

貯法：2~8°C保存、凍結を避けること
有効期間：24箇月

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22800AMX00696000 |
| 販売開始 | 2017年2月 |

ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

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：注意—医師等の処方箋により使用すること

最適使用推進ガイドライン対象品目
(一部) 条件付き早期承認品目



1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巢細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は106.25mg/4.25mLである。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 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）を有する固体癌（標準的な治療が困難な場合に限る）^{注3)}
- 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
- **○ 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- *○ 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
- *○ PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

注) 条件付き早期承認対象

5. 効能又は効果に関する注意

〈悪性黒色腫〉

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
[17.1.4 参照]
〈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用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
[17.1.7-17.1.9 参照]

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。
[17.1.5、17.1.7-17.1.9 参照]

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

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を有する固体癌（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・再発の固体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用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

*5.10 結腸・直腸癌以外の固体癌の場合、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。

5.11 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。

5.12 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。
[17.1.12、17.1.13 参照]
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.13 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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。

5.15 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.15 参照]

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

**〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

**5.17 がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対して、本剤を単独で投与する場合には、PD-L1発現率（CPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

[17.1.17 参照]

5.18 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

*〈治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉

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

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

*5.20 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

*5.21 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

*5.22 PD-L1発現率（CPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

[17.1.19 参照]

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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

*〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、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を有する固体癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉

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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

**〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

**フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。

*〈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〉

*他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関する注意

〈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。
[17.1.5、17.1.6 参照]

〈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。
[17.1.15 参照]

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

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

*〈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を有する固体癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉

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

〈効能共通〉

7.5 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

| 副作用 | 程度 | 処置 |
|--------|--|--|
| 間質性肺疾患 | Grade 2の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。 |
| | Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合 | 本剤を中止する。 |
| 大腸炎／下痢 | Grade 2又は3の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。 |
| | Grade 4又は再発性のGrade 3の場合 | 本剤を中止する。 |
| 肝機能障害 | ・ AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 ・ 腎細胞癌患者における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。 |
| | ・ AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・ 肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 ・ 腎細胞癌患者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。 |

| 副作用 | 程度 | 処置 |
|-------------------|---|---|
| 腎機能障害 | Grade 2の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。 |
| | Grade 3以上の場合 | 本剤を中止する。 |
| 内分泌障害 | • Grade 2以上の下垂体炎 • 症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) • Grade 3以上の甲状腺機能障害 • Grade 3以上の高血糖 • 1型糖尿病 | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。 |
| Infusion reaction | Grade 2の場合 | 本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。 |
| | Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合 | 本剤を直ちに中止し、再投与しない。 |
| 上記以外の副作用 | • Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 • Grade 3以上的心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 • 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 • 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合 | 以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において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 効用肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的（特にアキシチニブとの併用投与時は頻回）に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]
- 8.5 1型糖尿病があらわれがあるので、口渴、恶心、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行ふこと。[11.1.13 参照]
- 8.8 重症筋無力症があらわれるので、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

妊娠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、適切な処置を行ふこと。

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（0.1%）、重度の下痢（1.9%）
腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 中毒性表皮壊死溶解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、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 神經障害

末梢性ニューロパシー（2.5%）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満）等の神經障害があらわれることがある。

- ** 11.1.6 効用肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎
効用肝炎（頻度不明）、肝不全（0.1%未満）、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（12.0%）、肝炎（1.1%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがある。[8.4 参照]

** 11.1.7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（11.2%）、甲状腺機能亢進症（5.1%）、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（1.6%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）、糸球体腎炎（0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.12 膀胱炎（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所以があるので、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（0.2%）

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）、赤芽球瘍（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（0.1%未満）

[9.1.4 参照]

*11.1.20 Infusion reaction（1.5%）

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 | | 流涙增加、眼乾燥 | 霧視、ぶどう膜炎 ^{注)} 、虹彩様体炎 ^{注)} 、虹彩炎 ^{注)} | フォーグト・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、消化不良、上腹部痛 | 口腔内痛、嚥下障害、胃炎、腹部膨満、鼓腸、口腔内潰瘍形成 | |
| **一般・全身障害及び投与部位の状態 | 疲労 | 無力症、発熱、粘膜の炎症、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒、インフルエンザ様疾患 | 胸痛、浮腫、疼痛 | |
| 感染症及び寄生虫症 | | 肺炎 | 結膜炎、口腔カジダ症、上気道感染 | |
| 代謝及び栄養障害 | 食欲減退 | 低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症、脱水、高血糖、低リント酸血症 | 低カルシウム血症、高カリウム血症、高尿酸血症、高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加 | |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | 関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛 | 筋痙攣、筋骨格痛、関節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直 | |

| | 10%以上 | 1～10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|--------------|---------|------------------------------------|--|------------------|
| **精神・神経障害 | | 味覚異常、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、錯覚、不眠症 | 嗜睡、感覚鈍麻 | |
| 腎及び尿路障害 | | 血中クレアチニン増加、蛋白尿 | | |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | 呼吸困難、咳嗽、発声障害、しゃっくり、鼻出血 | 口腔咽頭痛、胸水、鼻漏、労作性呼吸困難 | |
| *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 | 湿疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、じん麻疹、乾癬、寝汗、皮膚病変、斑状皮疹、多汗症、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色 | 知覚不全症候群、尋常性白斑、紅斑 |
| *血管障害 | | 高血圧 | 低血圧、ほてり、潮紅 | |
| *その他 | | 体重減少 | 体重増加、血中LDH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 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 必要量（4mL以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。過度に振盪すると、半透明から白色のタンパク質性の粒子がみられることがある。不溶性物質が認められる場合は使用しないこと。バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2.2 希釈液は凍結させないこと。

