

carboplatin (JP)

カルボプラチン

抗悪性腫瘍白金錯化合物

429

【基本電子添文】 パラプラチン注射液2024年7月改訂**【製品】 規制等：(毒) [処方]**

カルボプラチン [局] 点滴静注液50・150・450mg (ヴィアトリス・ヘルスケアー日本化薬 沢井 サンド)

カルボプラチン [局] 注射液50・150・450mg (日医工)

パラプラチン [局] Paraplatin 注射液50・150・450mg (チェブラ)

【組成】 [注射液]：1バイアル (5mL, 15mL, 45mL), 1mL中10mg。pH：5.0~7.0 浸透圧比：約0.1**【効能・効果】** ①頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌、〔パラプラチン、ヴィアトリス・ヘルスケアー・沢井・日医工製造販売品は次を含む〕子宮体癌 ②次の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：小児悪性固形腫瘍 (神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)**【用法・用量】** カルボプラチンとして ①頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌：成人には、1日1回300~400mg/m² (体表面積) を点滴静注、少なくとも4週間休薬。これを1クールとし、投与を繰り返す。投与量は年齢、疾患、症状により適宜増減 ②乳癌 ③トラスツズマブ (遺伝子組換え) 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、成人には、1日1回300~400mg/m² (体表面積) を点滴静注、少なくとも3週間休薬。これを1クールとし、投与を繰り返す。投与量は、患者の状態により適宜減量 ④〔ヴィアトリス・ヘルスケアー製造販売品〕PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌に対するベムプロリズマブ (遺伝子組換え) 及びゲムシタピン塩酸塩との併用において、1日1回AUC2mg・min/mL相当量を投与。週1回投与を2週連続し、3週目は休薬。これを1クールとし、投与を繰り返す。投与量は、患者の状態により適宜減量 ⑤〔ヴィアトリス・ヘルスケアー製造販売品〕ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌に対する術前薬物療法として、ベムプロリズマブ (遺伝子組換え) 及びパクリタキセルとの併用において、次のいずれかの用法・用量で投与。投与量は、患者の状態により適宜減量 ⑥1日1回AUC5mg・min/mL相当量を投与し、少なくとも3週間休薬。これを1クールとし、4クールまで投与する ⑦1日1回AUC1.5mg・min/mL相当量を投与し、少なくとも6日間休薬。週1回投与を3週連続し、これを1クールとし、4クールまで投与する ⑧小児悪性固形腫瘍 (神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 ⑨神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、本剤635mg/m² (体表面積) を1日間点滴静注又は400mg/m² (体表面積) を2日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減量。また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮する ⑩網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：ピンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、本剤560mg/m² (体表面積) を1日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬。これを1クールとし、投与を繰り返す。ただし、36ヵ月齢以下の患児には本剤18.6mg/kgとする。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減量 ⑪〔パラプラチン、ヴィアトリス・ヘルスケアー・沢井・日医工製造販売品〕子宮体癌：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1日1回AUC5~6mg・min/mL相当量を投与し、少なくとも3週間休薬。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量 ⑫効能共通：本剤投与時、投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注**【用法関連注意】** ①〔ヴィアトリス・ヘルスケアー製造販売品〕乳癌、子宮体癌：AUC目標値及び腎機能に基づく本剤の投与量については、関連する学会の最新のガイドライン等を参考に設定する (臨床成績③④⑤参照) ②〔パラプラチン、沢井・日医工製造販売品〕子宮体癌：AUC目標値及び腎機能に基づく本剤の投与量については、関連する学会の最新のガイドライン等を参考に設定する**【警告】** ①本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施する。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 ②本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施する**【禁忌】** ①重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある] ②本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者 ③妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (特定背景関連注意⑤参照)**【重要な基本的注意】** ①効能共通 ②骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査 (血液検査、肝機能検査、腎機能検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察する。また、使用が長期間にわたると副作用が強く現れ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行う (特定背景関連注意①③④、重大な副作用④⑤⑥⑦参照) ③腫瘍崩壊症候群が現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など、患者の状態を十分に観察する (重大な副作用⑦参照) ④本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮する ⑤悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行う ⑥感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意する ⑦小

