

薬事・食品衛生審議会
医薬品部会
議事第2次第

1. 開 会

2. 審議事項

〔公開案件〕

議題1 生物学的製剤基準の一部改正について

〔非公開案件〕

議題2 医薬品シムジア皮下注200 mgシリンジ及び同皮下注200 mgオートクリックスの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

議題3 医薬品リンヴォック錠7.5 mg及び同錠15 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題4 医薬品オフェブカプセル100 mg及び同カプセル150 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

議題5 医薬品ピフェルトロ錠100 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題6 医薬品ドウベイト配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題7 医薬品ノクサフィル錠100 mg及び同点滴静注300 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題8 医薬品ザバクサ配合点滴静注用の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

議題9 医薬品バベンチオ点滴静注200 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

議題10 医薬品ニューベクオ錠300 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題11 プロダルマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

議題12 セクキヌマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

議題1 医薬品キイトルーダ点滴静注20 mg及び同点滴静注100 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医薬品アドセトリス点滴静注用50 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題3 医薬品ダラザレックス点滴静注100 mg及び同点滴静注400 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題4 条件付き早期承認制度の適用について

議題5 優先審査指定品目の審査結果について

議題6 医療用医薬品の承認条件について
(アイセントレス錠600 mg)
(レンビマカプセル4 mg、同カプセル10 mg)
(ファリーダックカプセル10 mg、同カプセル15 mg)
(ザーコリカプセル200 mg、同カプセル250 mg)

議題7 医療用医薬品の再審査結果について
(グリベック錠100 mg)
(タイケルブ錠250 mg)
(アイセントレス錠400 mg)
(サイビスクディスポ関節注2 mL)
(ベルケイド注射用3 mg)
(ピレスパ錠200 mg)

4. その他

議題1 最適使用推進ガイドラインについて

5. 閉会

令和元年11月25日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製別	承認・変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	シムジア皮下注200 mgシリンジ 同 皮下注200 mgオートクックス	ユーシービー ジャパン(株)	製 販 製 販	一 変 一 変	セルトリスマブ ペゴル(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	4年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
2	審議	リンゾック錠7.5 mg 同 錠15 mg	アヅヴィ(同)	製 販 製 販	承 認 承 認	ウバダシチニブ水和物	既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
3	審議	オフェブカプセル100 mg 同 カプセル150 mg	日本ベーリン ガーインゲルハイム(株)	製 販 製 販	一 変 一 変	ニンテダニブ エタンスルホン酸塩	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の効能・効果を追加とする新効能医薬品	希少疾病 用医薬品	10年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
4	審議	ビフェルトロ錠100 mg	MSD(株)	製 販 製 販	承 認 承 認	ドラビリン	HIV-1感染症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病 用医薬品	10年	原体:非該当 製剤:非該当
5	審議	ドゥベイト配合錠	ヴィーブヘルス ケア(株)	製 販 製 販	承 認 承 認	ドルテグラビルナトリウム/ ラミブジン	HIV感染症を効能・効果とする新医療用配合剤	希少疾病 用医薬品	6年1日	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定予定)
6	審議	ノキサフィル錠100 mg 同 点滴静注300 mg	MSD(株)	製 販 製 販	承 認 承 認	ボサコナゾール	○造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防 ○下記の真菌症の治療 フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモプラストミコーシス、菌腫 を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
7	審議	ザバクサ配合点滴静注用	MSD(株)	製 販 製 販	一 変 一 変	セフトロザン 硫酸塩/タンバクタムナトリウム	<適応菌種>セラチア属及びインフルエンザ菌 <適応症>敗血症及び肺炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	残余 (令和9年1月7日まで)	原体:非該当 製剤:非該当

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製剤別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
8	審議	パベンチオ点滴静注200 mg	メルクバイオファーマ株式会社	製 販	一 変	アベルマブ (遺伝子組換え)	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	-	5年10 ヵ月	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
9	審議	ニューベクオ錠300 mg	バイエル薬品株式会社	製 販	承 認	ダロルタミド	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
1	報告	キイトルーダ点滴静注20 mg 同 点滴静注100 mg	MSD株式会社	製 販	一 変 一 変	ペムプロシマブ (遺伝子組換え)	①根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を効能・効果とする新効能・新用量医薬品 ②再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌を効能・効果とする新効能医薬品	-	残余 (令和4 年10月 18日ま で)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
2	報告	アドセトリス点滴静注用50 mg	武田薬品工業株式会社	製 販	一 変	ブレンツキシマブ ペドチン (遺伝子組換え)	①CD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫を効能・効果とする新効能・新用量医薬品 ②再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品	希少疾病 用医薬品	残余 (令和6 年1月 16日ま で)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
3	報告	ダラザレックス点滴静注100 mg 同 点滴静注400 mg	ヤンセンファーマ株式会社	製 販 製 販	一 変 一 変	ダラツムマブ (遺伝子組換え)	多発性骨髄腫を効能・効果とする新用量医薬品	希少疾病 用医薬品	残余 (令和9 年9月 26日ま で)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)

申請者	販売名	新規/一部変更
ユーシービー ジャパン (株)	シムジア皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg オートクリックス	一部変更
一般名	セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)	
効能・効果	<p>○関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)</p> <p>○既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p><u>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 (下線部追加)</u></p>	
用法・用量	<p><u>〈関節リウマチ〉</u></p> <p>通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) として、1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。なお、症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。</p> <p><u>〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉</u></p> <p>通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) として、1 回 400 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 200 mg を 2 週間の間隔、又は 1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。(下線部追加)</p>	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	4 年	
審査等経過	・承認申請 (平成 31 年 1 月 30 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概 要

【対象疾患】

- ・ 乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患であり、紅斑局面、表皮の肥厚及び鱗屑を特徴とし、国内乾癬患者の約 90% を占める尋常性乾癬 (以下、「PsV」という。) の他、全身性の炎症性関節炎を合併する関節症性乾癬 (以下、「PsA」という。)、全身性の無菌性膿疱及び発熱等の全身症状を伴う膿疱性乾癬 (以下、「GPP」という。)、全身性の皮疹、びまん性の潮紅及び落屑を伴う乾癬性紅皮症 (以下、「EP」という。)、並びに小型の皮疹が全身に多発する滴状乾癬に分類される。
- ・ 国内での乾癬患者数は 43 万人と推定されている。

【開発の経緯】

- ・ これまでに本邦においては関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) の効能・効果で承認されている。

【作用機序・特徴】

- ・ ヒト化抗ヒト TNF α モノクローナル抗体の抗原結合フラグメントに PEG を結合した製剤
- ・ TNF α と TNF α 受容体との結合を阻害することにより TNF α の生物活性を中和する。

【類薬】 (製剤名 (一般名))

抗 TNF α モノクローナル抗体 (申請 4 効能の適応あり)

レミケード点滴静注用 100 [インフリキシマブ (遺伝子組換え)]

抗 TNF α モノクローナル抗体 (EP を除く 3 効能の適応あり)

ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 他 [アダリムマブ (遺伝子組換え)]

抗 IL-23 p19 モノクローナル抗体 (申請 4 効能の適応あり)

トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ [グセルクマブ (遺伝子組換え)] など

抗 IL-12/23 p40 モノクローナル抗体 (PsV 及び PsA)

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ [ウステキヌマブ (遺伝子組換え)]

抗 IL-17A モノクローナル抗体 (申請 4 効能の適応あり)

トルツ皮下注 80 mg シリンジ他 [イキセキズマブ (遺伝子組換え)] など

【海外の開発状況】

- ・ PsV : 米国 (2018 年 5 月)、欧州 (2018 年 6 月) を含む 30 以上の国又は地域で承認。
- ・ PsA : 米国 (2013 年 9 月)、欧州 (2013 年 11 月) を含む 50 以上の国又は地域で承認。

申請者	販売名	新規/一部変更
アッヴィ (同)	リンヴォック錠 15 mg、同錠 7.5 mg	新規
一般名	ウパダシチニブ水和物	
効能・効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)	
用法・用量	通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請 (リンヴォック錠 15 mg、平成 31 年 2 月 26 日、同錠 7.5 mg 令和元年 6 月 24 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	

概 要

【対象疾患】

- ・関節リウマチ (以下、「RA」という。) は、進行性の炎症性滑膜炎によって誘発される多関節性の関節腫脹及び圧痛を特徴とする全身性の慢性炎症性自己免疫疾患である。
- ・本邦における RA 患者数は約 70～80 万人と推定されている (平成 23 年 8 月厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会報告書)。

【開発の経緯】

- ・本剤の有効成分であるウパダシチニブ水和物 (以下、「本薬」という。) は、米国 AbbVie 社が創製した低分子のヤヌスキナーゼ (以下、「JAK」という。) 阻害薬である。

【作用機序・特徴】

- ・本薬は JAK ファミリー (JAK1、JAK2、JAK3 及びチロシンキナーゼ 2) のうち、JAK1 を選択的に阻害する。

【類薬】〔製剤名 (一般名)〕

JAK 阻害薬

- ・スマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg (ペフィシチニブ臭化水素酸塩)
- ・オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg (パリシチニブ)
：承認効能・効果は、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)」
- ・ゼルヤンツ錠 5 mg (トファシチニブクエン酸塩)
：承認効能・効果は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」

【海外の開発状況】

- ・2019 年 8 月に米国で承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	オフエブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg	一部変更
一般名	ニンテダニブエタンスルホン酸塩	
効能・効果	特発性肺線維症 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 (下線部追加)	
用法・用量	通常、成人にはニンテダニブとして1回 150 mg を1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回 100 mg の1日2回投与へ減量する。 (変更なし)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
再審査期間	10年	
審査等経過	・承認申請(平成31年4月18日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	希少疾病用医薬品(平成31年3月25日付薬生薬審発第0325第1号)	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 全身性強皮症(以下、「SSc」という。)は微小血管異常、自己抗体産生及び線維化異常を特徴とし、様々な臨床経過を辿る結合組織病である。SScに伴う間質性肺疾患(以下、「SSc-ILD」という。)は、SScの死因として最も多く、末期病変まで進行した場合には肺移植以外での機能回復は不可能であるため、早期に適切な治療介入を行うことが重要である。 SScは、平成26年10月21日付け厚生労働省告示第393号にて指定難病(告示番号51)とされ、本邦における平成29年度の特典医療費受給者証交付件数は27,423人である(平成29年度衛生行政報告例 厚生労働省2018)。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の有効成分であるニンテダニブエタンスルホン酸塩は、血小板由来増殖因子受容体、線維芽細胞増殖因子受容体及び血管内皮細胞増殖因子受容体の細胞内シグナル伝達を阻害する低分子チロシンキナーゼ阻害薬である。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 血小板由来増殖因子受容体α、β等のATP結合ポケットを占拠し、線維芽細胞の増殖、遊走、形質転換等の線維化のカスケードに関わるシグナル伝達を阻害する。 現在承認されSSc-ILDに使用されている薬剤はいずれも免疫抑制剤であり、抗線維化作用を有する初のSSc-ILD治療薬である。
<p>【類薬】〔製剤名(一般名)〕</p> <p>強皮症の効能・効果を有し、SSc-ILDの治療に推奨又は提案されている薬剤(いずれも免疫抑制剤)</p> <ul style="list-style-type: none"> エンドキサン錠 50 mg 他(シクロホスファミド) アザニン錠 50 mg (アザチオプリン) イムラン錠 50 mg (アザチオプリン)
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> SSc-ILDに対して、米国では2019年9月に承認された。

申請者	販売名	新規／一部変更
MSD (株)	ピフェルトロ錠 100 mg	新規
一般名	ドラビリン	
効能・効果	HIV-1 感染症	
用法・用量	通常、成人にはドラビリンとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。	
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10 年	
審査等経過	・承認申請（令和元年 9 月 12 日）	
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ RMP、市販直後調査、全例調査 ・ 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。 ・ 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 ・ 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、速やかに臨床試験成績及び解析結果を提出すること。 	
その他	希少疾病用医薬品（指定番号：(30 薬) 第 411 号、平成 30 年 3 月 20 日付け薬生薬審発 0320 第 1 号 (doravirine)	

概 要

【対象疾患】

HIV-1 感染症

- ・ ヒト免疫不全ウイルス（以下、「HIV」という。）感染症により、HIV の増殖とともに、CD4 陽性リンパ球数等が減少し、免疫能が低下する。CD4 陽性 T リンパ球数が一定数を下回ると免疫不全状態となり、日和見感染症、日和見腫瘍等を併発する後天性免疫不全症候群（以下、「AIDS」という。）を発症する。
- ・ 現在の抗 HIV 療法では、HIV の排除は困難であり、抗 HIV 療法により血中 HIV RNA 量を一定以下に維持することが治療目標となる。
- ・ 厚生労働省エイズ動向委員会の報告によると、2017 年 12 月までに国内で報告された HIV 感染症患者及び AIDS 患者の累積報告例数はそれぞれ 19,896 及び 8,936 例。

【開発の経緯】

- ・ ピフェルトロ錠 100 mg（以下、「本剤」という。）は、ドラビリン（以下、「DOR」という。）を含有する単味製剤である。

【作用機序・特徴】

新規の非核酸系逆転写酵素阻害剤（以下、「NNRTI」という。）である DOR を有効成分として含有する製剤であり、核酸系逆転写酵素阻害剤（以下、「NRTI」という。）2 剤との組合せで併用する抗レトロウイルス療法に用いる薬剤である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

HIV 感染症治療薬 [キードラッグ (インテグラーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤又は NNRTI) を

含有する薬剤)

- ・ トリーメク配合錠 (ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン)
- ・ テビケイ錠 50 mg (ドルテグラビル)
- ・ ゲンボイヤ配合錠 (エルビテグラビル/コビスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド)
- ・ オデフシイ配合錠 (リルピビリン/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミド)
- ・ エジュラント錠 25 mg (リルピビリン) 等

【海外の開発状況】

米国で 2018 年 8 月に、欧州で 2018 年 11 月に本剤が承認された。さらに、欧州では当該試験成績に基づく添付文書の改訂が 2019 年 2 月に実施され、米国では既治療の HIV-1 感染症患者への投与を含めた効能・効果への変更について、2019 年 9 月 19 日付けで承認された。なお、2019 年 7 月時点で米国及び欧州を含む 36 の国又は地域で DOR が承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
ヴィーブヘルス ケア(株)	ドゥベイト配合錠	新規
一般名	ドルテグラビルナトリウム／ラミブジン	
効能・効果	HIV 感染症	
用法・用量	通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1回1錠（ドルテグラビルとして50mg及びラミブジンとして300mg）を食事の有無に関わらず1日1回経口投与する。	
申請区分	(2) 新医療用配合剤	
再審査期間	6年1日	
審査等経過	・承認申請（令和元年9月12日）	
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ RMP、市販直後調査、全例調査 ・ 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。 ・ 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 ・ 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 	
その他	希少疾病用医薬品（ドルテグラビルナトリウム：平成25年9月13日付け薬食審査発0913第9号、ラミブジン：平成11年4月6日付け医薬発第459号）	

概 要

【対象疾患】

HIV 感染症

- ・ ヒト免疫不全ウイルス（以下、「HIV1」という。）感染症により、HIVの増殖とともに、CD4陽性リンパ球数等が減少し、免疫能が低下する。CD4陽性Tリンパ球数が一定数を下回ると免疫不全状態となり、日和見感染症、日和見腫瘍等を併発する後天性免疫不全症候群（以下、「AIDS」という。）を発症する。
- ・ 現在の抗HIV療法では、HIVの排除は困難であり、抗HIV療法により血中HIV RNA量を一定以下に維持することが治療目標となる。
- ・ 厚生労働省エイズ動向委員会の報告によると、2017年12月までに国内で報告されたHIV感染症患者及びAIDS患者の累積報告例数はそれぞれ19,896及び8,936例。

【開発の経緯】

- 本邦で推奨されている HIV 感染症に対する治療は、核酸系逆転写酵素阻害剤（以下、「NRTI」という。）2 剤とインテグラーゼ阻害剤（以下、「INSTI」という。）、非核酸系逆転写酵素阻害剤又はプロテアーゼ阻害剤のいずれか 1 剤を併用する計 3 剤による抗レトロウイルス療法とされているが、HIV 感染症の薬物治療においては、長期間の治療の継続が必要であることから、長期服用に伴う副作用の軽減等を目指し、INSTI であるドルテグラビル（以下、「DTG」という。）ナトリウム及び NRTI であるラミブジン（以下、「3TC」という。）による 2 剤併用療法として、DTG ナトリウム及び 3TC を含有する配合剤である本剤の開発が進められた。

【作用機序・特徴】

INSTI である DTG ナトリウム並びに NRTI である 3TC を有効成分として配合する。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

HIV 感染症治療薬（DTG ナトリウム又は 3TC を含有する薬剤）

- テビケイ錠 50 mg（DTG ナトリウム）
- エピビル錠 150、同錠 300（3TC）
- コンビビル配合錠（ジドブジン/3TC）
- エプジコム配合錠（アバカビル硫酸塩/3TC 配合剤）
- トリーメク配合錠（DTG ナトリウム/アバカビル硫酸塩/3TC 配合剤）
- ジャルカ配合錠（DTG ナトリウム/リルピピリン塩酸塩）