14.2.3 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で96時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の產生が報告されている。

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国内第I相試験（KEYNOTE-011試験）で、日本人の進行性固形がん患者に本剤2又は10mg/kgを単回静脈内持続投与^{注1)}したときの、血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間（2及び10mg/kg）で概して同様であった。

図1 日本人患者の血清中濃度推移（平均±標準偏差）
(KEYNOTE-011試験)

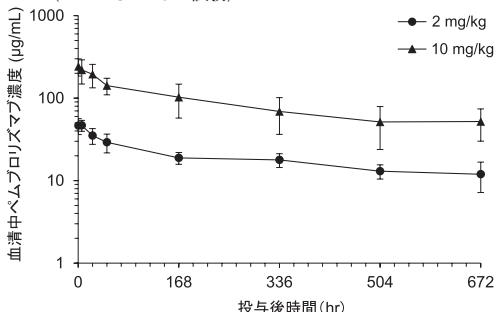


表1 本剤2又は10mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量
(KEYNOTE-011試験)

| | C _{max} (μg/mL) | T _{max} [†] (day) | AUC _{0-28day} (μg·day/mL) | t _{1/2} (day) | CL (mL/day/kg) | V _Z (mL/kg) |
|-----------------------|-----------------------------|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------|
| 本剤 2mg/kg (3例) | 47.4 (18.6) | 0.223 (0.00208-0.233) | 507 (20.0) | 18.4 (56.1) [‡] | 2.46 (44.7) | 65.3 (21.3) |
| 本剤 10mg/kg (7例) | 250 (23.2) | 0.00903 (0.000694-0.232) | 2219 (32.4) | 18.1 (68.4) [‡] | 2.93 (56.5) | 76.5 (34.4) |

幾何平均（幾何変動係数 [%]）

† : 中央値（範囲）

‡ : T_{last}を超えるt_{1/2}を有する患者1例を平均値に含む

16.1.2 反復投与

（悪性黒色腫）

国内第I相試験（KEYNOTE-041試験）で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間間隔で反復静脈内持続投与^{注1)}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_{0-21day}の幾何平均は、それぞれ24.5μg/mL及び797μg·day/mLであった。本剤のトラフ濃度はサイクル8（21週）までにおおむね定常状態に到達した。

図2 日本人患者のサイクル1及びサイクル8の血清中濃度推移
(平均±標準偏差) (KEYNOTE-041試験)

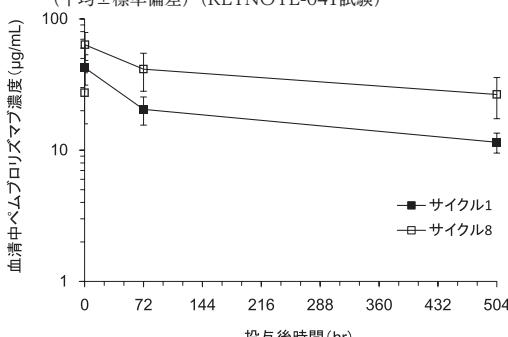


表2 本剤2mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量
(KEYNOTE-041試験)

| | C _{max} (μg/mL) | C _{trough} (μg/mL) | AUC _{0-21day} (μg·day/mL) | CL (mL/day/kg) |
|----------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| サイクル1 (42例) | 40.9 (28.1) | 11.3 ^{†‡} (19.0) | 393 [†] (18.2) | NA |
| サイクル8 (28例) | 61.8 (24.5) | 24.5 [§] (48.8) | 797 [§] (32.4) | 2.51 [§] (32.4) |

幾何平均（幾何変動係数 [%]）

† : 41例

‡ : サイクル2投与前の血清中濃度

§ : 25例

|| : サイクル9投与前の血清中濃度

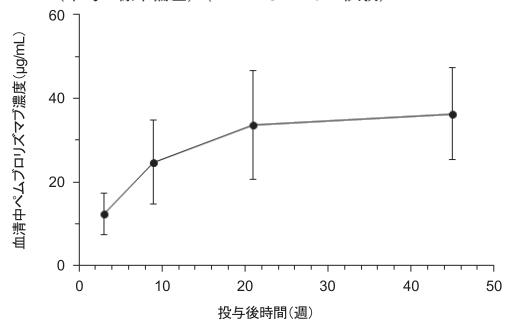
NA : 該当なし

（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）

国際共同第III相試験（KEYNOTE-024試験）で、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象152例、日本人21例を含む）に、本剤200mgを3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を図3に示す。初回（サイクル1）のC_{max}の幾何平均（幾何変動係数）は36.7μg/mL（23%）で、投与後21週（サイクル8）のトラフ濃度[†]の幾何平均（幾何変動係数）は30.6μg/mL（50%）であった。

† : サイクル8投与前の血清中濃度

図3 日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移
(平均±標準偏差) (KEYNOTE-024試験)



16.1.3 母集団薬物動態解析

本剤200mgを3週間間隔（Q3W）又は400mgを6週間間隔（Q6W）で投与したときの母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータと海外第I相試験（KEYNOTE-555試験）にて本剤400mgをQ6Wで投与したときの実測値に基づく薬物動態パラメータを比較した結果は、表3のとおりであった。母集団薬物動態解析には、国際共同第II／III相試験（KEYNOTE-010試験）、国際共同第II相試験（KEYNOTE-024試験）、海外第I相試験（KEYNOTE-001試験）、海外第II相試験（KEYNOTE-002試験）及び海外第III相試験（KEYNOTE-006試験）に組み入れられた患者2,993例のデータ（うち日本人は83例）を含む。

表3 本剤投与後の薬物動態パラメータの要約

| | 用法・用量 | C _{max} (μg/mL) | C _{avg} (μg/mL) | C _{trough} (μg/mL) |
|-------|------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| サイクル1 | 200mg Q3W [†] | 59.1 (58.5, 59.7) | 27.9 (27.7, 28.1) | 18.1 [‡] (17.8, 18.3) |
| | 400mg Q6W [†] | 123 (122, 124) | 32.4 (32.0, 32.7) | 10.6 [‡] (10.4, 10.8) |
| | 400mg Q6W (実測値) | 136.0 [§] (135.6, 136.4) | NA | 14.9 (14.4, 15.4) |
| 定常状態 | 200mg Q3W [†] | 92.8 (91.7, 94.1) | 50.4 (49.8, 51.0) | 30.9 (30.5, 31.4) |
| | 400mg Q6W [†] | 148 (146, 149) | 50.7 (50.1, 51.3) | 20.3 (19.8, 20.9) |

† : 2,993例×100回のシミュレーションにより算出した幾何平均値の中央値（2.5%点, 97.5%点）

C_{avg} : 平均血清中濃度

‡ : サイクル2投与前の血清中濃度

§ : 56例の幾何平均値（95%信頼区間）

|| : 41例の幾何平均値（95%信頼区間）

NA : 該当なし

16.8 その他

本剤の有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果、本剤200mgをQ3Wで投与した際と本剤400mgをQ6Wで投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

注) 本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分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2mg/kg 3週間間隔投与^{注1)}の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率【RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）】は、24%（95%信頼区間：12～41）であった。

安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。

17.1.2 海外第II相試験（KEYNOTE-002試験）

イ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2mg/kg 3週間間隔投与^{注1)}及び10mg/kg 3週間間隔投与^{注1)}の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチナ、パクリタキセル又はカルボプラチナ+パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFSを有意に延長した（表1、図1及び図2）¹⁾。

本剤2mg/kg 3週間間隔投与^{注1)}の安全性解析対象例178例中121例（68.0%）及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与^{注1)}の安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与^{注1)}で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間

隔投与^{注1)}で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

表1 有効性成績（KEYNOTE-002試験）

| | | 本剤2mg/kg Q3W (180例) | 本剤10mg/kg Q3W (181例) | 化学療法 (179例) |
|------------------|---------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|
| OS | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 13.4 (11.0, 16.4) | 14.7 (11.3, 19.5) | 11.0 (8.9, 13.8) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 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週間隔投与

図1 OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）

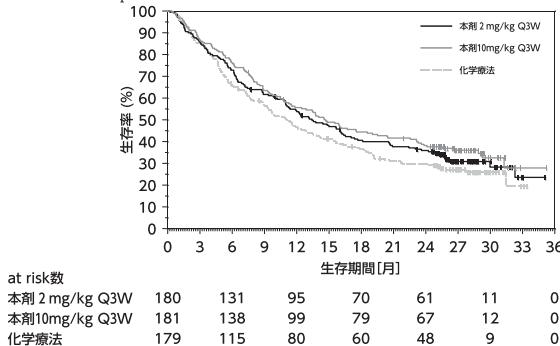
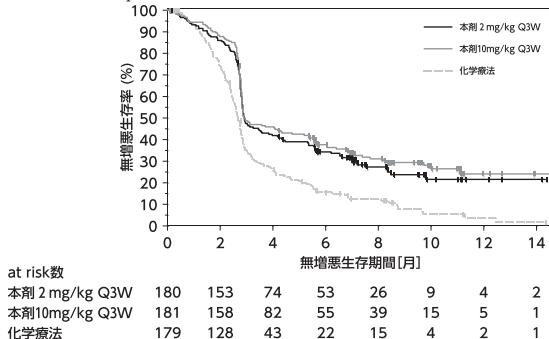


図2 PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



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10mg/kg 3週間隔投与^{注1)}及び10mg/kg 2週間隔投与^{注1)}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）²⁾。

本剤10mg/kg 3週間隔投与^{注1)}の安全性解析対象例277例中202例（72.9%）、及び本剤10mg/kg 2週間隔投与^{注1)}の安全性解析対象例278例中221例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kg 3週間隔投与^{注1)}で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、恶心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）、本剤10mg/kg 2週間隔投与^{注1)}で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）及び恶心28例（10.1%）であった。

表2 有効性成績（KEYNOTE-006試験）

| | | 本剤10mg/kg Q3W (277例) | 本剤10mg/kg Q2W (279例) | イビリムマブ (278例) |
|------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| OS [†] | 中央値 [月] (95%信頼区間) | NE (NE, NE) | NE (NE, NE) | NE (13, NE) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.69 (0.52, 0.90) | 0.63 (0.47, 0.83) | — |
| | P値 [§] | 0.00358 | 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) | 0.58 (0.47, 0.72) | 0.58 (0.46, 0.72) | — |
| | P値 [§] | <0.00001 | <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ビリムマブとの比較

§ : 層別ログランク検定

¶ : 中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W : 3週間隔投与、Q2W : 2週間隔投与、NE : Not Estimated

図3 OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）

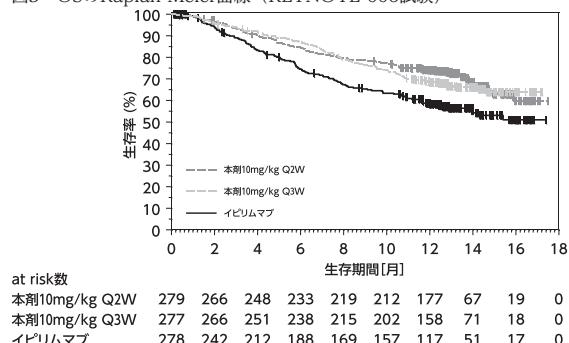
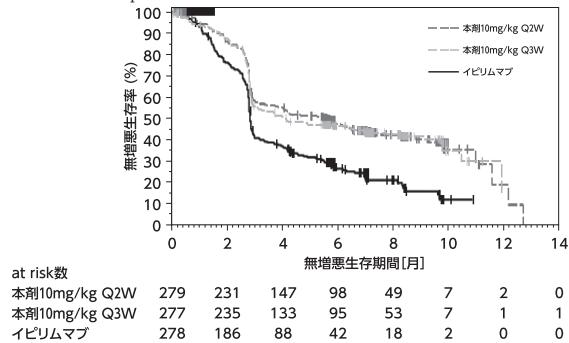


図4 PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



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200mg 3週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%）、恶心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。[5.1 参照]

表3 有効性成績（EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054試験）

| | | 本剤200mg Q3W (514例) | プラセボ (505例) |
|------------------|---------------------------------|-----------------------|--------------------|
| RFS [†] | 中央値 [月] (95%信頼区間) | NE (NE, NE) | 20.4 (16.2, NE) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.57 (0.43, 0.74) | — |
| | P値 [§] | <0.0001 | |

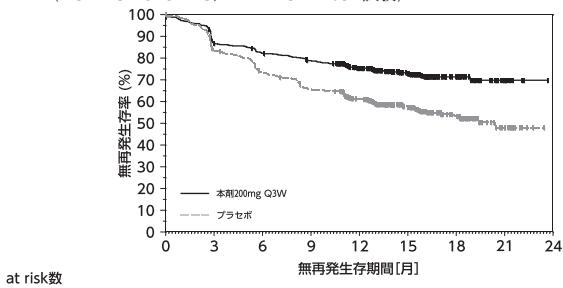
† : 中間解析時のデータ：2017年10月2日カットオフ

‡ : 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200mgを3週間隔又は1回400mgを6週間隔で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 國際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）

化学療法歴のない、EGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例（日本人10例を含む）を対象に、本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法3週間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ニン）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は、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。[5.4、7.1 参照]

表4 有効性成績（KEYNOTE-189試験）

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

†：中間解析時のデータ：2017年11月8日カットオフ

‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法との比較

§：層別ログランク検定

||：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

Q3W：3週間隔投与、NE：Not Estimated

注2) 本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチニン75mg/m²又はカルボプラチニンAUC 5mg · min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、本剤200mg及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。

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

図6 OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）

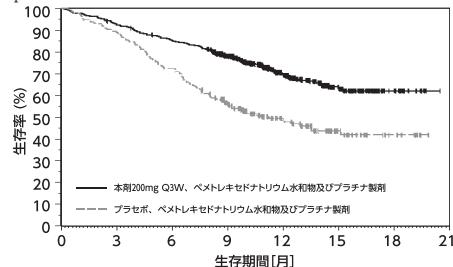
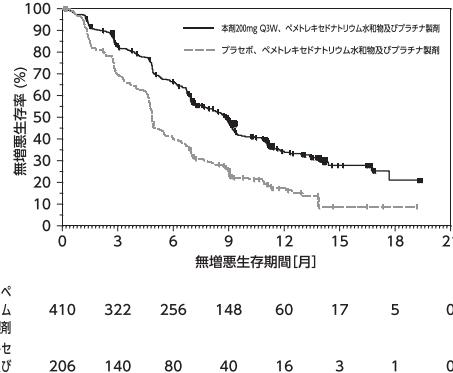


図7 PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



17.1.6 國際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）

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

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

表5 有効性成績（KEYNOTE-407試験）

| | | 本剤200mg Q3W、カルボプラチニン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル ^{注4)} (278例) | プラセボ、カルボプラチニン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル ^{注5)} (281例) |
|-------------------|---------------------------------|---|--|
| OS [†] | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 15.9 (13.2, NE) | 11.3 (9.5, 14.8) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 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、カルボプラチニ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週間隔投与、NE：Not Estimated

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

注5) プラセボ、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチニンAUC 6mg · min/mL相当量の順にQ3W（プラセボ、カルボプラチニ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）

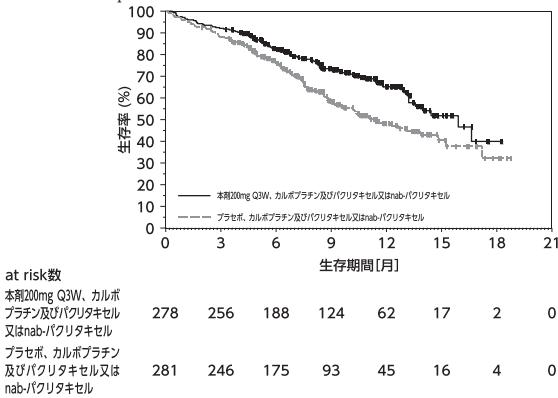
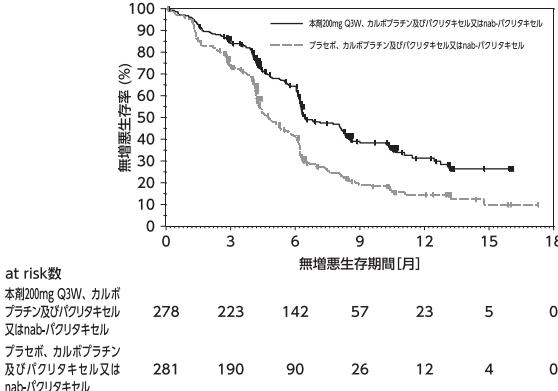


図9 PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



17.1.7 國際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）

化学療法歴のない、EGFR遺伝子変異陰性、ALK融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性（TPS≥1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人93例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表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。[5.3、5.4 参照]

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

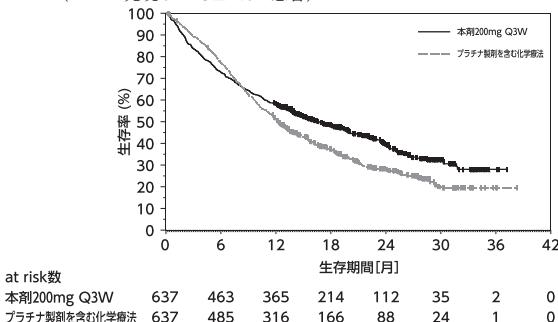
| | | 本剤200mg Q3W (637例) | プラチナ製剤を含む化学療法 (637例) |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|
| OS [†] | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 16.7 (13.9, 19.7) | 12.1 (11.3, 13.3) |
| ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.81 (0.71, 0.93) | — | P値 [§] 0.002 |

†：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≥1%の患者)

17.1.8 國際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）

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

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間

（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS及びOSを有意に延長した（表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。[5.3、5.4 参照]

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

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

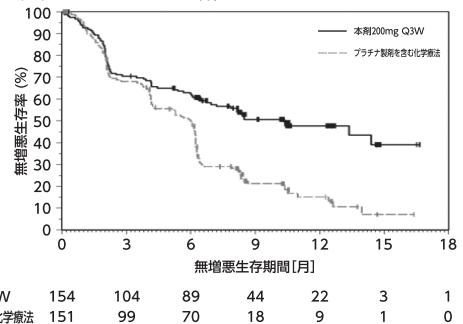
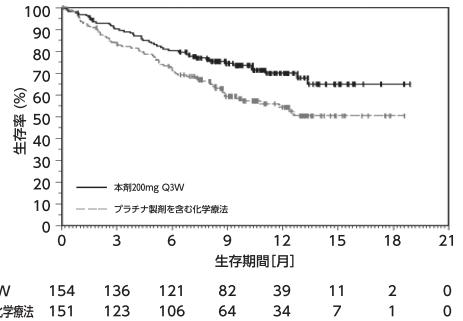
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定

‡：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)図12 OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
(PD-L1発現がTPS≥50%の患者)

17.1.9 國際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴⁶⁾を有するPD-L1陽性（TPS≥1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人91例を含む）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与^{注7)}及び10mg/kg 3週間間隔投与^{注7)}の有効性及び安全性が、ドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OSを有意に延長した（表8及び図13）⁷⁾。本剤2mg/kg 3週間間隔投与^{注7)}の安全性解析対象例339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与^{注7)}の安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kg 3週間間隔投与^{注7)}で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び恶心37例（10.9%）、本剤10mg/kg 3週間間隔投与^{注7)}で疲労44例（12.8%）であった。[5.3、5.4 参照]

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

注7) EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

17.1.8 國際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）

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

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間

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

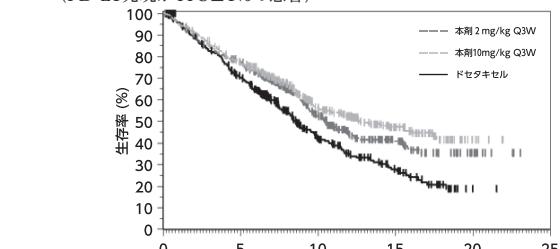
| | 本剤2mg/kg Q3W (344例) | 本剤10mg/kg Q3W (346例) | ドセタキセル (343例) | |
|---------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------|
| OS | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 10.4 (9.4, 11.9) | 12.7 (10.0, 17.3) | 8.5 (7.5, 9.8) |
| ハザード比† (95%信頼区間) | 0.71 (0.58, 0.88) | 0.61 (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 | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 |
|---------------|----------|-----|-----|----|----|----|----|
| 本剤2mg/kg Q3W | 344 | 259 | 115 | 49 | 12 | 0 | |
| 本剤10mg/kg Q3W | 346 | 255 | 124 | 56 | 6 | 0 | |
| ドセタキセル | 343 | 212 | 79 | 33 | 1 | 0 | |

注7) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間隔又は1回400mgを6週間隔で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 國際共同第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）以下の3つのコホートを対象に、本剤200mg 3週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、プレンツキシマブ 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、かつプレンツキシマブ 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、プレンツキシマブ ベドチンによる治療（一次治療又は救援化学療法の一環としてのプレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない）を受けている患者（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。[5.5 参照]

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 國際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-045試験)

プラチナ製剤を含む化学療法歴^{注8)}を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例（日本人52例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間隔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9)}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）。⁸⁾

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。[5.7 参照]

注8) 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9) 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200mg Q3W (270例) | 化学療法 (272例) |
|------|----------------------|----------------------|
| OS† | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 10.3 (8.0, 11.8) |
| | ハザード比‡ (95%信頼区間) | 0.73 (0.59, 0.91) |
| | P値§ | 0.002 |
| PFS† | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 2.1 (2.0, 2.2) |
| | ハザード比‡ (95%信頼区間) | 0.98 (0.81, 1.19) |
| | P値§ | 0.416 |

† : 中間解析時のデータ：2016年9月7日カットオフ

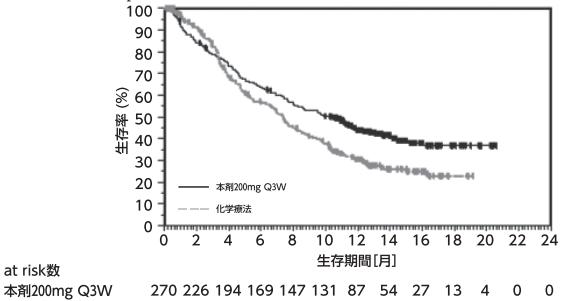
‡ : 層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§ : 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週間隔投与

図14 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-045試験)



（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 國際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-164試験 コホートA)

フル化ペリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者61例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間隔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【改訂IWG criteria (2007)】に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）は、表11のとおりであった。

安全性解析対象例61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそぞ症7例（11.5%）であった。[5.12 参照]

表11 有効性成績 (KEYNOTE-164試験 コホートA)

| | 61例 | |
|--------|------------------------------|-------------------|
| 例数 (%) | 完全奏効 (CR) | 0 |
| | 部分奏効 (PR) | 17 (27.9) |
| | 安定 (SD) | 14 (23.0) |
| | 疾患進行 (PD) | 28 (45.9) |
| | 評価不能 (NE) | 2 (3.3) |
| | 奏効率 (CR+PR) (%) (95%信頼区間) | 27.9 (17.1, 40.8) |

17.1.13 國際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-158試験)

一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する固形癌患者94例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間隔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%）及びそぞ症11例（11.7%）であった。

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。[5.12 参照]

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) |
| 膀胱癌 | 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 國際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-426試験)

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者861例（日本人94例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とアキシチニブ開始用量として5mg 1日2回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とアキシチニブの併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ、本剤とアキシチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表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200mg Q3W、 アキシチニブ ^{注10)} (432例) | スニチニブ ^{注11)} (429例) |
|---------------------------------|--|---------------------------------|
| OS [†] | 中央値 [月] (95%信頼区間) NE, NE | NE (NE, NE) |
| ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.53 (0.38, 0.74) | — |
| P値 [§] | 0.00005 | |
| PFS | 中央値 [月] (95%信頼区間) 15.1 (12.6, 17.7) | 11.0 (8.7, 12.5) |
| ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.69 (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10) 本剤200mgをQ3W、アキシチニブ開始用量として5mg（経口）をbidで投与した。

注11) スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。

Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

図15 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-426試験)

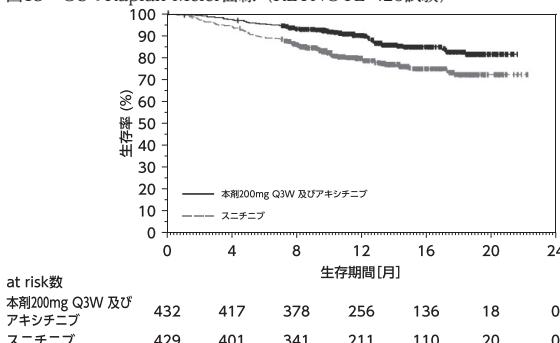
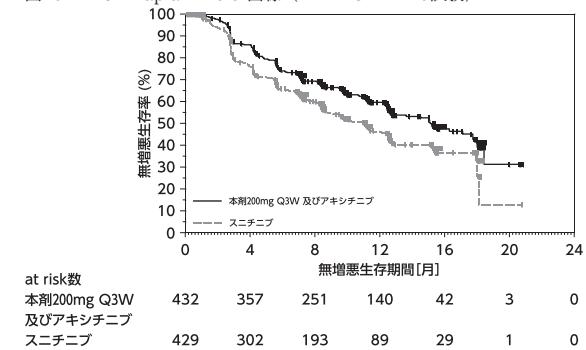


図16 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-426試験)



（再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌）

17.1.15 國際共同第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¹²⁾患者882例（日本人67例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与、プラチナ製剤及び5-FU併用療法、又は本剤200mg 3週間間隔投与単独療法の有効性及び安全性が、セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法を対照として検討された。プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチナ）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15及び図17）。

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)

| | 本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU ^{注13)} (281例) | セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU ^{注14)} (278例) |
|---------------------------------|--|---|
| OS [†] | 中央値 [月] (95%信頼区間) 13.0 (10.9, 14.7) | 10.7 (9.3, 11.7) |
| ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 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)

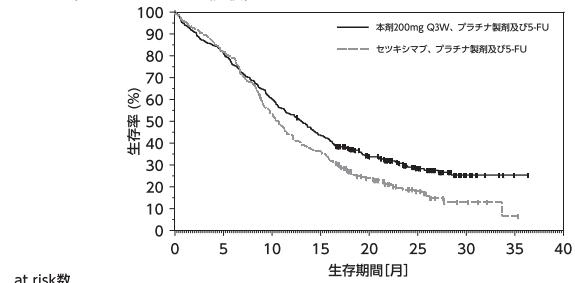


表16 本剤単独療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

| | | 本剤200mg Q3W (301例) | セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU ^{注14)} (300例) |
|-----------------|---------------------------------|-----------------------|---|
| OS [†] | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 11.6 (10.5, 13.6) | 10.7 (9.3, 11.7) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.85 (0.71, 1.03) | — |
| | P値 [§] | 0.00014 | — |

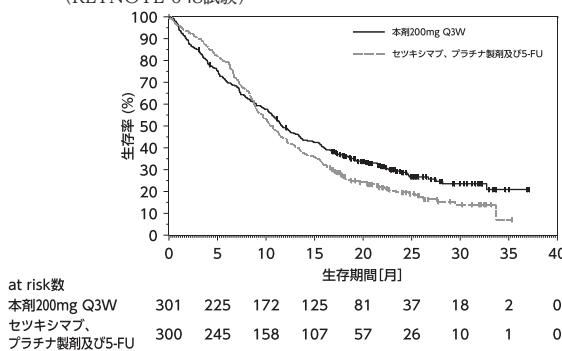
†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ

‡：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週間隔投与

図18 本剤単独療法のOSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-048試験）



CPS [PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値]に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った。[5.15、5.16、7.2 参照]

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200mg Q3W | 44 | 7.9 (4.7, 13.6) | 1.37 (0.86, 2.20) [‡] |
| | セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU ^{注14)} | 45 | 11.3 (9.1, 15.9) | |
| 1≤CPS<20 | 本剤200mg Q3W | 124 | 10.8 (9.0, 12.6) | 0.90 (0.68, 1.18) [‡] |
| | セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU ^{注14)} | 133 | 10.1 (8.7, 12.1) | |
| CPS≥20 | 本剤200mg Q3W | 133 | 14.9 (11.6, 21.5) | 0.61 (0.45, 0.83) [§] |
| | セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU ^{注14)} | 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（探索的分析）

§：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週間隔投与

注12) 頸頭部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。

注13) 本剤200mg、シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチナAUC 5mg・min/mL相当量及び5-FU 1000mg/m²/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mgを3週間間隔で投与した。注14) セツキシマブ（初回400mg/m²、2回目以降250mg/m²）、シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチナAUC 5mg・min/mL相当量及び5-FU 1000mg/m²/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔（セツキシマブのみ1週間間隔）で6コース投与後、セツキシマブ250mg/m²を1週間間隔で投与した。

**（根治切除不能な進行・再発の食道癌）

** 17.1.16 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590試験）

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌並びに食道胃接合部（Siewert分類type I）の腺癌患者749例（日本人141例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間隔投与、5-FU及びシスプラチニ併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU及びシスプラチニ併用療法を対照として二重盲検試験で検討された。シスプラチニの投与は最大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、5-FU及びシスプラチニ併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表18、図19及び図20）⁹⁾。

安全性解析対象例370例中364例（98.4%）（日本人74例中73例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心233例（63.0%）、食欲減退145例（39.2%）、貧血143例（38.6%）、疲労135例（36.5%）、好中球数減少135例（36.5%）、嘔吐110例（29.7%）、下痢97例（26.2%）、好中球減少症96例（25.9%）、口内炎96例（25.9%）及び白血球数減少89例（24.1%）であった。

表18 有効性成績（KEYNOTE-590試験）

| | | 本剤200mg Q3W、5-FU 及びシスプラチニ ^{注15)} (373例) | プラセボ、5-FU及びシス プラチニ ^{注16)} (376例) |
|-------------------|---------------------------------|--|---|
| OS [†] | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 12.4 (10.5, 14.0) | 9.8 (8.8, 10.8) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.73 (0.62, 0.86) | — |
| | P値 [§] | <0.0001 | — |
| PFS | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 6.3 (6.2, 6.9) | 5.8 (5.0, 6.0) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.65 (0.55, 0.76) | — |
| | P値 [§] | <0.0001 | — |

†：中間解析時のデータ：2020年7月2日カットオフ

‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、5-FU及びシスプラチニ併用療法との比較

§：層別ログランク検定

||：治験担当医師による評価

Q3W：3週間隔投与

注15) 本剤200mg、シスプラチニ80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mg及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。

注16) プラセボ、シスプラチニ80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、プラセボ及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。

図19 OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-590試験）

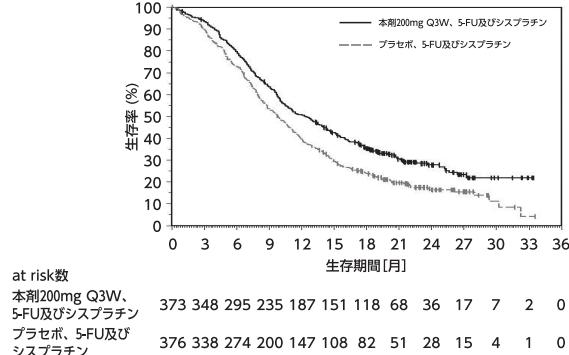
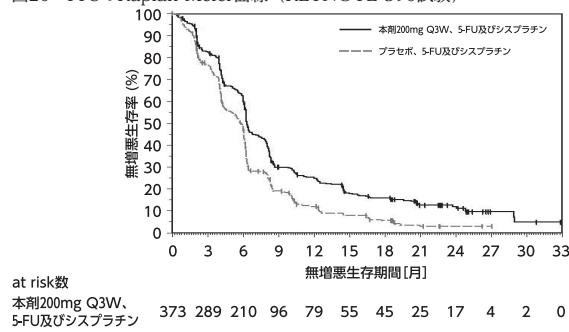


図20 PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-590試験）



17.1.17 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者628例（日本人152例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカシン）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、主解析対象として設定された(i) PD-L1陽性（CPS^{注17)} ≥ 10）集団、(ii) 扁平上皮癌集団及び(iii) ITT集団におけるOSの結果は事前に規定された基準を満たさなかった。一方、事前規定された解析対象ではないものの、PD-L1陽性（CPS ≥ 10）かつ扁平上皮癌の患者167例（日本人77例を含む）において以下の有効性成績が得られた（表19及び図21）。

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

注17) PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

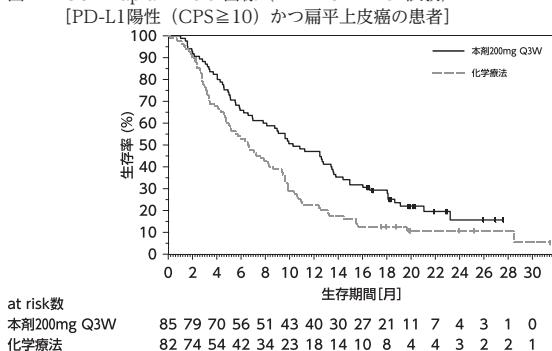
表19 有効性成績 (KEYNOTE-181試験)
[PD-L1陽性 (CPS≥10) かつ扁平上皮癌の患者]

| | | 本剤200mg Q3W (85例) | 化学療法 (82例) |
|----|----------------------|----------------------|-------------------|
| OS | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 10.3 (7.0, 13.5) | 6.7 (4.8, 8.6) |
| | ハザード比† (95%信頼区間) | 0.64 (0.46, 0.90) | — |

† : 層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較

Q3W : 3週間間隔投与

図21 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-181試験)



* <治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌>

* 17.1.18 國際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-177試験)

化学療法歴のない（術後補助療法を除く）治療切除不能な進行・再発のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者307例（日本人22例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、担当医師の選択する化学療法 [5-FU・ホリナート・オキサリプラチニ療法 (mFOLFOX6)、mFOLFOX6とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法、5-FU・ホリナート・イリノケンカ療法 (FOLFIRI)、又はFOLFIRIとベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法] を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、本剤は化学療法と比較してPFSを有意に延長した（表20及び図22）¹⁰⁾。

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

表20 有効性成績 (KEYNOTE-177試験)

| | | 本剤200mg Q3W (153例) | 化学療法 ^{注18)} (154例) |
|------|----------------------|--------------------------|--------------------------------|
| PFS† | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 16.5 (5.4, 32.4) | 8.2 (6.1, 10.2) |
| | ハザード比‡ (95%信頼区間) | 0.60 (0.45, 0.80) | — |

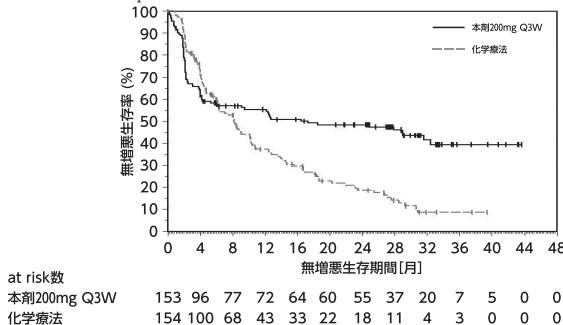
† : RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定

‡ : Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§ : ログランク検定

Q3W : 3週間間隔投与

図22 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-177試験)



注18) 化学療法の各レジメンは以下のとおり投与した。

mFOLFOX6 :

オキサリプラチニ85mg/m²、ホリナート400mg/m²又はレボホリナート200mg/m²、5-FU 400mg/m²（急速静注）、5-FU 2400mg/m²（46~48時間持続静注）を2週間間隔で投与した。

FOLFIRI :

イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、ホリナート400mg/m²又はレボホリナート200mg/m²、5-FU 400mg/m²（急速静注）、5-FU 2400mg/m²（46~48時間持続静注）を2週間間隔で投与した。

ベバシズマブ :

5mg/kgを2週間間隔で投与した。

セツキシマブ :

初回は400mg/m²、2回目以降は250mg/m²を1週間間隔で投与した。

* 17.1.19 國際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-355試験)

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者847例（日本人87例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与+化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチニ、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ニ、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ニ、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、本剤+化学療法の併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1陽性（CPS^{注19)} ≥ 10）の患者323例（日本人28例を含む）においてPFSを有意に延長した（表21及び図23）¹¹⁾。

PD-L1陽性（CPS≥10）の患者における安全性解析対象例219例中212例（96.8%）（日本人19例中19例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血107例（48.9%）、悪心90例（41.1%）、好中球減少症87例（39.7%）、脱毛症76例（34.7%）、疲労64例（29.2%）、好中球数減少52例（23.7%）、下痢48例（21.9%）、ALT増加47例（21.5%）及び嘔吐44例（20.1%）であった。[5.22, 7.3 参照]

注19) PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表21 有効性成績 (KEYNOTE-355試験)
[PD-L1陽性 (CPS≥10) の患者]

| | | 本剤200mg Q3W +化学療法 ^{注20)} (220例) | プラセボ+化学療法 ^{注21)} (103例) |
|------|----------------------|--|-------------------------------------|
| PFS† | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 9.7 (7.6, 11.3) | 5.6 (5.3, 7.5) |
| | ハザード比‡ (95%信頼区間) | 0.65 (0.49, 0.86) | — |

† : RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

‡ : 層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較

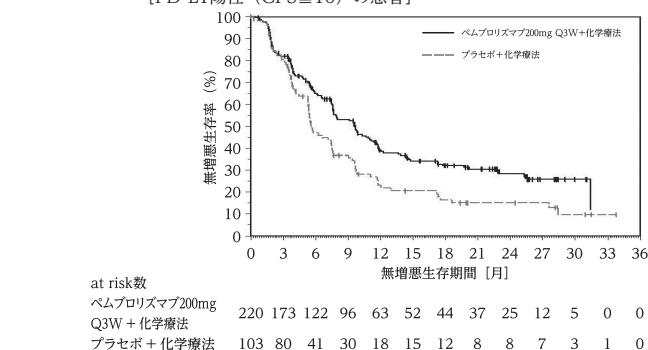
§ : 層別ログランク検定

Q3W : 3週間間隔投与

注20) 本剤200mg Q3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した【ゲムシタビン1000mg/m²及びカルボプラチニAUC 2mg · min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）】。

注21) プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した【ゲムシタビン1000mg/m²及びカルボプラチニAUC 2mg · min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）】。

図23 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-355試験)
[PD-L1陽性 (CPS≥10) の患者]



18. 葉効薬理

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

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.
- **9) Sun J, et al. Lancet. 2021 ; 398 : 759-71.
- *10) André T, et al. N Engl J Med. 2020 ; 383 : 2207-18.
- *11) Cortes J, et al. Lancet. 2020 ; 396 : 1817-28.

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

7004608217