児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：関連文献（「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」等）を熟読する

③乳癌：関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カルボプラチン（乳癌）」等）を熟読する ④子宮体癌：関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カルボプラチン（子宮体癌）」等）を熟読する

【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ①a 骨髄抑制のある患者：骨髄抑制を増悪させることがある（重要な基本的注意①a, 重大な副作用①参照） ①b 感染症を合併している患者：骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある（重要な基本的注意①a, 重大な副作用①参照） ①c 水痘患者：致命的な全身障害が現れるおそれがある ②腎機能障害患者：腎機能が低下しているので、副作用が強く現れることがある ②a 前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者：初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意する。骨髄抑制が強く現れることがある ②b 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、腎機能が低下している患者：骨髄抑制、聴器障害、腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。なお、腎機能の指標としてGFR（Glomerular filtration rate：糸球体ろ過値）等を考慮して、投与量を選択することが望ましい ③肝機能障害患者：代謝機能等が低下しているので、副作用が強く現れることがある ④生殖能を有する者 ④a 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮する ④b 妊娠する可能性のある女性には、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導する（特定背景関連注意⑤参照） ④c パートナーが妊娠する可能性のある男性には、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導する。細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている ⑤妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。動物実験（ラット）において催奇形性作用、胎児致死作用が報告されている（禁忌③, 特定背景関連注意④b参照） ⑥授乳婦：授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている ⑦小児等 ⑦a 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、聴器障害、ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する ⑦b 外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合、臨床上有意味な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある ⑧高齢者：用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下している

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強するので、併用療法を行う場合に	ともに骨髄抑制等の副作用を有する

	は、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意する	
	胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行う	機序は不明であるが、動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている
	本剤と放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分注意する	機序不明
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強するので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意する	ともに骨髄抑制等の副作用を有する
	本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分注意する	機序不明
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤・アミノグリコシド系抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強するので、併用療法を行う場合には慎重に投与する	ともに腎障害及び聴器障害を有する

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用**（発現頻度は、承認時までの国内臨床試験620例に製造販売後の使用成績調査5,598例を含めた総症例6,218例による） ①a **骨髄抑制**：汎血球減少（0.1%未満）、貧血〔ヘモグロビン減少（40.1%）、赤血球減少（36.1%）、ヘマトクリット値減少（31.7%）〕、白血球減少（56.4%）、好中球減少（7.4%）、血小板減少（42.7%）、出血（0.1%未満）等が現れることがある（重要な基本的注意①a, 特定背景関連注意①a①b参照） ①b **ショック, アナフィラキシー**（0.1%未満）：チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、気管支痙攣等が現れた場合には中止し、適切な処置を行う。なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向もみられる（その他の注意①c参照） ①c **間質性肺炎**（0.1%）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎が現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 ①d **急性腎障害**（0.1%未満）、**ファンコニー症候群**（頻度不明）：急性腎障害、ファンコニー症候群等が現れることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス値等に異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う（重要な基本的注意①a参照） ①e **肝不全, 肝機能障害, 黄疸**（いずれも頻度不明）：（重要な基本的注意①a参照） ①f **消化管壊死, 消化管穿孔, 消化管出血, 消化管潰瘍**（いずれも頻度不明） ② **出血性腸炎, 偽膜性大腸炎**（頻度不明）：出血性腸炎、偽膜性大腸炎等が現れることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等が現れた場合には中止し、適切な処置を行う ③