【海外の開発状況】

米国で 2019 年 4 月に、欧州で 2019 年 7 月に承認され、2019 年 8 月時点で 30 以上の国または地域で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
MSD (株)	①ノクサフィル錠 100 mg、②同点滴静注 300 mg	新規
一般名	ポサコナゾール	
効能・効果	<p>○造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防</p> <p>○下記の真菌症の治療</p> <p>フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫</p>	
用法・用量	<p>①通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回 300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg を1日1回経口投与する。</p> <p>②通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回 300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg を1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注する。</p>	
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
審査等経過	・承認申請（平成31年1月31日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概 要

【対象疾患】 深在性真菌症

- ・ 早期診断・早期治療が求められる重篤な臓器又は全身性の感染症であり、そのリスク因子としては、同種造血幹細胞移植、好中球減少等がある。
- ・ 血液疾患領域での深在性真菌症は確定診断が困難な場合が多く、発症すると予後不良であるため、同種造血幹細胞移植後等では抗真菌薬の予防投与が国内外のガイドラインで推奨されている。
- ・ 深在性真菌症の治療には一般的に抗真菌薬が投与され、抗真菌薬が奏効しない一部の病型に対しては、病巣切除やデブリードマンなどの外科的療法が併用されることがある。

【開発の経緯】

- ・ 本薬は、経口懸濁液として、欧州で2005年10月に深在性真菌症に係る治療効能、2006年10月に予防効能、米国で2006年9月に予防効能の適応を取得した。ただし、本薬経口懸濁液の薬物動態は、食事の影響を受け、高用量の投与では吸収が飽和することが確認されていることから、その後、薬物動態プロファイルの改善等を目的として錠剤及び静注用溶液（申請製剤）が開発された。
- ・ 本薬錠剤及び静注用溶液は、米国で2013年11月及び2014年3月に予防効能、欧州で2014年4月及び同9月に予防効能及び治療効能の適応を取得した。

【作用機序・特徴】

アゾール系抗真菌薬であり、エルゴステロールの生合成を阻害することで、抗真菌活性を示す。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

アゾール系抗真菌薬

- ・ イトリゾールカプセル 50、同内用液 1%（イトラコナゾール）
- ・ ジフルカンカプセル 50 mg、同カプセル 100 mg、同ドライシロップ 350 mg、同ドライシロップ 1400 mg（フルコナゾール）
- ・ ブイフェンド錠 50 mg、同錠 200 mg、同ドライシロップ 2800 mg、同 200 mg 静注用（ボリコナゾール）
- ・ フロリード F 注 200 mg（ミコナゾール）

その他

- ・ ファンガード点滴用 25 mg、同点滴用 50 mg、同点滴用 75 mg（ミカファンギンナトリウム）
- ・ アムビゾーム点滴静注用 50 mg（アムホテリシン B）
- ・ ラミシール錠 125 mg（テルビナフィン塩酸塩）
- ・ アンコチル錠 500 mg（フルシトシン）

【海外の開発状況】

2018年10月までに、本薬は経口懸濁液として73、錠剤として51、静注用溶液として42の米国及び欧州を含む国又は地域で製造販売承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
MSD (株)	ザバクサ配合点滴静注用	一部変更
一般名	セフトロザン硫酸塩／タゾバクタムナトリウム	
効能・効果	<p><適応菌種> 本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌、緑膿菌</p> <p><適応症> <u>敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍</u> (下線部追加)</p>	
用法・用量	<p><膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍> 通常、成人には1回1.5g(タゾバクタムとして0.5g/セフトロザンとして1g)を1日3回60分かけて点滴静注する。 なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。</p> <p><敗血症、肺炎> <u>通常、成人には1回3g(タゾバクタムとして1g/セフトロザンとして2g)を1日3回60分かけて点滴静注する。</u> (下線部追加)</p>	
申請区分	(4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余(令和9年1月7日まで)	
審査等経過	・承認申請(平成31年2月21日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概 要

【対象疾患】

・肺炎は発生頻度、生命予後、生活の質、社会に与える影響等の点で最も重要な感染症の一つであり(日本呼吸器学会、成人肺炎診療ガイドライン2017)、発症の場や病態の観点から、市中肺炎、院内肺炎等に大別される。院内肺炎は、入院後48時間以上経過してから新しく発症した肺炎であり、院内肺炎の特殊病態である人工呼吸器関連肺炎は、気管挿管・人工呼吸器開始後48時間以降に新たに発症した肺炎とされる。院内肺炎は、何らかの基礎疾患を有していることに加えて、耐性菌が原因菌となるリスクが高いことから、死亡率が市中肺炎よりも高く、中でも人工呼吸器関連肺炎は特に死亡率が高い。

敗血症は、あらゆる感染症の中でも最も重篤な病態に属するものの一つであり、感染症に対する宿主の反応が制御できないことにより、致命的な臓器不全が起こされる状態である。敗血症の原因となる感染部位は、肺が最も多く、腹部、尿路、皮膚軟部組織と続く。

【開発の経緯】

・本剤はMSD株式会社により臨床開発された。

【作用機序・特徴】

・セファロスポリン系抗菌薬であるセフトロザン硫酸塩、及びβ-ラクタマーゼ阻害薬であるタゾ

バクタムナトリウムを有効成分として配合する。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

本剤と同様の適応症を有し、国内ガイドラインで使用が推奨されている薬剤

- ・ゾシン静注用 2.25 他（タゾバクタム／ピペラシリン水和物）
- ・チエナム点滴静注用 0.25 g 他（イミペネム／シラスタチン）
- ・メロペン点滴静注用バイアル 0.25 g 他（メロペネム）
- ・フィニバックス点滴静注用 0.25 g 他（ドリペネム）

【海外の開発状況】

米国で2019年6月に、欧州で2019年8月に承認され、4の国又は地域で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
メルクセローノ (株) (現メル クバイオフアー マ (株))	バベンチオ点滴静注 200 mg	一部変更
一般名	アベルマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	根治切除不能なメルケル細胞癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (下線部追加)	
用法・用量	<u><根治切除不能なメルケル細胞癌></u> 通常、成人にはアベルマブ (遺伝子組換え) として、1回 10 mg/kg (体重) を 2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。 <u><根治切除不能又は転移性の腎細胞癌></u> アキシチニブとの併用において、通常、成人にはアベルマブ (遺伝子組換え) として、1回 10 mg/kg (体重) を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。 (下線部追加)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	5年10カ月	
審査等経過	・承認申請 (平成31年1月30日)	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	
その他	最適使用推進 GL 作成対象医薬品	

概要					
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (以下、「RCC」) 患者 (当該患者に対して、スニチニブリンゴ酸塩 (以下、「スニチニブ」) 単独投与、ニボルマブ (遺伝子組換え) とイピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与等が推奨されている)。 本邦における腎の悪性新生物 (腎盂を除く) の総患者数は、約 26,000 人であった (厚生労働省大臣官房統計情報部、患者調査 (平成29年))。また、RCC は腎悪性新生物の約 85% を占めている (NCCN Guidelines Kidney Cancer Version 2. 2020)。 					
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> アベルマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、ヒト programmed cell death ligand-1 (以下、「PD-L1」) に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。 					
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と programmed cell death-1 (PD-1) との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 					
<p>【類薬】 (製剤名 (一般名))</p> <ul style="list-style-type: none"> 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC に対して使用される薬剤 (本薬と作用機序が異なる薬剤も含む) <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>製剤名</th> <th>一般名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オブジーボ点滴静注</td> <td>ニボルマブ (遺伝子組換え)</td> </tr> </tbody> </table>		製剤名	一般名	オブジーボ点滴静注	ニボルマブ (遺伝子組換え)
製剤名	一般名				
オブジーボ点滴静注	ニボルマブ (遺伝子組換え)				

ヤーボイ点滴静注液	イピリムマブ (遺伝子組換え)
スーテントカプセル	スニチニブリンゴ酸
ヴォトリエント錠	パゾパニブ塩酸塩

【海外の開発状況】

- 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性のRCCに対する本薬とアキシチニブとの併用（以下、「本薬/アキシチニブ」）投与について、米国では、2018年12月に承認申請が行われ、2019年5月に承認された。

申請者	販売名	新規/一部変更
バイエル薬品(株)	ニューベクオ錠 300 mg	新規
一般名	ダロルタミド	
効能・効果	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌	
用法・用量	通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg を1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
審査等経過	・承認申請（平成31年3月5日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概要											
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 前立腺特異抗原（以下、「PSA」）倍加時間が10カ月以下の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌（以下、「CRPC」）患者（当該患者に対して、アパルタミド及びエンザルタミドが推奨されている）。 本邦における2014年の前立腺癌の総患者数は約197,000人であった（厚生労働省 平成29年患者調査）。初診時では、前立腺癌患者の約9割が遠隔転移を有しない局所進行性又は限局性前立腺癌患者とされており（Jpn J Clin Oncol 2014; 44: 969-81）、このうち約4割に初期治療としてホルモン療法が施行されている（Int J Urol. 2015; 68: 32-9）。当該前立腺癌患者は、概ね12～33カ月程度で再度疾患が進行し、ホルモン療法に抵抗性となりCRPCに至る。 											
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> ダロルタミド（以下、「本薬」）は、アンドロゲン受容体（以下、「AR」）を介したシグナル伝達を阻害する低分子化合物である。 											
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、アンドロゲンのARのリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、転写因子であるARの核内移行を阻害し、標的遺伝子の転写を阻害することにより、ARを介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。 											
<p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ARを介したシグナル伝達を阻害する薬剤（本薬と効能・効果の一部が異なる） <table border="1"> <thead> <tr> <th>製剤名</th> <th>一般名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アーリーダ錠</td> <td>アパルタミド</td> </tr> <tr> <td>イクスタンジ錠、イクスタンジカプセル</td> <td>エンザルタミド</td> </tr> <tr> <td>カソデックス錠、カソデックスOD錠</td> <td>ビカルタミド</td> </tr> <tr> <td>オダイン錠</td> <td>フルタミド</td> </tr> </tbody> </table>		製剤名	一般名	アーリーダ錠	アパルタミド	イクスタンジ錠、イクスタンジカプセル	エンザルタミド	カソデックス錠、カソデックスOD錠	ビカルタミド	オダイン錠	フルタミド
製剤名	一般名										
アーリーダ錠	アパルタミド										
イクスタンジ錠、イクスタンジカプセル	エンザルタミド										
カソデックス錠、カソデックスOD錠	ビカルタミド										
オダイン錠	フルタミド										
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> 2019年8月時点において、CRPCに関する効能・効果にて、米国のみで承認されている。 											

申請者	販売名	新規/一部変更
MSD (株)	キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg	一部変更
一般名	ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) <u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u> <u>再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌</u> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>	
用法・用量	<p><悪性黒色腫> 通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 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 カ月間までとする。</p> <p><切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌> 通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。</p> <p><u><根治切除不能又は転移性の腎細胞癌></u> <u>アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余期間 (令和 4 年 10 月 18 日まで)	
審査等経過	・承認申請 (腎細胞癌:平成 31 年 2 月 8 日、頭頸部癌:平成 31 年 2 月 13 日)	
承認条件	RMP	
その他	最適使用推進 GL 作成対象医薬品	

概 要

【対象疾患】

- 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (以下、「RCC」) 患者 (当該患者に対して、スニチニブリンゴ酸塩 (以下、「スニチニブ」) 単独投与、ニボルマブ (遺伝子組換え) とイピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与等が推奨されている)。本邦における腎の悪性新生物 (腎盂を除く) の総患者数は、約 26,000 人であった (厚生労働省大臣官房統計情報部、患者調査 (平成 29 年))。また、RCC は腎悪性新生物の約 85% を占めている (NCCN Guidelines

Kidney Cancer Version 2. 2020)。

- 化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者（セツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「セツキシマブ」）、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用（以下、「セツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤」）投与等が推奨されている）。本邦における 2015 年の口腔・咽頭・喉頭癌の罹患数は、約 25,000 人であった（国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」）。

【開発の経緯】

- ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト programmed cell death-1（以下、「PD-1」）に対する IgG4 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。

【作用機序・特徴】

- 本薬は、PD-1 と programmed cell death ligand-1（以下、「PD-L1」）等との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC に対して使用される主な薬剤（本薬と作用機序が異なる薬剤も含む）

製剤名	一般名
オブジーボ点滴静注	ニボルマブ（遺伝子組換え）
ヤーボイ点滴静注液	イビリムマブ（遺伝子組換え）
スーテントカプセル	スニチニブリンゴ酸塩
ヴォトリエント錠	パゾパニブ塩酸塩

- 化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対して使用される主な薬剤（本薬と作用機序が異なる薬剤も含む）

製剤名	一般名
アービタックス注射液	セツキシマブ（遺伝子組換え）
5-FU 注	フルオロウラシル
パラプラチン注射液	カルボプラチン
ランダ注	シスプラチン

【海外の開発状況】

- 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC に対する本薬とアキシチニブとの併用（以下、「本薬/アキシチニブ」）投与について、米国及び EU では、それぞれ 2018 年 12 月及び 2019 年 1 月に承認申請が行われ、それぞれ 2019 年 4 月及び同年 8 月に承認された。
- 化学療法歴のない頭頸部癌に対する本薬単独投与及び本薬、5-FU 及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用（以下、「本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤」）投与について、米国では、2018 年 12 月に承認申請が行われ、2019 年 6 月に承認された。

申請者	販売名	新規/一部変更
武田薬品工業㈱	アドセトリス点滴静注用 50 mg	一部変更
一般名	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	
効能・効果	CD30 陽性の下記疾患： ○ホジキンリンパ腫 ○末梢性 T 細胞リンパ腫 ○再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫 (下線部追加、取消線部削除)	
用法・用量	1. 未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫 ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として 2 週間に 1 回 1.2 mg/kg (体重) を最大 12 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。 2. 未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 <u>シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として 3 週間に 1 回 1.8 mg/kg (体重) を最大 8 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。</u> 3. <u>再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫未分化大細胞リンパ腫</u> 通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として 3 週間に 1 回 1.8 mg/kg (体重) を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。 (下線部追加、取消線部削除) <今回の変更内容> ・ CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する用法・用量の追加 (再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫では小児を含む) ・ 再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫に対する小児用法・用量の追加	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余期間 (令和 6 年 1 月 16 日まで)	
審査等経過	・ 承認申請 (平成 31 年 3 月 29 日)	
承認条件	RMP	
その他	希少疾病用医薬品 (CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫： 平成 24 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号、CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫：平成 31 年 3 月 4 日付け薬生薬審発 0304 第 1 号)	

概要

【対象疾患】

- ①成人の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 (以下、「PTCL」) 患者、並びに②小児の再発又

は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫（以下、「HL」）及び PTCL 患者（上記①の患者のうち、未治療の患者に対しては CHOP^{*1} 等、再発又は難治性の患者に対してはロミデプシン等がある。また、上記②の患者に対する標準的治療は確立されていない）。

- 平成 26 年の人口動態統計・患者調査（厚生労働省大臣官房統計情報部）の報告より、本邦における HL 及び PTCL の総患者数は、それぞれ約 2,000 人及び約 16,700 人と推定される。HL 及び PTCL 患者のうち、CD30 陽性はそれぞれ約 95%及び約 58%と推定されることから、本邦における CD30 陽性の HL 及び PTCL 患者数は、それぞれ約 1,900 人及び約 9,700 人と推計される（再発又は難治性の患者数はさらに限定される）。なお、日本小児血液がん学会の疾患登録状況等に基づくと、小児の HL 及び PTCL の罹患数はいずれも約 20 人/年と推計される。

*1: シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用

【開発の経緯】

- ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、抗 CD30 モノクローナル抗体とモノメチルアウリスタチン E（以下、「MMAE」）の抗体薬物複合体である。

【作用機序・特徴】

- 本薬は、CD30 に結合し、CD30 を介して抗体薬物複合体として細胞内に取り込まれた後に、細胞内でプロテアーゼにより分解され遊離した MMAE が細胞周期を停止及びアポトーシスを誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- PTCL に対する主な治療薬（本薬と効能・効果の一部が異なる）

製剤名	一般名
注射用エンドキサン	シクロホスファミド水和物
アドリアシン注用	ドキソルビシン塩酸塩
オンコビン注射用	ビンクリスチン硫酸塩
プレドニン錠	プレドニゾロン
ボテリジオ点滴静注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
イストダックス点滴静注用	ロミデプシン
ジフォルタ注射液	プララトレキサート
ムンデシンカプセル	フロロデシン塩酸塩

- 小児の HL 又は PTCL に対する主な治療薬（小児患者の用法・用量が設定されていない薬剤を含む）

製剤名	一般名
メソトレキセート点滴静注液	メソトレキサート
ベブシド注	エトボシド
アドリアシン注	ドキソルビシン塩酸塩
注射用エンドキサン	シクロホスファミド水和物
オンコビン注射用	ビンクリスチン硫酸塩

