キイトルーダ点滴静注 100 mg
に関する資料

MSD 株式会社

CTD 第 1 部

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧

頁

略号及び用語の定義

略号	定義	
F1CDx	FoundationOne® CDx	―
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
MSI	Microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
ORR	Objective response rate	奏効率
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PD-L2	Programmed cell death ligand 2	プログラム細胞死リガンド2
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
TMB	Tumor mutation burden	腫瘍遺伝子変異量
TMB-High	High tumor mutation burden (TMB ≥10 mut/Mb)	腫瘍遺伝子変異量高スコア（TMB 10 mut/Mb 以上）
WES	Whole exome sequencing	―

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）は、PD-1経路の受容体である PD-1と、そのリガンドである PD-L1及び PD-L2との結合を直接阻害する、強力かつ選択的な IgG4/kappa アイソタイプのヒト化抗 PD-1モノクロナール抗体である。MK-3475は両リガンドとの結合を強力に阻害し、IC_{50}値は1 nM 未満である。

PD-1経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御スイッチである。PD-1は、健康な状態において活性型 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御している。PD-1は免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、リガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。正常組織における PD-L1の発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1の高発現は、腎細胞癌、膵癌、肝細胞癌、卵巣癌などの様々ながんで予後不良因子であり低い生存率との相関性が報告されている。さらに、PD-1は悪性黒色腫患者において腫瘍特異的な T 細胞の増殖を制御することが示唆されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1発現の相関性から、PD-1と PD-L1の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが想定されており、本経路は新たながん治療の標的となりうると考えられる。

MK-3475は、英国医学研究審議会（Cambridge、UK）が相補性決定領域移植技術（U.S. Patent No. 5,225,539）を用いて、親抗体であるマウス抗ヒト PD-1抗体をヒト化することによって作製した。MK-3475は、PD-1とリガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化する。

1.5.2　開発の経緯

MK-3475の臨床開発は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. によって20[redacted]年[redacted]月に開始され、様々な悪性腫瘍を対象に進められている。米国では悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、古典的ホジキンリンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、尿路上皮癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復（MMR）欠損の癌、MSI-High 又は MMR 欠損の結腸・直腸癌、胃癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、メルケル細胞癌、腎細胞癌、子宮体癌、腫瘍遺伝子変異量高スコア（TMB-High）を有する固形癌、皮膚扁平上皮癌及びトリプルネガティブ乳癌の治療薬として、EU 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、頭頸部扁平上皮癌、腎細胞癌、結腸・直腸癌、食道癌及びトリプルネガティブ乳癌の治療薬として承認を取得している（2021年10月現在）。

本邦では20[redacted]年[redacted]月から MK-3475の臨床開発を開始し、2021年10月時点で「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 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 MSI-High を有する結腸・直腸癌」及び「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」の効能又は効果で製造販売承認を取得している。

1.5.2.1　TMB-High を有する固形がんに対する開発の経緯

本申請に至るまでの、TMB-High を有する固形がんを対象とした MK-3475の開発経緯を[表 1.5-1]に示す。

米国では、MK-3475の進行固形がん患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（158試験）の中間解析結果、及び MK-3475単独療法の12試験を併合してレトロスペクティブな Whole exome sequencing（WES）併合解析の結果に基づき、2020年6月に TMB-High を有する進行固形がん患者に対する治療薬として迅速承認されている。

158試験は、前治療に抵抗性又は不耐容を示した進行（切除不能又は転移性）固形がん患者を対象とした MK-3475単独療法（200 mg を Q3W で静脈内投与）の有効性及び安全性を評価する、実施中の第Ⅱ相、多施設共同、非無作為化、非盲検、複数コホート試験である。探索的バイオマーカーとして TMB を事前に規定し、FoundationOne® CDx（F1CDx）によりレトロスペクティブに解析した。158試験の10グループ（グループ A から J）を対象として、TMB-High（F1CDx での測定により10 mut/Mb 以上と定義）を有する固形がん患者の解析を行った。MK-3475は TMB-High 集団で高い効果を示し、独立中央画像判定に基づく臨床的に意味のある ORR（29.4%）が示された。TMB-High 集団と比較して非 TMB-High（F1CDx での測定により10 mut/Mb 未満と定義）集団の ORR（6.2%）は低かった。158試験のグループ A から J に含まれるほとんどのがん種別においても、ORR は非 TMB-High 集団よりも TMB-High 集団で高かった。また、158試験の TMB-High 集団での MK-3475単独療法の安全性は良好であり、管理可能であった。全体的な有害事象プロファイルは、これまでに得られている MK-3475単独療法の安全性の結果と大きく異ならず、安全性に新たな懸念が生じることはなかった。さらに、TMB-High 集団のうち日本人集団の有効性及び安全性では全集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかった。

二次治療以降に MK-3475単独療法を実施した12の国際共同試験／海外試験（3つの無作為化第Ⅱ／Ⅲ相試験を含む）において、WES で得られた TMB スコアに基づく有効性データを併合し、レトロスペクティブに解析した。WES 併合解析において MK-3475は TMB-High 集団（WES TMB 175 mut/exome 以上、WES TMB 175 mut/exome は F1CDx による10 mut/Mb に相当）で高い効果を示し、独立中央画像判定機関評価に基づく臨床的に意味のある ORR（31.4%）が示された。一方、非 TMB-High 集団（WES TMB 175 mut/exome 未満）での ORR は9.5%であった。また、ORR を含む検討した有効性評価項目において、日本人集団の結果が全集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかった。

以上の結果を踏まえ、本邦では、158試験を評価資料、WES 併合解析を有効性の参考資料として、MK-3475の効能又は効果に「がん化学療法後に増悪した進行・再発の腫瘍遺伝子変異量高スコア（TMB-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」を追加する製造販売承

認事項一部変更承認申請を行うこととした。

表 1.5-1　TMB-High を有する固形がんに対する開発の経緯

試験項目			内容／対象	開始年月	試験状況
臨床試験	国内及び海外	158試験	グループＡからＪに含まれる進行固形がん患者のうち、TMB-High を有する進行固形がん患者	2015年12月	実施中

CTD 第 1 部

1.6　外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況等

2021年10月現在、本剤は TMB-High 癌に対する二次治療以降の治療薬として米国を含む17の国と地域で承認されている。外国における使用状況は[表1.6-1]のとおり。

表 1.6-1 外国における使用状況

申請する薬剤が最初に承認された年月	2014年9月（米国、悪性黒色腫）
申請する薬剤の欧米等6ヵ国（米・英・独・仏・加・豪）の承認状況	すべて承認取得済み。

1.6.2　外国の添付文書

1.6.2.1　外国の添付文書の概要（和訳）

1.6.2.1.1　米国添付文書の概要（和訳）

米国添付文書の概要を以下に示す。概要の項目番号は原文の項目番号にあわせた。

販売名／販売会社名

KEYTRUDA®/Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U.S.A.

1　効能・効果

1.1　悪性黒色腫

KEYTRUDA®は、切除不能又は転移性の悪性黒色腫の治療を適応とする。

KEYTRUDA は、リンパ節転移を有する悪性黒色腫に対する完全切除後の術後補助療法を適応とする。

1.2　非小細胞肺癌

KEYTRUDA の適応は、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない、転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌のペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用による一次治療とする。

KEYTRUDA の適応は、転移性の扁平上皮非小細胞肺癌の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）との併用による一次治療とする。

KEYTRUDA の適応は、FDA が承認した診断薬［用法・用量（2.1）参照］により腫瘍細胞に PD-L1発現［Tumor Proportion Score （腫瘍細胞のうち PD-L1発現陽性細胞の割合）:TPS≥1%］が確認され、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない非小細胞肺癌の単独投与による一次治療とする［用法・用量（2.1）参照］。さらに、以下のいずれかに該当すること。

- 外科的切除及び根治的化学放射線療法が適応ではないステージ III の非小細胞肺癌
- 転移性の非小細胞肺癌

KEYTRUDA の適応は、プラチナ製剤併用化学療法による治療中及び治療後に疾患進行が認められ、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1発現陽性（TPS≥1%）が確認された転移性の非小細胞肺癌の単独投与とする［用法・用量（2.1）参照］。EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者については、KEYTRUDA の投与前にこれらの変異に対して FDA が承認した治療後に疾患進行が認められた患者とする。

1.3　頭頸部扁平上皮癌

KEYTRUDA は、転移性又は切除不能の再発頭頸部扁平上皮癌のプラチナ製剤及びフルオロウラシルとの併用による一次治療を適応とする。

KEYTRUDA は、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1発現陽性［Combined Positive Score（CPS）≥1］が確認された転移性又は切除不能の再発頭頸部扁平上皮癌の単独投与による一次治療を適応とする［用法・用量（2.1）参照］。

KEYTRUDA は、プラチナ製剤併用化学療法による治療中及び治療後に疾患進行が認められた再発性又は転移性の頭頸部扁平上皮癌の単独投与による治療を適応とする。

1.4　古典的ホジキンリンパ腫

KEYTRUDA は、成人の再発性又は難治性古典的ホジキンリンパ腫（cHL）の治療を適応とする。

KEYTRUDA は、小児の難治性古典的ホジキンリンパ腫又は2レジメン以上の治療後に再発した古典的ホジキンリンパ腫の治療を適応とする。

1.5　原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

KEYTRUDA は、成人及び小児の難治性又は2レジメン以上の治療後に再発した原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（PMBCL）の治療を適応とする。

使用制限：緊急の細胞減少療法を要する原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して、KEYTRUDA を投与することは推奨されない。

1.6　尿路上皮癌

KEYTRUDA は、以下のいずれかに該当する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌の治療を適応とする。

- プラチナ製剤併用化学療法に不耐容、又は
- プラチナ製剤併用化学療法による治療中若しくは治療後に疾患進行が認められた、又はプラチナ製剤併用化学療法による術前若しくは術後補助療法から12ヵ月以内に疾患進行が認められた

KEYTRUDA は、乳頭状腫瘍の有無によらない、上皮内癌（CIS）を有する、カルメット・ゲラン桿菌（BCG）療法不応性の高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（NMIBC）における、根治的膀胱全摘除術が不適格又は根治的膀胱全摘除術を希望しない患者の治療を適応とする。

1.7　MSI-High 又は MMR 欠損の癌

KEYTRUDA は、前治療後に進行し、代替治療が十分に期待できない成人及び小児の切除不能又は転移性の MSI-High 又は MMR 欠損固形がんの治療を適応とする。

本適応は、奏効率及び持続する奏効に基づき、迅速承認を取得した［臨床試験（14.7）参照］。本適応の承認継続は、検証試験での臨床効果の確認及び陳述が必要となる場合がある。

使用制限：小児の MSI-High の中枢神経系癌患者における KEYTRUDA の安全性及び有効性は確立されていない。

1.8　MSI-High 又は MMR 欠損の結腸・直腸癌

KEYTRUDA は、切除不能又は転移性の MSI-High 又は MMR 欠損の結腸・直腸癌の治療を適応とする。

1.9　胃癌

KEYTRUDA は、局所進行の切除不能又は転移性の HER2陽性胃腺癌又は食道胃接合部（GEJ）腺癌のトラスツズマブ、フッ化ピリミジン系製剤及びプラチナ製剤併用化学療法との併用による一次治療を適応とする。

KEYTRUDA は、フッ化ピリミジン系製剤及びプラチナ製剤併用化学療法、並びに該当する場合は HER-2/neu 標的療法を含む治療を2レジメン以上の治療中又は治療後に疾患進行が認められ、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1発現陽性（CPS≥1）が確認された、局所進行再発又は転移性の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌の単独投与による治療を適応とする［用法・用量（2.1）参照］。

これらの適応は、奏効率及び持続する奏効に基づき、迅速承認を取得した［臨床試験（14.9）参照］。両適応の承認継続は、検証試験での臨床効果の確認及び陳述が必要となる場合がある。

1.10　食道癌

KEYTRUDA は、外科的切除及び根治的化学放射線療法が不適応の、局所進行又は転移性の食道癌又は食道胃接合部（GEJ）癌（腫瘍の中心が食道胃接合部の上1～5 cm にあるもの）に対して、以下のいずれかでの治療を適応とする。

- プラチナ製剤及びフッ化ピリミジン系製剤併用化学療法との併用投与、又は
- FDA が承認した診断薬により PD-L1発現陽性（CPS≥10）が確認された、1レジメン以上の全身性の治療歴のある扁平上皮癌患者に対する単独投与［用法・用量（2.1）参照］

1.11　子宮頸癌

KEYTRUDA は、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1発現陽性（CPS≥1）が確認された、持続、再発又は転移性の子宮頸癌患者に対するベバシズマブ併用又は非併用での化学療法との併用治療を適応とする［用法・用量（2.1）参照］。

KEYTRUDA は、化学療法による治療中又は治療後に疾患進行が認められ、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1発現陽性（CPS≥1）が確認された、再発又は転移性の子宮頸癌の単独投与による治療を適応とする［用法・用量（2.1）参照］。

1.12　肝細胞癌

KEYTRUDA は、ソラフェニブによる治療歴がある肝細胞癌（HCC）の治療を適応とする。

本適応は、奏効率及び持続する奏効に基づき、迅速承認を取得した［臨床試験（14.12）参照］。本適応の承認継続は、検証試験での臨床効果の確認及び陳述が必要となる場合がある。

1.13　メルケル細胞癌

KEYTRUDA は、成人及び小児の再発した局所進行性又は転移性のメルケル細胞癌の治療を適応とする。

本適応は、奏効率及び持続する奏効に基づき、迅速承認を取得した［臨床試験（14.13）参照］。本適応の承認継続は、検証試験での臨床効果の確認及び陳述が必要となる場合がある。

1.14　腎細胞癌

KEYTRUDA は、成人の進行性腎細胞癌のアキシチニブとの併用による一次治療を適応とする。

KEYTRUDA は、成人の進行性腎細胞癌のレンバチニブとの併用による一次治療を適応とする。

1.15　子宮体癌

KEYTRUDA は、これまでのすべての全身性の前治療後に疾患進行が認められ、根治的切除術又は放射線療法が不適応の、MSI-High を有さない又は MMR 欠損を有さない進行子宮体癌に対するレンバチニブとの併用による治療を適応とする。

1.16　腫瘍遺伝子変異量高値の癌（TMB-High 癌）

KEYTRUDA は、前治療後に進行し、代替治療が十分に期待できず、FDA が承認した診断薬により腫瘍遺伝子変異量高値（TMB-High）［10変異／メガベース（mut/Mb）以上］であることが確認された、成人及び小児の切除不能又は転移性の固形がんの治療を適応とする［用法・用量（2.1）参照］。

本適応は、奏効率及び持続する奏効に基づき、迅速承認を取得した［臨床試験（14.16）参照］。本適応の承認継続は、検証試験での臨床効果の確認及び陳述が必要となる場合がある。

使用制限：小児の TMB-High の中枢神経系癌患者における KEYTRUDA の安全性及び有効性は確立されていない。

1.17　皮膚扁平上皮癌

KEYTRUDA は、手術又は放射線療法では治癒不能の再発又は転移性の皮膚扁平上皮癌（cSCC）又は局所進行性の cSCC の治療を適応とする。

1.18　トリプルネガティブ乳癌

KEYTRUDA は、高リスク早期トリプルネガティブ乳癌患者に対する術前補助療法として化学療法との併用投与、及び術後補助療法として単独投与による継続治療を適応とする。

KEYTRUDA は、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1発現陽性［Combined Positive Score（CPS）≥10］が確認された、局所再発性・切除不能又は転移性のトリプルネガティブ乳癌患者に対する化学療法との併用治療を適応とする［用法・用量（2.1）参照］。

1.19　成人に対する適応：400 mg 6週間間隔投与レジメン

KEYTRUDA は、成人で承認されたすべての適応に対して追加の推奨用量として400 mg の6週間間隔投与を適応とする［効能・効果（1.1-1.18）、用法・用量（2.2）参照］。本適応は、薬物動態学的データ、曝露と有効性の関係及び曝露と安全性の関係に基づき、迅速承認を取得した［臨床薬理試験（12.2）、臨床試験（14.19）参照］。本適応の承認継続は、検証試験での臨床効果の確認及び陳述が必要となる場合がある。

2　用法・用量

2.1　患者選択

単独投与に対する患者選択

KEYTRUDA の単独投与では、PD-L1発現の有無に基づき以下の患者を選択する。

- 外科的切除及び根治的化学放射線療法が適応ではないステージ III の非小細胞肺癌［臨床試験（14.2）参照］
- 転移性の非小細胞肺癌［臨床試験（14.2）参照］
- 転移性又は切除不能の再発頭頸部扁平上皮癌の一次治療［臨床試験（14.3）参照］
- 転移性の胃癌［臨床試験（14.9）参照］。胃癌患者において、保存検体から PD-L1発現が検出されなかった場合は、PD-L1検査のための生検検体の取得を検討すること。
- 既治療の局所進行再発又は転移性の食道癌［臨床試験（14.10）参照］
- 化学療法による治療中又は治療後に疾患進行が認められた再発又は転移性の子宮頸癌［臨床試験（14.11）参照］

MSI-High 又は MMR 欠損の癌を適応とする場合、KEYTRUDA の単独投与では、腫瘍検体の MSI-High 又は MMR 欠損の状態に基づき患者を選択する［臨床試験（14.7、14.8）参照］。

TMB-High 癌を適応とする場合、KEYTRUDA の単独投与では、腫瘍検体の TMB-High の状態に基づき患者を選択する［臨床試験（14.16）参照］。

高悪性度神経膠腫患者において、化学療法による前治療が TMB-High、MSI-High 又は MMR 欠損の検査結果に及ぼす影響は明らかにされていないため、高悪性度神経膠腫患者においては、テモゾロミドによる化学療法を開始する前に採取した原発腫瘍検体を用いて、これらのマーカーの検査を行うことが推奨される。

併用療法に対する患者選択

KEYTRUDA とベバシズマブ併用又は非併用での化学療法との併用投与では、PD-L1発現の有無に基づき持続、再発又は転移性の子宮頸癌患者を選択する［臨床試験（14.11）参照］。

MSI-High を有さない／MMR 欠損を有さない進行子宮体癌を適応とする場合、レンバチニブとの併用投与では、腫瘍検体の MSI 又は MMR の状態に基づき患者を選択する［臨床試験（14.15）参照］。

KEYTRUDA と化学療法との併用投与では、PD-L1発現の有無に基づき局所再発性・切除不能又は転移性のトリプルネガティブ乳癌患者を選択する［臨床試験（14.18）参照］。

患者の選択に関する追加情報

患者の選択を目的として使用する FDA が承認した診断薬の情報は、http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics を参照。

- 現時点で、MSI-High 又は MMR 欠損の検出を目的として FDA が承認した診断薬はない［臨床試験（14.7、14.8）参照］。
- 現時点で、非 MSI-High 又は非 MMR 欠損の検出を目的として FDA が承認した診断薬はない［臨床試験（14.15）参照］。

2.2　推奨用量

表 1　推奨用量

適応	KEYTRUDA の推奨用量	投与期間
単独療法		
成人の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者	200 mg を3週間間隔* 又は 400 mg を6週間間隔*	疾患進行又は許容できない副作用の発現まで
成人の悪性黒色腫患者の術後補助療法	200 mg を3週間間隔* 又は 400 mg を6週間間隔*	再発、許容できない副作用の発現又は最長12ヵ月まで
成人の非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、古典的ホジキンリンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、局所進行又は転移性の尿路上皮癌、MSI-High 又は MMR 欠損の癌、MSI-High 又は MMR 欠損の結腸・直腸癌、胃癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、メルケル細胞癌、腫瘍遺伝子変異量高値の癌又は皮膚扁平上皮癌患者	200 mg を3週間間隔* 又は 400 mg を6週間間隔*	疾患進行、許容できない副作用の発現又は最長24ヵ月まで
成人の BCG 療法不応性の高リスク筋層非浸潤性膀胱癌患者	200 mg を3週間間隔* 又は 400 mg を6週間間隔*	高リスク NMIBC の持続若しくは再発、疾患進行、許容できない副作用の発現又は最長24ヵ月まで
小児の古典的ホジキンリン	2 mg/kg（最大200 mg）を3	疾患進行、許容できない副作用の

パ腫、原発性縦隔大細胞型B 細胞リンパ腫、MSI-High癌、メルケル細胞癌又は腫瘍遺伝子変異量高値の癌患者	週間間隔*	発現又は最長24ヵ月まで
併用療法†		
成人の非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌又は食道癌患者	200 mg を3週間間隔* 又は 400 mg を6週間間隔* KEYTRUDA と化学療法を同日に併用投与する場合は、化学療法を投与する前に KEYTRUDA を投与する	疾患進行、許容できない副作用の発現又は最長24ヵ月まで
成人の胃癌患者	200 mg を3週間間隔* 又は 400 mg を6週間間隔* KEYTRUDA とトラスツズマブ及び化学療法を同日に併用投与する場合は、トラスツズマブ及び化学療法を投与する前に KEYTRUDA を投与する	疾患進行、許容できない副作用の発現又は最長24ヵ月まで
成人の子宮頸癌患者	200 mg を3週間間隔* 又は 400 mg を6週間間隔* KEYTRUDA とベバシズマブ併用又は非併用での化学療法を同日に併用投与する場合は、ベバシズマブ併用又は非併用での化学療法を投与する前に KEYTRUDA を投与する	疾患進行、許容できない副作用の発現又は KEYTRUDA を最長24ヵ月投与するまで
成人の腎細胞癌患者	200 mg を3週間間隔* 又は 400 mg を6週間間隔* KEYTRUDA とアキシチニブ5 mg 1日2回経口投与を併用	疾患進行、許容できない副作用の発現又は KEYTRUDA を最長24ヵ月投与するまで

	投与する‡ 又は KEYTRUDA とレンバチニブ 20 mg 1日1回経口投与を併用投与する	
成人の子宮体癌患者	200 mg を3週間間隔* 又は 400 mg を6週間間隔* KEYTRUDA とレンバチニブ 20 mg 1日1回経口投与を併用投与する	疾患進行、許容できない副作用の発現又は KEYTRUDA を最長24ヵ月投与するまで
成人の高リスク早期トリプルネガティブ乳癌患者	200 mg を3週間間隔* 又は 400 mg を6週間間隔 KEYTRUDA と化学療法を同日に併用投与する場合は、化学療法を投与する前に KEYTRUDA を投与する	化学療法と併用する術前補助療法として KEYTRUDA を24週間投与（200 mg を3週間間隔で8回又は 400 mg を6週間間隔で4回）若しくは疾患進行又は許容できない副作用の発現まで、それに続く術後補助療法として最長27週間まで KEYTRUDA を単独投与（200 mg を3週間間隔で9回又は400 mg を6週間間隔で5回）若しくは再発又は許容できない副作用の発現まで§
成人の局所再発性・切除不能又は転移性トリプルネガティブ乳癌患者	200 mg を3週間間隔* 又は 400 mg を6週間間隔* KEYTRUDA と化学療法を同日に併用投与する場合は、化学療法を投与する前に KEYTRUDA を投与する	疾患進行、許容できない副作用の発現又は最長24ヵ月まで

* 30分間かけて点滴静注する
† 必要に応じて、推奨用量について、KEYTRUDA と併用投与する薬剤の添付文書も参照のこと
‡アキシチニブを KEYTRUDA と併用する場合、6週間以上投与後に、アキシチニブの初回用量 5 mg からの増量を検討することができる
§ 疾患進行又は術前補助療法として化学療法と併用投与した KEYTRUDA に関連する許容できない副作用の発現が認められた患者には、術後補助療法として KEYTRUDA を単独投与しないこと

2.3　用量調節

KEYTRUDA の減量は推奨されない。一般に、重度（Grade 3）の免疫関連の副作用が認められればKEYTRUDA を休薬する。生命を脅かす（Grade 4）免疫関連の副作用、全身性の免疫抑制剤の投与を要する重度（Grade 3）の免疫関連の副作用の再発、又はステロイド投与開始後12週間以内に副腎皮質ホルモン剤の用量を10 mg／日以下（プレドニゾロン換算）に減量できない場合はKEYTRUDA 投与を中止する。

これらの一般的な指針と異なる管理を要する副作用が発現した場合の KEYTRUDA の用量調節について、[表 2]に要約する。

表 2　副作用に対する推奨される KEYTRUDA の用量調節

副作用	程度*	用量調節
免疫関連の副作用［警告及び使用上の注意（5.1）参照］		
肺臓炎	Grade 2	休薬†
	Grade 3又は4	中止
大腸炎	Grade 2又は3	休薬†
	Grade 4	中止
肝臓の腫瘍病変がみられない肝炎 アキシチニブとの併用投与を受けた患者の肝酵素増加については表3を参照	AST又はALTが基準値上限の3倍超8倍以下に増加 又は 総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超3倍以下に増加	休薬†
	AST又はALTが基準値上限の8倍超に増加 又は 総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加	中止
肝臓の腫瘍病変がみられる肝炎‡	ベースライン時に基準値上限の1倍超3倍以下であった場合の AST 又は ALT が基準値上限の5倍超及び10倍以下に増加 又は ベースライン時に基準値上限の3倍超5倍以下であった場合の AST 又は ALT が基準値上限の8倍超10倍以下に増加	休薬†
	ALT又はASTが基準値上限の10倍超に増加 又は 総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加	中止
内分泌障害	Grade 3又は4	臨床的に安定するまで休薬又は程度に応じて中止
腎機能障害を伴う腎炎	Grade 2又は3の血中クレアチニン増加	休薬†
	Grade 4の血中クレアチニン増加	中止
剥脱性皮膚疾患	SJS、TEN 又は DRESS が疑われる場合	休薬†
	SJS、TEN 又は DRESS が確定した場合	中止
心筋炎	Grade 2、3又は4	中止
神経毒性	Grade 2	休薬†
	Grade 3又は4	中止
血液毒性 （古典的ホジキンリンパ腫又は原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者）	Grade 4	Grade 1以下に回復するまで休薬
その他の副作用		
Infusion-related reaction ［警告及び使用上の注意（5.2）参照］	Grade 1又は2	中断又は注入速度を下げる
	Grade 3又は4	中止

* 有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0に基づく。 † 副腎皮質ホルモン剤の漸減後、完全又は部分的に回復（Grade 1以下）した場合は、KEYTRUDA の使用を再開すること。ステロイド投与開始から12週間以内に完全又は部分的に回復しない若しくはプレドニゾロン換算で10 mg／日以下に減量できない場合は、KEYTRUDA の使用を中止する。 ‡ ベースライン時に AST 又は ALT が基準値上限以下である場合、肝臓の腫瘍病変がみられない肝炎に対する勧告に基づき、KEYTRUDA を休薬又は中止すること。 ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、DRESS=好酸球増加と全身症状を伴う薬疹、SJS=スティーブンス・ジョンソン症候群、TEN=中毒性表皮壊死融解症、ULN=基準値上限

次の表は、上記と異なる（KEYTRUDA）又は詳細な添付文書（併用投与薬）と異なる用量調節について示したものである。

表 3　　アキシチニブとの併用投与後の副作用に対して推奨される KEYTRUDA の特別な用量調節

投与	副作用	程度	用量調節
KEYTRUDA とアキシチニブとの併用投与	肝酵素増加*	ALT 又は AST が基準値上限の3倍以上10倍未満で、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満	Grade 1以下に回復するまで KEYTRUDA とアキシチニブを休薬†
		ALT 又は AST が基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上 又は ALT 又は AST が基準値上限の10倍以上	KEYTRUDA とアキシチニブを中止

* 副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮 † 有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0に基づく。回復後、いずれか一剤の再開又は両剤の順次再開を考慮する。アキシチニブの再開にあたっては、アキシチニブの添付文書に基づき減量を考慮する。 ALT =アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST =アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN = 基準値上限

<u>レンバチニブとの併用投与後の副作用に対して推奨される KEYTRUDA の用量調節</u>

レンバチニブと KEYTRUDA を併用投与する場合、いずれか一剤又は両剤の用量を調節する。[表 2]に示したように、KEYTRUDA を休薬又は中止する。レンバチニブの用量調節の詳細情報については、レンバチニブの添付文書を参照すること。

2.4　　調製及び投与

<u>点滴静注の準備</u>

- 粒子状物質や変色がないか溶液を目視により確認する。溶液は澄明から薄い乳白色、無色から微黄色を呈する。粒子が認められる場合は使用しないこと。
- 静脈内投与前に注射用溶液製剤を希釈する。
- バイアルから必要量を抜き取り、USP 0.9%生理食塩液又は USP 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに移す。希釈された溶液を振らずに静かに転倒混和する。最終的な希釈溶液は1～10 mg/mL の濃度となるようにする。
- 残液は廃棄すること。

希釈溶液の保存

本製品は保存料を含有していない。

100 mg/4 mL バイアルからの希釈溶液を以下のいずれかの方法で保存すること。

- 希釈溶液は室温で6時間まで保存できる。この時間には、希釈溶液の室温保存及び点滴投与時間を含む。
- 冷蔵条件下2°C～8°C（36°F～46°F）で、希釈溶液は96時間まで保存できる。冷蔵した場合は、希釈溶液を室温に戻してから使用すること。振らないこと。

室温下で6時間又は冷蔵下で96時間経過後は廃棄すること。

冷凍しないこと。

投与

- 無菌の非発熱性の低タンパク結合の0.2～5 µm のインラインフィルター又はアドオンフィルターの点滴ラインで希釈溶液を30分間かけて静脈内投与する。
- 同じ点滴ラインで他の薬剤を併用投与しないこと。

3　剤形・含量

- 注射用溶液（澄明から薄い乳白色、無色から微黄色）製剤100 mg/4 mL（25 mg/mL）バイアル

4　禁忌

なし

5　警告及び使用上の注意

5.1　重度及び死亡に至る免疫関連の副作用

KEYTRUDA は、プログラム細胞死1受容体（PD-1）又は PD－リガンド1（PD-L1）のいずれかに結合する一連の薬剤に属するモノクローナル抗体である。これは PD-1/PD-L1経路を遮断することにより免疫反応の阻害を解除するが、末梢性寛容を破綻させ免疫関連の副作用が誘導される可能性がある。警告及び使用上の注意に掲載する重要な免疫関連の副作用には、重度及び死亡に至る事象がすべて含まれているわけではない。

重度又は死亡に至る免疫関連の副作用は、いずれの器官系又は組織においても発現する可能性があり、1箇所以上の身体系に同時に影響を及ぼす可能性がある。免疫関連の副作用は、PD-1/PD-L1抗体の投与開始後いつでも起こりうる。通常は PD-1/PD-L1抗体の投与中に発現するが、投与の中止後に発現する可能性もある。

免疫関連の副作用を早期に特定・管理することは、PD-1/PD-L1抗体の安全な使用に不可欠である。免疫関連の副作用の根底にある臨床所見と思われる症状及び徴候を密

接にモニタリングする。肝酵素、クレアチニン及び甲状腺機能について、ベースライン時及び投与期間中定期的に評価する。術前補助療法として KEYTRUDA を投与するトリプルネガティブ乳癌患者に対し、ベースライン時、術前及び臨床的必要性に応じて血中コルチゾールをモニタリングする。免疫関連の副作用が疑われる場合、感染症などほかの原因を除外するため適切な検査を開始する。適宜、専門医の受診を含め医療機関での管理を直ちに行う。

程度に応じて KEYTRUDA を休薬又は中止すること［用法・用量（2.3）参照］。一般に、KEYTRUDA の休薬又は中止を要する場合、Grade 1以下に改善するまで全身性副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾロン換算で1～2 mg/kg/日）を行う。Grade 1以下に改善した時点で副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、1ヵ月以上これを継続する。副腎皮質ホルモン剤を投与しても免疫関連の副作用が管理できない患者には、他の全身性免疫抑制剤の投与を検討する。

以下に議論する副作用に関する毒性管理指針では、必ずしも全身性ステロイドの投与を要求していない（例、内分泌障害及び皮膚反応）。

免疫関連の肺臓炎

KEYTRUDA は、免疫関連の肺臓炎を引き起こす可能性がある。肺臓炎の発現率は、胸部照射歴のある患者で高い。KEYTRUDA の投与を受けた患者の3.4%（94/2799例）に免疫関連の肺臓炎が発現した。このうち、死亡に至る副作用は0.1%、Grade 4は0.3%、Grade 3は0.9%、Grade 2は1.3%であった。肺臓炎がみられた患者の67%（63/94例）は全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とした。肺臓炎による投与中止は1.3%（36例）、休薬は0.9%（26例）で認められた。

KEYTRUDA を休薬したすべての患者で症状改善後に投与を再開したが、このうち23%で肺臓炎が再発した。肺臓炎が発現した患者94例中59%は回復した。

KEYTRUDA の単独投与を受けた古典的ホジキンリンパ腫を有する389例の成人患者が組み入れられた臨床試験では、31例（8%）に肺臓炎が発現した。このうち、Grade 3～4の肺臓炎の発現率は2.3%であった。患者は高用量の副腎皮質ホルモン剤を投与［投与期間の中央値は10日（範囲：2日～53ヵ月）］された。

肺臓炎の発現率は、胸部照射歴の有無にかかわらず同程度であった。肺臓炎による投与中止は21例（5.4%）で認められた。肺臓炎が発現した患者のうち42%は休薬し、68%は投与を中止し、77%は回復した。

免疫関連の大腸炎

KEYTRUDA は、下痢を呈する免疫関連の大腸炎を引き起こす可能性がある。副腎皮質ホルモン剤抵抗性の免疫関連の大腸炎をきたす患者で、サイトメガロウイルス（CMV）感染／再燃が報告されている。副腎皮質ホルモン剤抵抗性の大腸炎の場合、ほかの病因を除外するため感染症検査の再実施を検討する。KEYTRUDA の投与を受けた患者の1.7%（48/2799例）に免疫関連の大

腸炎が発現した。このうち、Grade 4は0.1%未満、Grade 3は1.1%、Grade 2は0.4%であった。

大腸炎がみられた患者の69%（33/48例）で、全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とした。患者の4.2%ではさらなる免疫抑制剤の投与を必要とした。大腸炎による投与中止は0.5%（15例）、休薬は0.5%（13例）で認められた。KEYTRUDA を休薬したすべての患者で症状改善後に投与を再開したが、このうち23%で大腸炎が再発した。大腸炎が発現した患者48例中85%は回復した。

肝毒性及び免疫関連の肝炎

KEYTRUDA 単独投与

KEYTRUDA は、免疫関連の肝炎を引き起こす可能性がある。KEYTRUDA の投与を受けた患者の0.7%（19/2799例）に免疫関連の肝炎が発現した。このうち、Grade 4は0.1%未満、Grade 3は0.4%、Grade 2は0.1%であった。肝炎がみられた患者の68%（13/19例）で、全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とした。このうち11%ではさらなる免疫抑制剤の投与を必要とした。肝炎による投与中止は0.2%（6例）、休薬は0.3%（9例）で認められた。KEYTRUDA を休薬したすべての患者で症状改善後に投与を再開し、再発例はなかった。肝炎が発現した患者19例中79%は回復した。

KEYTRUDA とアキシチニブとの併用投与

KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与により、KEYTRUDA 単独投与よりも高い頻度で、Grade 3及び4の ALT 及び AST 増加を伴う肝毒性を引き起こす可能性がある。投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。単独投与時よりも頻回の肝機能検査を考慮する。肝酵素が上昇した場合、KEYTRUDA 及びアキシチニブの投与を中断し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の投与を検討すること［用法・用量（2.3）参照］。

KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与により、Grade 3及び4の ALT 増加（20%）及び AST 増加（13%）がみられた。ALT 増加がみられた患者の59%が全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を受けた。基準値上限の3倍以上の ALT 増加がみられた患者（Grade 2-4、116例）のうち94%は、ALT が Grade 1以下に回復した。KEYTRUDA（3例）、アキシチニブ（34例）又はその両剤（55例）が再投与された92例のうち、基準値上限の3倍以上の ALT 増加の再発がみられたのは、KEYTRUDA 投与患者1例、アキシチニブ投与患者16例、両剤投与患者24例であった。これらの患者はすべて、その後回復した。

免疫関連の内分泌障害

副腎機能不全

KEYTRUDA は、初発及び続発性の副腎機能不全を引き起こす可能性がある。Grade 2以上の副腎機能不全に対して、臨床的に必要であれば、ホルモン補充療法を含む対症療法を開始する。程度に応じて本剤を休薬すること［用法・用量（2.3）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた2799例中22例（0.8%）に副腎機能不全が発現した。このうち、Grade 4は0.1%未満、Grade 3は0.3%、Grade 2は0.3%であった。

副腎機能不全がみられた患者の77%（17/22例）で全身性副腎皮質ホルモン剤の投与が必要とされた。このうち大半が、全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を継続した。副腎機能不全による投与中止は0.1%未満の患者（1例）で認められ、休薬は0.3%の患者（8例）で認められた。KEYTRUDA を休薬したすべての患者で症状改善後に投与を再開した。

下垂体炎

KEYTRUDA は、免疫関連の下垂体炎を引き起こす可能性がある。下垂体炎は、頭痛、羞明又は視野欠損といった、mass effect に関連する急性症状を呈する。下垂体炎は下垂体機能低下症を引き起こす可能性がある。必要であれば、ホルモン補充療法を開始すること。程度に応じて本剤を休薬又は中止すること［用法・用量（2.3）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の0.6%（17/2799例）に下垂体炎が発現した。このうち、Grade 4は0.1%未満、Grade 3は0.3%、Grade 2は0.2%であった。下垂体炎がみられた患者の94%（16/17例）で全身性副腎皮質ホルモン剤の投与が必要とされた。このうち大半が、全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を継続した。

下垂体炎による投与中止は0.1%の患者（4例）で認められ、休薬は0.3%の患者（7例）で認められた。KEYTRUDA を休薬したすべての患者で症状改善後に投与を再開した。

甲状腺機能障害

KEYTRUDA は、免疫関連の甲状腺機能障害を引き起こす可能性がある。甲状腺炎は内分泌障害の有無にかかわらず発現する可能性がある。甲状腺機能亢進症に続いて甲状腺機能低下症が発現することもある。臨床的に必要であれば、甲状腺機能低下症の場合にはホルモン補充療法を開始し、甲状腺機能亢進症の場合には医療機関での管理を開始する。程度に応じて本剤を休薬又は中止すること［用法・用量（2.3）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の0.6%（16/2799例）に甲状腺炎が発現した。このうち、Grade 2は0.3%であった。甲状腺炎による投与中止例はなかった。甲状腺炎による休薬は0.1%未満（1例）で認められた。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の3.4%（96/2799例）に甲状腺機能亢進症が発現した。このうち、Grade 3は0.1%、Grade 2は0.8%であった。甲状腺機能亢進症による投与中止は0.1%未満（2例）で認められ、休薬は0.3%（7例）で認められた。KEYTRUDA を休薬したすべての患者で症状改善後に投与を再開した。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の8%（237/2799例）で甲状腺機能低下症が発現した。このうち、Grade 3は0.1%、Grade 2は6.2%であった。甲状腺機能低下症による投与中止は0.1%未満（1例）で認められ、休薬は0.5%（14例）で認められた。KEYTRUDA を休薬したすべての患者で症状改善後に投与を再開した。甲状腺機能低下症が発現した患者の大半は、長期間の甲状腺ホルモン補充療法を必要とした。

甲状腺機能低下症の新たな発現又は増悪の割合は、KEYTRUDA の単独投与又はプラチナ製剤及びフルオロウラシルとの併用投与を受けた頭頸部扁平上皮癌患者1185例の中で高く（16%）、

その中には Grade 3の甲状腺機能低下症（0.3%）が含まれていた。甲状腺機能低下症の新たな発現又は増悪の割合は、KEYTRUDA の単独投与を受けた古典的ホジキンリンパ腫患者389例の中で高く（17%）、その中には Grade 1（6.2%）及び Grade 2（10.8%）の甲状腺機能低下症が含まれていた。

1型糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシスを含む

高血糖又は糖尿病のその他の徴候及び症状をモニタリングすること。臨床的に必要であれば、インスリン投与を開始すること。程度に応じて本剤を休薬すること［用法・用量（2.3）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の0.2%（6/2799例）で1型糖尿病が発現した。1型糖尿病による投与中止は0.1%未満（1例）であり、休薬も0.1%未満（1例）であった。KEYTRUDA を休薬したすべての患者で症状改善後に投与を再開した。1型糖尿病が発現した患者はすべて、長期間のインスリン投与を必要とした。

免疫関連の腎炎及び腎機能障害

KEYTRUDA は、免疫関連の腎炎を引き起こす可能性がある。KEYTRUDA の投与を受けた患者の0.3%（9/2799例）で免疫関連の腎炎が発現した。このうち、Grade 4は0.1%未満、Grade 3は0.1%、Grade 2は0.1%であった。腎炎が発現した患者の89%（8/9例）が全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とした。腎炎による投与中止は0.1%（3例）で認められ、休薬も0.1%（3例）で認められた。KEYTRUDA を休薬したすべての患者で症状改善後に投与を再開した。このうち、腎炎が再発した患者はいなかった。腎炎が発現した患者9例のうち56%は回復した。

免疫関連の皮膚の副作用

KEYTRUDA は、免疫関連の発疹又は皮膚炎を引き起こす可能性がある。PD-1/PD-L1抗体を投与すると、スティーブンス・ジョンソン症候群、DRESS 及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）などの剥脱性皮膚炎が発現した。軽度から中等度の非剥脱性発疹の治療には皮膚軟化剤及び／又は局所性副腎皮質ホルモン剤の投与が適している。程度に応じて本剤を休薬又は中止すること［用法・用量（2.3）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の1.4%（38/2799例）で免疫関連の皮膚の副作用が発現した。このうち、Grade 3は1%、Grade 2は0.1%であった。免疫関連の皮膚の副作用が発現した患者の40%（15/38例）は全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とした。

免疫関連の皮膚の副作用による投与中止は0.1%（2例）で認められ、休薬は0.6%（16例）で認められた。KEYTRUDA を休薬したすべての患者で症状改善後に投与を再開した。このうち、6%では免疫関連の皮膚の副作用が再発した。免疫関連の皮膚の副作用が発現した患者38例のうち79%は回復した。

その他の免疫関連の副作用

KEYTRUDA の投与を受けた患者又はその他の PD-1/PD-L1抗体の投与後に報告された、発現率が1%未満（特に記載のない限り）の臨床的に重要な免疫関連の副作用を以下に記載する。これらの一部は重度又は死亡に至ると報告されている。

*心臓／血管系：*心筋炎、心膜炎、血管炎
*神経系：*髄膜炎、脳炎、脊髄炎及び脱髄、筋無力症候群／重症筋無力症（増悪を含む）、ギラン・バレー症候群、神経不全麻痺、自己免疫性ニューロパチー
*眼：*ぶどう膜炎、虹彩炎及び眼のその他の炎症性毒性が発現する可能性がある。網膜剥離を伴う症例もある。失明を含むさまざまな程度の視力障害が発現する可能性がある。ぶどう膜炎がその他の免疫関連の副作用とともに発現した場合、フォークト・小柳・原田症候群を考慮する。この場合、恒久的な失明のリスクを低下させるため、全身性ステロイドの投与が必要となる。
*胃腸管系：*膵炎（アミラーゼ及びリパーゼの血清中濃度増加を含む）、胃炎、十二指腸炎
*筋骨格系及び結合組織：*筋炎／多発性筋炎、横紋筋融解症（及び腎不全を含むその後遺症）、関節炎（1.5%）、リウマチ性多発筋痛
*内分泌系：*副甲状腺機能低下症
*血液／免疫系：*溶血性貧血、再生不良性貧血、血球貪食性リンパ組織球症、全身性炎症反応症候群、組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）、サルコイドーシス、免疫性血小板減少性紫斑病、実質臓器移植拒絶反応

5.2　Infusion-related reaction

KEYTRUDA は、重度及び生命を脅かす Infusion-related reaction（過敏症及びアナフィラキシーを含む）を引き起こす可能性があり、投与を受けた2799例中6例（0.2%）に発現した。悪寒（rigors）、悪寒（chills）、喘鳴、そう痒症、潮紅、発疹、低血圧、低酸素血症及び発熱を含む Infusion-related reaction の徴候及び症状をモニタリングすること。軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）の Infusion-related reaction が発現した場合は注入を中断又は注入速度を下げる。重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）Infusion-related reaction が発現した場合は注入を中止し、本剤を中止すること［用法・用量（2.3）参照］。

5.3　同種造血幹細胞移植に伴う合併症

同種造血幹細胞移植（HSCT）を受ける患者において、PD-1/PD-L1抗体の投与前又は投与後に、死亡に至る及びその他の重篤な合併症が発現する可能性がある。

移植関連の合併症として、超急性移植片対宿主病（GVHD）、急性 GVHD、慢性 GVHD、強度減弱前処置後の肝中心静脈閉塞症（VOD）及びステロイド投与を要する発熱性症候群（感染原因は特定されない）がある。これらの合併症は、PD-1/PD-L1抗体の投与と同種造血幹細胞移植の間に介入治療した場合でも発現する可能性がある。

移植関連の合併症について、患者を注意深く観察し、迅速な治療介入を行うこと。同種造血幹

細胞移植の前又は後に PD-1/PD-L1抗体を投与する場合は、ベネフィットとリスクを考慮すること。

5.4　多発性骨髄腫患者に対してサリドマイドアナログ及びデキサメタゾンに KEYTRUDA を追加投与した際の死亡の増加

多発性骨髄腫（PD-1又は PD-L1阻害剤の適応ではない）の患者を対象とした2つの無作為化試験において、サリドマイドアナログ及びデキサメタゾンに KEYTRUDA を追加投与した際に、死亡の増加が認められた。管理された臨床試験以外で、多発性骨髄腫の患者にサリドマイドアナログ及びデキサメタゾンと PD-1又は PD-L1阻害剤を併用投与することは推奨されない。

5.5　胚・胎児毒性

KEYTRUDA の作用機序から、妊婦に投与した場合、胎児に危険を及ぼす可能性がある。動物モデルでは、胎児組織に対する母体の免疫寛容を、PD-1/PD-L1シグナル伝達経路が誘導することにより妊娠を維持することが示されている。本剤の胎児への潜在的なリスクを女性患者に伝えること。妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び投与終了後4ヵ月間は有効な避妊方法を用いることを助言すること［特殊集団への投与（8.1、8.3）参照］。

6　副作用

以下の臨床的に重要な副作用については、別のセクションで詳細に記載する。

- 重度及び死亡に至る免疫関連の副作用［警告及び使用上の注意（5.1）参照］
- Infusion-related reaction［警告及び使用上の注意（5.2）参照］

6.1　臨床試験での経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた有害事象の発現割合は、別の薬剤の臨床試験での発現割合と直接比較することができない。また、臨床現場で認められる発現割合を反映しない可能性がある。

「警告及び使用上の注意」及び以下の記載は、KEYTRUDA の単独投与を受けた患者2799例の結果を反映したものであり、悪性黒色腫患者912例及び非小細胞肺癌患者682例を組み入れた3つの無作為化、非盲検、実薬対照の臨床試験（KEYNOTE-002、006及び010試験）、悪性黒色腫患者655例及び非小細胞肺癌患者550例を組み入れた単群試験（KEYNOTE-001試験）が含まれる。2799例の患者に加え、「警告及び使用上の注意」の特定の小項目では、以下の臨床試験で観察された有害事象を記載している：頭頸部扁平上皮癌患者909例を組み入れ KEYTRUDA を単独投与した、非無作為化、非盲検、マルチコホート試験（KEYNOTE-012試験）、非無作為化、非盲検、単群試験（KEYNOTE-055試験）及び2つの無作為化、非盲検、実薬対照試験（KEYNOTE-040試験及び048試験の単独投与群）、古典的ホジキンリンパ腫患者389例を組み入れた2つの非無作為化、非盲検試験（KEYNOTE-013及び087試験）及び無作為化、非盲検、実薬対照試験（KEYNOTE-204試験）、頭頸部扁平上皮癌患者276例を組み入れた無作為化、非盲検、実薬対照試験

（KEYNOTE-048試験の併用投与群）、腎細胞癌患者429例を組み入れアキシチニブと併用投与した無作為化、実薬対照試験（KEYNOTE-426試験）並びに市販後の使用経験。これらの臨床試験を通して、KEYTRUDA 2 mg/kg を3週間間隔、10 mg/kg を2週間間隔、10 mg/kg を3週間間隔又は200 mg を3週間間隔で静脈内投与された。2799例のうち、6ヵ月以上 KEYTRUDA の投与を受けた患者は41%、12ヵ月以上投与を受けた患者は21%であった。

悪性黒色腫

イピリムマブ未治療の悪性黒色腫

KEYNOTE-006試験では、イピリムマブ未治療で前治療として1レジメンの全身療法を受けた切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に KEYTRUDA を投与した際の安全性を評価した。KEYNOTE-006試験は多施設、非盲検、実薬対照の臨床試験であり、患者は無作為割付け（1：1：1）され、疾患進行又は許容できない副作用が発現するまで KEYTRUDA を10 mg/kg 2週間間隔（278例）又は10 mg/kg 3週間間隔（277例）、又は疾患進行又は許容できない副作用が発現した場合の早期中止を除きイピリムマブを3 mg/kg 3週間間隔で4回まで投与（256例）された［臨床試験（14.1）参照］。また、自己免疫疾患、全身性の副腎皮質ホルモン剤及び他の免疫抑制剤による治療を要する疾患（間質性肺疾患の既往）、HIV 又は B 型及び C 型肝炎を含む治療を要する活動性の感染を有する患者は不適格とされた。

KEYTRUDA の投与期間の中央値は5.6ヵ月（範囲：1日～11.0ヵ月）であり、KEYTRUDA 両群で同様であった。6ヵ月以上 KEYTRUDA の投与を受けた患者の割合は KEYTRUDA 10 mg/kg 2週間間隔投与及び10 mg/kg 3週間間隔投与でそれぞれ51%及び46%であり、両群で1年以上投与を受けた患者はいなかった。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が62歳（範囲：18～89歳）であり、男性の割合は60%、白人が98%、LDH 上昇が32%、M1c が65%、脳転移の既往が9%、全身療法を受けた患者は36%であり、BRAF 阻害剤が15%、化学療法が13%、免疫療法が6%であった。

KEYNOTE-006試験の安全性プロファイルは2週間間隔投与及び3週間間隔投与で同様であった。したがって、安全性の概要として、KEYTRUDA の両群を併合（555例）した解析結果を示す。9%の患者が有害事象により KEYTRUDA の投与を中止した。2例以上の患者で投与中止に至った有害事象は、大腸炎（1.4%）、自己免疫性肝炎（0.7%）、アレルギー反応（0.4%）、多発ニューロパチー（0.4%）及び心不全（0.4%）であった。21%の患者が有害事象により KEYTRUDA を休薬し、高頻度に認められた（1%以上）KEYTRUDA の休薬に至った有害事象は、下痢（2.5%）であった。

[表 4]及び[表 5]に、KEYNOTE-006試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 4　　有害事象†

KEYTRUDA の投与を受けた切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者で発現割合 10%以上

（KEYNOTE-006 試験）

有害事象	KEYTRUDA 10 mg/kg 2週間間隔及び3週間間隔投与 (555例)		イピリムマブ投与 (256例)	
	All Grades‡ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	28	0.9	28	3.1
皮膚および皮下組織障害				
発疹§	24	0.2	23	1.2
尋常性白斑‖	13	0	2	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	18	0.4	10	1.2
背部痛	12	0.9	7	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	17	0	7	0.4
呼吸困難	11	0.9	7	0.8
代謝および栄養障害				
食欲減退	16	0.5	14	0.8
神経系障害				
頭痛	14	0.2	14	0.8

† イピリムマブ群と同程度又はそれ以上の発現割合であった有害事象を選択した。
‡ Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
§ 発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹及び剥脱性発疹を含む。
‖ 皮膚色素減少を含む。

KEYTRUDA を投与された患者で10%以上に認められたその他の臨床的に重要な有害事象は、下痢（26%）及び悪心（21%）及びそう痒症（17%）であった。

表 5　　ベースラインから悪化した臨床検査値異常†

KEYTRUDA の投与を受けた切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者で発現割合 20%以上

（KEYNOTE-006 試験）

臨床検査‡	KEYTRUDA 10 mg/kg 2週間間隔及び3週間間隔投与		イピリムマブ投与	
	All Grades§ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学				
高血糖	45	4.2	45	3.8
高トリグリセリド血症	43	2.6	31	1.1
低ナトリウム血症	28	4.6	26	7
AST 増加	27	2.6	25	2.5
高コレステロール血症	20	1.2	13	0
血液				
貧血	35	3.8	33	4.0
リンパ球減少症	33	7	25	6

† イピリムマブ群と同程度又はそれ以上の発現割合であった臨床検査値異常を選択した。
‡ 各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は、KEYTRUDA 群：520～546例、イピリムマブ群：237～247例であり、高トリグリセリド血症については、KEYTRUDA 群：429例、イピリムマブ群：183例、高コレステロール血症については、KEYTRUDA 群：484例、イピリムマブ群：205例。
§ Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。

KEYTRUDA を投与された患者で20%以上に認められたその他の臨床的に重要な臨床検査値異常は、低アルブミン血症（All Grades：27%、Grade 3-4：2.4%）、ALT 増加（All Grades：23%、Grade 3-4：3.1%）、及びアルカリホスファターゼ増加（All Grades：21%、Grade 3-4：2%）であった。

イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫

KEYNOTE-002試験では、イピリムマブ治療後及び BRAF V600変異陽性の場合は BRAF 阻害剤治療後に疾患進行した切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に KEYTRUDA を投与した際の安全性を評価した。KEYNOTE-002試験は多施設、一部盲検（KEYTRUDA の用量）、無作為化（1：1：1）、実薬対照の臨床試験であり、患者（528例）は KEYTRUDA を2 mg/kg（178例）又は10 mg/kg（179例）で3週間間隔、又は治験担当医師が選択した化学療法（171例）が投与された。化学療法の選択肢は、ダカルバジン（26%）、テモゾロミド（25%）、パクリタキセル／カルボプラチンの併用（25%）、パクリタキセル（16%）、カルボプラチン（8%）であった［臨床試験（14.1）参照］。また、自己免疫疾患、イピリムマブによる重度の免疫関連の副作用［Grade 4又は12週を超えて副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算10 mg／日以上）による治療を要する Grade 3の副作用）］、全身性の副腎皮質ホルモン剤及び他の免疫抑制剤による治療を要する疾患（間質性肺疾患の既往）、HIV 又は B 型及び C 型肝炎を含む治療を要する活動性の感染を有する患者は不適格とされた。

KEYTRUDA 2 mg/kg 3週間間隔投与の投与期間の中央値は3.7ヵ月（範囲：1日～16.6ヵ月）であり、KEYTRUDA 10 mg/kg 3週間間隔投与の投与期間の中央値は4.8ヵ月（範囲：1日～16.8ヵ月）であった。KEYTRUDA 2 mg/kg 投与で6ヵ月以上 KEYTRUDA の投与を受けた患者の割合は36%、12ヵ月以上投与を受けた患者の割合は4%であり、KEYTRUDA 10 mg/kg 投与で6ヵ月以上 KEYTRUDA の投与を受けた患者の割合は41%、12ヵ月以上投与を受けた患者の割合は6%であった。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が62歳（範囲：15～89歳）であり、男性の割合は61%、白人が98%、LDH 上昇が41%、M1c が83%、進行性及び転移性の悪性黒色腫に対する前治療を2レジメン以上受けた患者は73%（イピリムマブが100%、BRAF 阻害剤が25%）であり、脳転移の既往が15%であった。

KEYNOTE-002試験の安全性プロファイルは2 mg/kg 投与及び10 mg/kg 投与で同様であった。したがって、安全性の概要として、KEYTRUDA の両群を併合（357例）した解析結果を示す。12%の患者が有害事象により KEYTRUDA の投与を中止した。高頻度に認められた（1%以上）投与中止に至った有害事象は、全身健康状態低下（1%）、無力症（1%）、呼吸困難（1%）、肺臓炎（1%）及び全身性浮腫（1%）であった。14%の患者が有害事象により KEYTRUDA を休薬し、高頻度に認められた（1%以上）KEYTRUDA の休薬に至った有害事象は、呼吸困難（1%）、下痢（1%）及び斑状丘疹状皮疹（1%）であった。［表 6］及び［表 7］に、KEYNOTE-002試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 6　　有害事象†

KEYTRUDA の投与を受けた悪性黒色腫患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-002 試験）

有害事象	KEYTRUDA 2 mg/kg 及び10 mg/kg 3週間間隔投与(357例)		化学療法‡ (171例)	
	All Grades§ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	28	0	8	0
発疹‖	24	0.6	8	0
胃腸障害				
便秘	22	0.3	20	2.3
下痢	20	0.8	20	2.3
腹痛	13	1.7	8	1.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	18	0	16	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	14	0.3	9	0.6
無力症	10	2.0	9	1.8
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	14	0.6	10	1.2

† 化学療法群と同程度又はそれ以上の発現割合であった有害事象を選択した。
‡ 化学療法：ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン／パクリタキセルの併用、パクリタキセル、又はカルボプラチン
§ Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
‖ 発疹、紅斑性皮疹、全身性発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹を含む。

KEYTRUDA を投与された患者で認められたその他の臨床的に重要な有害事象は、疲労（43%）、悪心（22%）、食欲減退（20%）、嘔吐（13%）及び末梢性ニューロパチー（1.7%）であった。

表 7　　ベースラインから悪化した臨床検査値異常†

KEYTRUDA の投与を受けた悪性黒色腫患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-002 試験）

臨床検査‡	KEYTRUDA 2 mg/kg 及び10 mg/kg 3週間間隔投与		化学療法	
	All Grades§ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学				
高血糖	49	6	44	6
低アルブミン血症	37	1.9	33	0.6
低ナトリウム血症	37	7	24	3.8
高トリグリセリド血症	33	0	32	0.9
アルカリホスファターゼ増加	26	3.1	18	1.9
AST 増加	24	2.2	16	0.6
血中重炭酸塩減少	22	0.4	13	0
低カルシウム血症	21	0.3	18	1.9
ALT 増加	21	1.8	16	0.6

† 化学療法群と同程度又はそれ以上の発現割合であった臨床検査値異常を選択した。
‡ 各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は、KEYTRUDA 群：320～325例、化学療法群：154～161例であり、高トリグリセリド血症については、KEYTRUDA 群：247例、化学療法群：116例、血中重炭酸塩減少については、KEYTRUDA 群：263例、化学療法群：123例。
§ Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。

KEYTRUDA を投与された患者で20%以上に認められたその他の臨床的に重要な臨床検査値異常は、貧血（All Grades：44%、Grade 3-4：10%）及びリンパ球減少症（All Grades：40%、Grade 3-4：9%）であった。

悪性黒色腫切除後の術後補助療法

KEYNOTE-054試験は、ⅢA 期（リンパ節転移1 mm 超）、ⅢB 期又はⅢC 期の悪性黒色腫に対して完全切除を行った患者1019例に、KEYTRUDA 200 mg を3週間間隔で点滴静注（509例）又はプラセボ（502例）を最長1年間投与した無作為化（1：1）二重盲検試験［臨床試験（14.1）参照］であり、KEYTRUDA の単独投与時の安全性を評価した。活動性の自己免疫疾患を有する患者、免疫抑制剤による治療を要する医学的状態の患者、粘膜又は眼の悪性黒色腫を有する患者は不適格とされた。76%の患者が6ヵ月以上 KEYTRUDA を投与された。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が54歳（範囲：19～88歳）、65歳以上が25%、男性の割合が62%、ECOG PS が0の患者が94%及び ECOG PS が1の患者が6%であった。ⅢA 期が16%、ⅢB 期が46%、ⅢC 期（1～3個のリンパ節転移）が18%、ⅢC 期（4個以上リンパ節転移）が20%であった。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の2例が疾患進行以外の原因により死亡した。死因は好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、及び呼吸不全を伴う自己免疫性筋炎であった。KEYTRUDA の投与を受けた患者の25%が重篤な有害事象を発現した。KEYTRUDA の投与を受けた患者の14%が有害事象により投与を中止した。高頻度（1%以上）に認められた投与中止に至った有害事象は肺臓炎（1.4%）、大腸炎（1.2%）及び下痢（1%）であった。KEYTRUDA の投与を受けた患者の19%が有害事象により投与を休薬し、高頻度（1%以上）に認められた休薬に至った有害事象は下痢（2.4%）、肺臓炎（2%）、ALT 増加（1.4%）、関節痛（1.4%）、AST 増加（1.4%）、呼吸困難（1%）及び疲労（1%）であった。[表 8]及び[表 9]に、KEYNOTE-054試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 8　有害事象†

KEYTRUDA の投与を受けた悪性黒色腫患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-054 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（509例）		プラセボ（502例）	
	All Grades‡ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
胃腸障害				
下痢	28	1.2	26	1.2
悪心	17	0.2	15	0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	19	0	12	0
発疹	13	0.2	9	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	16	1.2	14	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	15	0	2.8	0
甲状腺機能亢進症	10	0.2	1.2	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	14	0	11	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	11	0.2	8	0
インフルエンザ様疾患	11	0	8	0
臨床検査				
体重減少	11	0	8	0

† プラセボ群と同程度又はそれ以上の発現割合であった有害事象を選択した。
‡ Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。

表 9　ベースラインから悪化した臨床検査値異常†

KEYTRUDA の投与を受けた悪性黒色腫患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-054 試験）

臨床検査‡	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与		プラセボ	
	All Grades§ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学				
ALT 増加	27	2.4	16	0.2
AST 増加	24	1.8	15	0.4
血液				
リンパ球減少症	24	1	16	1.2

† プラセボ群と同程度又はそれ以上の発現割合であった臨床検査値異常を選択した。
‡ 各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は、KEYTRUDA 群：503～507例、プラセボ群：492～498例。
§ Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。

非小細胞肺癌

未治療で転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌（ペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用）

KEYNOTE-189試験は、多施設共同、二重盲検、無作為化（2：1）、実薬対照の臨床試験であり、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない、未治療で転移性の非扁平上皮非小細