麻痺性イレウス (0.1%未満)：腸管麻痺 (食欲不振, 悪心・嘔吐, 著しい便秘, 腹痛, 腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等) を来し, 麻痺性イレウスに移行することがあるので, 腸管麻痺が現れた場合には中止し, 腸管減圧法等の適切な処置を行う ①**脳梗塞** (0.1%未満), **肺梗塞** (頻度不明) ①**血栓・塞栓症** (頻度不明)：血栓・塞栓症 (肺塞栓, 脳血栓, その他の動脈又は静脈血栓症等) が現れることがある ②**心筋梗塞, うっ血性心不全** (頻度不明) ①**溶血性尿毒症症候群** (頻度不明)：血小板減少, 溶血性貧血, 腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群が現れることがある (重要な基本的注意①a参照) ②**急性呼吸窮迫症候群** (頻度不明)：急速に進行する呼吸困難, 低酸素症, 両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には中止し, 適切な処置を行う ③**播種性血管内凝固症候群 (DIC)** (頻度不明)：血小板数, 血清FDP値, 血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には中止し, 適切な処置を行う ④**急性肺炎** (頻度不明)：血清アミラーゼ値, 血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には中止する ⑤**難聴** (0.1%未満)：難聴, 耳鳴等が現れることがある ④**白質脳症 (可逆性後白質脳症症候群を含む)** (頻度不明)：歩行時のふらつき, 舌のもつれ, 痙攣, 頭痛, 錯乱, 視覚障害等が認められた場合には中止し, 適切な処置を行う ⑤**腫瘍崩壊症候群** (頻度不明)：異常が認められた場合には中止し, 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 (重要な基本的注意①b参照) ⑥**うっ血乳頭, 球後視神経炎, 皮質盲** (頻度不明)：うっ血乳頭, 球後視神経炎, 皮質盲等の視覚障害が現れることがある ⑦**溶血性貧血** (頻度不明)：クームス陽性の溶血性貧血が現れることがある

② その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐※1 (50.5%), 食欲不振 (45.4%)	下痢, 口内炎, 腹痛, 便秘	口渇	
腎臓		血尿, 蛋白尿	乏尿	
過敏症※2		発疹	掻痒感	蕁麻疹
精神神経系		末梢神経障害 (しびれ等), 頭痛	耳鳴, 聴力低下, 視力障害, 眩暈, 痙攣, 異常感覚, 味覚異常, 神経過敏, 不安, 不眠	
肝臓	ALT上昇 (10.2%)	AST上昇, ALP上昇, ビルビン上昇, LDH上昇, γ -GTP上昇		
循環器			心電図異常 (期外収縮), 心悸亢進, 血圧上昇, 血圧低下, 不整脈 (頻脈, 徐脈, 心房細動, 心房粗動, 房室ブロック)	

電解質		血清ナトリウム, カリウム, クロール, カルシウム, リン, マグネシウム等の異常	抗利尿ホルモン分泌異常症候群	
皮膚	脱毛 (18.3%)		色素沈着, 爪の変色, 皮膚疾患	
その他	全身倦怠感 (18.6%)	発熱, 浮腫	疼痛, 潮紅, ほてり, 胸部不快感, 吃逆, 注射部位反応 (発赤, 腫脹, 疼痛, 壊死, 硬結等), 低蛋白血症	無力症, 尿酸上昇, 悪寒, 脱水, 体重減少, アルブミン低下, 呼吸困難

発現頻度は, 承認時までの国内臨床試験620例に製造販売後の使用成績調査5,598例を含めた総症例6,218例による。※1：処置として制吐剤等の投与を行う。※2：このような症状が現れた場合には中止する