【海外の開発状況】

- 2019 年 8 月時点において、本薬は、成人の未治療の CD30 陽性の PTCL に関する効能・効果にて、米国のみで承認されており、また、①成人の再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL に関する効能・効果、並びに②小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL に対する本薬の用法・用量が承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規/一部変更
ヤンセンファーマ(株)	ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg	一部変更
一般名	ダラツムマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	多発性骨髄腫 (変更なし)	
用法・用量	<p><以下に変更></p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ (遺伝子組換え) として、1回 16 mg/kg を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で点滴静注する。</p> <p>A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。</p> <p>B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。</p> <p><現行の用法・用量></p> <p>通常、成人にはダラツムマブ (遺伝子組換え) として、1回 16 mg/kg を以下の投与間隔で点滴静注する。</p> <p>ボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン併用の場合： 1 週間間隔 (1~6 週目)、3 週間間隔 (7~54 週目) 及び 4 週間間隔 (55 週目以降)</p> <p>レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合 (再発又は難治性の場合に限る)： 1 週間間隔 (1~8 週目)、2 週間間隔 (9~24 週目) 及び 4 週間間隔 (25 週目以降)</p> <p>ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合 (再発又は難治性の場合に限る)： 1 週間間隔 (1~9 週目)、3 週間間隔 (10~24 週目) 及び 4 週間間隔 (25 週目以降)</p>	
申請区分	1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余期間 (令和 9 年 9 月 26 日まで)	
審査等経過	・ 承認申請 (平成 31 年 4 月 5 日)	
承認条件	RMP (予定)	
その他	希少疾病用医薬品 (平成 30 年 2 月 22 日付薬生薬審発第 0222 第 1 号)	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 自家造血幹細胞移植 (以下、「ASCT」) の適応とならない未治療の多発性骨髄腫 (以下、「MM」) 患者。 本邦における MM の患者数は約 18,000 人と推定され (厚生労働省 平成 26 年患者調査)、ASCT の適応とならない未治療の MM の患者数はさらに限定される。
<p>【開発の経緯】</p> <p>ダラツムマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、ヒト CD38 に対する免疫グロブリン (Ig) G1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。</p>

【作用機序・特徴】

MM 細胞の細胞膜上に発現する CD38 に結合し、MM 細胞に対して補体依存性細胞傷害 (CDC)、抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 及び抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

【類薬】〔製剤名 (一般名)〕

• 未治療の MM に対する主な治療薬

製剤名	一般名
レブラミドカプセル	レナリドミド水和物 (以下、「レナリドミド」)
ベルケイド注射用	ボルテゾミブ
レナデックス錠	デキサメタゾン (以下、「DEX」)
アルケラン錠	メルファラン
プレドニン錠	プレドニゾン

【海外の開発状況】

- 2019 年 8 月時点において、未治療の MM に対する本薬、レナリドミド及び DEX の併用 (以下、「本薬/Ld」) 投与に係る用法・用量は、米国のみで承認されている。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	セクキヌマブ（遺伝子組換え）
申 請 者	ノバルティスファーマ株式会社
予定される効能・効果	X線上の所見を有さない体軸性脊椎関節炎
疾 病 の 概 要	脊椎関節炎は、脊椎、仙腸関節、末梢関節や腱付着部等の炎症を主症状とする疾患であり、主症状を有する部位により体軸性、末梢性の2つに分類される。X線上の所見を有さない体軸性脊椎関節炎（non-radiographic axial Spondyloarthritis、以下、「nr-axSpA」という。）は、X線上仙腸関節の所見を認めないが、強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis、以下、「AS」という。）と同様の臨床症状を有する、体軸性脊椎関節炎（axial Spondyloarthritis、以下、「axSpA」という。）に分類される疾患である。
○希少疾病用医薬品の指定条件	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> • 日本、中国、シンガポール、韓国、台湾、ヨーロッパ、アメリカ及びアフリカの地域区分における SpA 患者の患者背景の違いを比較したコホート調査の結果、AS と nr-axSpA の日本人患者数比率は 6:1 である。 • 日本人 AS 患者数は約 4,500 人であるとされていることを踏まえると、日本人 nr-axSpA 患者数は約 750 人と推定される。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> • 米国及び EU とは異なり、本邦では、まだ nr-axSpA の治療薬として生物製剤は承認されておらず、痛みに対する対症療法として非ステロイド性抗炎症薬を中心とした治療が行われている。そのため、十分に臨床症状をコントロールできていない患者も多く存在すると考えられており、nr-axSpA に対する新たな治療法が求められている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤の試験の中間解析結果において、本剤の有効性が確認された。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	プロダルマブ（遺伝子組換え）
申 請 者	協和キリン株式会社
予定される効能・効果	全身性強皮症
疾 病 の 概 要	全身性強皮症（以下、「SSc」という。）は皮膚や内臓の線維化を特徴とする慢性疾患であり、皮膚硬化が四肢近位又は体幹に及びびまん性皮膚硬化型全身性強皮症と皮膚硬化が四肢遠位及び顔面に限局する限局皮膚硬化型全身性強皮症に分類される。SScの病態は主に線維化、血管障害、免疫異常の3病態からなる。SScの罹患により、寿命の短縮や内臓病変の発症や進展、皮膚硬化に続く臓器線維化等可逆性が乏しい機能不全が起こることから、早期の治療介入により病態の進行を抑制することが重要である。
○希少疾病用医薬品の指定条件	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> • SScは指定難病である。また、平成29年度における特定医療費受給者証の交付件数は、27,432名である。 <p>以上より、要件を満たす。</p>
医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> • 本邦におけるSSc治療薬として、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド等がある。 • 副腎皮質ステロイド及びシクロホスファミドでは、皮膚硬化スコア（以下、「mRSS」）の改善効果が報告されているが、腎クリーゼ誘発リスク、感染症及び肺がん等の悪性腫瘍誘発のリスクにより長期投与が困難であることから、SScの皮膚硬化に対する長期投与が可能かつ有効性の高い治療方法が期待されている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	本剤のSScに対する有効性及び安全性の検討のための試験が実施されている。以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

令和元年11月25日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件(今回対象となるもの)	承認年月日	審査結果
6	アイセントレス錠 600 mg	MSD株式会社	ラルテグラビル カリウム	HIV感染症	通常、成人にはラルテグラビルとして1,200 mg(本剤を2錠)を1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。	4. 日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。	平成30年5月14日	今般提出された試験結果に基づき評価を行った結果、日本人における本剤投与時のPKは明らかにされたことから、承認条件4は満たされたものと判断した。
6	①レンピマカプセル4 mg ②同カプセル10 mg	エーザイ株式会社	レンパチニブメ シル酸塩	①根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌 ②根治切除不能な甲状腺癌	① <根治切除不能な甲状腺癌> 通常、成人にはレンパチニブとして1日1回24 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <切除不能な肝細胞癌> 通常、成人には体重にあわせてレンパチニブとして体重60 kg以上の場合は12mg、体重60 kg未満の場合は8 mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 ② 通常、成人にはレンパチニブとして1日1回24 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する	<根治切除不能な甲状腺癌> 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。	平成27年3月26日	承認条件である製造販売後調査が実施され、患者背景、安全性及び有効性に係る情報が収集されていること、収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられていることから、左記の承認条件は対応されたものと判断した。
6	ファリーダックカプセル10 mg、同カプセル15 mg	ノバルティスファーマ株式会社	パノピノスタット 乳酸塩	再発又は難治性の多発性骨髄腫	ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノピノスタットとして1日1回20 mgを週3回、2週間(1、3、5、8、10及び12日目)経口投与した後、9日間休薬(13～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	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。	平成27年7月3日	承認条件である製造販売後調査が実施され、患者背景、安全性及び有効性に係る情報が収集されていること、収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられていることから、左記の承認条件は対応されたものと判断した。

6	ザーコリカプセル 200 mg、同カプセル250 mg	ファイザー株式会社	クリゾチニブ	<p>①ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>②ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p>	<p>通常、成人にはクリゾチニブとして1回250mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>① <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> 1. 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。 2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。</p> <p>② <ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌> 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。</p>	<p>①平成24年3月30日 ②平成29年5月18日</p>	<p>承認条件である製造販売後調査が実施され、患者背景、安全性及び有効性に係る情報が収集されていること、収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられていること、承認条件に基づき「医薬品の使用条件の設定」がなされ、適正使用等のための必要な措置は講じられたものと考えられること等から、左記の承認条件は対応されたものと判断した。</p>
---	--------------------------------	-----------	--------	--	--	--	---	---

令和元年11月25日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	グリベック錠100 mg	ノバルティスファーマ株式会社	イマチニブメシル酸塩	KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍	(a). 平成15年7月17日 （「グリベックカプセル100 mg」としての承認） (b). 平成17年3月9日 （「グリベック錠100 mg」としての承認）	(a). 10年 (b). 2-(a). の残余期間（平成17年3月19日～平成25年7月16日）	カテゴリー1	—
2	タイケルブ錠250 mg	ノバルティスファーマ株式会社	ラパチニブトシル酸塩水和物	HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌	1. 平成21年4月22日 （カペシタピンとの併用） 2. 平成27年11月20日 （アロマターゼ阻害薬との併用）	1. 8年間 2. 1. の残余期間（平成27年11月20日～平成29年4月21日）	カテゴリー1	—
3	アイセントレス錠400 mg	MSD 株式会社	ラルテグラビルカリウム	HIV 感染症	平成20年6月24日	10年	カテゴリー1	—
4	サイビスクティスボ関節注2 mL	サノフィ株式会社	ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体	保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏効しない疼痛を有する変形性関節症の患者の疼痛緩和	平成22年7月23日	8年	カテゴリー1	—
5	ベルケイド注射用3 mg	ヤンセンファーマ株式会社	ボルテソミブ	多発性骨髄腫	平成24年12月21日	6年	カテゴリー1	—
6	ピレスバ錠200 mg	塩野義製薬株式会社	ビルフェニドン	特発性肺線維症	平成20年10月16日	10年	カテゴリー1	—

「生物学的製剤基準の一部を改正する件（案）」の概要

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

1. 制度の概要

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第42条第1項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができるとされており、同項の規定に基づき、生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）において、ワクチン、血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

2. 改正の概要

今回の改正の主な内容は以下のとおり。

○ 通則

- (1) 現在の科学的水準に合わせた変更又は日本薬局方等との整合を図るための記載整備を行う。

○ 医薬品各条

- (1) 現在の科学的水準に合わせた変更又は通則の改正に伴う記載整備を行う。
- (2) 個別の医薬品各条における試験法の規定にかかる変更等の必要な改正を行う。

① インフルエンザ HA ワクチン、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン、肺炎球菌ワクチン、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)

- ・ 異常毒性否定試験については、現行、品質の一貫性が確認された場合は当該試験を省略できることとしているところ、今般、50回連続して適合している場合に本試験を省略できる規定を追加する。

② インフルエンザ HA ワクチン

- ・ 近年分離されるインフルエンザウイルスについては、ウイルス株によってはニワトリ赤血球が血球種として妥当でない場合があるため、力価試験、不活化試験、表示確認試験において、ニワトリ赤血球に限定しない記載とする。

③ 沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株)

- ・ 現在、原液を用いた力価試験のみ規定されているところ、小分製品にて力価評価を行うことが妥当であるため、小分製品での力価試験の規定を追加する。

④ 乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株)

- ・ 近年分離されるインフルエンザウイルスについては、ウイルス株によってはニワトリ赤血球が血球種として妥当でない場合があるため、発育鶏卵を用いた不活化試験において、ニワトリ赤血球に限定しない記載とする。

⑤ 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生麻疹風しん混合ワクチン

- ・ 製剤の均一性を確保するため、シードロット (マスターシードロット) の試験及びシードロット (ワーキングシードロット) の試験を追加する。また、シードロットシステムの導入により製品ロット間の品質は一定の均一性が担保されるため、従来原液に対する試験とされていた神経毒試験又は弱毒確認試験をシードロットの試験とする。

⑥ 乾燥ジフテリアウマ抗毒素 (乾燥ジフテリア抗毒素)、乾燥はぶウマ抗毒素 (乾燥はぶ抗毒素)、乾燥まむしウマ抗毒素 (乾燥まむし抗毒素)、乾燥ボツリヌスウマ抗毒素 (乾燥ボツリヌス抗毒素)、乾燥ガスえそウマ抗毒素

- ・ 粗抗毒素液製造工程での無菌性及び発熱物質の確認は、工程中のバイオバーデン管理を目的とするものであり、これらは GMP 管理にて担保されるため、抗毒素液の製法の規定において無菌試験法及び発熱試験法について所要の改正を行う。

⑦ 乾燥弱毒水痘生ワクチン

- ・ 原材料の製法における「2.1.3 トリプシン及び牛血清」は生物由来原料基準により担保されるため、当該規定について所要の改正を行う。

⑧ 細胞培養痘そうワクチン

- ・ 「3.4.2.2.1 ポック形成単位測定法」及び「3.4.2.2.2 プラーク形成単位測定法」の段階希釈については、3段階以上である必要は無いため、希釈の段階について限定しない記載とする。

⑨ 乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）、乾燥 BCG ワクチン

- ・ 培養条件の基本的な要件については生物学的製剤基準に規定されており、より詳細な要件については承認書に記載されるため、製造用株の製法における継代に関する記載の削除並びに製剤用菌の製法における培養期間及び特定の菌について限定しない記載とする。

⑩ 沈降精製百日せきワクチン、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

- ・ 攻撃菌の生菌数については、毒力試験でその菌力を担保可能なため、力価試験において、血液加カンテン培地を用いた生菌数の測定について所要の改正を行う。

⑪ 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン

- ・ 「3.2.3 精製ウイルス浮遊液の試験（細胞由来 DNA 含量試験）」に用いる DNA の由来として、製造用細胞株と同種の細胞株（ワクチン原薬製造には用いず、シードロット管理がされていないが、由来が明確で適切に管理された Vero 細胞）を追加する。

⑫ 人全血液、新鮮凍結人血漿、人血小板濃厚液

- ・ 製造方法の改善や採血時の初流血除去等の技術の向上により、原料の段階での微生物の混入が起こりにくくなっているため、無菌試験において、検体の抽出割合について所要の改正を行う。

⑬ 解凍人赤血球液

- ・ 本邦における献血基準を踏まえ、「3.2 総ヘモグロビン含量試験」での、測定する総ヘモグロビン量とする。

⑭ 乾燥スルホ化人免疫グロブリン

- ・ スルホ化確認試験の基本的な要件については生物学的製剤基準に規定されており、より詳細な条件については承認書に記載されるため、「3.4 スルホ化確認試験」において、電気泳動法の操作方法について所要の改正を行う。

⑮ 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

- ・ 希釈系列の作成方法については、2倍段階希釈に限定する必要はないため、力価試験において、検体及び標準品の希釈段階について限定しない記載とする。

⑩ ガスエソウマ抗毒素（ガスエソ抗毒素）、コレラワクチン、ジフテリア破傷風混合トキソイド、日本脳炎ワクチン、乾燥日本脳炎ワクチン、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）、百日せきワクチン、百日せきジフテリア混合ワクチン、百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、沈降ヘモフィルスb型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素複合体）、経口生ポリオワクチン、乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン、ウイルス病秋やみ混合ワクチン、乾燥人血液凝固第Ⅷ因子、アルキル化人免疫グロブリン、乾燥プラスミン処理人免疫グロブリン、乾燥ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン、乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン

- ・ 供給予定がないため項目を削除する。

○ 一般試験法

- (1) 現在の科学的水準に合わせた記載整備を行う。

○ その他

- (1) 必要な記載整備を行う。

3. 今後の予定

- ・ パブコメ手続きやWTO 通報手続きを行った後、公布予定。(令和2年4月目途)
- ・ 一定期間の経過措置を設定。

20XX年X月改訂（第X版）

貯 法：2～8℃保存、凍結を避けること
有効期間：20 mgバイアル：15箇月、
100 mgバイアル：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
ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

キイトルーダ®点滴静注20mg
キイトルーダ®点滴静注100mg

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[ⓑ]
注)注意—医師等の処方箋により使用する

KEYTRUDA® Injection 20mg, 100mg

日本標準商品分類番号
874291

	点滴静注 20 mg	点滴静注 100 mg
承認番号	22800AMX 00697000	22800AMX 00696000
販売開始	2017年2月	



1. 警告
1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部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20 mg	キイトルーダ® 点滴静注100 mg
有効成分	ペムプロリズマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}	
分量/容量 ^{注2)} （1バイアル中）	20 mg/0.8 mL	100 mg/4 mL
添加剤	L-ヒスチジン （0.24 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 （1.36 mg）、精製白糖 （56 mg）、ポリソルベート80 （0.16 mg）	L-ヒスチジン （1.2 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 （6.8 mg）、精製白糖 （280 mg）、ポリソルベート80 （0.8 mg）

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23.35 mg/0.934 mL及び106.25 mg/4.25 mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	キイトルーダ® 点滴静注20 mg	キイトルーダ® 点滴静注100 mg
剤形	注射液（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～微黄色で透明～乳白色の液	

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
- がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
- 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

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。
- 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
- 5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いること。
- 5.4 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 〈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。
- 〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉
- 5.6 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 5.8 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
- 5.9 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 5.10 結腸・直腸癌の場合、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。

5.11 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。

5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.13 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.14 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5.15 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。

5.16 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞（マクロファージ及びリンパ球）が占める割合（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。

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

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7.2 本剤の用法及び用量は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。

〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

7.3 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〉

7.4 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
間質性肺炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えて Grade 1以下に回復した場合には、本剤

		の投与間隔を3週間として再開する。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。
	<ul style="list-style-type: none"> 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 腎細胞癌患者における初回発現時では、AST若しくは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。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	以下の場合を除き、本剤を中止する。

<ul style="list-style-type: none"> 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ン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合 	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において Grade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
--	---

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

8. 重要な基本的注意

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

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

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

8.4 肝機能障害、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、口渴、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（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）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。[11.2参照]

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。[11.1.19参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1抗体又は抗 PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（4.1%）

[1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 大腸炎（1.9%）、小腸炎（0.2%）、重度の下痢（1.8%）

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 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%）

