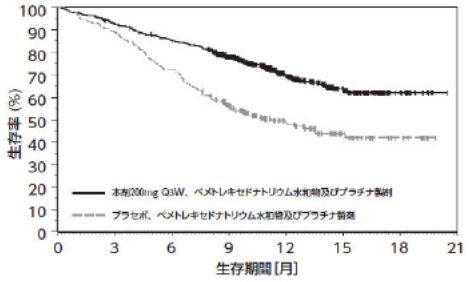
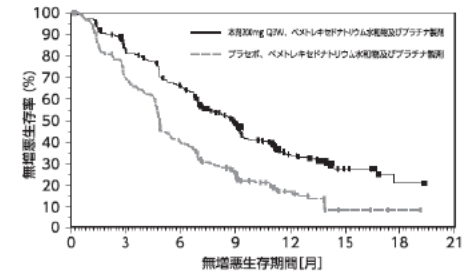
図 6　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-189 試験）



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

図 7　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-189 試験）



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

17.1.6 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（アルブミン懸濁型）（nab-パクリタキセル）の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表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4]（278例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル[注5]（281例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	15 9（13 2, NE）	11 3（9 5, 14 8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	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

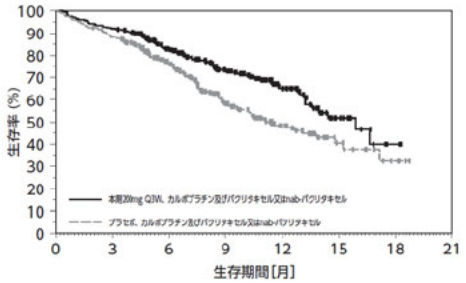
‖：RECIST ガイドライン1 1版に基づく盲検下独立中央判定

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

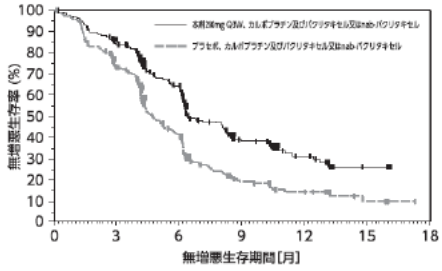
注5）プラセボ、パクリタキセル200 mg/m²又はnab-パクリタキセル100 mg/m²、カルボプラチン AUC 6 mg·min/mL 相当量の順に Q3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、プラセボを Q3W で投与した。

図 8　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-407 試験）



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

図 9　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-407 試験）



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

17.1.7 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

C Confidential

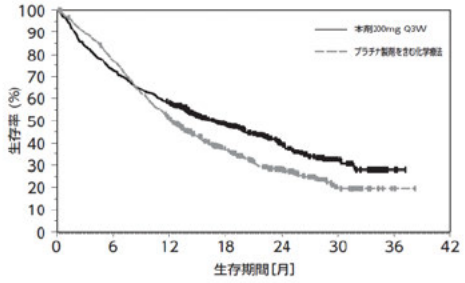
陰性及びPD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人93例を含む）を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表6及び図10）[5]。
安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47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。［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）P値§	0 81（0 71, 0 93）0 002	－

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

図10　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）



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

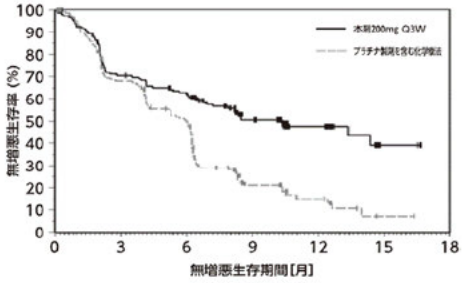
17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）
化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性（TPS≧50%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人40例を含む）を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。
なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間（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。［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）P値§	0 50（0 37, 0 68）<0 001	－
OS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（9 4, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0 60（0 41, 0 89）0 005	－

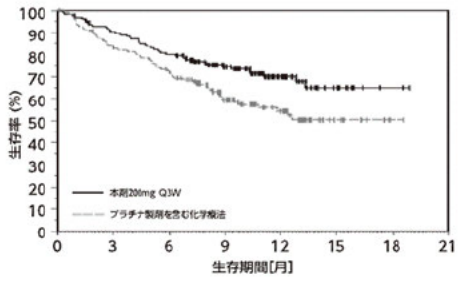
†：RECISTガイドライン1 1版に基づく独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図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	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

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	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

17.1.9 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2 mg/kg 3週間間隔投与[注7)]及び10 mg/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2 mg/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10 mg/kg

C Confidential

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2 mg/kg 3週間間隔投与[注7)]で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10 mg/kg 3週間間隔投与[注7)]で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。［5.3、5.4参照］

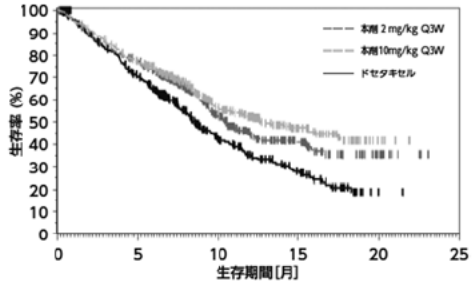
注6）*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

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］ (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 2 mg/kg Q3W	344	259	115	49	12	0
本剤10mg/kg Q3W	346	255	124	56	6	0
ドセタキセル	343	212	79	33	1	0

注7）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg を6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（一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない）を受けていない患者（コホート3）

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。
主要評価項目である奏効率［改訂 IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表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 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）
プラチナ製剤を含む化学療法歴[注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。

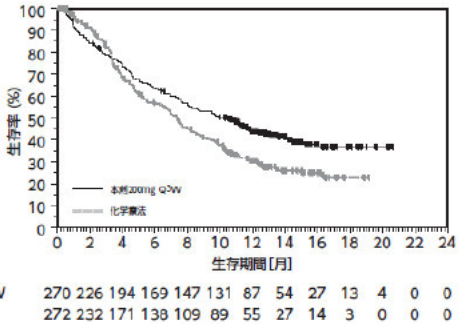
表 10　有効性成績（KEYNOTE-045 試験）

		本剤200 mg Q3W (270例)	化学療法 (272例)
OS†	中央値［月］ (95% 信頼区間)	10 3 (8 0, 11 8)	7 4 (6 1, 8 3)
	ハザード比‡ (95% 信頼区間)	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)	3 3 (2 3, 3 5)
	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週間間隔投与

C Confidential

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



at risk数

本剤200mg Q3W	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
化学療法	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

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

17.1.12 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験 コホート A）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者61例（日本人7例を含む）を対象に、本剤 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%）及びそう痒症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 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又は MSI-High を有する固形癌患者94例（日本人7例を含む）を対象に、本剤 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%）及びそう痒症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（%） 94例	奏効（CR＋PR）［奏効率（%）］
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[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, NE）
	ハザード比‡	0 53	–

C Confidential

	（95%信頼区間）	（0 38, 0 74）	
	P 値§	0 00005	
PFS‖	中央値［月］	15 1	11 0
	（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

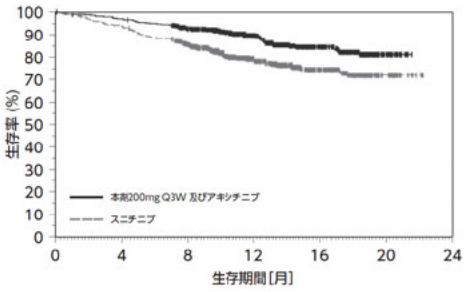
‖：RECIST ガイドライン1 1版に基づく盲検下独立中央判定

注10）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11）スニチニブ50 mg を4週間 qd 経口投与後2週間休薬した。

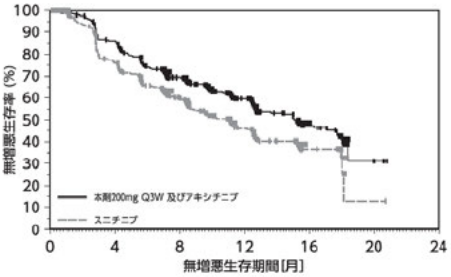
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

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



at risk数							
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							
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[注12)]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）

		本剤200 mg 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］	13 0	10 7
	（95% 信頼区間）	（10 9, 14 7）	（9 3, 11 7）
	ハザード比‡	0 77	
	（95% 信頼区間）	（0 63, 0 93）	—
	P 値§	0 00335	

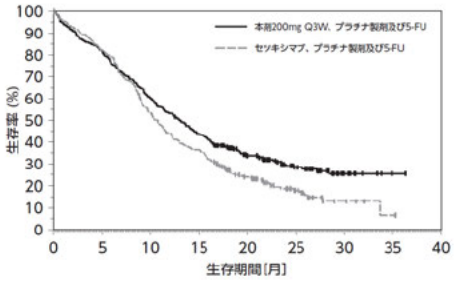
†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ

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

表 16　本剤単独療法の有効性成績（KEYNOTE-048 試験）

		本剤200 mg 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］	11 6	10 7
	（95% 信頼区間）	（10 5, 13 6）	（9 3, 11 7）
	ハザード比‡	0 85	
	（95% 信頼区間）	（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

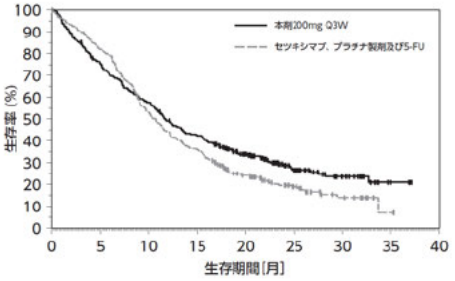
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU 併用療法との比較

§：層別ログランク検定（非劣性 P 値）

Q3W：3週間間隔投与

C Confidential

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



at risk数									
本剤200mg Q3W	301	225	172	125	81	37	18	2	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	300	245	158	107	57	26	10	1	0

CPS［PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS 別に解析を行った。［5.15、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 注14）	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 注14）	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 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12）頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。
注13）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·min/mL 相当量及び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14）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·min/mL 相当量及び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。

〈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〉

17.1.16 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、ドセタキセル又はイリノテカン）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、主解析対象として設定された（i）PD-L1陽性（CPS 注15）≧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18及び図19）。

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。［5.19参照］

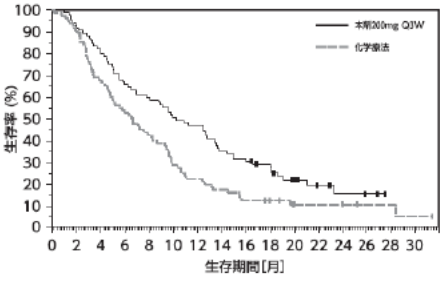
注15）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表 18　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200 mg 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 19　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-181 試験）
［PD-L1 陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］



at risk数															
本剤200mg Q3W	85	79	70	56	51	43	40	30	27	21	11	7	4	3	1	0
化学療法	82	74	54	42	34	23	18	14	10	8	4	4	3	2	2	1

〈治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌〉

17.1.17 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-177試験）

化学療法歴のない（術後補助療法を除く）治癒切除不能な進行・再発のミスマッチ修復（MMR）欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者307例（日本人22例を含む）を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、担当医師の選択する化学療法［5-FU・ホリナート・オキサリプラチン療法（mFOLFOX6）、mFOLFOX6とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法、5-FU・ホリナート・イリノテカン療法（FOLFIRI）、又は FOLFIRI とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法］を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、本剤は化学療法と比較して PFS を有意に延長した（表19及び図20）[9]。

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。

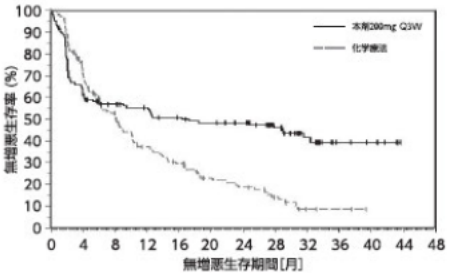
C Confidential

表19　有効性成績（KEYNOTE-177試験）

		本剤200 mg Q3W（153例）	化学療法[注16]（154例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	16 5（5 4, 32 4）	8 2（6 1 10 2）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0 60（0 45, 0 80）0 0002	—

†：RECISTガイドライン1 1版に基づく独立中央判定
‡：Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図20　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-177試験）



at risk数													
本剤200mg Q3W	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
化学療法	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

注16) 化学療法の各レジメンは以下のとおり投与した。
mFOLFOX6：
オキサリプラチン85 mg/m²、ホリナート400 mg/m²又はレボホリナート200 mg/m²、5-FU 400 mg/m²（急速静注）、5-FU 2400 mg/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180 mg/m²、ホリナート400 mg/m²又はレボホリナート200 mg/m²、5-FU 400 mg/m²（急速静注）、5-FU 2400 mg/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：
5 mg/kg を2週間間隔で投与した。
セツキシマブ：
初回は400 mg/m²、2回目以降は250 mg/m²を1週間間隔で投与した。

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

17.1.18 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-355試験）

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつ HER2陰性の乳癌患者847例（日本人87例を含む）を対象に、本剤200 mg3週間間隔投与＋化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル）の併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ＋化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル）の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、本剤＋化学療法の併用療法はプラセボ＋化学療法の併用療法と比較して、PD-L1陽性（CPS[注17] ≧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20及び図21）[10]。
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。［5.23、7.3参照］
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

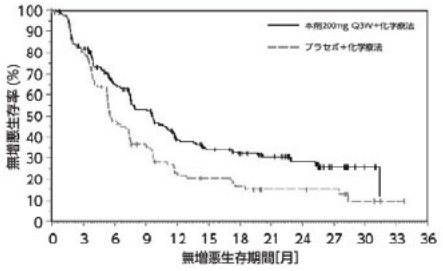
表 20　有効性成績（KEYNOTE-355 試験）
［PD-L1 陽性（CPS≧10）の患者］

		本剤200 mg Q3W＋化学療法[注18]（220例）	プラセボ＋化学療法[注19]（103例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	9 7（7 6, 11 3）	5 6（5 3, 7 5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0 65（0 49, 0 86）0 0012	—

†：RECISTガイドライン1 1版に基づく盲検下独立中央判定
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ＋化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

注18）本剤200 mg 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1000 mg/m²及びカルボプラチン AUC 2 mg·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90 mg/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100 mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）］。
注19）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1000 mg/m²及びカルボプラチン AUC 2 mg·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90 mg/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100 mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）］。

図 21　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-355 試験）
［PD-L1 陽性（CPS≧10）の患者］



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

C Confidential

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉

17.1.19 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者827例（日本人104例を含む）を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与とレンバチニブ20 mg 1日1回投与の併用療法の有効性及び安全性が、化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）を対照として検討された。化学療法は担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とレンバチニブの併用療法は、化学療法と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表21、図22及び図23）。また、無作為化前に選択された化学療法群の薬剤［①ドキソルビシン（605例）又は②パクリタキセル（222例）］別の部分集団解析を事後的に実施した結果、化学療法群に対する本剤とレンバチニブの併用療法群のPFSのハザード比（95%信頼区間）は、それぞれ①0.47（0.39, 0.58）及び②0.85（0.61, 1.20）であった。また、OSのハザード比（95%信頼区間）は、それぞれ①0.49（0.39, 0.61）及び②1.40（0.93, 2.12）であった。

安全性解析対象例406例中395例（97.3%）（日本人52例中51例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、高血圧249例（61.3%）、甲状腺機能低下症222例（54.7%）、下痢171例（42.1%）、悪心158例（38.9%）、食欲減退151例（37.2%）、疲労113例（27.8%）、蛋白尿105例（25.9%）、嘔吐98例（24.1%）、体重減少91例（22.4%）、関節痛87例（21.4%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群84例（20.7%）であった（2021年2月8日データカットオフ）。［5.26参照］

表21　有効性成績（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

		本剤200 mg Q3W、レンバチニブ[注20)]（411例）	化学療法[注21)]（416例）
OS[†]	中央値［月］（95%信頼区間）	18.3（15.2, 20.5）	11.4（10.5, 12.9）
	ハザード比[‡]（95%信頼区間）	0.62（0.51, 0.75）	—
	P値[§]	≤0.0001	
PFS[‖]	中央値［月］（95%信頼区間）	7.2（5.7, 7.6）	3.8（3.6, 4.2）
	ハザード比[‡]（95%信頼区間）	0.56（0.47, 0.66）	—
	P値[§]	≤0.0001	

†：中間解析時のデータ：2020年10月26日カットオフ

‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§：層別ログランク検定

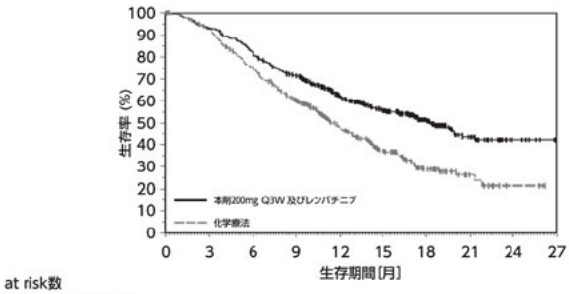
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

注20）本剤200 mgをQ3W、レンバチニブ20 mg（経口）をqdで投与した。

注21）ドキソルビシン塩酸塩60 mg/m²をQ3W、又はパクリタキセル80 mg/m²を各コース（1コース28日間）の1、8、15日目に投与した。

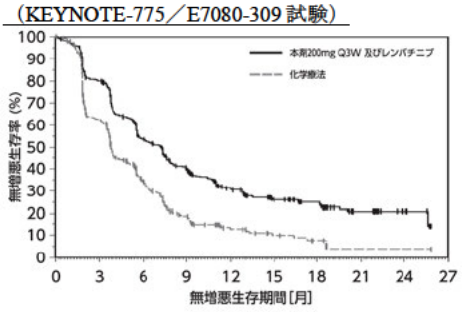
Q3W：3週間間隔投与、qd：1日1回

図22　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



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

図23　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



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

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

C Confidential

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）André T, et al. N Engl J Med. 2020; 383: 2207-18.
10）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

C Confidential

目次

頁
略号及び用語の定義 2
1.8　添付文書（案） 3
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.2.1　効能又は効果（案） 3
1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠 3
1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠 5
1.8.3.1　用法及び用量（案） 5
1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠 5
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠 7
1.8.4.1　副作用 7

略号及び用語の定義

略号	定義	
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BICR	Blinded independent central review	盲検下の独立した中央画像判定機関
CI	Confidence interval	信頼区間
CPS	Combined positive score	腫瘍巣及びその周囲の間質細胞において PD-L1を発現した腫瘍細胞及び炎症細胞が占める割合
dMMR	Mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
E7080	Lenvatinib	レンバチニブ
γ-GTP	Gamma glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
MK-3475	Pembrolizumab	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
MMR	Mismatch repair	ミスマッチ修復機構
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
OS	Overall survival	全生存期間
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死1
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
pMMR	Mismatch repair proficient	ミスマッチ修復機構保有
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
Q6W	Every 6 weeks	6週間間隔
QD	Once daily	1日1回
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1
TPC	Treatment of physician’s choice	治験担当医師選択治療
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン

1.8　添付文書（案）

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）

効能又は効果（案）

がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌

効能又は効果に関連する注意（案）

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。

1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠

本承認申請では、プラチナ製剤を含む全身性の化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775/E7080-309試験：KN775/309試験）の結果に基づき、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）とレンバチニブ（E7080）の併用療法の子宮体癌に対する効能又は効果、及び効能又は効果に関連する注意について検討した。

KN775/309試験の1回目の中間解析（データカットオフ日：2020年10月26日）の結果、全集団において、主要評価項目である無増悪生存期間［PFS：盲検下の独立した中央画像判定機関（BICR）が RECIST 1.1に基づいて評価］及び全生存期間（OS）のいずれについても、MK-3475＋E7080併用群では治験担当医師選択治療（TPC）群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められた｛PFS のハザード比：0.56［95%信頼区間（CI）：0.47～0.66］、OS のハザード比：0.62（95%CI：0.51～0.75、P<0.0001）｝。

ミスマッチ修復機構保有（pMMR）集団においても同様に、MK-3475＋E7080併用群では、TPC群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある PFS 及び OS の延長が認められた［PFS のハザード比：0.60（95%CI：0.50～0.72、P<0.0001）、OS のハザード比：0.68（95%CI：0.56～0.84、P＝0.0001）］。また、全集団及び pMMR 集団での PFS 及び OS の延長は、解析したすべての部分集団でおおむね一貫して認められた。

MK-3475と E7080の併用療法の安全性プロファイルは、それぞれの単独療法の既知の安全性プロファイルと概して一致しており、MK-3475と E7080の併用療法に新たな安全性上の懸念はみられず、管理可能な安全性を示した。また、pMMR 集団と全集団の安全性データは概して類似しており、バイオマーカーの発現状況により安全性プロファイルに違いはなかった[2.7.4.4.1.4項]。

KN775/309試験における日本人集団（104例）の有効性は、概して全集団と同様の傾向を示し、安全性上の懸念はみられなかった。

以上より、進行・再発の子宮体癌患者の全集団及び pMMR 集団において、TPC と比較してMK-3475と E7080の併用療法の臨床的有用性が示され、当該併用療法が新たな治療選択肢の1つになり得るものと考えられた。

一方、ミスマッチ修復機構欠損（dMMR）集団に関連して、本邦においては、MK-3475の単独投与を検討した国際共同非盲検第Ⅱ相試験である KEYNOTE-158試験（KN158試験）の結果に基

づき、がん化学療法後に増悪した高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する進行・再発の子宮体癌に対して MK-3475の単独療法が承認されている。しかしながら、KN158試験のMSI-High の子宮体癌患者集団の結果から、MK-3475の単独療法では PFS の Kaplan-Meier 曲線が投与開始後早期に下降し、一部の患者で早期に疾患進行を来す可能性が示唆されている。

KN775/309試験では、dMMR 集団での解析は事前に規定されなかったものの、dMMR 集団での PFS 及び OS のいずれについても、MK-3475と E7080の併用療法では、TPC と比較して頑健かつ臨床的に意味のある改善が示唆された。また、KN158試験との比較に基づく検討の結果 [2.5.4.2.4項]、dMMR 子宮体癌患者に対して MK-3475と E7080を併用投与することにより、MK-3475の単独投与と比較して早期に病勢をコントロールできる患者の割合が高くなることが示唆された。したがって、MK-3475の単独投与では急速な増悪を止めることができない一部の dMMR の子宮体癌患者に対して MK-3475に E7080を併用することにより、治療開始後早期の腫瘍の進展・増大が抑制され、患者の自覚症状（腹部及び消化器の症状、疼痛など）の緩和と QOL の向上につながることが期待される。また、申請者は、MK-3475の単独療法に加えて、MK-3475と E7080の併用療法も dMMR 患者に対する治療選択肢として提供することにより、個々の患者の状況（腫瘍量、転移数、転移部位、症状など）に応じて医師が最適な治療法を選択できることが望ましいと考えるため、進行・再発の dMMR 子宮体癌患者に対しても MK-3475と E7080の併用療法の臨床的意義があると考えられた。

以上の臨床試験成績並びに検討結果より、全身性の化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌に対して、MMR のステータスにかかわらず、MK-3475と E7080の併用療法の有効性及び安全性を確認し、当該併用療法の臨床的意義は高いと考えられたことから、今回申請する効能又は効果を「がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌」と設定した。

なお、KN775/309試験では術後補助療法を目的とした患者は対象としておらず、術後補助療法として MK-3475と E7080の併用療法を実施した臨床試験成績はないため、効能又は効果に関連する注意の項に、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旨を記載した。

なお、審査の過程において効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）は、以下の記載となった。

効能又は効果（案）

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

効能又は効果に関連する注意（案）

- 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。
- 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。
- 「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。

1.8.3　用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（案）

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌＞

レンバチニブとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠

子宮体癌患者に MK-3475を E7080と併用する際の MK-3475の用法及び用量として、200 mg 3週間間隔（Q3W）及び400 mg 6週間間隔（Q6W）と設定した根拠を以下に示す。

200 mg Q3W

MK-3475の子宮体癌患者に対する用法及び用量は、これまでに MK-3475単独投与では、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、MSI-High 癌、頭頸部癌及び食道癌患者、並びに化学療法との併用療法では、非小細胞肺癌、腎細胞癌及び頭頸部癌患者を対象に、200 mg Q3W にて日本、米国及び EU 等で既に承認されている。また、MK-3475と E7080との間に薬物相互作用は認められないこと、様々ながんの種類で MK-3475の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに海外多施設共同非盲検後期第 I ／ II 相試験（KEYNOTE-146/E7080-111 試験：KN146/111 試験）、国内非盲検後期第 I 相試験（KEYNOTE-523/E7080-115試験：KN523/115試験）及び KN775/309試験の成績に基づき、本承認申請においても、子宮体癌患者に対して E7080を併用投与した際の MK-3475の用法及び用量は、同一の200 mg Q3W とした。その根拠を以下に示す。

KN146/111試験では、子宮体癌患者を含む非日本人固形がん患者を対象として、MK-3475と E7080の併用療法の有効性及び安全性を検討した。まず、後期第 I 相パートで MK-3475 200 mg Q3W と併用する E7080の最大耐量及び第 II 相推奨用量を20 mg 1日1回（QD）と決定した[2.7.4.1.1.2.3項]。続いて、第 II 相パートで第 II 相推奨用量の有効性及び安全性を検討した結果、子宮体癌患者に対する MK-3475 200 mg Q3W と E7080 20 mg QD の併用療法の忍容性が確認され、有効性が示唆された[2.7.6.2.3項]。

KN523/115試験では、日本人固形がん患者を対象として MK-3475と E7080の併用療法の安全性を検討した。その結果、日本人患者でも MK-3475 200 mg Q3W と E7080 20 mg QD の併用療法の安全性及び忍容性が確認された[2.7.6.2.2項]。

KN775/309試験では、日本人及び非日本人子宮体癌患者を対象として、MK-3475 200 mg Q3W と E7080 20 mg QD の併用療法の有効性及び安全性を TPC と比較して検討した。その結果、MK-3475 200 mg Q3W と E7080 20 mg QD の併用群は、TPC 群と比較して、統計的に有意かつ臨床的に意味のある OS、PFS 及び奏効率の改善を示した[2.5.4.2項]。安全性プロファイルは、MK-3475の単独療法及び併用療法で確立された安全性プロファイルと概して類似しており、子宮体癌患者集団に特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった[2.5.5項]。また、日本人集団での有効性は、概し

て全集団と同様の傾向を示し、安全性に重大な懸念はみられなかった。

以上より、日本人の子宮体癌患者に対して E7080と併用する際の MK-3475の用法及び用量として、200 mg Q3W を設定することは妥当と考えた。

400 mg Q6W

MK-3475の既承認の効能又は効果に対して、400 mg Q6W の用法及び用量が本邦で承認された（2020年8月）。MK-3475の薬物動態及び曝露―応答関係から（400 mg Q6W の用法及び用量追加の承認申請時に評価済み、311024002、2.7.2項）、がんの種類にかかわらず、子宮体癌患者においても MK-3475の400 mg Q6W を適用することは妥当と判断した。その根拠を以下に示す。

MK-3475の用法及び用量は免疫細胞の PD-1標的への結合を飽和するのに必要な曝露量によって決定づけられると考えられ、血清中 MK-3475濃度が PD-1標的への結合を飽和するのに必要な濃度を超えている限り、MK-3475の治療効果は維持されると考えられる。これまでに検討した複数のがんにおいて、MK-3475の曝露量に、臨床的に意味のある相違は認められていない。MK-3475の曝露―応答関係より、有効性及び安全性は、がんの種類によらず2 mg/kg Q3W から10 mg/kg 2週間間隔投与の5倍超の用量及び曝露量（AUC）の範囲において一定であることが示された（311024002、2.7.2.3.1項）。200 mg Q3W 投与時の曝露量は、上述の有効性又は安全性がほぼ一定である曝露量の範囲に含まれることを確認した（280926001、2.7.2.1.2.6項）。MK-3475を400 mg Q6W で投与した際の予測曝露量（AUC）は、200 mg Q3W 投与時の曝露量と類似していた。さらに400 mg Q6W における有効性及び安全性も、モデリング&シミュレーションに基づき併せて検討した結果、MK-3475 400 mg Q6W の用法及び用量は、200 mg Q3W の用法及び用量と同程度の有効性及び安全性を有すると予想された（311024002、2.7.2.3.3項）。

200 mg Q3W の用法及び用量の日本人患者における MK-3475の曝露量は、これまでに検討した複数のがんにおいて、非日本人患者と類似しており、日本人患者での MK-3475の有効性及び安全性に関する曝露―応答関係は、非日本人患者と同様と考えられた（311024002、2.7.2.4.1項、2.7.2.4.2項、2.7.2.4.3項）。さらに、日本人患者に MK-3475を400 mg Q6W で投与した際の曝露量は、200 mg Q3W 投与時の曝露量と類似すると予測された（311024002、2.7.2.4.4項）。したがって、200 mg Q3W 投与時の曝露量が日本人患者及び非日本人患者ともに他のがんと類似していれば、400 mg Q6W で投与した際の有効性及び安全性は、200 mg Q3W で投与した際の有効性及び安全性と同程度であることが期待される。

子宮体癌患者における薬物動態は評価していないものの、既承認の複数のがんにおいて、日本人及び非日本人ともに、MK-3475の薬物動態に臨床的に意味のある相違は認められていないことから、MK-3475の薬物動態プロファイルは子宮体癌患者にも適用可能と考えた。したがって、日本人の子宮体癌患者に対する MK-3475の用法及び用量として、200 mg Q3W に加えて、400 mg Q6W を適用することは妥当と考えた。

以上より、日本人の子宮体癌患者に対して E7080と併用投与した際の MK-3475の用法及び用量として、200 mg Q3W 及び400 mg Q6W を設定した。

なお、用法及び用量（案）で、本剤は E7080との併用療法であることを明記しているため、本承認申請に伴う新たな用法及び用量に関連する注意の設定は不要と考えた。

なお、審査の過程において用法及び用量（案）は、以下の記載となった。

＜がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌＞
レンバチニブメシル酸塩との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本申請のための評価の結果、現行記載を変更する必要がないと判断した箇所については、記載を省略するとともに、本申請に当たり変更した項を記載し、変更箇所に下線を付与した。

1.8.4.1　副作用

11.	副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
11.1	重大な副作用
11.1.1	間質性肺疾患（3.8%） ［1.2、8.2、9.1.2参照］
11.1.2	大腸炎（2.1%）、小腸炎（0.1%未満）、重度の下痢（2.1%） 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
11.1.3	中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（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	神経障害 末梢性ニューロパチー（2.1%）、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（13.0%）、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（14.1%）、甲状腺機能亢進症（5.4%）、甲状腺炎（1.1%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.3参照］

11.1.8　下垂体機能障害

下垂体炎（0.5%）、下垂体機能低下症（0.2%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.3参照］

11.1.9　副腎機能障害

副腎機能不全（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）（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.5参照］

11.1.11 腎障害

腎不全（1.5%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）、糸球体腎炎（0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。［8.6参照］

11.1.12 膵炎（0.3%）

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（0.2%）

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）、赤芽球癆（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		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎注)、虹彩毛様体炎注)、虹彩炎注)	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、胃炎、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、鼓腸、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、浮腫	
感染症及び寄生虫症		肺炎	結膜炎、尿路感染、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、脱水	リパーゼ増加、低カルシウム血症、低リン酸血症、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加、高尿酸血症	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋痙縮	関節炎、筋力低下、筋骨格痛、骨痛、筋骨格硬直	
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	不眠症、嗜眠	
腎及び尿路障害		蛋白尿、血中クレアチニン増加		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、発声障害、咳嗽、鼻出血	口腔咽頭痛、しゃっくり、鼻漏、胸水、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、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、尋常性白斑、紅斑	ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、湿疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、じん麻疹、皮膚病変、斑状皮疹、寝汗、乾癬、多汗症、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色	
血管障害		高血圧	低血圧、ほてり、潮紅	
その他		体重減少	血中 LDH 増加、体重増加、サルコイドーシス	

注）［8.10参照］

（設定根拠）

11.1　特に注意を要すると考えられる本薬に特徴的な間質性肺疾患、大腸炎をはじめとする免疫関連の副作用について、発現状況、徴候及び症状の確認に関する注意、副作用発現時の処置方法について単独投与として国内臨床試験（041試験）、海外臨床試験（002試験及び006試験）、国際共同試験［010試験、024試験、042試験、045試験、048試験（MK-3475単独群）、054試験、087試験、158試験、164試験、177試験及び181試験（CPS 10以上かつ扁平上皮癌患者）］、他の抗癌剤との併用投与として国際共同試験［048試験（MK-3475併用群）、189試験、355試験（Part2における CPS 10以上）、407試験、426試験及び775/309試験］又は国内外製造販売後の結果に基づき記載した。

11.2　単独投与として国内臨床試験（041試験）、海外臨床試験（002試験及び006試験）、国際共同試験［010試験、024試験、042試験、045試験、048試験（MK-3475単独群）、054試験、087試験、158試験、164試験、177試験及び181試験（CPS 10以上かつ扁平上皮癌患者）］、他の抗癌剤との併用投与として国際共同試験［048試験（MK-3475併用群）、189試験、355試験（Part2における CPS 10以上）、407試験、426試験及び775/309試験］で発現した0.5%以上の副作用の内容を発現頻度順に、又は国内外製造販売後の結果に基づき記載した。また、発現頻度が0.5%未満であったもののうち、これまで承認されている適応症の承認時添付文書のその他の副作用として記載した事象については1%未満の区分に記載を残した。

CTD 第 1 部

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

表一覧

頁

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....3

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現　行）

化学名・別名	ペムブロリズマブは，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．ペムブロリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ペムブロリズマブは，447個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4鎖）2本及び218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である．
構造式	アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造は別紙に示した。
効能・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 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 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
用法・用量	＜悪性黒色腫＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg 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、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、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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。 ＜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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
劇薬等の指定	原体：劇薬、製剤：劇薬 処方せん医薬品、生物由来製品

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

<table>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
製剤：キイトルーダ点滴静注100mg（1バイアル4mL 中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）を100mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>概略の致死量
(mg/kg)</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静注</td><td>♂、♀</td><td>6, 40,200</td><td>>200</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路
投与期間
投与頻度</th><th>性</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静注、1ヵ月、週1回</td><td>♂、♀</td><td>6, 40, 200</td><td>≥200</td><td>なし</td></tr>
</table>
慢性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路
投与期間
投与頻度</th><th>性</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静注、6ヵ月、2週に1回</td><td>♂、♀</td><td>6, 40, 200</td><td>≥200</td><td>なし</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>＜悪性黒色腫＞
国内後期第Ⅰ相試験で本剤2mg/kg を3週間間隔で投与し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。
海外臨床試験で、本剤2mg/kg を3週間間隔若しくは10mg/kg を2週間又は3週間間隔で投与した安全性解析対象例1,567例中1,221例（77.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労448例（28.6%）、そう痒症320例（20.4%）、発疹249例（15.9%）、下痢236例（15.1%）、関節痛190例（12.1%）及び悪心180例（11.5%）であった。
国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例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。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞
併用投与時
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例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。
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例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。</td></tr>
</table>

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

	単独投与時 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例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。 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例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。 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）で、本剤2 mg/kg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例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 を3週間間隔で投与された安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例を含む）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 の3週間間隔投与で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。 ＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞ 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与され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。 ＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例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。 ＜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）＞ 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11.5%）であった。国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）であった。 ＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞ 併用投与時 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例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。

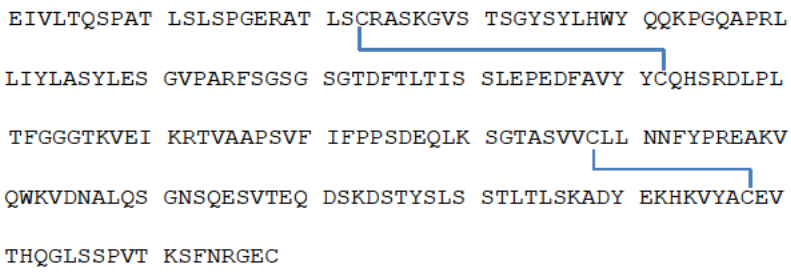
表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

	＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048試験）で、本剤200 mg 3週間間隔投与、プラチナ製剤及び5-FU 併用療法を投与された安全性解析対象例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200 mg 3週間間隔投与単独療法を投与された安全性解析対象例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。 ＜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＞ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された 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%）及び食欲減退症10例（11.8%）であった。 ＜治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌＞ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-177試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例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。 ＜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＞ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-355試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された 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。
会社	MSD 株式会社 製剤：輸入、製造

別紙

（アミノ酸配列及びジスルフィド結合）

L 鎖



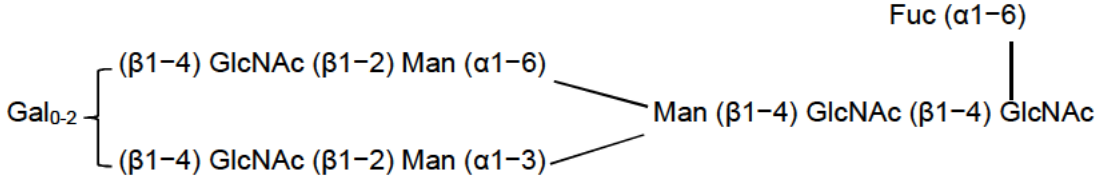
H 鎖



H 鎖　　Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N297：糖鎖結合；H 鎖 K447：部分的プロセシング

L 鎖　　C218–H 鎖 C134，H 鎖 C226–H 鎖 C226，H 鎖 C229–H 鎖 C229：ジスルフィド結合

（主な糖鎖の推定構造）



（変　更）

化学名・別名	
構造式	
効能・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 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 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 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 （下線：追加）
用法・用量	＜悪性黒色腫＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg 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、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、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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。 ＜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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg 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切除不能な進行・再発の子宮体癌＞ レンバチニブメシル酸塩との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。 （下線：追加）
劇薬等の指定	
市販名及び有	

効成分・分量	
毒性	
副作用	（略） ＜がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌＞ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309試験）で、本剤200 mg 3週間間隔投与とレンバチニブ20 mg 1日1回投与の併用療法を投与された安全性解析対象例406例中395例（97.3%）（日本人52例中51例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、高血圧249例（61.3%）、甲状腺機能低下症222例（54.7%）、下痢171例（42.1%）、悪心158例（38.9%）、食欲減退151例（37.2%）、疲労113例（27.8%）、蛋白尿105例（25.9%）、嘔吐98例（24.1%）、体重減少91例（22.4%）、関節痛87例（21.4%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群84例（20.7%）であった。 （下線：追加）
会社	

CTD 第 1 部

1.12　添付資料一覧

MSD 株式会社

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書	該当資料なし				
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	該当資料なし				
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	-				
5.2	全臨床試験一覧表	-				
5.3	臨床試験報告書	-				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	該当資料なし				
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	該当資料なし				
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	該当資料なし				
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	該当資料なし				
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-				
[資料5.3.5.1.1: P775V01]	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer	Eisai Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2	非対照試験報告書	-				
[資料5.3.5.2.1: e7080-j081-115-csr]	An Open-Label Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects with Selected Solid Tumors	Eisai Co., Ltd.	国内	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.2.2: e7080-j081-115-csr-addendum]	An Open-Label Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects with Selected Solid Tumors	Eisai Co., Ltd.	国内	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111]	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors	Eisai Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-				
[資料5.3.5.3.1: ISS]	LENVATINIB/PEMBROLIZUMAB ENDOMETRIAL CARCINOMA INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY	Merck Sharp & Dohme Corp.,a subsidiary of Merck & Co.,Inc., NJ, U.S.A. (MSD)	-	社内資料	評価資料	無
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				
[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]	MK-3475 P775V01 Japanese Subgroup Analysis Report	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[資料5.3.5.4.2: P158_Statistical_Report]	Statistical Report of KEYNOTE-158 Endometrial Carcinoma (Cohort D and Cohort K)	Merck Sharp & Dohme Corp.,a subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, U.S.A. (MSD)	-	社内資料	参考資料	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.6.1: PSUR]	Pembrolizumab Periodic Safety Update Report (PSUR)(04-SEP-2019 to 03-SEP 2020)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-				
[資料5.3.7.1: patients_list]	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	MSD株式会社	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.2: ae_lists]	実施された全ての臨床試験において有害事象が観察された症例の一覧表	MSD株式会社	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.3: ae_death_lists]	実施された全ての臨床試験において死亡に至った有害事象が観察された症例の一覧表	MSD株式会社	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.4: sae_lists]	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	MSD株式会社	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.5: lab_lists]	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	MSD株式会社	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.6: e7080-j081-115_lists]	症例一覧表（E7080-J081-115試験）	Eisai Co., Ltd.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.7: e7080-a001-111_lists]	症例一覧表（E7080-A001-111試験：Endometrial Carcinoma）	Eisai Inc.	-	-	評価資料	無
5.4	参考文献	-				
[資料5.4: 001]	Immune Regulation of Cancer.	Disis ML.	-	J Clin Oncol. 2010; 28: 4531-8.	-	-
[資料5.4: 002]	Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma.	Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, et al.	-	J Clin Oncol. 2005; 23: 2346-57.	-	-
[資料5.4: 003]	Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1.	Hunder NN, Wallen H, Cao J, et al.	-	N Engl J Med. 2008; 358: 2698-703.	-	-
[資料5.4: 004]	Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma.	Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, et al.	-	Clin Cancer Res. 2009; 15: 971-9.	-	-
[資料5.4: 005]	Blockade of Programmed Death-1 Ligands on Dendritic Cells Enhances T Cell Activation and Cytokine Production.	Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, et al.	-	J Immunol. 2003; 170: 1257-66.	-	-
[資料5.4: 006]	The B7-CD28 superfamily.	Sharpe AH, Freeman GJ.	-	Nat Rev Immunol. 2002; 2: 116-26.	-	-
[資料5.4: 007]	Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model.	Kimura T, Kato Y, Ozawa Y, et al.	-	Cancer Sci. 2018; 109: 3993-4002.	-	-
[資料5.4: 008]	Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8(+) T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway.	Kato Y, Tabata K, Kimura T, et al.	-	PLoS One. 2019; 14: e0212513.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 009]	Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.	Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al.	-	CA Cancer J Clin. 2018; 68: 394-424.	-	-
[資料5.4: 010]	e-Stat 政府統計の総合窓口：患者調査 平成29年患者調査　上巻第62表 総患者数，性･年齢階級×傷病小分類別	厚生労働省保健統計室	-	https://www.e-stat.go.jp/	-	-
[資料5.4: 011]	e-Stat 政府統計の総合窓口：患者調査 平成29年患者調査　閲覧第95表 総患者数，傷病基本分類別	厚生労働省保健統計室	-	https://www.e-stat.go.jp/	-	-
[資料5.4: 012]	Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review.	Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al.	-	Gynecol Oncol. 2006; 101: 520-9.	-	-
[資料5.4: 013]	Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer.	McMeekin S, Dizon D, Barter J, et al.	-	Gynecol Oncol. 2015; 138: 18-23.	-	-
[資料5.4: 014]	Cancer statistics,2021.	Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al.	-	CA Cancer J Clin. 2021; 71: 7-33.	-	-
[資料5.4: 015]	Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018.	Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I,et al.	-	Eur J Cancer. 2018; 103: 356-87.	-	-
[資料5.4: 016]	Second-line therapy for endometrial cancer: the need for better options.	Fleming GF.	-	J Clin Oncol. 2015; 33: 3535-40. Erratum in: J Clin Oncol. 2015; 33: 4316.	-	-
[資料5.4: 017]	Recent advances in endometrial cancer [version 1;referees:2 approved]	Tran AQ, Gehrig P.	-	F1000Res. 2017; 6(F1000 Faculty Rev): 81.	-	-
[資料5.4: 018]	New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers.	Makker V, Green AK, Wenham RM,et al.	-	Gynecol Oncol Res Pract. 2017; 4: 19.	-	-
[資料5.4: 019]	Treatment of uterine papillary serous carcinoma with paclitaxel.	Ramondetta L, Burke TW, Levenback C, et al.	-	Gynecol Oncol. 2001; 82: 156-61.	-	-
[資料5.4: 020]	Uterine papillary serous cancer: a review of the literature.	del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO.	-	Gynecol Oncol. 2012; 127: 651-61.	-	-
[資料5.4: 021]	Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases.	Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ,et al.	-	Gynecol Oncol. 2003; 91: 463-9.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 022]	National Cancer Institute. 2019. SEER cancer stat facts: uterine cancer; [about 12 screens].	National Cancer Institute. Bethesda (MD)	-	https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html	-	-
[資料5.4: 023]	Understanding molecular landscape of endometrial cancer through next generation sequencing: what we have learned so far?	Suhaimi SS, Ab Mutalib NS, Jamal R.	-	Front Pharmacol. 2016; 7: 409.	-	-
[資料5.4: 024]	Chemotherapy in endometrial cancer.	Obel JC, Friberg G, Fleming GF.	-	Clin Adv Hematol Oncol. 2006; 4: 459-68.	-	-
[資料5.4: 025]	Evolving roles of histologic evaluation and molecular/genomic profiling in the management of endometrial cancer.	Murali R, Delair DF, Bean SM,et al.	-	J Natl Compr Canc Netw. 2018; 16: 201-9.	-	-
[資料5.4: 026]	Comprehensive genomic profiling of recurrent endometrial cancer: implications for selection of systemic therapy.	Prendergast EN, Holman LL, Liu AY, et al.	-	Gynecol Oncol. 2019; 154: 461-6.	-	-
[資料5.4: 027]	NCCN clinical practice guidelines in oncology: uterine neoplasms; version 3.2019.	National Comprehensive Cancer Network.	-	National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2019.	-	-
[資料5.4: 028]	Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy.	Leon-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al.	-	J Clin Oncol. 2020; 38: 3388-97.	-	-
[資料5.4: 029]	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158)	Merck Sharp & Dohme Corp.,a subsidiary of Merck & Co.,Inc., NJ, U.S.A. (MSD)	-	社内資料	-	-
[資料5.4: 030]	A Phase 1b Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Select Advanced Solid Tumors	Merck Sharp & Dohme Corp.,a subsidiary of Merck & Co.,Inc., NJ, U.S.A. (MSD)	-	社内資料	-	-
[資料5.4: 031]	An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of E7080 [Lenvatinib] in Subjects with Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression Following First-Line Chemotherapy	Eisai Inc.	-	社内資料	-	-
[資料5.4: 032]	A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study	Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al.	-	J Clin Oncol. 1994; 12: 1408-14.	-	-
[資料5.4: 033]	Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group	van Wijk FH, Aapro MS, Bolis G, et al.	-	Ann Oncol. 2003; 14: 441-8.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 034]	A phase II trial of weekly 1-hour paclitaxel as second-line therapy for endometrial and cervical cancer	Homesley HD, Meltzer NP, Nieves L, et al.	-	Int J Clin Oncol. 2008; 13: 62-5.	-	-
[資料5.4: 035]	Weekly paclitaxel in patients with CAP-resistant advanced or recurrent endometrial carcinoma: a series of four patients	Akizuki S, Katsumata N, Yamanaka Y, et al.	-	Int J Clin Oncol. 2005; 10: 272-5.	-	-
[資料5.4: 036]	Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: epidemiology, management, and factors influencing spontaneous resolution	Tuca A, Guell E, Martinez LE, et al.	-	Cancer Manag Res. 2012:4 159–169.	-	-
[資料5.4: 037]	Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome p450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: a white paper	Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, et al.	-	Drug Metab Dispos. 2013; 41: 1598-609.	-	-