【過量投与】 症状：高用量で投与した際に, 失明を含む視覚障害が現れたとの報告がある 【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ④イオウを含むアミノ酸 (メチオニン及びシスチン) 輸液中で分解が起こるため, これらのアミノ酸輸液との配合を避ける ⑤アルミニウムと反応して沈殿物を形成し, 活性が低下するので, 使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いない (適用上の注意②a参照) ③本剤は, 錯化合物であるので, 他の抗悪性腫瘍剤とは混注しない ④細胞毒性を有するため, 調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は, 直ちに多量の流水でよく洗い流す ⑤輸液と混和した後, できるだけ速やかに使用する ②薬剤投与時の注意 ④使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いない (適用上の注意①b参照) ⑥生理食塩液等の無機塩類 (NaCl, KCl, CaCl₂等) を含有する輸液に混和するときは, 8時間以内に投与を終了する ③静注に際し, 薬液が血管外に漏れると, 注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので, 薬液が血管外に漏れないように慎重に投与する 【その他の注意】 ①臨床使用に基づく情報 ④本剤は, シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては, 有効性が認められていない ⑤本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により, 急性白血病 (前白血相を伴う場合もある), 骨髄異形成症候群 (MDS) が発生したとの報告がある ③本剤の投与回数を重ねると, ショック, アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向がみられ, 特に白金製剤の投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある (重大な副作用⑥参照) ②非臨床試験に基づく情報 ④細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており, また, ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている ⑥ラットの慢性毒性試験 (静注) により耳下腺及び乳腺の腺癌, 前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある 【取扱い上の注意】 ①光及び熱により分解するので, 直射日光や高温を避け, 外箱開封後は遮光して保存する ②冷蔵庫保存では, 結晶が析出することがある 【保存等】 室温保存。有効期間：24ヵ月

【薬物動態】 ①血中濃度：癌患者に75~450mg/m² (承認用量は300~400mg/m²) を1回点滴静注時の血中濃度の推移は3相性の減衰曲線を示し, 半減期は α 相0.16~0.32時間, β 相1.29

～1.69時間、 γ 相22～32時間、大部分が投与後速やかに、また時間の経過とともに緩慢に血中から消失 ②排泄：癌患者での尿中排泄は比較的速く、投与後24時間で57～82%が排泄 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①頭頸部癌、肺小細胞癌、辜丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫：国内臨床試験成績 ③臨床第II相試験（本剤単独療法）による疾患別奏効率（寛解率）は次のとおり（著効＝完全寛解、有効＝不完全寛解、不変・進行＝無寛解）

疾患名 (解析対象症 例数)	著効 (CR)	有効 (PR)	不変 (NC), 進行 (PD)	奏効率% (CR+PR)
頭頸部癌 (67)	1	13	35, 18	20.9
肺小細胞癌 (116)	1	30	56, 29	26.7
辜丸腫瘍 (21)	1	9	7, 4	47.6
卵巣癌 (50)	5	14	22, 9	38.0
子宮頸癌 (32)	2	5	16, 9	21.9
悪性リンパ腫 (33)	2	11	20	39.4

また、頭頸部癌及び卵巣癌を対象とした本剤を含む併用化学療法とシスプラチンを含む併用化学療法との臨床第III相比較試験でも本剤の有用性が認められている ④臨床第II相試験及び臨床第III相試験の安全性評価症例620例（承認外の「効能・効果」に対する臨床試験の223例を含む）において報告された副作用及び臨床検査値異常の発現率は88.7%で、主なものは悪心・嘔吐49.2%、食欲不振40.0%、全身倦怠感19.7%、発熱4.2%、血小板減少49.7%、白血球減少49.5%、ヘモグロビン減少37.4%、赤血球減少20.7%、ヘマトクリット値減少14.5%、AST上昇9.7%、ALT上昇9.5%、BUN上昇4.0%、クレアチニン・クリアランス低下2.7%、血中クレアチニン上昇2.3%等

⑤なお、本剤はシスプラチンの臨床第II相試験成績と比べ奏効率において統計学的に有意差は認められなかったが、シスプラチンの治療に耐えられない患者（腎機能が低下している患者、大量の水分負荷により心・循環器に障害を及ぼす患者、腎、尿路、膀胱の排尿経路に閉塞性障害を有する患者、悪心・嘔吐等の消化器症状が強く現れ治療に支障を来す患者）に選択投与が可能であり、また、末梢神経障害、聴器毒性の発現率はシスプラチンより低かった ⑥非小細胞肺癌：海外臨床試験成績 ⑦海外における非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法による奏効率及び生存期間は次のとおり

研究者	解析対象 症例数	奏効例 (CR+PR)	奏効率 (%)	生存期間 (中央値)
Kreisman et al.	70	11	16	6.5ヵ月
Kramer et al.	50	6	12	—
Bonomi et al.	88	8	9	31.7週