11.1.4 類天疱瘡（0.1%未満）

水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.5 神経障害

末梢性ニューロパシー（1.8%）、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 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（11.1%）、肝炎（1.0%）、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（11.0%）、甲状腺機能亢進症（5.2%）、甲状腺炎（1.0%）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（0.6%）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）（0.2%）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

添付文書（案）

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（1.4%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.12 肺炎（0.3%）

11.1.13 筋炎（0.2%）、横紋筋融解症（頻度不明）
[8.7参照]

11.1.14 重症筋無力症（0.1%）

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8参照]

11.1.15 心筋炎（0.1%）

[8.9参照]

11.1.16 脳炎（0.1%未満）、髄膜炎（0.1%）

11.1.17 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、赤芽球病（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

11.1.18 血球貪食症候群（頻度不明）

11.1.19 結核（頻度不明）

[9.1.4参照]

11.1.20 Infusion reaction（1.4%）

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	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血	好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少、発熱性好中球減少症	好酸球増加症	
耳及び迷路障害			耳鳴	
内分泌障害		血中 TSH 増加	血中 TSH 減少	
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎 [※] 、虹彩毛様体炎 [※] 、虹彩炎 [※]	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内炎、口内乾燥、腹痛、上腹部痛、消化不良	口腔内痛、嚥下障害、胃炎、腹部膨満	
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、末梢性浮腫、倦怠感、悪寒、インフルエンザ様疾患	胸痛、疼痛	
感染症及び寄生虫症			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、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高血糖	低リン酸血症、脱水、低カルシウム血症、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	
筋骨格系		関節痛、筋肉	筋骨格痛、関	

及び結合組織障害		痛、四肢痛、背部痛、筋痙攣	節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直	
精神・神経障害		味覚異常、頭痛、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯覚	不眠症、嗜眠	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿		
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、労作性呼吸困難、胸水、鼻漏	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、尋常性白斑、紅斑、湿疹	ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、全身性そう痒症、じん麻疹、斑状皮疹、皮膚病変、発汗、乾癬、多汗症、光線過敏性反応、丘疹、毛髮変色	
血管障害		高血圧	ほてり、潮紅	
その他		体重減少	体重増加、サルコイドーシス	

注）[8.10参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 凍結を避け、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。[20.参照]

14.1.3 投与前に、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、廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 必要量（20 mg バイアルの場合は0.8 mL 以内、100 mg バイアルの場合は4 mL 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1~10 mg/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。バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2.2 希釈液は凍結させないこと。

14.2.3 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2~8℃で合計24時間以内に使用すること。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 本剤は、インラインフィルター（0.2~5 μm）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10 mg/kg を単回静脈内持続投与^{*)}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10 mg/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)

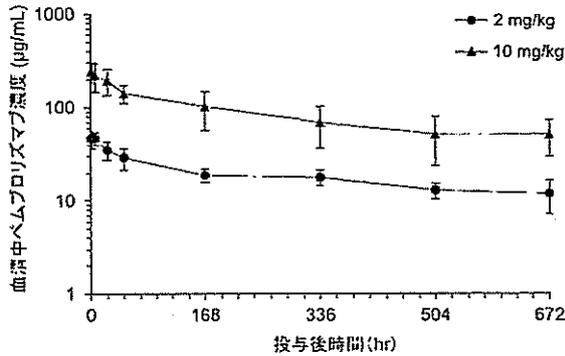


表1 本剤2又は10 mg/kg を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量 (KEYNOTE-011 試験)

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} [†] (day)	AUC ₀₋₂₄ [‡] (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _z (mL/kg)
本剤 2 mg/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 10 mg/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_{max} 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2 mg/kg を3週間間隔で反復静脈内持続投与^{*)}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_{0-21 day} の幾何平均は、それぞれ24.5 µg/mL 及び797 µg·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)

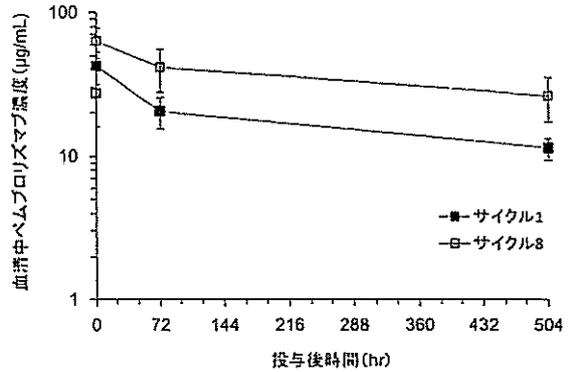


表2 本剤2 mg/kg を3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量 (KEYNOTE-041 試験)

	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	AUC _{0-21 day} (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

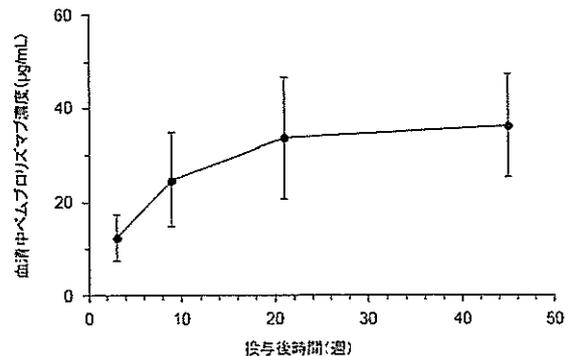
NA: 該当なし

(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200 mg 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67.5 µg/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30.6 µg/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)



注) 本剤の承認用法及び用量は、悪性黒色腫の場合、通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回200 mg を3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

典型的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、通常、成人には、ベムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ベムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 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ビ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 2 mg/kg 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、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%)、斑状丘疹状皮膚疹 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)

イビ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 2 mg/kg 3 週間間隔投与[§]及び 10 mg/kg 3 週間間隔投与[§]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) 。

本剤 2 mg/kg 3 週間間隔投与[§]の安全性解析対象例 178 例中 121 例 (68.0%)、及び本剤 10 mg/kg 3 週間間隔投与[§]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 2 mg/kg の 3 週間間隔投与[§]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 10 mg/kg の 3 週間間隔投与[§]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 2 mg/kg Q3W (180 例)	本剤 10 mg/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)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	—
	P 値‡	0.1173	<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)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	—
	P 値‡	<0.0001	<0.0001	—

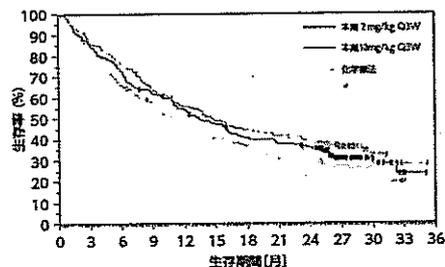
†: RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価

†: 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

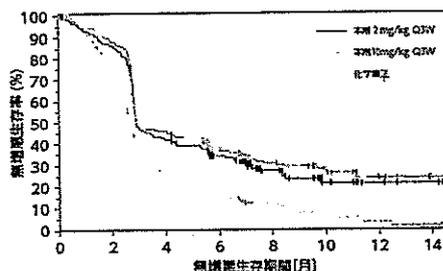
Q3W: 3 週間間隔投与

図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-002 試験)



at risk 数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
本剤 2 mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0						
本剤 10 mg/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	0	2	4	6	8	10	12	14
本剤 2 mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤 10 mg/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)

イビリムマブによる治療歴のない又はイビ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 10 mg/kg 3 週間間隔投与[§]及び 10 mg/kg 2 週間間隔投与[§]の有効性及び安全性が、イビ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、本剤はイビ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) 。

本剤 10 mg/kg 3 週間間隔投与[§]の安全性解析対象例 277 例中 202 例 (72.9%)、及び本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与[§]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 10 mg/kg 3 週間間隔投与[§]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 10 mg/kg 2 週間間隔投与[§]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 10 mg/kg Q3W (277 例)	本剤 10 mg/kg Q2W (279 例)	イビリムマブ (278 例)
OS†	中央値 [月]	NE	NE	NE
	(95% 信頼区間)	(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)

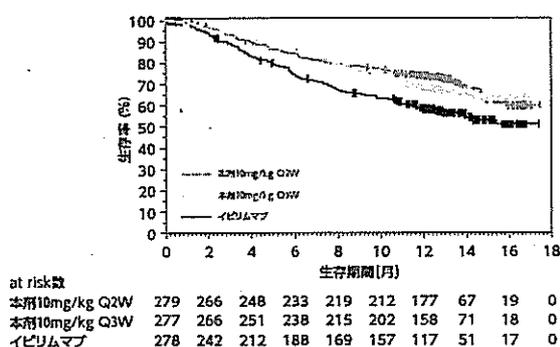
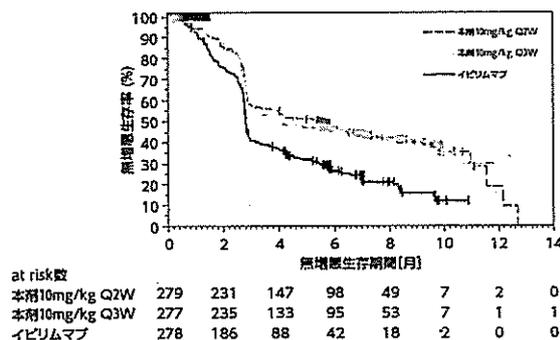


図4 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-006試験)



17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054試験)

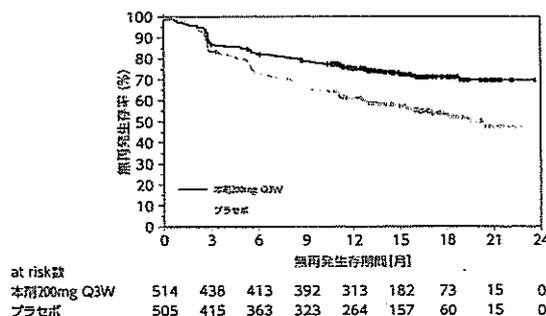
完全切除後のステージⅢ [ⅢA期 (リンパ節転移1mm超)、ⅢB期及びⅢC期] の悪性黒色腫患者 (日本人15例を含む) を対象に、術後補助療法として本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間 (RFS) を有意に延長した (表3及び図5)。安全性解析対象例509例中396例 (77.8%) (日本人9例中5例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、疲労143例 (28.1%)、下痢94例 (18.5%)、そう痒症85例 (16.7%)、甲状腺機能低下症73例 (14.3%)、悪心58例 (11.4%) 及び関節痛51例 (10.0%) であった。

表3 有効性成績 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054試験)

		本剤200 mg 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 [†] (95%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)



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、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回200 mg を3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〉

17.1.5 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200 mg、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4、図6及び図7) 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。

表4 有効性成績 (KEYNOTE-189 試験)

		本剤200 mg 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)	0.49 (0.38, 0.64)	—
	P値 [§]	<0.0001	—
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)	0.52 (0.43, 0.64)	—
	P値 [§]	<0.0001	—

†: 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

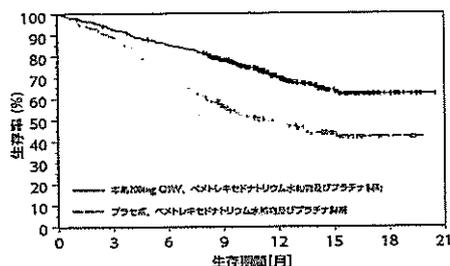
¶: RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

Q3W: 3週間間隔投与、NE: Not Estimated

注2) 本剤200 mg、ペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m²、シスプラチン75 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 (mg/mL/min) 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200 mg 及びペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m²を Q3W で投与した。

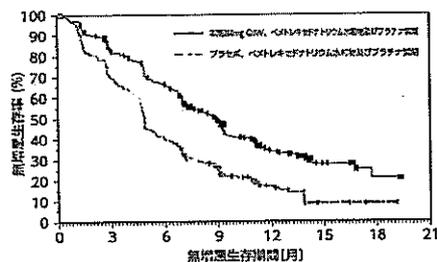
注3) プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m²、シスプラチン75 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 (mg/mL/min) の順に Q3W (各コースの1日目に投与) で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m²を Q3W で投与した。

図6 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-189 試験)



at risk数		生存期間 [月]						
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7 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-189 試験)



at risk数		無増悪生存期間 [月]							
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	

17.1.6 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200 mg、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(アルブミン懸濁液)(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時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5、図8及び図9)。

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。

表5 有効性成績 (KEYNOTE-407 試験)

		本剤200 mg 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2)} (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3)} (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)	0.64 (0.49, 0.85)	—
	P値 [§]	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)	0.56 (0.45, 0.70)	—
	P値 [§]	<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200 mg、パクリタキセル200 mg/m²又は nab-パクリタキセル100 mg/m²、カルボプラチン AUC 6 (mg/mL/min) 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200 mgを Q3Wで投与した。
- 注5) プラセボ、パクリタキセル200 mg/m²又は nab-パクリタキセル100 mg/m²、カルボプラチン AUC 6 (mg/mL/min) 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8 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-407試験)

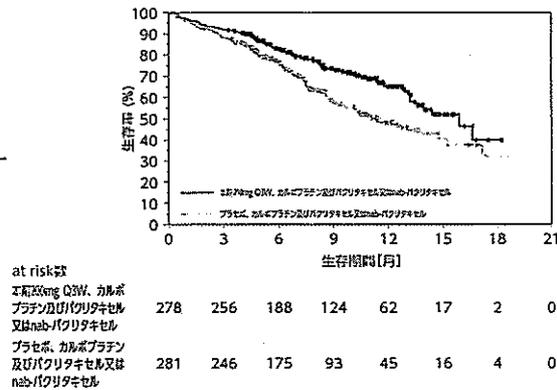
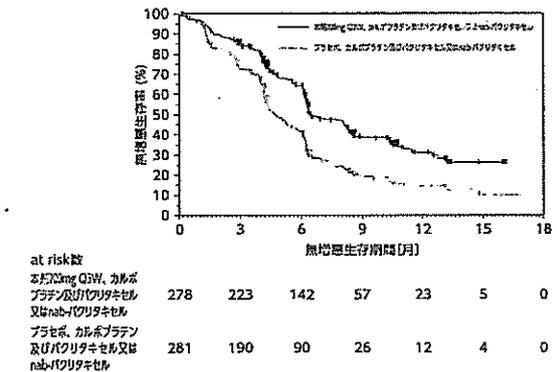


図9 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-407試験)



17.1.7 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 \geq 1%)^{注6)} 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200 mg 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6及び図10)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。

注6) コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

表6 有効性成績 (KEYNOTE-042試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 1%の患者)

		本剤200 mg 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)	0.81 (0.71, 0.93)	—
	P値 [§]	0.002	—

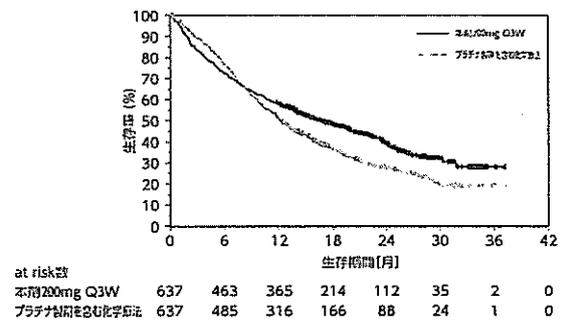
†: 中間解析時のデータ: 2018年2月26日カットオフ

‡: 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10 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-042試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 1%の患者)



17.1.8 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 \geq 50%)^{注7)} 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200 mg 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7、図11及び図12)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。

注7) コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

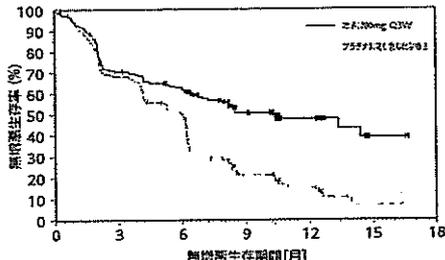
表7 有効性成績 (KEYNOTE-024試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 50%の患者)

		本剤200 mg 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)	0.50 (0.37, 0.68)	—
	P値 [§]	<0.001	—
	OS [‡]	NE (NE, NE)	NE (9.4, NE)
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)	0.60 (0.41, 0.89)	—
	P値 [§]	0.005	—

†: RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定

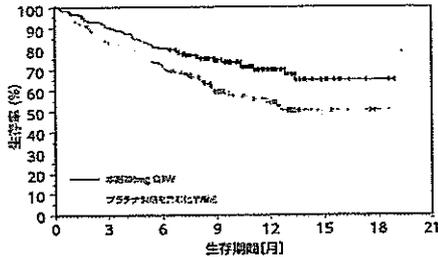
†: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
 ‡: 層別ログランク検定
 §: 中間解析時のデータ: 2016年5月9日カットオフ
 Q3W: 3週間間隔投与、NE: Not Estimated

図 11 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
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1

図 12 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
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7

17.1.9 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8)}を有する PD-L1陽性 (TPS ≥ 1%)^{注9)}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2 mg/kg 3週間間隔投与^{注10)}及び10 mg/kg 3週間間隔投与^{注10)}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8及び図13) ⁷⁾。

本剤2 mg/kg 3週間間隔投与^{注10)}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10 mg/kg 3週間間隔投与^{注10)}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2 mg/kg 3週間間隔投与^{注10)}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10 mg/kg 3週間間隔投与^{注10)}で疲労49例 (14.3%) 及び発疹44例 (12.8%)であった。

注8) 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。

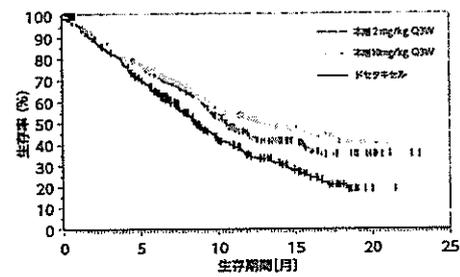
注9) PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。

表 8 有効性成績 (KEYNOTE-010 試験)
 (PD-L1 発現が TPS ≥ 1% の患者)

		本剤2 mg/kg Q3W (344例)	本剤10 mg/kg Q3W (346例)	ドセタキセル (343例)
OS	中央値 [月]	10.4	12.7	8.5
	(95%信頼区間)	(9.4, 11.9)	(10.0, 17.3)	(7.5, 9.8)
	ハザード比 [†]	0.71	0.61	—
	(95%信頼区間)	(0.58, 0.88)	(0.49, 0.75)	—
P値 [‡]		<0.001	<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 13 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10) 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、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回200 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17.1.10 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200 mg 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 (一次治療又は救済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9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。

表9 有効性成績 (KEYNOTE-087試験)

		コホート1 (69例)	コホート2 (81例)	コホート3 (60例)
例数 (%)	完全奏効 (CR)	15 (21.7)	18 (22.2)	13 (21.7)
	部分奏効 (PR)	35 (50.7)	35 (43.2)	27 (45.0)
	安定 (SD)	13 (18.8)	9 (11.1)	13 (21.7)
	進行 (PD)	3 (4.3)	17 (21.0)	7 (11.7)
	評価不能	3 (4.3)	2 (2.5)	0
奏効率 (CR + PR) (%) (95%信頼区間)		72.5 (60.4, 82.5)	65.4 (54.0, 75.7)	66.7 (53.3, 78.3)

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

17.1.11 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^{注11)}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200 mg 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12)}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10及び図14)。

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11) 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12) 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10 有効性成績 (KEYNOTE-045試験)

		本剤200 mg Q3W (270例)	化学療法 (272例)
OS†	中央値 [月]	10.3	7.4
	(95%信頼区間)	(8.0, 11.8)	(6.1, 8.3)
	ハザード比‡	0.73	—
	(95%信頼区間)	(0.59, 0.91)	—
PFS‡	中央値 [月]	2.1	3.3
	(95%信頼区間)	(2.0, 2.2)	(2.3, 3.5)
	ハザード比‡	0.98	—
	(95%信頼区間)	(0.81, 1.19)	—
P値‡		0.002	0.416

†: 中間解析時のデータ: 2016年9月7日カットオフ

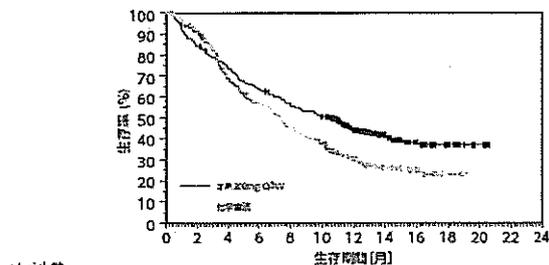
‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§: 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14 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-045試験)



at risk‡	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
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)〉

17.1.12 国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-164試験)

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^{注13)}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200 mg 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11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%)及びびそう痒症7例(11.5%)であった。

注13) 本試験ではMMR欠損及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法を用いて検査され、これらとの同等性が確認された株式会社ファルコバイオシステムズのPCR法「MSI検査キット(FALCO)」がMSI-Highの判定を目的とするコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

表11 有効性成績 (KEYNOTE-164試験)

		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)

17.1.13 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^{注14)}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200 mg 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12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%)及びびそう痒症11例(11.7%)であった。

注14) 本試験ではMMR欠損及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法を用いて検査された。

表12 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例における癌腫別の奏効率 [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13のとおりであった。

表 13 癌腫別の有効性成績 (KEYNOTE-158 試験)

癌腫	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)
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〉

17.1.14 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200 mg 3週間間隔投与とアキシチニブ開始用量として5 mg 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50 mg 1日1回4週間投与と後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14、図15及び図16)。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。

表 14 有効性成績 (KEYNOTE-426 試験)

		本剤200 mg Q3W、 アキシチニブ ¹⁷⁾	スニチニブ ¹⁶⁾
OS†	中央値 [月]	NE (432例)	NE (429例)
	(95%信頼区間)	(NE, NE)	(NE, NE)
	ハザード比‡	0.53	—
	(95%信頼区間)	(0.38, 0.74)	—
	P値§	0.00005	—
PFS††	中央値 [月]	15.1 (12.6, 17.7)	11.0 (8.7, 12.5)
	(95%信頼区間)	(12.6, 17.7)	(8.7, 12.5)
	ハザード比‡	0.69	—
	(95%信頼区間)	(0.56, 0.84)	—
	P値§	0.00012	—

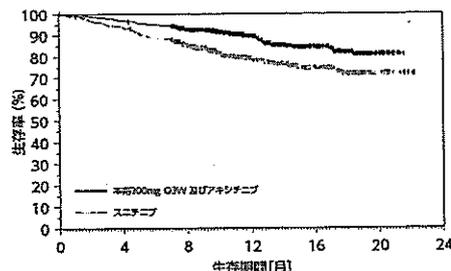
†: 中間解析時のデータ: 2018年8月24日カットオフ
††: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§: 層別ログランク検定

||: RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

注15) 本剤200 mgを Q3W、アキシチニブ開始用量として5 mg (経口) を bidで投与した。

注16) スニチニブ50 mg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

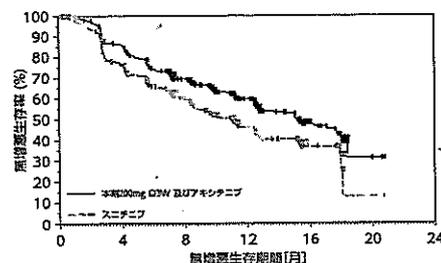
図 15 OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-426 試験)



at risk数

生存期間 [月]	0	4	8	12	16	20	24
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 16 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-426 試験)



at risk数

無増悪生存期間 [月]	0	4	8	12	16	20	24
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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17.1.15 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¹⁷⁾患者882例 (日本人67例を含む) を対象に、本剤200 mg 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200 mg 3週間間隔投与と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15及び図17)。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16及び図18)。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

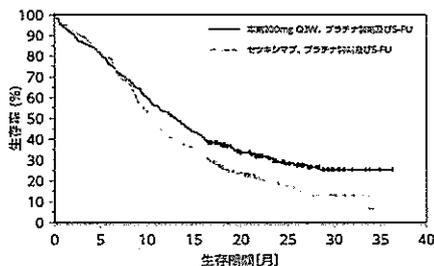
含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、疲労43例(14.3%)及び甲状腺機能低下症39例(13.0%)であった。

表 15 本剤併用療法の有効性成績 (KEYNOTE-048 試験)

OS†	中央値 [月] (95%信頼区間)	本剤200 mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU ^{§§}	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU ^{§§}
		(281例)	(278例)
		13.0 (10.9, 14.7)	10.7 (9.3, 11.7)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.77 (0.63, 0.93)	—
	P値 [§]	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 17 本剤併用療法の OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-048 試験)



at risk[‡]

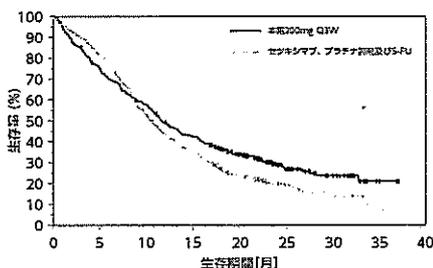
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	227	169	122	75	40	10	1	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0

表 16 本剤単独療法の有効性成績 (KEYNOTE-048 試験)

OS†	中央値 [月] (95%信頼区間)	本剤200 mg Q3W [‡]	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU ^{§§}
		(301例)	(300例)
		11.6 (10.5, 13.6)	10.7 (9.3, 11.7)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.85 (0.71, 1.03)	—
	P値 [§]	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 18 本剤単独療法の OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-048 試験)



at risk[‡]

	0	5	10	15	20	25	30	35	40
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

腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞

(マクロファージ及びリンパ球) が占める割合 (CPS) に関する部分集団に基づき、CPS 別に解析を行った。

表 17 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200 mg 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 ^{§§}	45	11.3 (9.1, 15.9)	
1 ≤ CPS < 20	本剤200 mg 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 ^{§§}	133	10.1 (8.7, 12.1)	
CPS ≥ 20	本剤200 mg 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 ^{§§}	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17) 頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。

注18) 本剤200 mg、シスプラチン100 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 (mg/mL/min) 及び5-FU 1000 mg/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200 mgを3週間間隔で投与した。

注19) セツキシマブ (初回400 mg/m²、2回目以降250 mg/m²)、シスプラチン100 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 (mg/mL/min) 及び5-FU 1000 mg/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250 mg/m²を1週間間隔で投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)

(Pembrolizumab (Genetical Recombination))

分子量: 約149,000

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。[14.1.2参照]

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能な進行・

再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌）
21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

21.3 がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌患者を対象に実施中の2つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。

21.4 MSI-Highを有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

- 〈キイトルーダ®点滴静注20 mg〉
1バイアル（0.8 mL）
- 〈キイトルーダ®点滴静注100 mg〉
1バイアル（4 mL）

23. 主要文献

- 1) Ribas A, et al. Lancet Oncol. 2015; 16: 908-18.
- 2) Robert C, et al. N Engl J Med. 2015; 372: 2521-32.
- 3) Gandhi L, et al. N Engl J Med. 2018; 378: 2078-92.
- 4) Paz-Ares L, et al. N Engl J Med. 2018; 379: 2040-51.
- 5) Mok TSK, et al. Lancet. 2019; 393: 1819-30.
- 6) Reck M, et al. N Engl J Med. 2016; 375: 1823-33.
- 7) Herbst R, et al. Lancet. 2016; 387: 1540-50.
- 8) Bellmunt J, et al. N Engl J Med. 2017; 376: 1015-26.

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

26.2 販売提携



大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

アドセトリス点滴静注用 50mg 添付文書 2018年9月改訂(第6版)の新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容からの効能・効果及び用法・用量に関する製造販売承認事項一部変更承認申請に係る変更箇所を「下線」で表示

* 20XX年XX月改訂(第1版、効能変更)

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／

微小管阻害薬結合抗CD30 モノクローナル抗体

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存。

ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)注

有効期間：4年

アドセトリス®点滴静注用 50mg

ADCetris for I.V. Infusion 50mg

承認番号	.22600AMX00031
販売開始	2014年4月

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[※]

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤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 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。[9.3、16.6.2 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 プレオマイシン塩酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アドセトリス点滴静注用 50mg
有効成分	1バイアル中 ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え) ^{注1)} 55mg ^{注2)}
添加剤	1バイアル中 トレハロース水和物 770mg クエン酸水和物 2.3mg クエン酸ナトリウム水和物 61.7mg ポリソルベート 80 2.2mg

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) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから50mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5mLで溶解した時に5mg/mLとなる。

3.2 製剤の性状

販売名	アドセトリス点滴静注用 50mg
性状	白色～灰白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)
pH	約6.6(日局注射用水10.5mLにて溶解時)
浸透比圧 ^{注3)}	約1(日局注射用水10.5mLにて溶解時)

注3) 日局生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

CD30 陽性の下記疾患：

○ホジキンリンパ腫

○末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

5.2 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

6. 用法及び用量

〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉

ドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として2週間に1回 1.2mg/kg（体重）を最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

〈未治療の CD30 陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回 1.8 mg/kg（体重）を最大8回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

〈再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回 1.8mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。

7.2 好中球減少症が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬すること。[8.2、11.1.4参照]

好中球数	処置
1,000/mm ³ 以上	同一用法・用量で、投与を継続する。
1,000/mm ³ 未満	ベースライン又は <u>1,000/mm³以上</u> に回復するまで休薬する。

〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉

7.3 末梢神経障害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、中止すること。

[9.1.2、11.1.1参照]

Grade ^{註1)}	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	0.9mg/kg に減量して投与を継続する。

Grade3 (日常生活に支障がある)	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、0.9mg/kg に減量して投与を再開する。 神経毒性を有する併用薬剤については、各添付文書を参照し、減量を考慮する。
Grade4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与中止する。

〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

7.4 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減量、中止すること。[9.1.2、11.1.1 参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ)	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	感覚ニューロパチー： 同一用法・用量で、投与を継続する。
	運動ニューロパチー： 1.2mg/kg に減量して投与を継続する。
Grade3 (日常生活に支障がある)	感覚ニューロパチー： 1.2mg/kg に減量して投与を継続する。
	運動ニューロパチー： 投与中止する。
Grade4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与中止する。

〈再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫〉

7.5 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.6 末梢神経障害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、中止すること。[9.1.2、11.1.1 参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ)	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2mg/kg に減量して投与を再開する。
Grade3 (日常生活に支障がある)	
Grade4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与中止する。

注1) Grade は NCI-CTCAE に基づく。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。2 回目以降の本剤投与時に初めて重度の Infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中はバイタルサイン (血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自他覚症状等、患

者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。また、好中球減少やリンパ球減少があらわれることがあるので、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。[7.2、11.1.2、11.1.4 参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

8.4 急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8 参照]

8.5 劇症肝炎、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[11.1.9 参照]

〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫〉

8.6 本剤とドキシソビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用投与、又は本剤とシクロホスファミド水和物、ドキシソビシン塩酸塩及びプレドニゾン (国内未承認) との併用投与において、高頻度に発熱性好中球減少症が認められたことから、本剤とこれらの薬剤を併用投与する際には、最新のガイドライン等を参考に予防投与 (一次予防) を含めた G-CSF 製剤の使用を考慮すること。[11.1.4 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 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.2 末梢神経障害のある患者

末梢神経障害が増悪するおそれがある。[7.3、7.4、7.6、11.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス値 < 30 mL/min)

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、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の構成成分であるモノメチルアウリスタチン E (MMAE) の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

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、有害事象の発現に十分注意すること。MMAE の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

外国臨床試験において、中等度及び重度 (Child-Pugh 分類 B 及び C) の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されている。 [1.2、16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。動物試験 (ラット) で精巣毒性が報告されている¹⁾。

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。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性 (流産又は胎児毒性) について患者に十分説明すること。動物試験 (ラット) では、ヒト推奨用量 (1.8 mg/kg を 3 週に 1 回投与) と同程度の曝露量となる 3 mg/kg の投

与で、胚・胎児毒性が認められた²⁾。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.3、17.1.7、17.1.8 参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

in vitro 試験において、本剤の構成成分である MMAE は主に CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プレオマイシン塩酸塩 (プレオ) [2.2 参照]	肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。	機序は不明であるが、プレオマイシン塩酸塩を含む併用化学療法（ABVD 療法 ^{注1)} ）に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現が ABVD 療法よりも高い頻度で認められた ²⁻⁵⁾ 。

注1) ABVD：ドキシソルピシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

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
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール等	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAE の血中濃度の AUC _{0-∞} 及び C _{max} が 34%及び 25%増加した ⁹⁾ 。本剤を強力な CYP3A4 阻害剤と併用すると、好中球減少症等の MMAE による毒性の発現頻度が高まる可能性がある。併用する場合は、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。	MMAE の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A4 阻害剤との併用により、MMAE の代謝が阻害され、MMAE の血中濃度が増加する可能性がある。

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 末梢神経障害（58.2%）

末梢性感覚ニューロパチー (33.4%)、末梢性ニューロパチー (14.9%)、錯感覚 (8.1%)、末梢性運動ニューロパチー (5.9%)、感覚鈍麻 (3.2%)、筋力低下 (2.4%)、脱髄性多発ニューロパチー (0.3%)、神経痛 (0.7%) 等があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休業、減量等の適切な処置を行うこと。[7.3、7.4、7.6、9.1.2 参照]

11.1.2 感染症 (25.1%)

細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症 (肺炎 (3.9%)、敗血症 (2.2%) 等) があらわれることがある。また、ニューモシスティス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意すること。[8.2、9.1.1 参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 骨髄抑制 (61.4%)

好中球減少 (51.8%)、発熱性好中球減少症 (14.5%)、貧血 (13.7%)、白血球減少 (10.1%)、血小板減少 (4.8%)、リンパ球減少 (2.6%) があらわれることがある。[7.2、8.2、8.6 参照]

11.1.5 Infusion reaction (7.8%)

アナフィラキシー (頻度不明)、悪心 (2.1%)、悪寒 (1.0%)、そう痒症 (0.5%)、咳嗽 (0.5%)、じん麻疹 (0.3%)、呼吸困難 (0.4%)、低酸素症 (0.1%) 等を含む Infusion reaction 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、直ちに投与を中断し、適切な処置 (酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等) を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。重篤な Infusion reaction が認められた場合は、投与を中止すること。[8.1 参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群 (0.5%)

異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) 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。[8.3 参照]

11.1.7 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.2%)

11.1.8 急性膵炎 (0.1%)

腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.9 劇症肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (9.1%)

劇症肝炎、ALT、AST 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.10 肺障害 (1.2%)

呼吸不全 (0.4%)、肺浸潤 (0.4%)、肺臓炎 (0.6%)、間質性肺疾患 (0.1%)、急性呼吸窮迫症候群 (0.1%)、器質化肺炎 (頻度不明) 等の肺障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、不眠症	嗜眠、記憶障害、知覚過敏
消化器	悪心 (42.8%)、便秘、嘔吐、下痢、口内炎、	消化不良、上腹部痛	口腔咽頭痛、口腔内痛、口腔内潰瘍形成、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、咽頭炎、胃炎、吐

	腹痛		血、舌潰瘍
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、労作性呼吸困難、しゃっくり、湿性咳嗽、肺塞栓症、鼻出血、鼻閉、咽喉絞扼感
血液／リンパ系			リンパ節症、好酸球増加症
皮膚	脱毛症		斑状丘疹状皮疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥、寝汗、注入部位疼痛、紅斑性皮疹、爪変色、多汗症、斑状皮疹、紅斑、じん麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮疹
眼			結膜炎、眼充血
代謝異常	食欲減退		脱水、高血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症
その他	疲労、発熱、体重減少	筋肉痛、関節痛、無力症	四肢痛、骨痛、悪寒、上気道感染、筋痙縮、疼痛、背部痛、ほてり、口腔カンジダ症、頻脈、筋骨格痛、倦怠感、口腔ヘルペス、尿路感染、非心臓性胸痛、静脈炎、末梢性浮腫、鼻炎、顎痛、気道感染、带状疱疹、潮紅、低血圧、単純ヘルペス、腫瘍フレア、毛包炎、顎部痛、LDH 増加、AL-P 増加、粘膜の炎症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 本剤は、1 バイアルに日局注射用水 10.5 mL を加えると、濃度 5mg/mL の溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立てないよう静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。

<必要量の計算>

$$\text{必要量 (mL)} = \text{用量 (mg/kg)} \times \text{体重}^{\text{注1)}} \text{ (kg)} / 5 \text{ (mg/mL)}$$

注 1) 体重が 100kg を超える場合は 100kg として計算する。

(2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃ (凍結させないこと) で保存し、24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.1.2 希釈

(1) 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が 0.4～1.2mg/mL となるように日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。

(2) 希釈後速やかに投与しない場合は、2～8℃（凍結させないこと）で保存し、溶解後から24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

投与前後には、ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 単回投与毒性試験（ラット）及び反復投与毒性試験（ラット及びサル）において胸腺のリンパ組織枯渇が認められた。

15.2.2 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法（エームズ試験）において変異原性が認められた。

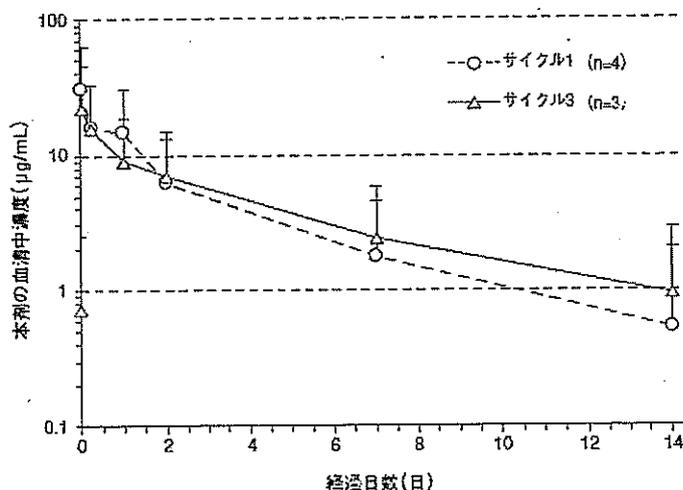
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

16.1.1 日本人患者に4週間を1サイクルとした1及び15日目に、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン投与との併用下で本剤1.2 mg/kgを点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。サイクル1の1日目(C1D1)に対するサイクル3の1日目(C3D1)投与時のAUC_{0-τ}の幾何平均比は1.01であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった¹⁾。

本剤の血清中濃度推移



本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与時期	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (day·µg/mL)	t _{1/2} (day)
1.2 mg/kg	C1D1 (n=4)	30.6 (18.7)	48.0 (24.9)	3.75 (18.3)
	C3D1	21.7	53.5	4.54

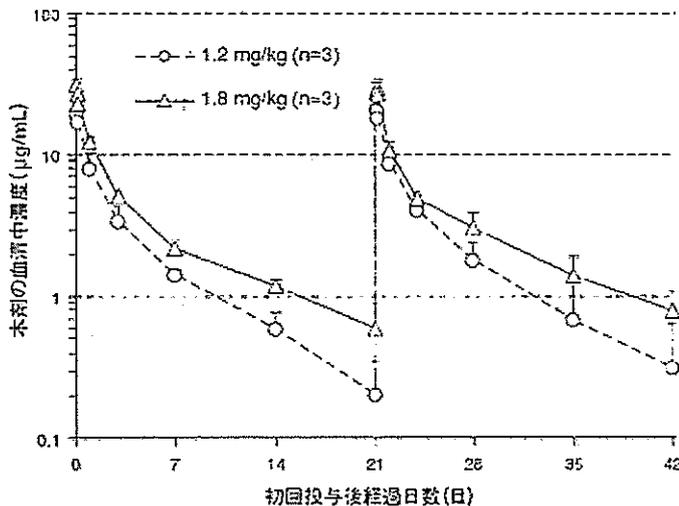
	(n=3)	(24.0)	(24.2)	(10.7)
--	-------	--------	--------	--------

幾何平均(%変動係数)

〈再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫〉

16.1.2 日本人患者に 3 週間に 1 回本剤 1.2 mg/kg 又は 1.8 mg/kg^{注1)}を点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1 回目に対する 2 回目投与時の AUC_{0-τ} 及び C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 1.07~1.12 及び 0.94~1.08 であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった⁹⁾。

本剤の血清中濃度推移



本剤の薬物動態パラメータ

投与量 ^{注1)}	投与回数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (day · µg/mL)	t _{1/2} (day)
1.2mg/kg (n=3)	1	18.89 (34)	40.17 (29)	4.94 (41)
	2	20.31 (40)	44.94 (47)	5.06 (65)
1.8mg/kg (n=3)	1	31.47 (9.6)	66.76 (1.5)	7.42 (49)
	2	29.60 (13)	71.42 (13)	7.29 (13)

幾何平均 (%変動係数)

注1) 本剤の再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫患者に対する承認用量は 1.8mg/kg を 3 週間に 1 回投与である。

16.3 分布

本剤の定常状態における分布容積は 6~10L であった⁹⁾。MMAE のヒト血漿蛋白に対する *in vitro* 結合率は 68~82% であった。また、*in vitro* 試験により、MMAE は P-糖蛋白の基質であることが示された⁹⁾。

16.4 代謝

in vitro 試験により、MMAE は主に CYP3A4 で代謝されることが示された⁹⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

造血器腫瘍患者に本剤 1.8mg/kg を点滴静注したとき、投与後 1 週間までに投与量の約 24% が MMAE として尿糞中に排泄された⁹⁾ (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

軽度から重度の腎機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤 1.2mg/kg を投与したとき、重度の腎機能障害患者における MMAE の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は腎機能正常患者より約 1.9 及び 2.1 倍高値であった⁹⁾ (外国人データ)。[9.2.1 参照]

MMAE の薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害			総計 (n=10)
	軽度 (n=4)	中等度 (n=3)	重度 (n=3)	
$AUC_{0-\infty}$	0.85	1.09	1.90	1.16
C_{max}	0.78	0.92	2.07	1.10

腎機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比

腎機能障害 (クレアチニンクリアランス値): 軽度 (>50~80mL/min)、中等度 (30~50mL/min)、重度 (<30mL/min)

16.6.2 肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤 1.2mg/kg を投与したとき、肝機能障害患者における MMAE の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は肝機能正常患者より約 2.3 及び 1.7 倍高値であった⁹⁾ (外国人データ)。[1.2、9.3 参照]

MMAE の薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能障害			総計 (n=7)
	軽度 (n=1)	中等度 (n=5)	重度 (n=1)	
$AUC_{0-\infty}$	3.51	2.21	1.77	2.29
C_{max}	2.79	1.63	1.21	1.68

肝機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比

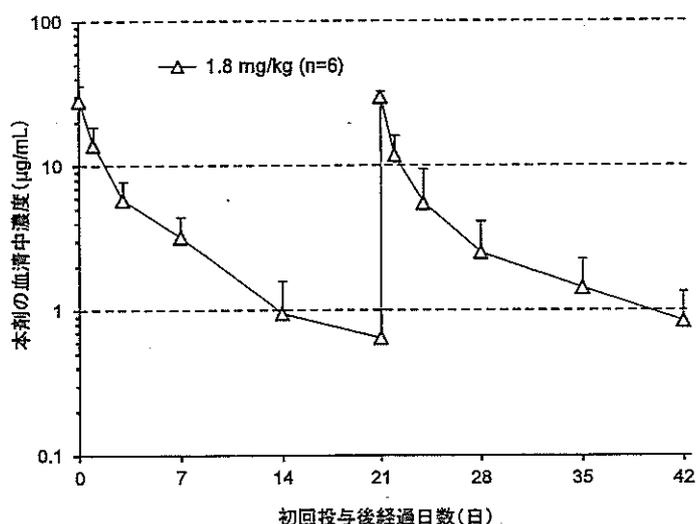
肝機能障害 (Child-Pugh 分類): 軽度 (A)、中等度 (B)、重度 (C)

16.6.3 小児等

〈再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫〉

(1) 2歳以上 18歳未満の日本人小児患者に 3週間に 1回本剤 1.8 mg/kg を点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する 2回目投与時の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 0.9569 及び 1.082 であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった¹⁰⁾。

本剤の血清中濃度推移



本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与回数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (day・μg/mL)	t _{1/2} (day)
1.8mg/kg (n=6)	1	28.77 (25.88)	71.22 (29.48)	4.541 (37.65)
	2	29.76 (9.049)	62.10 (46.52)	5.101 (56.78)

幾何平均 (%変動係数)

17. 臨床成績

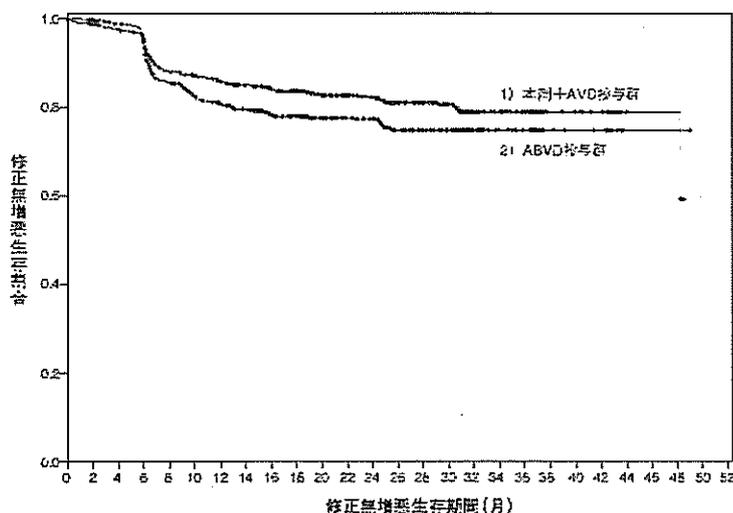
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉

17.1.1 国際共同第 III 相試験 (非盲検試験)

未治療の進行期 (Ann Arbor 分類Ⅲ又はⅣ期) 古典的ホジキンリンパ腫患者 1,334 例 (日本人患者 23 例を含む。本剤 +AVD 投与群^{注1)} 664 例、ABVD 投与群^{注2)} 670 例) を対象に、ABVD 投与を対照として本剤+AVD 投与の有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である修正無増悪生存期間 (mPFS)^{注3)} は盲検下にて中央判定委員会により評価 (中央判定) され、ABVD 投与群に対する本剤+AVD 投与群の優越性が検証された (2017年4月20日データカットオフ)^{注4)}。



at risk
 1) 664 637 623 603 541 520 519 433 463 439 347 328 309 199 195 169 95 85 77 28 24 21 4 4 4 0 0
 2) 670 638 625 593 521 490 474 459 412 413 339 306 282 177 154 153 76 66 62 16 13 12 1 1 1 0 0

中央判定に基づく修正無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

(2017年4月20日データカットオフ)

国際共同第 III 相試験成績 (中央判定)

	本剤+AVD 投与群 ^{注1)} (n=664)	ABVD 投与群 ^{注2)} (n=670)
mPFS イベント数 (件)	117	146
ハザード比 (95%信頼区間) ^{注4)}	0.770 (0.603, 0.983)	
p 値 ^{注5)}	0.035	

アドホトリブ点滴静注用 50mg 添付文書 2018 年 9 月改訂 (第 6 版) の新記載要領に基づく改訂相談終了時の記載内容からの効能・効果及び用法・用量に関する製造販売承認事項一部変更承認申請に係る変更箇所を「下線」で表示

mPFS の中央値(月) (95%信頼区間)	NE 注6) (48.2, NE)	NE (NE, NE)
---------------------------	----------------------	----------------

注 1) 本剤+AVD 投与: 4 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 及び 15 日目に、ドキシソルピシン塩酸塩 25 mg/m²、ビンブラスチン硫酸塩 6 mg/m²、ダカルバジン 375 mg/m²、本剤 1.2 mg/kg の順に静脈内投与した。これを最大 6 サイクルまで繰り返した。

注 2) ABVD 投与: 4 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 及び 15 日目に、ドキシソルピシン塩酸塩 25 mg/m²、プレオマイシン塩酸塩 10 単位/m²、ビンブラスチン硫酸塩 6 mg/m²、ダカルバジン 375 mg/m² の順に静脈内投与した。これを最大 6 サイクルまで繰り返した。

注 3) イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、フロントライン治療終了時点で中央判定委員会により完全寛解と評価されず抗がん化学療法又は放射線療法を受けた場合も含めて mPFS と定義した。

注 4) 無作為化の層別因子による層別 Cox 回帰モデル

注 5) 無作為化の層別因子による層別ログランク検定、有意水準両側 0.05

注 6) NE: Not Estimable (推定不能)

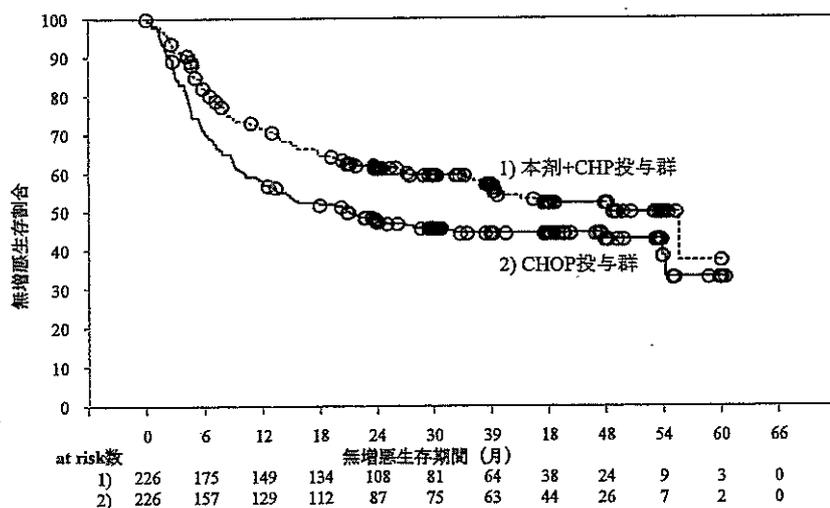
副作用発現頻度は、本剤+AVD 投与群で 97% [641/662 例 (日本人 10 例含む)] 及び ABVD 投与群で 94% [617/659 例 (日本人 13 例含む)] であった。主な副作用は、好中球減少症 [本剤+AVD 投与群 55% (366 例)、ABVD 投与群 41% (270 例)、以下同順]、悪心 [48% (319 例)、52% (342 例)]、便秘 [33% (216 例)、25% (168 例)]、嘔吐 [27% (182 例)、24% (156 例)]、末梢性感覚ニューロパチー [27% (180 例)、16% (107 例)]、疲労 [26% (169 例)、27% (178 例)]、末梢性ニューロパチー [25% (163 例)、11% (73 例)]、脱毛症 [24% (159 例)、20% (135 例)] 及び発熱性好中球減少症 [18% (120 例)、7% (46 例)] であった。

〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

17.1.2 国際共同第 III 相試験 (二重盲検比較試験)

未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者^{注7)} 452 例 (日本人患者 43 例を含む。本剤+CHP 投与群^{注8)} 及び CHOP 投与群^{注9)} 各 226 例) を対象に、CHOP 投与を対照として本剤+CHP 投与の有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS)^{注10)} は盲検下にて中央判定委員会により評価 (中央判定) され、CHOP 投与群に対する本剤+CHP 投与群の優越性が検証された (2018 年 8 月 15 日データカットオフ)¹¹⁾。



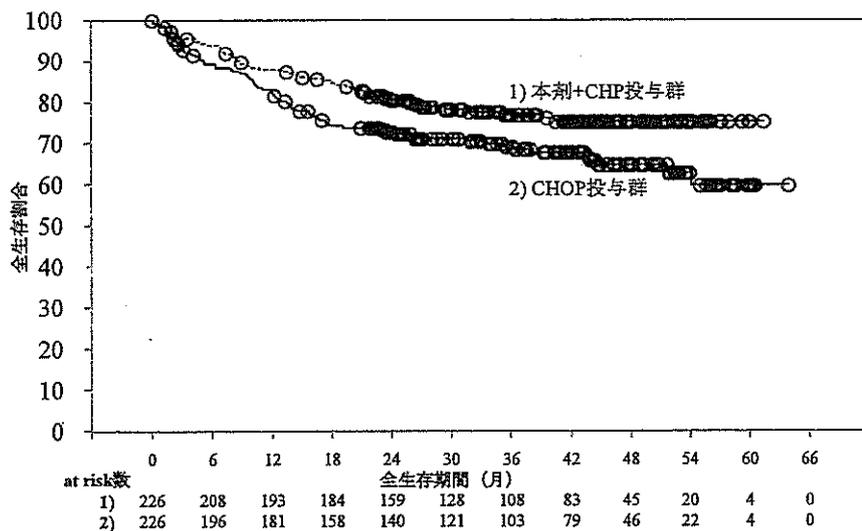
中央判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

(2018年8月15日データカットオフ)

国際共同第III相試験成績(中央判定)

	本剤+CHP 投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP 投与群 ^{注9)} (n=226)
PFS イベント数(件)	95	124
ハザード比(95%信頼区間) 注11)	0.71(0.54, 0.93)	
p 値 ^{注12)}	0.0110	
PFS の中央値(月) (95%信頼区間)	48.20 (35.15, -)	20.80 (12.68, 47.57)

副次評価項目である全生存期間(OS)は、CHOP 投与群と比較して本剤+CHP 投与群で統計学的に有意な延長が認められた(2018年8月15日データカットオフ)¹¹⁾。



全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

(2018年8月15日データカットオフ)

国際共同第III相試験成績

	本剤+CHP 投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP 投与群 ^{注9)} (n=226)
OS イベント数(件)	51	73
ハザード比(95%信頼区間) 注11)	0.66(0.46, 0.95)	
p 値 ^{注12)}	0.0244	
OS の中央値(月)	NE ^{注13)}	NE

(95%信頼区間)	(NE, NE)	(54.2, NE)
-----------	----------	------------

注7) 対象とされた病理組織型は、全身性未分化大細胞リンパ腫 (sALCL)・ALK陽性型、sALCL・ALK陰性型、末梢性T細胞リンパ腫・非特定期型 (PTCL-NOS)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (AITL)、成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATLL)、腸症関連T細胞リンパ腫 (EATL)、肝脾T細胞リンパ腫であり、肝脾T細胞リンパ腫を除く全ての病理組織型の患者が組み入れられた。

注8) 本剤+CHP投与：3週間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物 750 mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩 50 mg/m²、本剤 1.8mg/kg を静脈内投与し、各サイクルの1～5日目にプレドニゾン 100mg (国内未承認) を経口投与する。これを6～8サイクル繰り返した。

注9) CHOP投与：3週間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物 750 mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩 50 mg/m²、ビンクリスチン硫酸塩 1.4 mg/m² (上限 2mg) を静脈内投与し、各サイクルの1～5日目にプレドニゾン 100mg (国内未承認) を経口投与する。これを6～8サイクル繰り返した。

注10) イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、残存腫瘍又は病勢進行により抗がん化学療法を受けた場合も含めて PFS と定義した。

注11) 無作為化の層別因子による層別 Cox 回帰モデル

注12) 無作為化の層別因子による層別ログランク検定、有意水準両側 0.05

注13) NE : Not Estimable (推定不能)

副作用発現頻度は、本剤+CHP投与群で90% [201/223例 (日本人20例含む)] 及びCHOP投与群で85% [193/226例 (日本人23例含む)] であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー [本剤+CHP投与群44% (98例)、CHOP投与群38% (87例)、以下同順]、好中球減少症 [34% (75例)、30% (68例)] 悪心 [32% (71例)、27% (61例)]、便秘 [21% (47例)、22% (50例)]、脱毛症 [17% (38例)、13% (30例)]、下痢 [16% (36例)、7% (16例)]、疲労 [16% (36例)、16% (36例)] 及び発熱性好中球減少症 [16% (35例)、12% (28例)] であった。

〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

17.1.3 国内第I/II相試験 (非盲検試験)

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者 (皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く) を対象として、第II相パートでは、それぞれ9例及び5例に本剤 1.8mg/kg を投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった⁹⁾。

国内試験成績 (第II相パート) (中央判定)

	ホジキンリンパ腫 (n=9)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=5)
完全寛解 (CR) 例数 (%)	5 (56)	4 (80)
部分寛解 (PR) 例数 (%)	1 (11)	1 (20)
奏効率 (CR+PR) (95%信頼区間)	67% (29.9, 92.5)	100% (54.9, 100.0)

副作用発現頻度は、100% (14/14例) であった。主な副作用は、好中球減少症 86% (12例)、リンパ球減少症、白血球減少症 [以上、71% (10例)]、末梢性感覚ニューロパチー 64% (9例)、疲労 36% (5例)、貧血、鼻咽頭炎 [以上、29% (4例)]、LDH増加、発疹、食欲減退、ALT増加、AST増加、下痢、上気道感染 [以上、21% (3例)] であった。

17.1.4 海外第II相試験 (非盲検試験)

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者 (自家造血幹細胞移植後) 102例を対象に、本剤 1.8mg/kg を投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった¹⁰⁾。

海外第 II 相試験成績 (中央判定)

	ホジキンリンパ腫 (n=102)
完全寛解 (CR) 例数 (%)	34 (33)
部分寛解 (PR) 例数 (%)	42 (41)
奏効率 (CR+PR) (95%信頼区間)	75% (64.9, 82.6)

副作用発現頻度は、91% (93/102 例) であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー42% (43 例)、悪心 35% (36 例) 及び疲労 34% (35 例) であった。

17.1.5 海外第 II 相試験 (非盲検試験)

再発又は難治性の CD30 陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫患者 (皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く) 58 例を対象に、本剤 1.8mg/kg を投与した。本剤は 3 週間に 1 回を 1 サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大 16 サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった¹³⁾。

海外第 II 相試験成績 (中央判定)

	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=58)
完全寛解 (CR) 例数 (%)	34 (59)
部分寛解 (PR) 例数 (%)	16 (28)
奏効率 (CR+PR) (95%信頼区間)	86% (74.6, 93.9)

副作用発現頻度は、91% (53/58 例) であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー41% (24 例)、悪心 26% (15 例) 及び疲労 22% (13 例) であった。

17.1.6 海外第 II 相試験 (非盲検試験)

再発又は難治性の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者 35 例を対象に、本剤 1.8mg/kg を投与した。本剤は 3 週間に 1 回を 1 サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった¹⁴⁾。

海外第 II 相試験成績 (治験責任医師判定)

	合計 (n=34)	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (n=13)	末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定期型 (n=21)
完全寛解 (CR) 例数 (%)	8 (24)	5 (38)	3 (14)
部分寛解 (PR) 例数 (%)	6 (18)	2 (15)	4 (19)
奏効率 (CR+PR) (95%信頼区間)	41% (24.6, 59.3)	54% (25.1, 80.8)	33% (14.6, 57.0)

副作用発現頻度は、80% (28/35 例) であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー37% (13 例)、疲労 20% (7 例) であった。

17.1.7 国内第 I 相試験 (非盲検試験)

2 歳以上 18 歳未満の再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者 (皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く) それぞれ 4 例及び 2 例を対象に、本剤 1.8mg/kg を投与した。本剤は 3 週間に 1 回を 1 サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった¹⁰⁾。

国内第 I 相試験成績 (治験責任医師判定)

	ホジキンリンパ腫 (n=4)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=1)
完全寛解 (CR) 例数 (%)	1 (25)	1 (100)
部分寛解 (PR) 例数 (%)	1 (25)	0 (0)

奏効率 (CR+PR) (95%信頼区間)	50% (6.8, 93.2)	100% (2.5, 100.0)
-----------------------	-----------------	-------------------

副作用発現頻度は、100% (6/6 例) であった。主な副作用は、白血球数減少 83% (5 例)、発熱 67% (4 例)、好中球数減少 50% (3 例)、リンパ球数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、体重減少 [以上、33% (2 例)] であった。

17.1.8 海外第 I/II 相試験 (非盲検試験)

2 歳以上 18 歳未満^{注 14)} の再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者 (皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く) を対象として、第 II 相パートでは、それぞれ 9 例及び 15 例に本剤 1.8mg/kg を投与した。本剤は 3 週間に 1 回を 1 サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大 16 サイクルまで投与した。引き続き臨床的ベネフィットが得られると判断された患者に限定し 16 サイクルを超えて投与した。有効性は下表のとおりであった¹⁵⁾。

海外第 I/II 相試験成績 (第 II 相パート) (中央判定)

	ホジキンリンパ腫 (n=9)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=15)
完全寛解 (CR) 例数 (%)	2 (22)	6 (40)
部分寛解 (PR) 例数 (%)	1 (11)	2 (13)
奏効率 (CR+PR) (95%信頼区間)	33% (7.5, 70.1)	53% (26.6, 78.7)

注 14) ホジキンリンパ腫患者の場合、5 歳以上 18 歳未満

副作用発現頻度は、70% (23/33 例) であった。主な副作用は、悪心 24% (8 例)、錯感覚、発熱 [以上、15% (5 例)]、好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー [以上、12% (4 例)] であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブレンツキシマブ ベドチンは、細胞障害活性を有する MMAE と抗 CD30IgG1 型キメラ抗体をプロテアーゼで切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体 (ADC) である。本剤の腫瘍増殖抑制作用は、まず CD30 発現細胞に ADC が結合し、ADC-CD30 複合体として細胞内に取り込まれた後、蛋白質分解反応によって MMAE が遊離することによって発現する。遊離した MMAE がチューブリンに結合することにより、微小管形成が阻害され、細胞周期の停止とアポトーシスが誘導される¹⁶⁾。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *In vitro* 試験

本剤は、CD30 陽性ホジキンリンパ腫由来 L540cy 細胞株及び CD30 陽性未分化大細胞リンパ腫由来 Karpas 299 細胞株の増殖を阻害した¹⁷⁾。

18.2.2 *In vivo* 試験

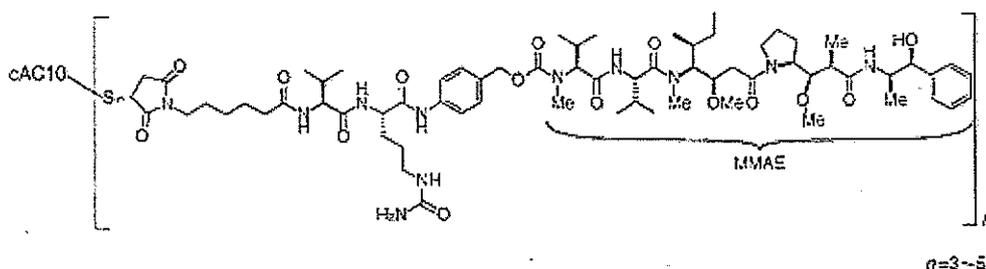
本剤は、CD30 陽性ホジキンリンパ腫由来 L428 細胞株及び L540cy 細胞株、又は Karpas 299 細胞株を皮下移植した異種移植マウスにおいて腫瘍増殖を抑制し、また、Karpas 299 細胞株を静脈内に注入したマウスにおいて生存期間を延長した¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)

(Brentuximab Vedotin (Genetical Recombination)) [JAN]

化学構造式：



本質：ブレンツキシマブ ベドチン（分子量：約 153,000）は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約 148,000）の平均 3～5 個の Cys 残基に、MMAE とリンカーからなるベドチン（1- (6- { [(2*S*) -1- ((2*S*) -5-カルバモイルアミノ-1- [(4- { [(2*S*) - { [(2*S*) -1- { [(3*R*, 4*S*, 5*S*) -1- { (2*S*) -2- [(1*R*, 2*R*) -3- { [(1*S*, 2*R*) -1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] (メチル) アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル] アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル] メチルカルバモイルオキシ)メチルフェニル) アミノ]-1-オキソペンタン-2-イル]アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基； $C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$ ；分子量：1317.63）が結合している。抗体部分は、キメラモノクローナル抗体（cAC10）で、マウス抗ヒト CD30 抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 分子及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

個装箱開封後は遮光保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1 バイアル

23. 主要文献

- 1) ブレンツキシマブ ベドチンの反復投与毒性試験（2014年1月17日承認, CTD 2.6.6.3）（社内資料）
- 2) ブレンツキシマブ ベドチンの生殖発生毒性試験（2014年1月17日承認, CTD 2.6.6.6）（社内資料）
- 3) Duggan DB et al. : J Clin Oncol. 2003; 21 (4) : 607-614.
- 4) Martin WG et al. : J Clin Oncol. 2005; 23 (30) : 7614-7620.
- 5) Hoskin PJ et al. : J Clin Oncol. 2009; 27 (32) : 5390-5396.
- 6) ブレンツキシマブ ベドチンの臨床薬理試験成績（2014年1月17日承認, CTD 2.7.2.2、2.7.2.3）（社内資料）
- 7) ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第 III 相試験成績①（社内資料）
- 8) ブレンツキシマブ ベドチンの国内第 I/II 相試験成績（2014年1月17日承認, CTD 2.7.2.2、2.7.6.5）（社内資料）

- 9) ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬物動態試験成績 (2014 年 1 月 17 日承認, CTD 2.6.4.4、2.6.4.5) (社内資料)
- 10) ブレンツキシマブ ベドチンの国内第 I 相試験成績 (社内資料)
- 11) ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第 III 相試験成績② (社内資料)
- 12) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績① (2014 年 1 月 17 日承認, CTD 2.7.3.2、2.7.6.3) (社内資料)
- 13) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績② (2014 年 1 月 17 日承認, CTD 2.7.6.4) (社内資料)
- 14) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績③ (社内資料)
- 15) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績④ (社内資料)
- 16) Katz J et al. : Clin Cancer Res., 17 (20) : 6428-6436, 2011.
- 17) ブレンツキシマブ ベドチンの薬効薬理試験成績 (2014 年 1 月 17 日承認, CTD 2.6.2.2) (社内資料)
- 18) ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬理試験成績 (2014 年 1 月 17 日承認, CTD 2.6.2.2) (社内資料)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30 (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

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪府中央区道修町四丁目 1 番 1 号

2019年x月改訂（第1版、用法変更）

貯法：2～8℃保存

有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号

874291

ヒト型抗 CD38 モノクローナル抗体

ダラツムマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ダラザレックス®点滴静注 100mg

ダラザレックス®点滴静注 400mg

DARZALEX® Intravenous Infusion

※ 注意—医師等の処方箋により使用すること

	100mg	400mg
承認番号	22900AMX00983000	22900AMX00984000
販売開始	2017年11月	

1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名		ダラザレックス点滴静注 100mg	ダラザレックス点滴静注 400mg
有効成分		ダラツムマブ（遺伝子組換え）	
含量/容量 （1バイアル中）		100mg/5mL	400mg/20mL
添加剤	D-マンニトール	127.5mg	510.0mg
	塩化ナトリウム	17.5mg	70.1mg
	酢酸ナトリウム水和物	14.8mg	59.3mg
	ポリソルベート 20	2.0mg	8.0mg
	氷酢酸	0.9mg	3.7mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～黄色の液
pH	5.3～5.8
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 ~~本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。~~
- 5.21 ~~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。~~

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回 16 mg/kg を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。

~~ボルテゾミブ、メルフェラン及びブレドニソロン併用の場合：~~

~~1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）~~

~~レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合（再発又は難治性の場合に限り）~~

~~A法：1週間間隔（1～8週目）、32週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔の順で投与する。（25週目以降）~~

~~ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合（再発又は難治性の場合に限り）~~

~~B法：1週間間隔（1～9週目）、23週間間隔（10～24週目）及び4週間間隔の順で投与する。（25週目以降）~~

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択

すること。

- 7.3 本剤投与による infusion reaction を軽減させるために、本剤投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性の infusion reaction を軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 7.4 本剤は生理食塩液を用いて希釈後の総量を 1,000 mL とし、50mL/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら希釈後の総量及び投与速度を以下のように変更することができる。ただし、投与速度の上限は 200mL/時とする。

本剤の希釈後の総量及び投与速度

投与時期	希釈後の総量	投与開始からの投与速度 (mL/時)			
		0～1 時間	1～2 時間	2～3 時間	3時間以降
初回投与	1,000mL	50	100	150	200
2回目投与	500mL ^{注1}				
3回目投与以降	500mL	100 ^{注2}	150	200	

注1：初回投与開始時から 3 時間以内に infusion reaction が認められなかった場合、500mL とすることができる。

注2：初回及び 2 回目投与時に最終速度が 100mL/時以上で infusion reaction が認められなかった場合、100mL/時から開始することができる。

- 7.5 Infusion reaction が発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。なお、Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。[11.1.1 参照]

- Grade 1～3：本剤の投与を中断すること。Infusion reaction が回復した場合には、infusion reaction 発現時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reaction の再発が認められなかった場合は、上記の表「本剤の希釈後の総量及び投与速度」を参照し、投与速度を変更することができる。ただし、Grade 3 の infusion reaction が 3 回発現した場合は本剤の投与を中止すること。
- Grade 4：本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]
- 8.2 本剤は、赤血球上に発現している CD38 と結合し、間接クームス試験結果が偽陽性となる可能性がある。当該干渉は本剤最終投与より 6 ヶ月後まで持続する可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査の実施をすること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。[12.1 参照]
- 8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]
- 8.4 本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.3 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 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。[7.3 参照]

9.1.2 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性で HBe 抗体陽性若しくは HBs 抗体陽性の患者

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある [8.4、11.1.3 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。男性の受精能に対する影響は検討されておらず不明である。[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が、IgG1 モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行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

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

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では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 Infusion reaction

アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等の infusion reaction (52-947.8%) があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2 回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度の infusion reaction が認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。[7.3、7.5 参照]

11.1.2 骨髄抑制

血小板減少 (19-316.7%)、好中球減少 (11-418.6%)、リンパ球減少 (6-37.0%) 及び発熱性好中球減少症 (1.42%) 等の骨髓抑制があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.3 感染症

肺炎 (6-17.0%) 等の重篤な感染症や、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.4、9.1.2 参照]

11.1.4 腫瘍崩壊症候群 (0.22%)

異常が認められた場合には適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) 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。[8.3 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
感染症及び寄生虫症	上気道感染	上気道感染、気管支炎	気管支炎、インフルエンザ、尿路感染
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少	
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カルシウム血症、脱水、高血糖
神経系障害			頭痛、末梢性感覚ニューロパシー、錯覚
心臓障害			心房細動
血管障害			高血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、咳嗽		肺水腫
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	便秘
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙攣、背部痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱、無力症悪寒、無力症	末梢性浮腫

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は赤血球上の CD38 と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するために、ジチオスレイトール (DTT) 処理 (本剤と赤血球上の CD38 との結合を阻害する) を考慮すること。Kell 血液型抗原は DTT 処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいて Kell 血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。¹⁾ [8.2 参照]

12.2 本剤はヒト IgG κ 型モノクローナル抗体であり、血清中 M タンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgG κ 型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効 (CR) の評価及び CR からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤が無色から黄色であることを確認する。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.1.2 無菌環境下において、日局生理食塩液の点滴バッグ又は容器より、追加する本剤と同量抜き取る。

14.1.3 本剤を必要量抜き取り、日局生理食塩液の点滴バッグ及び容器に本剤を加える。ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリオレフィン混合製又はエチレンビニルアセテートの点滴バッグ及び容器を用いること。希釈は無菌環境下で行うこと。未使用残液については適切に廃棄すること。

14.1.4 穏やかに混和し、振盪又は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。本剤はタンパク質であるため、本剤の希釈液は半透明又は白色の粒子が認められる可能性がある。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤は保存剤を含んでいないため、室内光下にて室温のもと、本剤の希釈液は投与時間も含め 15 時間以内に投与すること。

14.2.3 希釈後直ちに投与しない場合は、遮光下にて 2°C~8°C で 24 時間保管することができる。冷凍しないこと。

14.2.4 本剤の希釈液を投与する際は、パイロジェンフリー (エンドトキシンフリー) で蛋白結合性の低いポリエーテルスルホン、ポリスルホン製のインラインフィルター (ポアサイズ 0.22 μ m 又は 0.2 μ m) を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製で輸液ポンプを備えた投与セットを用いること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。

14.2.6 再利用のために、未使用残液を保管しないこと。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

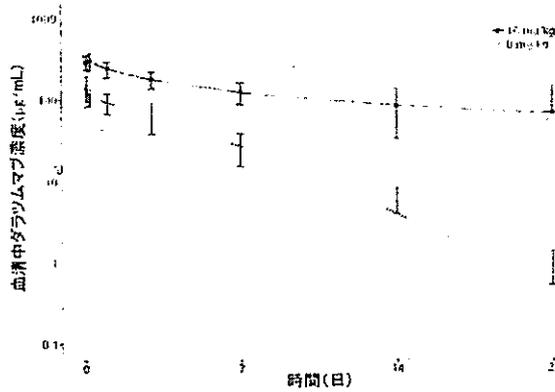
本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.73% (2例) であり、このうち 1例においては、本剤に対する中和抗体を認めた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 MMY1002 試験 (国内試験、単剤療法²⁾)

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 9 例に、本剤 8²⁾又は 16 mg/kg を初回投与し、21 日間ウォッシュアウト後、第 22 日から 1 週間隔で 6 週にわたり反復投与 (合計 7 回) した。本剤 16 mg/kg 群の平均血清中濃度は、初回投与終了時に 321 μ g/mL、1 週間隔での最終 (7 回目) 投与前に 601 μ g/mL、投与終了時に 1094 μ g/mL であった。⁴⁾



日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を初回投与したときの血清中ダラツムマブ（遺伝子組換え）濃度推移（平均値±標準偏差、片対数プロット）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本剤初回投与時及び1週間隔での最終（7回目、第57日）投与時の薬物動態パラメータ

	8 mg/kg ⁽²⁾ (N=4)	16 mg/kg (N=5)
第1日		
C _{max} (µg/mL)	140 (52)	321 (73)
AUC _{inf} (h·µg/mL)	13370 (4547)	122203 (143037)
AUC _{0-7day} (h·µg/mL)	10156 (2989)	28897 (6903)
T _{1/2} (h)	68 (15)	407 (515)
V (mL/kg)	65 (26)	72 (18)
第57日	8 mg/kg ⁽²⁾ (N=3)	16 mg/kg (N=3)
C _{trough} (µg/mL)	138 (11)	601 (236)
C _{max} (µg/mL)	350*	1094 (399)
AUC _{0-7day} (h·µg/mL)	36753*	125836 (37082)

平均（標準偏差）

*N=2

注) 承認用量は16mg/kg（併用療法）である。

16.1.2 MMY3007 試験（国際共同試験、ボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン又は prednisone*との併用療法）

未治療の多発性骨髄腫患者 329 例（うち日本人 11 例）に、本剤 16 mg/kg をボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン又は prednisone*との併用療法にて1週間隔で6週、続いて3週間隔で48週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に 267 µg/mL、3週間隔での3回目投与の投与前に 274 µg/mL、投与終了時に 596 µg/mL、3週間隔での9回目投与の投与前に 296 µg/mL、投与終了時に 636 µg/mL であった。³⁾

*: 国内未承認

16.1.3 MMY3003 試験（国際共同試験、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 283 例（うち日本人 20 例）に、本剤 16 mg/kg をレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に 329 µg/mL、1週間隔での最終（8回目）投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に 608 µg/mL、投与終了時に 972 µg/mL、4週間隔投与への移行から約5ヵ月後に 255 µg/mL であった。⁵⁾

16.1.4 MMY3004 試験（海外試験、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 243 例に、本剤 16 mg/kg をボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で9週、続いて3週間隔で15週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に 318 µg/mL、1週間隔での7回目投与の投与前に 502 µg/mL、投与終了時に 860 µg/mL、3週間隔での最終投与から3週間後（4週間隔投与への移行日）の投与前に 371 µg/mL、4週間隔投与への移行から約3ヵ月後に 289 µg/mL であった。⁶⁾

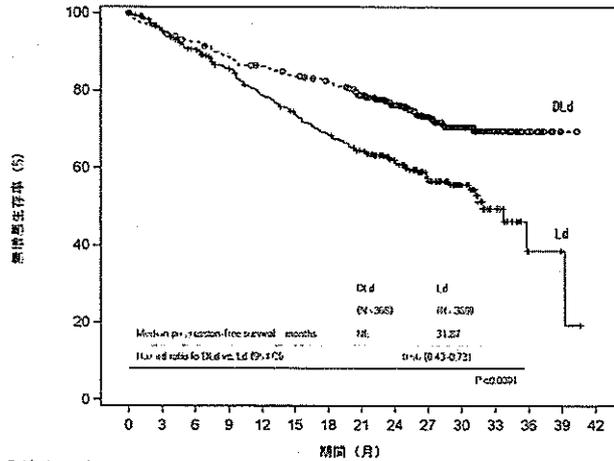
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 MMY3008 試験（海外第III相臨床試験）

造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者 737 例を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法に本剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で31.9ヵ月（95%信頼区間：28.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した【ハザード比：0.56、95%信頼区間：0.43～0.73、p<0.0001（層別Log-rank検定）、2018年9月24日クリニカルカットオフ】。

²⁶⁾



Subjects at risk

Ld	369	332	307	280	254	236	219	200	149	94	50	18	3	2	0
DLd	368	347	335	320	309	300	290	271	203	146	85	35	11	1	0

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 [MMY3008 試験]

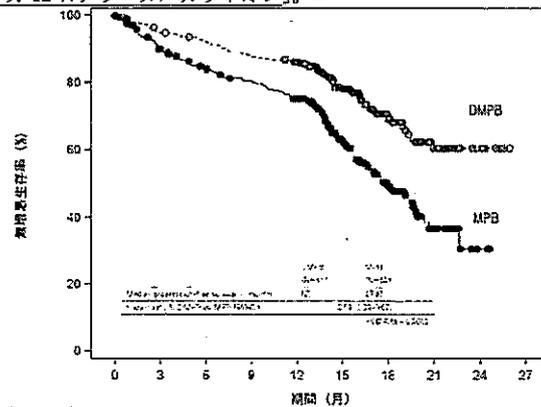
DLd 群：本剤+レナリドミド+デキサメタゾン、Ld 群：レナリドミド+デキサメタゾン

- 注1) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
- 注2) レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL >50 mL/min の被験者には25 mg を、CrCL 30～50 mL/min の被験者には10 mg を1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mg を1、8、15及び22日に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

DLd 群 364 例中 308 例 (84.6%) 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、infusion reaction 203 例 (55.8%)、好中球減少 96 例 (26.4%)、疲労 70 例 (19.2%)、呼吸困難 50 例 (13.7%)、貧血 49 例 (13.5%) 等であった。(用法変更承認時)

17.1.2 MMY3007 試験 (国際共同第 III 相臨床試験)

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者 680 例 (日本人患者 24 例を含む) を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン又は prednisone* の併用療法 (MPB 療法) と MPB 療法に本剤を上乗せした DMPB 療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DMPB 群では未到達、MPB 群で 17.9 ヶ月 (95% 信頼区間：16.1～19.8) であり、DMPB 群で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：0.39～0.67、p<0.0001 (層別 Log-rank 検定)、2017 年 6 月 12 日クリニカルカットオフ]。²⁾



Subjects at risk

MPB	343	321	295	256	222	172	99	18	2	0
DMPB	357	329	299	285	272	170	87	24	10	0

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 [MMY3007 試験]

DMPB 群：本剤+ボルテゾミブ+メルファラン+プレドニゾン又は prednisone*、MPB 群：ボルテゾミブ+メルファラン+プレドニゾン又は prednisone

- 注1) 本剤の用法及び用量：1～9 サイクルまでは 42 日間を 1 サイクル、10 サイクル以降は 28 日間を 1 サイクルとし、1回 16 mg/kg を、1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
- 注2) ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3 mg/m² を第1～2サイクルでは週2回（1、4、8及び11日目）、第3～18サイクルでは週1回（1及び8日目）皮下投与又は静脈内投与した。

- なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) メルファランの用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで9mg/m²を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注4) プレドニゾン又はprednisoneの用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで60mg/m²を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

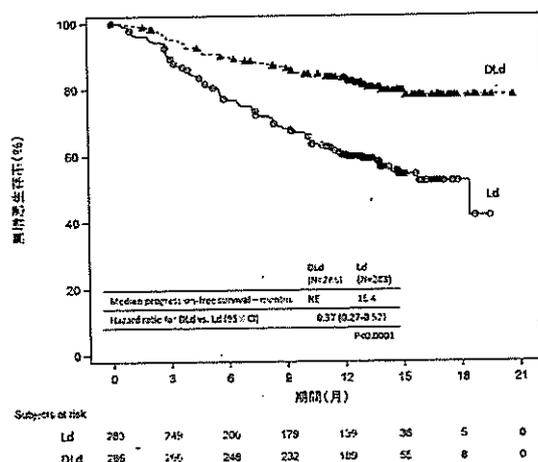
：国内未承認

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第III相臨床試験において、DMPB群333例中193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、infusion reaction 103例(30.9%)、好中球減少71例(21.3%)、血小板減少63例(18.9%)、貧血28例(8.4%)、呼吸困難24例(7.2%)等であった。(効能追加承認時)

17.1.3 MMY3003 試験 (国際共同第III相臨床試験)

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者569例(日本人患者36例を含む)を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法(Ld療法)とLd療法に本剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で18.4ヵ月(95%信頼区間：13.9～推定不能)であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した[ハザード比：0.37、95%信頼区間：0.27～0.52、 $p<0.0001$ (層別Log-rank検定)]。副次評価項目である全生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で20.3ヵ月であり、統計学的に有意な延長は認められていない[ハザード比：0.64、95%信頼区間：0.40～1.01、 $p=0.0534$ (非層別Log-rank検定)、2016年3月7日クリニカルカットオフ]。

54)



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 [MMY3003 試験]

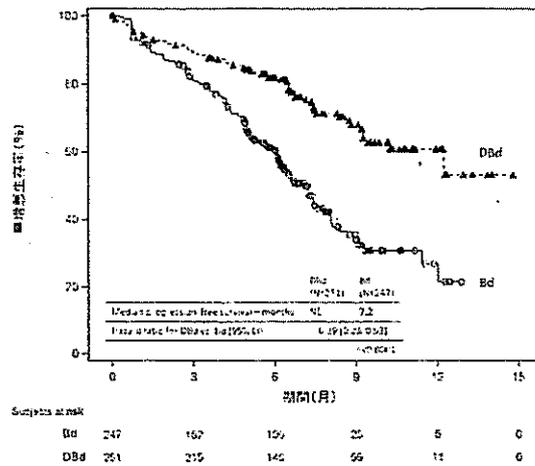
DLd群：本剤+レナリドミド+デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド+デキサメタゾン

- 注1) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔(1～8週目)、2週間間隔(9～24週目)及び4週間間隔(25週日以降)で点滴静注した。
- 注2) レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>60 mL/minの被験者には25mgを、CrCL 30～60 mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注4) レナリドミドに対して治療抵抗性を示す又は忍容性が不良の患者は除外した。

DLd群283例中215例(76.0%)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、infusion reaction 158例(55.8%)、好中球減少43例(15.2%)、上気道感染43例(15.2%)、疲労35例(12.4%)、咳嗽34例(12.0%)等であった。

17.1.4 MMY3004 試験 (海外第III相臨床試験)

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者498例を対象に、ボルテゾミド及びデキサメタゾンの併用療法(Bd療法)とBd療法に本剤を上乗せしたDBd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DBd群では未到達、Bd群で7.2ヵ月(95%信頼区間：6.2～7.9)であり、DBd群で統計学的に有意な延長を示した[ハザード比：0.39、95%信頼区間：0.28～0.53、 $p<0.0001$ (層別Log-rank検定)]。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない[ハザード比：0.77、95%信頼区間：0.47～1.26、 $p=0.2975$ (非層別Log-rank検定)、(2016年1月11日クリニカルカットオフ)]。



無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 [MMY3004 試験]

DBd 群：本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン、Bd 群：ボルテゾミブ+デキサメタゾン

- 注1) 本剤の用法及び用量：1～8 サイクルまでは 21 日間を 1 サイクル、9 サイクル以降は 28 日間を 1 サイクルとし、1 回 16mg/kg を、1 週間間隔 (1～9 週目)、3 週間間隔 (10～24 週目) 及び 4 週間間隔 (25 週目以降) で点滴静注した。
- 注2) ボルテゾミブの用法及び用量：21 日間を 1 サイクルとし、1.3 mg/m² を週 2 回 (1、4、8 及び 11 日目) 8 サイクルまで静脈内投与又は皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) デキサメタゾンの用法及び用量：21 日間を 1 サイクルとし、8 サイクルまで 20mg を 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注4) ボルテゾミブ、イキサゾミブ若しくはカルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示す又はボルテゾミブに対し忍容性が不良の患者は除外した。

DBd 群 243 例中 182 例 (74.9%) 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、infusion reaction 120 例 (49.4%)、血小板減少 73 例 (30.0%)、呼吸困難 34 例 (14.0%)、咳嗽 30 例 (12.3%)、疲労 27 例 (11.1%) 等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダラツムマブ (遺伝子組換え) はヒト CD38 に結合し、補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性、抗体依存性細胞食 (ADCP) 活性等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。^{7) -12)}

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダラツムマブ (遺伝子組換え)

Daratumumab (Genetical Recombination)

分子量：約 148,000

本質：ヒト CD38 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 214 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

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

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

22. 包装

〈ダラザレックス点滴静注 100mg〉

5mL [1 バイアル]

〈ダラザレックス点滴静注 400mg〉

20mL [1 バイアル]

23. 主要文献

- 1) Chapuy CI, et al.: Transfusion. 2016; 56: 2964-2972 (doi:10.1111/ trf.13789)
- 2) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY1002 試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6.5)
社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY3008 試験) (2019年MM月DD日承認、CTDX.X.X.X)
- 3) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY3007 試験) (2019年MM月DD日承認、CTD2.7.6.X)
- 4) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY3003 試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1)
社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY1002 試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6.5)
- 5) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY3004 試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2)
社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY3003 試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1)
- 6) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY3008 試験) (2019年MM月DD日承認、CTDX.X.X.X)
社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY3004 試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2)
- 7) 社内資料：ダラツムマブの補体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績 (GMB3003-003) (2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 8) 社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績 (GMB3003-004) (2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 9) 社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞食作用に関する非臨床成績 (GMB3003-115) (2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 10) 社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績 (GMB3003-011) (2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 11) 社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績 (GMB3003-116) (2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 12) 社内資料：ダラツムマブのCD38 酵素活性の調節作用に関する非臨床成績 (GMB3003-013) (2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX0120-275-831
受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日及び会社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

janssen 