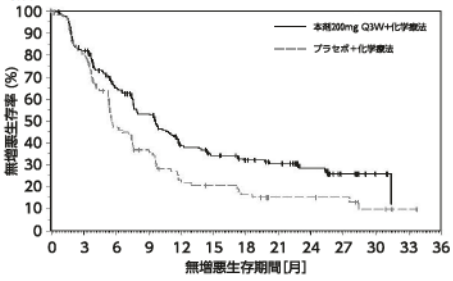
		本剤200mg Q3W +化学療法[注35)] （220例）	プラセボ+化学療法[注36)] （103例）
PFS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	9.7 （7.6, 11.3）	5.6 （5.3, 7.5）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.65 （0.49, 0.86） 0.0012	–

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

注35）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36）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32　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-355試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］



at risk数

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

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

17.1.28 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37]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38]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39]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31及び図33）[19]。

安全性解析対象例783例中774例（98.9%）（日本人45例中45例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心495例（63.2%）、脱毛症471例（60.2%）、貧血429例（54.8%）、好中球減少症367例（46.9%）、疲労330例（42.1%）、下痢238例（30.4%）、ALT増加204例（26.1%）、嘔吐200例（25.5%）、無力症198例（25.3%）、発疹196例（25.0%）、便秘188例（24.0%）、好中球数減少185例（23.6%）、AST増加157例（20.1%）であった。[5.22、7.9 参照]

表31　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38]（784例）	プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ[注39]（390例）
EFS†	3年EFS率（%）（95%信頼区間）	84.5（81.7, 86.9）	76.8（72.2, 80.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.63（0.48, 0.82）0.00031	–

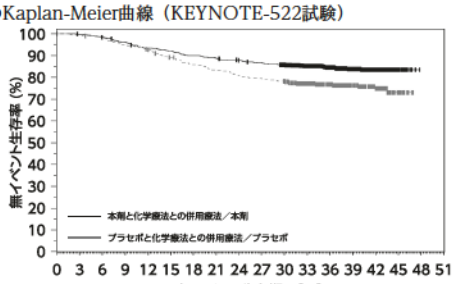
†：中間解析時のデータ：2021年3月23日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法／プラセボとの比較
§：層別ログランク検定

注37）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38）術前薬物療法として本剤200mg 3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法を併用し、術後薬物療法として本剤200mg Q3W（各コースの1日目に投与）を9コース投与した［パクリタキセル80mg/m^2 1週間間隔投与（QW）（1コース21日間、各コースの1、8、15日目に投与）及びカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）又はAUC 1.5mg・min/mL 相当量QW（1コース21日間、各コースの1、8、15日目に投与）を4コース、その後ドキソルビシン塩酸塩60mg/m^2 Q3W又はエピルビシン塩酸塩90mg/m^2 Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）及びシクロホスファミド（無水物換算）600mg/m^2 Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）を4コース投与。ドキソルビシン又はエピルビシンは、治験担当医師が患者ごとに選択した］。

注39）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38）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33　EFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-522試験）



at risk数

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

〈進行・再発の子宮体癌〉

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

化学療法歴のない[注40]進行・再発の子宮体癌患者[注41]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42]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43]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32、図34及び図35）。

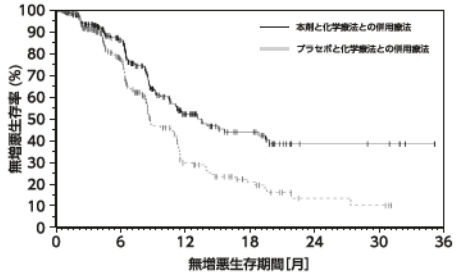
安全性解析対象例382例中365例（95.5%）（日本人2例中2例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、疲労225例（58.9%）、貧血178例（46.6%）、脱毛症163例（42.7%）、悪心146例（38.2%）、末梢性感覚ニューロパチー117例（30.6%）、便秘112例（29.3%）、下痢110例（28.8%）、末梢性ニューロパチー98例（25.7%）、白血球数減少97例（25.4%）、血小板数減少93例（24.3%）、好中球数減少87例（22.8%）及び関節痛80例（20.9%）であった。[5.24、7.10 参照]

表32　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42]	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43]	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42]	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43]	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

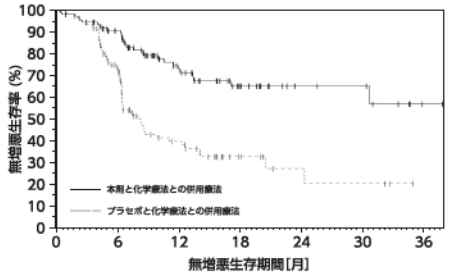
図34　PFSのKaplan-Meier曲線（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験）
（pMMRの患者）



at risk数

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

図35　PFSのKaplan-Meier曲線（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験）
（dMMRの患者）



at risk数

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

注40）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41）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42）本剤200mg 3週間間隔（Q3W）投与（各コースの1日目に投与）とパクリタキセル175mg/m^2［過敏症反応のためパクリタキセルの継続ができない患者に対しては、ドセタキセル75mg/m^2（日本は60-70mg/m^2）又はアルブミン懸濁型パクリタキセル175mg/m^{2}の投与が可能とされた］及びカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W投与（各コースの1日目に投与）を6コース投与し、その後、維持療法として本剤400mg 6週間間隔（Q6W）で投与した（試験開始時、維持療法期の本剤は200mg Q3W投与であったが、試験途中で400mg Q6W投与に変更された）。

注43）プラセボQ3W投与（各コースの1日目に投与）と注42）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）。

17.1.30 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33、図36及び図37）[20]。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。

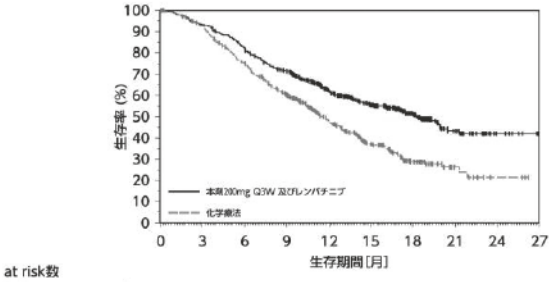
安全性解析対象例406例中395例（97.3%）（日本人52例中51例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、高血圧249例（61.3%）、甲状腺機能低下症222例（54.7%）、下痢171例（42.1%）、悪心158例（38.9%）、食欲減退151例（37.2%）、疲労113例（27.8%）、蛋白尿105例（25.9%）、嘔吐98例（24.1%）、体重減少91例（22.4%）、関節痛87例（21.4%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群84例（20.7%）であった（2021年2月8日データカットオフ）。［5.24、7.10参照］

表33　有効性成績（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

		本剤200mg Q3W、レンバチニブ[注44]（411例）	化学療法[注45]（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44）本剤200mgをQ3W、レンバチニブ20mg（経口）をqdで投与した。
注45）ドキソルビシン塩酸塩60mg/m^{2}をQ3W、又はパクリタキセル80mg/m^{2}を各コース（1コース28日間）の1、8、15日目に投与した。
Q3W：3週間間隔投与、qd：1日1回

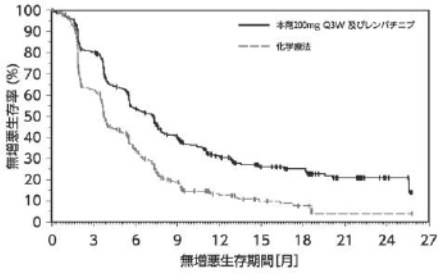
図36　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



at risk数

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

図37　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



at risk数

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

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

17.1.31 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46]のある進行・再発の固形癌患者[注47]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48]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34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46）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47）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48）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34　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35のとおりであった（2019年6月27日データカットオフ）。［5.28 参照］

表35　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〉

17.1.32 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49]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50]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36、図38及び図39）[21]。

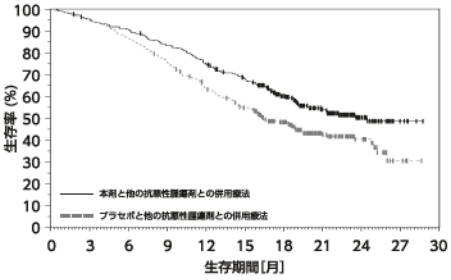
安全性解析対象例307例中298例（97.1%）（日本人35例中35例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症171例（55.7%）、貧血149例（48.5%）、悪心104例（33.9%）、下痢76例（24.8%）、末梢性ニューロパチー75例（24.4%）、疲労70例（22.8%）、末梢性感覚ニューロパチー69例（22.5%）、好中球減少症68例（22.1%）及び嘔吐63例（20.5%）であった。

表36　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49]（308例）	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注50]（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	–

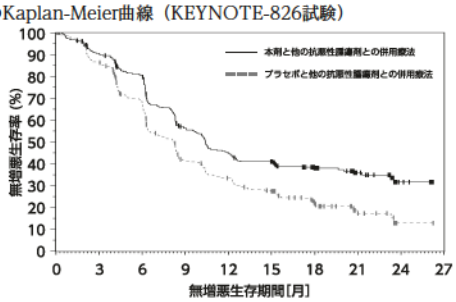
†：中間解析時のデータ：2021年5月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定
NE：Not Estimated

図38　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39　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）。[5.29、7.12 参照]

表37　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49]	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50]	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49]	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50]	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49]	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50]	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38　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49]	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50]	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49]	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50]	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49]	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50]	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49）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50）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注49）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〉

17.1.33 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18試験）

未治療[注51]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52]（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53]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[22]及びPFS[23]を有意に延長した（表39、図40及び図41）。

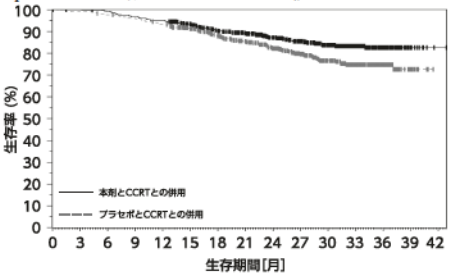
安全性解析対象例528例中512例（97.0%）（日本人41例中41例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血317例（60.0%）、悪心304例（57.6%）、下痢268例（50.8%）、白血球数減少173例（32.8%）、好中球数減少156例（29.5%）、嘔吐135例（25.6%）、白血球減少症125例（23.7%）、血小板数減少116例（22.0%）、好中球減少症114例（21.6%）及び甲状腺機能低下症112例（21.2%）であった（2024年1月8日データカットオフ）。[5.31 参照]

表39　有効性成績（KEYNOTE-A18試験）

		本剤とCCRTとの併用[注52]（529例）	プラセボとCCRTとの併用[注53]（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	–

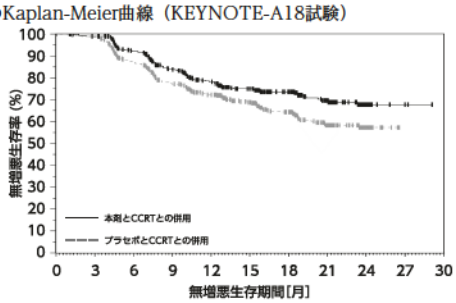
†：中間解析時のデータ：2024年1月8日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとCCRTとの併用との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2023年1月9日カットオフ
¶：RECISTガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定
NE：Not Estimated

図40　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41　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51）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52）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53）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52）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〉

17.1.34 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54]（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40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。［5.33 参照］

注54）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40　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）

17.1.35 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55] 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41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。［5.33 参照］

注55）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41　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〉

17.1.36 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56]の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法[注57]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤と化学療法との併用療法はプラセボと化学療法との併用療法と比較してOSを有意に延長した（表42及び図42）[24]。

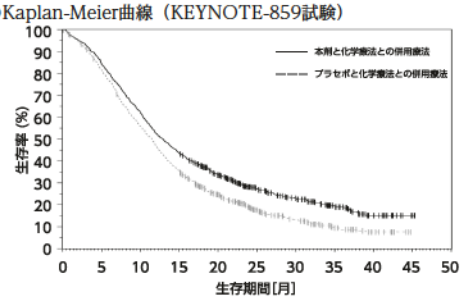
安全性解析対象例785例中751例（95.7%）（日本人48例中48例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心325例（41.4%）、下痢252例（32.1%）、貧血243例（31.0%）、嘔吐215例（27.4%）、血小板数減少196例（25.0%）、好中球数減少193例（24.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群189例（24.1%）、食欲減退168例（21.4%）及び疲労157例（20.0%）であった。

表42　有効性成績（KEYNOTE-859試験）

		本剤と化学療法との併用療法[注56]（790例）	プラセボと化学療法との併用療法[注57]（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42　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-859試験）



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

CPS［PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った（中間解析時のデータ：2022年10月3日データカットオフ）。［5.35.1、7.13 参照］

表43　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56]	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57]	172	12.2（9.5, 14.0）	
1≦CPS<10	本剤と化学療法との併用療法[注56]	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57]	344	10.9（9.9, 11.9）	
CPS≧10	本剤と化学療法との併用療法[注56]	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57]	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56）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57）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注56）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。

17.1.37 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58]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59]を対照とした二重盲検試験で検討された[25]。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[26]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。［5.35.2、7.13 参照］

表44　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58]	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59]	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58]	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59]	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45　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58]	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59]	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58]	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59]	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43　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-811試験）
［PD-L1陽性（CPS≧1）の患者］

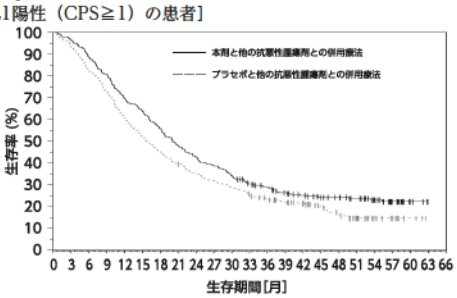
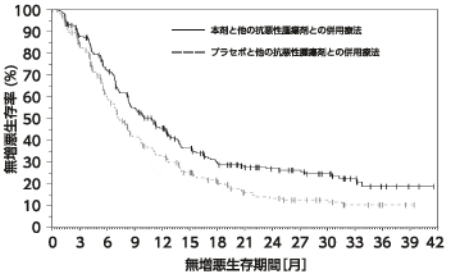


図44　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-811試験）
［PD-L1陽性（CPS≧1）の患者］



注58）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/m^2 Q3W（各コースの1日目に投与）及び5-FU 800mg/m^2/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/m^2 Q3W（各コースの1日目に投与）及びカペシタビン1000mg/m^2 Q3W（各コース1～14日目に1日2回経口投与）を投与。

注59）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注58）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〉

17.1.38 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60] 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61]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62]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46及び図45）[27]。

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。

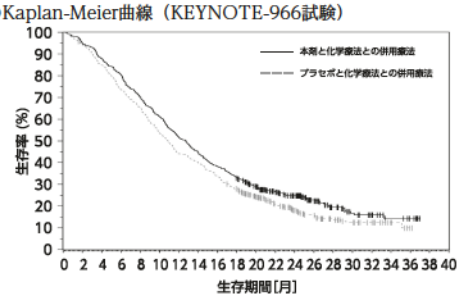
表46　有効性成績（KEYNOTE-966試験）

		本剤と化学療法との併用療法[注61] (533例)	プラセボと化学療法との併用療法[注62] (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)	0.83 (0.72, 0.95)	－
	P値‡	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60）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61）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/m^{2}及びシスプラチン25mg/m^2（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62）プラセボ（各コースの1日目に投与）と注61）と同一の化学療法をQ3Wで投与した。

図45　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-966試験）



〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

** 17.1.39 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63]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47のとおりであった[28]。

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。［7.14 参照］

注63）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47　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）

17.1.40 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64]の併用療法[注65]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66]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48及び図46）。

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。[7.14 参照]

表48　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65]（222例）	ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤[注66]（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	−

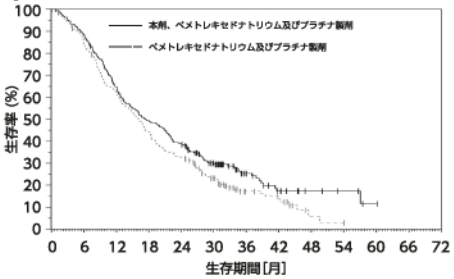
†：層別Cox比例ハザードモデルによるペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤の併用療法との比較
‡：層別ログランク検定、有意水準（片側）0.0204
§：有意水準に対応した95.92%信頼区間は（0.63, 0.99）

注64）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65）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66）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46　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）Uppaluri R, et al. N Engl J Med. 2025；393：37-50.
16）Sun J, et al. Lancet. 2021；398：759-71.
17）André T, et al. N Engl J Med. 2020；383：2207-18.
18）Cortes J, et al. Lancet. 2020；396：1817-28.
19）Schmid P, et al. N Engl J Med. 2022；386：556-67.
20）Makker V, et al. N Engl J Med. 2022；386：437-48.
21）Colombo N, et al. N Engl J Med. 2021；385：1856-67.
22）Lorusso D, et al. Lancet. 2024；404：1321-32.
23）Lorusso D, et al. Lancet. 2024；403：1341-50.
24）Rha SY, et al. Lancet Oncol. 2023；24：1181-95.
25）Janjigian YY, et al. Lancet. 2023；402：2197-208.
26）Janjigian YY, et al. N Engl J Med. 2024；391：1360-2.
27）Kelley RK, et al. Lancet. 2023；401：1853-65.
** 28）Kijima T, et al. Cancer Sci. 2025；116：2208-17.

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

目次

1.8　添付文書（案）……2
1.8.1　効能・効果，用法・用量の設定の根拠……2
1.8.1.1　効能・効果及びその設定理由……2
1.8.1.2　用法・用量及びその設定理由……3
1.8.2　使用上の注意の設定の根拠……7
添付文書（案）……13

最新の添付文書を参照すること。

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能又は効果，用法及び用量の設定の根拠

1.8.1.1　効能又は効果及びその設定理由

1.8.1.1.1　効能又は効果

○*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
○*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
○再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫

＜下線部分を追加＞

1.8.1.1.2　効能又は効果の設定根拠

成人及び小児の *ALK* 遺伝子異常（融合遺伝子，活性化型遺伝子変異，遺伝子コピー数増加）を有する切除不能の希少がん患者に対する本剤の有効性，安全性及び薬物動態を評価するために，7カ月以上の転移性，切除不能又は再発の *ALK* 遺伝子異常を有する希少がん患者を対象とした医師主導国内第 II 相臨床試験（以下，TACKLE 試験）を実施した。主たる解析は本体コホートの最大の解析対象集団（以下，FAS）を対象に行われ，主要評価項目である中央判定委員会評価の奏効割合は，43.8%（7/16例）（95%信頼区間：19.8～70.1%）であり，奏効と判定された患者の内訳は CR が1例，PR が6例であった。TACKLE 試験の部分集団別の結果では，コホート全体の *ALK* 融合遺伝子陽性の FAS における奏効割合は76.5%（13/17例）（95%信頼区間：50.1%～93.2%），CR が3例，PR が10例，*ALK* 活性化型遺伝子変異を有する FAS における奏効割合は0.0%（0/5例）（95%信頼区間：0.0%～52.2%），*ALK* 遺伝子コピー数増加を有する FAS における奏効割合は0.0%（0/2例）（95%信頼区間：0.0%～84.2%）であった。*ALK* 融合遺伝子陽性の16歳以上の患者9例の奏効割合は66.7%（6/9例）（95%信頼区間：29.9%～92.5%），CR が1例，PR が5例，2歳以上16歳未満の患者6例の奏効割合は83.3%（5/6例）（95%信頼区間：35.9%～99.6%），CR が2例，PR が3例，2歳未満の患者2例の奏効割合は100.0%（2/2例）（95%信頼区間：15.8%～100.0%），PR が2例であり，本剤の有効性は，*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対して，年齢にかかわらず期待できると考えられた。

また，本剤が1回以上投与された患者の集団である安全性の解析対象集団（以下，SAF）において，有害事象が1件以上発現した患者の割合は96.2%（25/26例）であった。ほとんどの有害事象は Grade 1か2であり，Grade 3以上の有害事象が1件以上発現した患者の割合は23.1%（6/26例）であった。死亡に至った有害事象が1例で認められ，その事象は悪性新生物進行であったが，本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象が発現した患者の割合は26.9%（7/26例）であった。本剤の投与中止に至った有害事象を発現した患者の割合は3.8%（1/26例），本剤の投与延期に至った有害事象を発現した患者の割合は19.2%（5/26例）であった。*ALK* 融合遺伝子陽性の SAF においては，有害事象が1件以上発現した患者の割合は94.7%（18/19例）であった。Grade 3以上の有害事象が1件以上発現した患者の割合は26.3%（5/19例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が発現した患者の割合は31.6%（6/19例）であった。本剤の投与中止に至った有害事象を発現した患者はおらず，本剤の投与延期に至った有害事象を発現した患者の割合は36.8%（7/19例）であった。以上より，本剤は，忍容性が高く，有害事象が発現した場合でも，休薬により有害事象マネジメントが可能であると考えられた。TACKLE 試験で得られた本剤の安全性プロファイルは，本剤の既知の安全性プロファイルと明らかな差異はなく，*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。また，*ALK* 融合遺伝子陽性の16歳以上の患者（10例），2歳以上16歳未満の患者（7例），2歳未満の患者（2例）のそれぞれにおいて，有害事象が1件以上発現した患者の割合は90.0%，100.0%，100.0%であった。Grade 3以上の有害事象が1件以上発現した患者の割合は20.0%，42.9%，0.0%であった。重篤な有害事象が発現した患者の割合は30.0%，42.9%，0.0%であった。本剤の投与中止に至った有害事象を発現した患者はおらず，

Confidential-秘

本剤の投与延期に至った有害事象を発現した患者の割合は30.0%，57.1%，0.0%であった。本剤の安全性は，*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対して，年齢よる明らかな差異はないと考えられた。

以上より，今回申請する効能又は効果を「*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」と設定した。

更に，*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌も他の *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌と同様にALK 融合タンパク質の恒常的なキナーゼ活性が癌化に寄与しているという生物学的特徴を有しているため，既承認の効能・効果である「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を「*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」に纏めて設定することが適切と考えた。

1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

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、*ALK* 融合遺伝子陽性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[注)]を用いること。

5.2 本剤の術前補助療法における安全性及び有効性は確立していない。

5.3 術後補助療法として本剤を投与する場合には、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。

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌（非小細胞肺癌を除く）〉

5.4 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、*ALK* 融合遺伝子陽性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[注)]を用いること。

5.5 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、各がん種における国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に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。

5.6 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。

〈再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

5.7 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、*ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。

注）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

＜下線部分を追加＞

1.8.1.1.4　効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本剤の作用機序を考慮すると，本剤により期待される効果を得るためには，*ALK* 融合遺伝子陽性を適切な検査により確認することが重要である。TACKLE 試験においては，FoundationOne® CDx 検査又はその他の次世代シークエンサー検査にて *ALK* 遺伝子異常を有する希少がんであることが確認されている患者を対象としていた。以上より，本剤の治療対象は，病型の確定診断時の ALK 検査結果に基づいて決定されることから，診断方法の特定はせず，「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、*ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。」を効能又は効果に関連する注意に記載することとした。

また，がん種毎に標準治療の有効性及び安全性が異なることから，「臨床成績」の項の内容

Confidential-秘

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を，効能又は効果に関連する注意に記載して注意喚起することとした。

更に，術前又は術後の患者における検討は行っておらず，本剤の術前又は術後補助療法としての有効性及び安全性は現時点では不明であるため，「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。」旨を効能又は効果に関連する注意に記載することとした。

1.8.1.2　用法及び用量及びその設定理由

1.8.1.2.1　用法及び用量

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

通常、成人にはアレクチニブとして1回300mg を1日2回経口投与する。

通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を1日1回又は1日2回経口投与する。

体重	1日量	1日投与量（朝／夕）
6 kg 以上15 kg 未満	150 mg	150 mg／0 mg
15 kg 以上25 kg 未満	300 mg	150 mg／150 mg
25 kg 以上35 kg 未満	450 mg	300 mg／150 mg
35 kg 以上	600 mg	300 mg／300 mg

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

通常、成人にはアレクチニブとして1回600mg を1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

通常、アレクチニブとして1回300mg を1日2回経口投与する。ただし、体重35kg 未満の場合の1回投与量は150mg とする。

＜下線部分を追加＞

1.8.1.2.2　用法及び用量の設定根拠

2歳以上の患者に対する本剤の用法・用量は，TACKLE 試験において得られた知見に基づき設定した。

16歳以上の成人患者には，日本で「*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌」に対する承認用法及び用量である本剤1回300 mg を1日2回連日経口投与した。

2歳以上16歳未満の患者については，代謝活性等の生理学的因子は成人と同様であると仮定し，成人患者に本剤1回300 mg を1日2回連日経口投与したときのトラフ濃度と同レベル又はそれ以下になるように，体重のみを共変量に置いた母集団薬物動態（以下，PopPK）モデルを用いて用法及び用量を設定した（表 1.8.1.2.2-1）。

表 1.8.1.2.2-1　TACKLE 試験の2歳以上16歳未満の患者における用法及び用量

対象年齢	体重	用法及び用量		PK 予測法
		1日量	1回投与量（朝／夕）	
2 歳 以 上 16歳未満	15 kg 未満	150 mg	150 mg／0 mg	PopPK モデル
	15 kg 以上25 kg 未満	300 mg	150 mg／150 mg	
	25 kg 以上35 kg 未満	450 mg	300 mg／150 mg	
	35 kg 以上	600 mg	300 mg／300 mg	

主たる解析は本体コホートの FAS を対象に行われ，主要評価項目である中央判定委員会評価の奏効割合は，43.8%（7/16例）（95%信頼区間：19.8～70.1%）であり，奏効と判定された患者の内訳は CR が1例，PR が6例であった。TACKLE 試験の部分集団別の結果では，コホート全体の2歳以上の *ALK* 融合遺伝子陽性の FAS における奏効割合は73.3%（11/15例）（CR3例，PR8例），16歳以上の *ALK* 融合遺伝子陽性の患者9例の奏効割合は66.7%（CR1例，PR5例），2歳以上16歳未満の患者6例の奏効割合は83.3%（CR2例，PR3例）であった。以上より，本剤の有効性は，2歳以上の *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対して，年齢にかかわらず期待できると考えられた。

また，2歳以上の *ALK* 融合遺伝子陽性の SAF において，有害事象が1件以上発現した患者の割合は94.1%（16/17例）であった。ほとんどの有害事象は Grade 1か2であり，Grade 3以上の有害事象が1件以上発現した患者の割合は29.4%（5/17例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が発現した患者の割合は35.3%（6/17例）であった。本剤の投与中止に至った有害事象を発現した患者はおらず，本剤の投与延期に至った有害事象を発現した患者の割合は41.2%（7/17例）であった。16歳以上の *ALK* 融合遺伝子陽性の患者10例と2歳以上16歳未満の *ALK* 融合遺伝子陽性の患者7例においては，有害事象が1件以上発現した患者の割合は90.0%（9/10例）と100.0%（7/7例）であった。Grade 3以上の有害事象が1件以上発現した患者の割合は20.0%（2/10例）と42.9%（3/7例）であった。重篤な有害事象が発現した患者の割合は30.0%（3/10例）と42.9%（3/7例）であった。本剤の投与中止に至った有害事象を発現した患者はおらず，本剤の投与延期に至った有害事象を発現した患者の割合は30.0%（3/10例）と57.1%（4/7例）であった。以上より，2歳以上の *ALK* 融合遺伝子陽性の SAF において得られた本剤の安全性プロファイルは，本剤の既知の安全性プロファイルと明らかな差異はなく，また，Grade 3以上の有害事象，重篤な有害事象及び投与延期に至った有害事象に関して，年齢の違いによる明らかな差異はないと考えられた。

TACKLE 試験における2歳以上の小児患者に対する PK 評価は，本剤の服用が困難なため服薬ゼリー等に混ぜて懸濁させた溶液を経口投与，あるいは本剤を水に懸濁させた溶液を経鼻胃管（NG tube）を用いて経管投与した患者又は体重15 kg 未満の患者のうち，薬物動態評価用の採血が可能な患者が対象となっており，データカットオフ（2023年10月19日）の時点で PK データが得られている2歳以上16歳未満の小児患者は表 1.8.1.2.2-2に示す3例である。

表 1.8.1.2.2-2　TACKLE 試験における薬物動態評価対象小児患者（2歳以上16歳未満）の背景情報

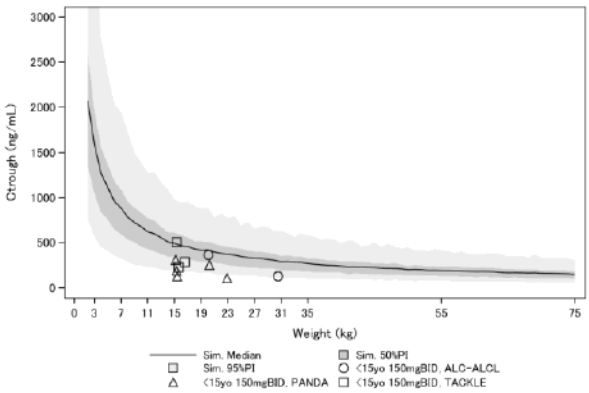
ID	用法・用量	体重 (kg)	年齢 (歳)	コホート
[redacted]	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]	特別コホート（懸濁液投与）
[redacted]	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]	特別コホート（懸濁液投与）
[redacted]	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]	特別コホート（懸濁液投与）

[5.3.5.2-1　Listing 16.2.5，Listing 14.3.4d，Listing 16.2.4.1a を改変]

表に示す3例の小児患者に本剤150 mg を1日2回反復投与したときのトラフ濃度及び PopPK モデルによる予測データと体重との関係を図 1.8.1.2.2-1に示す。なお，参考値として，6歳以上の再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 患者を対象とした医師主導国内第 II 相試験（ALC-ALCL）及び，3歳以上18歳以下の *ALK* 異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫患者を対象とした医師主導国内第 I 相試験（PANDA）にて得られた PK データも加えた。

図 1.8.1.2.2-1　PopPK モデルを用いた定常状態におけるアレクチニブのトラフ濃度予測値と実測値の関係

（150 mg BID 投与時）



Sim. : PopPK モデルによりシミュレートされたトラフ濃度の中央値と Prediction interval (PI)
［5.3.3.5-1　Figure 7.2-2を再掲］

小児患者におけるトラフ濃度の実測値は，PopPK モデルによる予測の中央値よりも若干低値を示す症例が多い傾向が認められたが，概ね予測の範囲内の実測値が得られていることが確認された。

一方，2歳未満の患者に対する用法・用量は，PANDA 試験及び TACKLE 試験で得られた試験成績に加え，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした術後補助療法に対する国際共同第Ⅲ相試験（ALINA 試験），及び18歳未満の *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌又は中枢神経系腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（iMATRIX 試験）の試験成績も考慮し，*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する用法・用量を設定した。

TACKLE 試験における2歳未満の小児用法・用量は，代謝機能等の ontogeny を考慮した生理学的薬物速度論（PBPK）モデルによる PK シミュレーションに基づき設定していた。しかし，本試験の主たる解析のデータカットオフ時点までに得られた PK データでは，本治験薬の曝露量が当初設定していた閾値（成人に300 mg BID で反復投与したときの定常状態における曝露量）に対し低値を示す結果となり，さらに M4の生成量から2歳未満でも成人と同様の代謝活性を有していることが示唆された。そこで，体重のみを共変量とした PopPK モデルによる PK シミュレーション解析結果，及び国内外の臨床試験で得られている知見に基づき，2歳未満に小児患者に対する本剤の用法・用量を検討した。その結果，2歳未満の患者に対しても体重が6 kg 以上であれば，2 歳以上16歳未満かつ体重15 kg 未満の患者と同一の用法・用量（150 mg 1日1回投与）において十分な抗腫瘍効果が期待され，かつ安全性の確保が可能であることが示唆された。

また，がん種間でアレクチニブの PK を比較した結果，成人及び小児のいずれにおいても，NSCLC を含むがん種間でアレクチニブの PK に明確な差異は認められなかった。

以上より，1.8.1.2.1項に記載した本剤の用法及び用量は，成人及び体重6 kg 以上の小児を含めた *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者において，十分な抗腫瘍効果が期待され，かつ忍容性の確保が可能な用法及び用量であると考えられる。

Confidential-秘

1.8.2　使用上の注意の設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1.警告 1.1 本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など，観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また，治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で，間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［8.1，9.1.1，11.1.1参照］	変更なし。
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］	変更なし。

Confidential-秘

Confidential-秘

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
7.用法及び用量に関連する注意
〈ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌，再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉
7.1 副作用により休薬する場合，回復後は休薬前と同一用量で投与を再開できる。忍容性が得られない場合は，投与を中止すること。
〈ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉
7.2 副作用が発現した場合には，以下の基準を考慮して，休薬，減量又は中止すること。
減量の目安
<table>
<tr><th>減量レベル</th><th>1 回投与量</th></tr>
<tr><td>通常投与量</td><td>600mg</td></tr>
<tr><td>1 段階減量</td><td>450mg</td></tr>
<tr><td>2 段階減量</td><td>300mg</td></tr>
<tr><td>3 段階減量</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
副作用発現時の用量調節基準
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度注)</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>間質性肺疾患</td><td>全 Grade</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">肝機能障害</td><td>総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下で ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍を超える上昇</td><td>ALT 又は AST がベースライン又は基準値上限の 3 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 1 用量レベル減量して投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超え ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超える上昇</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">徐脈</td><td>Grade 2 又は Grade 3</td><td>Grade 1 以下又は心拍数が 60 回/分以上に回復するまで休薬する。回復後は 1 用量レベル減量して投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">血中 CK 増加</td><td>CK が基準値上限の 5 倍を超えた場合</td><td>ベースライン又は基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 1 用量レベル減量又は同一用量で投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>CK が基準値上限の 10 倍を超えた場合</td><td>ベースライン又は基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 1 用量レベル減量して投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>溶血性貧血</td><td>ヘモグロビン 10g/dL 未満</td><td>ヘモグロビン 10g/dL 以上に回復するまで休薬する。回復後は 1 用量レベル減量して投与再開できる。</td></tr>
</table>
注）Grade は NCI-CTCAEv5.0 に準じる。
</td><td>7.本一変申請に伴う効能又は効果の変更。</td></tr>
</table>

Confidential-秘

Confidential-秘

使用上の注意（案）	設定根拠
8.重要な基本的注意 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので，息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等の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患者を指導すること。また，胸部 CT 検査等の実施など，患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2），動脈血酸素飽和度（SpO_2），肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。[1.2, 9.1.1, 11.1.1 参照] 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので，本剤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。[9.3.1, 11.1.2 参照] 8.3 好中球減少，白血球減少等があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定，白血球分画等）を行い，患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照] 8.4 腎機能障害があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]	変更なし。
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 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, 8.1, 11.1.1 参照] 9.3 肝機能障害患者 〈効能共通〉 9.3.1 肝機能障害が増悪するおそれがある。[8.2，11.1.2 参照] アレクチニブの血漿中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1 参照] 〈*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉 9.3.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 減量を考慮するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること。アレクチニブの血漿中濃度が上昇し，副作用が増強されるおそれがある。[16.6.1 参照] 9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には，本剤投与中及び最終投与後1カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5，15.2 参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット，ウサギ）において，胚・胎児の死亡，流産，内臓異常，骨格変異等が報告されている。[2.2，9.4 参照] 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。 9.7 小児等 〈*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉 9.7.1 新生児又は7カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。 〈*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉 9.7.2 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 *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉 9.7.3 低体重児，新生児，乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。 9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。	9.7 本一変申請に伴い，TACKLE 試験において新生児又は7カ月未満の乳児に対して投与経験がない旨を追記。

Confidential-秘

Confidential-秘

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10.相互作用
アレクチニブは，チトクローム P450（主に CYP3A4）によって代謝される。
10.2 併用注意(併用に注意すること)
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A 阻害剤
イトラコナゾール等
［16.7.2 参照］</td><td>アレクチニブの血漿中濃度が上昇し，副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから，CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること。</td><td>アレクチニブの代謝には主に CYP3A4 が関与しているため，CYP3A 阻害剤との併用により，アレクチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A 誘導剤
リファンピシン等
［16.7.1 参照］</td><td>アレクチニブの血漿中濃度が低下し，本剤の有効性が減弱するおそれがあることから，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。</td><td>アレクチニブの代謝には主に CYP3A4 が関与しているため，CYP3A 誘導剤との併用により，アレクチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>変更なし。</td></tr>
</table>

Confidential-秘

Confidential-秘

使用上の注意（案）	設定根拠
11.副作用 次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患（3.7%） ［1.2，8.1，9.1.1 参照］ 11.1.2 肝機能障害（頻度不明） AST，ALT，ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.2，9.3.1 参照］ 11.1.3 好中球減少（9.2%），白血球減少（5.5%） ［8.3 参照］ 11.1.4 消化管穿孔（頻度不明） 異常が認められた場合には，内視鏡，腹部 X 線，CT 等の必要な検査を行い，本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1.5 血栓塞栓症（頻度不明） 肺塞栓症等があらわれることがある。 11.1.6 腎機能障害（0.9%） ［8.4 参照］ 11.2 その他の副作用	11.1, 11.2 AF-001JP 試験，JO28928試験，ALC-ALCL 試験，BO40336試験及び TACKLE 試験に基づき発現頻度を変更。

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系	味覚障害	頭痛	末梢性ニューロパチー，不眠症，傾眠，浮動性めまい	
消化器	便秘（29.2%）	下痢，悪心，口内炎	嘔吐，腹痛，胃腸炎，歯周病，消化不良，腹部不快感，胃食道逆流性疾患，口内乾燥	
循環器		徐脈	心電図 QT 延長，心電図 T 波逆転	
呼吸器			上気道感染，咳嗽，呼吸困難，気管支炎，肺炎，気胸	
血液		貧血	リンパ球数減少，溶血性貧血，活性化部分トロンボプラスチン時間延長	血小板数減少
皮膚	発疹		皮膚乾燥，ざ瘡様皮膚炎，そう痒症，光線過敏性反応，湿疹，爪の障害，爪囲炎，乾癬，色素沈着障害，手掌・足底発赤知覚不全症候群，脱毛症	
筋骨格系	血中 CK 増加（25.8%），筋肉痛		関節痛，筋痙縮，筋力低下，四肢痛，背部痛	
肝臓	AST 増加（25.8%），高ビリルビン血症（25.5%），ALT 増加（20.3%）	血中 Al-P 増加	LDH 増加，γ-GTP 増加，硬化性胆管炎	
腎臓	高クレアチニン血症		血尿，蛋白尿，尿路感染	

Confidential-秘

Confidential-秘

11.2 その他の副作用（続き）

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
眼			結膜炎，ドライアイ，羞明，霧視，麦粒腫，黄斑症	
代謝			高尿酸血症，食欲減退，高トリグリセリド血症，高カリウム血症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，低マグネシウム血症，高血糖，高リン酸塩血症	
その他		浮腫，倦怠感	疲労，無力症，体重増加，発熱，インフルエンザ様疾患，中耳炎，回転性めまい，腫脹，体重減少，膀胱炎，細菌性前立腺炎，腫瘍出血	

14. 適用上の注意 14.1　薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	変更なし。
15.その他の注意 15.2　非臨床試験に基づく情報 遺伝毒性試験において，異数性誘発作用が認められたが，遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった[1]。[9.4 参照]	変更なし。

Confidential-秘

Confidential-秘

20xx 年 xx 月改訂（第 x 版、効能変更、用法変更、用量変更）

貯　　法：室温保存
有効期間：3 年

抗悪性腫瘍剤／ALK 注 1)阻害剤
アレクチニブ塩酸塩カプセル
劇薬、処方箋医薬品注 2)
アレセンサ®カプセル 150mg
ALECENSA® Capsules

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22700AMX00997
販売開始	2015 年 12 月

注 1）ALK：Anaplastic Lymphoma Kinase（未分化リンパ腫キナーゼ）
注 2）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［8.1、9.1.1、11.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

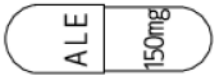
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アレセンサカプセル 150mg
有効成分	1 カプセル中 アレクチニブ塩酸塩 161.33mg （アレクチニブとして 150mg）
添加剤	内容物：乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、カルナウバロウ、トウモロコシデンプン

3.2 製剤の性状

販売名	アレセンサカプセル 150mg
剤形	硬カプセル
色調	白色～黄みの白色
外形	
号数	1 号
質量	400mg
識別コード	ALE／150mg

4. 効能又は効果

○*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
○*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
○再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

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、*ALK* 融合遺伝子陽性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注）を用いること。

5.2 本剤の術前補助療法における安全性及び有効性は確立していない。

5.3 術後補助療法として本剤を投与する場合には、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。

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌（非小細胞肺癌を除く）〉

5.4 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、*ALK* 融合遺伝子陽性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注）を用いること。

5.5 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、各がん種における国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に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。

5.6 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。

〈再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

5.7 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、*ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。

注）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

6. 用法及び用量

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

通常、成人にはアレクチニブとして 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与する。

通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与する。

Confidential-秘

Confidential-秘

体重	1日量	1回投与量（朝／夕）
6kg以上15kg未満	150mg	150mg／0mg
15kg以上25kg未満	300mg	150mg／150mg
25kg以上35kg未満	450mg	300mg／150mg
35kg以上	600mg	300mg／300mg

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

通常、成人にはアレクチニブとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

通常、アレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。ただし、体重35kg未満の場合の1回投与量は150mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

7.1 副作用により休薬する場合、回復後は休薬前と同一用量で投与を再開できる。忍容性が得られない場合は、投与を中止すること。

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

7.2 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。

減量の目安

減量レベル	1回投与量
通常投与量	600mg
1段階減量	450mg
2段階減量	300mg
3段階減量	投与中止

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注]	処置
間質性肺疾患	全Grade	投与を中止する。
肝機能障害	総ビリルビンが基準値上限の2倍以下でALT又はASTが基準値上限の5倍を超える上昇	ALT又はASTがベースライン又は基準値上限の3倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。
	総ビリルビンが基準値上限の2倍を超えALT又はASTが基準値上限の3倍を超える上昇	投与を中止する。
徐脈	Grade 2又はGrade 3	Grade 1以下又は心拍数が60回/分以上に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
血中CK増加	CKが基準値上限の5倍を超えた場合	ベースライン又は基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量又は同一用量で投与再開できる。
	CKが基準値上限の10倍を超えた場合	ベースライン又は基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。
溶血性貧血	ヘモグロビン10g/dL未満	ヘモグロビン10g/dL以上に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。

注）GradeはNCI-CTCAEv5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の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患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［1.2、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤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。［9.3.1、11.1.2 参照］

8.3 好中球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3 参照］

8.4 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6 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 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、8.1、11.1.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

〈効能共通〉

9.3.1 肝機能障害が増悪するおそれがある。［8.2、11.1.2 参照］

アレクチニブの血漿中濃度が上昇するとの報告がある。［16.6.1 参照］

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

9.3.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。アレクチニブの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。［16.6.1 参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）において、胚・胎児の死亡、流産、内臓異常、骨格変異等が報告されている。［2.2、9.4 参照］

Confidential-秘

Confidential-秘

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。

9.7 小児等

〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

9.7.1 新生児又は7カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

9.7.2 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*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

9.7.3 低体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

アレクチニブは、チトクローム P450（主に CYP3A4）によって代謝される。

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
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール等 ［16.7.2 参照］	アレクチニブの血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	アレクチニブの代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A 阻害剤との併用により、アレクチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン等 ［16.7.1 参照］	アレクチニブの血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、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。	アレクチニブの代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A 誘導剤との併用により、アレクチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

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 間質性肺疾患（3.7%）

［1.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.2、9.3.1 参照］

11.1.3 好中球減少（9.2%）、**白血球減少**（5.5%）

［8.3 参照］

11.1.4 消化管穿孔（頻度不明）

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 血栓塞栓症（頻度不明）

肺塞栓症等があらわれることがある。

11.1.6 腎機能障害（0.9%）

［8.4 参照］

11.2 その他の副作用

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系	味覚障害	頭痛	末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠、浮動性めまい	
消化器	便秘（29.2%）	下痢、悪心、口内炎	嘔吐、腹痛、胃腸炎、歯周病、消化不良、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、口内乾燥	
循環器		徐脈	心電図QT延長、心電図T波逆転	
呼吸器			上気道感染、咳嗽、呼吸困難、気管支炎、肺炎、気胸	
血液		貧血	リンパ球数減少、溶血性貧血、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	血小板数減少
皮膚	発疹		皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、光線過敏性反応、湿疹、爪の障害、爪囲炎、乾癬、色素沈着障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症	
筋骨格系	血中CK増加（25.8%）、筋肉痛		関節痛、筋痙縮、筋力低下、四肢痛、背部痛	
肝臓	AST増加（25.8%）、高ビリルビン血症（25.5%）、ALT増加（20.3%）	血中Al-P増加	LDH増加、γ-GTP増加、硬化性胆管炎	
腎臓	高クレアチニン血症		血尿、蛋白尿、尿路感染	
眼			結膜炎、ドライアイ、羞明、霧視、麦粒腫、黄斑症	

Confidential-秘