⑧また、近年、非小細胞肺癌に対して本剤を含む併用化学療法が汎用されており、これら併用化学療法における奏効率及び生存期間は次のとおり

併用療法	解析対象 症例数	奏効例 (CR+PR)	奏効率 (%)	生存期間 (中央値)
本剤＋エトボシド	102	16	16	27週
本剤＋パクリタキセル	190	43	23	233日

⑨〔ヴィアトリス・ヘルスケア製造販売品〕乳癌 ⑩国際共同第III相試験（KEYNOTE-522試験）：ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスク^{※1}の周術期の乳癌患者1,174例（日本人76例を含む）を対象に、術前薬物療法としてのペムプロリズ

マブと化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としてのペムプロリズマブ単独療法^{※2}の有効性及び安全性が、術前薬物療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としてのプラセボ投与^{※3}を対照とした二重盲検試験で検討された。なお、AUC目標値及び腎機能に基づくカルボプラチンの投与量の算出にあたっては、Calvertの式〔カルボプラチンの投与量 [mg] = AUC目標値 [mg・min/mL] × {糸球体ろ過量 (GFR) [mL/min] + 25}〕などが用いられた（用法関連注意参照） ⑪主要評価項目の一つは無イベント生存期間（EFS）とされ、術前のペムプロリズマブと化学療法との併用療法及び術後のペムプロリズマブ単独投与は、術前のプラセボと化学療法との併用療法及び術後のプラセボ投与と比較してEFSを有意に延長した（1）3年EFS^{※1}率（95%信頼区間）は、ペムプロリズマブと化学療法との併用療法/ペムプロリズマブ^{※2}（784例）で84.5%（81.7, 86.9）、プラセボと化学療法との併用療法/プラセボ^{※3}（390例）で76.8（72.2, 80.7）。ハザード比^{※2}（95%信頼区間）は0.63（0.48, 0.82）、P値^{※3}は0.00031。^{※1}：中間解析時のデータ（2021年3月23日カットオフ）。^{※2}：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法/プラセボとの比較。^{※3}：層別ログランク検定（2）EFSのKaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数はEFS別（ペムプロリズマブと化学療法との併用療法/ペムプロリズマブ群、プラセボと化学療法との併用療法/プラセボ群の順）に、0ヵ月（784, 390）、3ヵ月（781, 386）、6ヵ月（769, 382）、9ヵ月（751, 368）、12ヵ月（728, 358）、15ヵ月（718, 342）、18ヵ月（702, 328）、21ヵ月（692, 319）、24ヵ月（681, 310）、27ヵ月（671, 304）、30ヵ月（652, 297）、33ヵ月（551, 250）、36ヵ月（433, 195）、39ヵ月（303, 140）、42ヵ月（165, 83）、45ヵ月（28, 17）、48ヵ月（0, 0）、51ヵ月（0, 0） ⑫安全性解析対象例783例中769例（98.2%）（日本人45例中45例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症451例（57.6%）、悪心391例（49.9%）、貧血339例（43.3%）、好中球減少症324例（41.4%）、疲労272例（34.7%）、下痢193例（24.6%）、ALT増加182例（23.2%）、発疹164例（20.9%）、無力症162例（20.7%）、便秘160例（20.4%）。^{※1}：術前薬物療法を開始する前に、画像診断又は臨床診断によりTNM分類でT1cかつN1～2、又はT2～4かつN0～2に該当する遠隔転移を有しない患者が対象とされた。なお、TNM分類について、治験実施計画書第1版ではAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC) 第7版が、治験実施計画書改訂第2版以降はAJCC第8版が用いられた。^{※2}：術前薬物療法としてペムプロリズマブ200mg 3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）と次の化学療法を併用し、術後薬物療法としてペムプロリズマブ200mg Q3W（各コースの1日目に投与）を9コース投与。パクリタキセル80mg/m² 1週間間隔投与（QW）（1コース21日間、各コースの1, 8, 15日目に投与）及びカルボプラチンAUC5mg・min/mL相当量Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）又はAUC1.5mg・min/mL相当量QW（1コース21日間、各コースの1, 8, 15日目に投与）を4コース、その後ドキシソルピシン塩酸塩60mg/m² Q3W又はエビルピシン塩酸塩90mg/m² Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）及びシクロホスファミド（無水物換算）600mg/m² Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）を4コース投与。ドキシソルピシン又はエビルピシンは、治験担当医師が患者ごとに選択。^{※3}：術前薬物療法と

してプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と^{※2}と同一の化学療法を併用し、術後薬物療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）を9コース投与 ⑥国際共同第Ⅲ相試験

（KEYNOTE-355試験）：転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者847例（日本人87例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ200mg 3週間間隔投与＋化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ＋化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブの投与を継続することが可能とされた。AUC目標値及び腎機能に基づくカルボプラチンの投与量の算出にあたっては、Calvertの式などが用いられた（用法関連注意参照）

⑦主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間

（OS）とされ、ペムブロリズマブ＋化学療法の併用療法はプラセボ＋化学療法の併用療法と比較して、PD-L1陽性

（CPS^{※1}≥10）の患者323例（日本人28例を含む）においてPFSを有意に延長した（1）PFS^{#1}の中央値（95%信頼区間）は、ペムブロリズマブ200mg Q3W＋化学療法^{※2}（220例）で9.7月（7.6, 11.3）、プラセボ＋化学療法^{※3}（103例）で5.6月（5.3, 7.5）。ハザード比^{#2}（95%信頼区間）は0.65（0.49, 0.86）、P値^{#3}は0.0012。^{#1}：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定。^{#2}：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ＋化学療法との比較。^{#3}：層別ログランク検定（2）PFSのKaplan-Meier曲線は添付文書参照、at risk数はPFS別（ペムブロリズマブ200mg Q3W＋化学療法群、プラセボ＋化学療法群の順）に、0ヵ月（220, 103）、3ヵ月（173, 80）、6ヵ月（122, 41）、9ヵ月（96, 30）、12ヵ月（63, 18）、15ヵ月（52, 15）、18ヵ月（44, 12）、21ヵ月（37, 8）、24ヵ月

（25, 8）、27ヵ月（12, 7）、30ヵ月（5, 3）、33ヵ月（0, 1）、36ヵ月（0, 0）⑧PD-L1陽性（CPS≥10）のペムブロリズマブ＋ゲムシタビン及びカルボプラチンが併用投与された患者における安全性解析対象例125例中122例（97.6%）（日本人14例中14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75例（60.0%）、悪心64例（51.2%）、好中球減少症63例（50.4%）、好中球数減少44例（35.2%）、疲労42例（33.6%）、血小板数減少41例（32.8%）、血小板減少症40例（32.0%）、白血球減少症35例（28.0%）、ALT増加35例（28.0%）、嘔吐30例（24.0%）、白血球数減少30例（24.0%）及びAST増加27例（21.6%）。^{※1}：PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値。^{※2}：ペムブロリズマブ200mg Q3W（各コースの1日目に投与）と次の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用。ゲムシタビン1,000mg/m²及びカルボプラチンAUC2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1, 8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1, 8, 15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1, 8, 15日目に投与）。^{※3}：プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と次の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用。ゲムシタビン1,000mg/m²及びカルボプラチンAUC2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1, 8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1, 8, 15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1, 8, 15日目に投与）【薬効薬理】①作用機序：癌細胞内のDNA鎖と結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害すると考えられている ②抗腫瘍作用：マウスのL1210白血病、P388白血病、B16メラノーマ、colon26結腸癌、M5076卵巣癌、Lewis肺癌に対し抗腫瘍作用。シスプラチン耐性卵巣癌細胞株KFr及びTYK-nu（R）細胞に対し交差耐性を示したが、その程度はシスプラチンの1/2又は1/4

【性状】カルボプラチン（CBDCA）は白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい