B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

KEYTRUDA 25 mg/mL concentrate for solution for infusion
pembrolizumab

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- It is important that you keep the alert card with you during treatment.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What KEYTRUDA is and what it is used for
2. What you need to know before you are given KEYTRUDA
3. How you are given KEYTRUDA
4. Possible side effects
5. How to store KEYTRUDA
6. Contents of the pack and other information

1. What KEYTRUDA is and what it is used for

KEYTRUDA contains the active substance pembrolizumab, which is a monoclonal antibody. KEYTRUDA works by helping your immune system fight your cancer.

KEYTRUDA is used in adults to treat:
- a kind of skin cancer called melanoma
- a kind of lung cancer called non-small cell lung cancer
- a kind of cancer called classical Hodgkin lymphoma
- a kind of cancer called bladder cancer (urothelial carcinoma)
- a kind of head and neck cancer called head and neck squamous cell carcinoma.
- a kind of kidney cancer called renal cell carcinoma
- a kind of cancer that is determined to be microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) in the colon or rectum (called colorectal cancer), uterus (called endometrial cancer), stomach (called gastric cancer), small bowel (called small intestine cancer), or bile duct or gallbladder (called biliary tract cancer)
- a kind of cancer called oesophageal carcinoma
- a kind of breast cancer called triple-negative breast cancer
- a kind of uterine cancer called endometrial carcinoma
- a kind of cancer called cervical cancer

KEYTRUDA is used in children and adolescents:
- aged 3 years and older to treat a kind of cancer called classical Hodgkin lymphoma
- aged 12 years and older to treat a kind of cancer called melanoma.

People get KEYTRUDA when their cancer has spread or cannot be taken out by surgery.

People get KEYTRUDA after they have had surgery to remove melanoma or renal cell carcinoma to help prevent their cancer from coming back (adjuvant therapy).

People get KEYTRUDA before surgery (neoadjuvant therapy) to treat triple-negative breast cancer and then continued after surgery (adjuvant therapy) to help prevent their cancer from coming back.

KEYTRUDA may be given in combination with other anti-cancer medicines. It is important that you also read the package leaflets for these other medicines. If you have any questions about these medicines, ask your doctor.

2. What you need to know before you are given KEYTRUDA

You should not be given KEYTRUDA
- if you are allergic to pembrolizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6 "Contents of the pack and other information"). Talk to your doctor if you are not sure.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or nurse before receiving KEYTRUDA.

Before you get KEYTRUDA, tell your doctor if you:
- have an autoimmune disease (a condition where the body attacks its own cells)
- have pneumonia or inflammation of your lungs (called pneumonitis)
- were previously given ipilimumab, another medicine for treating melanoma, and experienced serious side effects because of that medicine
- had an allergic reaction to other monoclonal antibody therapies
- have or have had chronic viral infection of the liver, including hepatitis B (HBV) or hepatitis C (HCV)
- have human immunodeficiency virus (HIV) infection or acquired immune deficiency syndrome (AIDS)
- have liver damage
- have kidney damage
- have had a solid organ transplant or a bone marrow (stem cell) transplant that used donor stem cells (allogeneic)

When you get KEYTRUDA, you can have some serious side effects. These side effects can sometimes become life-threatening and can lead to death. These side effects may happen anytime during treatment or even after your treatment has ended. You may experience more than one side effect at the same time.

If you have any of the following conditions, call or see your doctor right away. Your doctor may give you other medicines in order to prevent more severe complications and reduce your symptoms. Your doctor may withhold the next dose of KEYTRUDA or stop your treatment with KEYTRUDA.
- inflammation of the lungs, which may include shortness of breath, chest pain or coughing
- inflammation of the intestines, which may include diarrhoea or more bowel movements than usual, black, tarry, sticky stools or stools with blood or mucus, severe stomach pain or tenderness, nausea, vomiting
- inflammation of the liver, which may include nausea or vomiting, feeling less hungry, pain on the right side of stomach, yellowing of skin or whites of eyes, dark urine or bleeding or bruising more easily than normal
- inflammation of the kidneys, which may include changes in the amount or colour of your urine
- inflammation of hormone glands (especially the thyroid, pituitary and adrenal glands), which may include rapid heartbeat, weight loss, increased sweating, weight gain, hair loss, feeling cold, constipation, deeper voice, muscle aches, dizziness or fainting, headaches that will not go away or unusual headache
- type 1 diabetes, including diabetic ketoacidosis (acid in the blood produced from diabetes), symptoms may include feeling more hungry or thirsty than usual, need to urinate more often or weight loss, feeling tired or feeling sick, stomach pain, fast and deep breathing, confusion, unusual sleepiness, a sweet smell to your breath, a sweet or metallic taste in your mouth, or a different odour to your urine or sweat
- inflammation of the eyes, which may include changes in eyesight
- inflammation in the muscles, which may include muscle pain or weakness

- inflammation of the heart muscle, which may include shortness of breath, irregular heartbeat, feeling tired, or chest pain
- inflammation of the pancreas, which may include abdominal pain, nausea and vomiting
- inflammation of the skin, which may include rash, itching, skin blistering, peeling or sores, and/or ulcers in mouth or in lining of nose, throat, or genital area
- an immune disorder that can affect the lungs, skin, eyes and/or lymph nodes (sarcoidosis)
- inflammation of the brain, which may include confusion, fever, memory problems or seizures (encephalitis)
- pain, numbness, tingling, or weakness in the arms or legs; bladder or bowel problems including needing to urinate more frequently, urinary incontinence, difficulty urinating and constipation (myelitis)
- inflammation and scarring of the bile ducts, which may include pain in the upper right part of the stomach, swelling of the liver or spleen, fatigue, itching, or yellowing of the skin or the whites of eyes (cholangitis sclerosing)
- inflammation of the stomach (gastritis)
- decreased function of the parathyroid gland, which may include muscle cramps or spasms, fatigue and weakness (hypoparathyroidism)
- infusion reactions, which may include shortness of breath, itching or rash, dizziness or fever

Complications, including graft-versus-host-disease (GVHD), in people with bone marrow (stem cell) transplant that uses donor stem cells (allogeneic). These complications can be severe and can lead to death. They may occur if you had this kind of transplant in the past or if you get it in the future. Your doctor will monitor you for signs and symptoms, which may include skin rash, liver inflammation, abdominal pain, or diarrhoea.

Children and adolescents
Do not give KEYTRUDA to children under 18 years of age, except for children:
- with classical Hodgkin lymphoma aged 3 years and older
- with melanoma aged 12 years and older.

Other medicines and KEYTRUDA
Tell your doctor
- If you are taking other medicines that make your immune system weak. Examples of these may include corticosteroids, such as prednisone. These medicines may interfere with the effect of KEYTRUDA. However, once you are treated with KEYTRUDA, your doctor may give you corticosteroids to reduce the side-effects that you may have with KEYTRUDA. Corticosteroids may also be given to you before receiving KEYTRUDA in combination with chemotherapy to prevent and/or treat nausea, vomiting, and other side effects caused by chemotherapy.
- If you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy
- You must not use KEYTRUDA if you are pregnant unless your doctor specifically recommends it.
- If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, tell your doctor.
- KEYTRUDA can cause harm or death to your unborn baby.
- If you are a woman who could become pregnant, you must use adequate birth control while you are being treated with KEYTRUDA and for at least 4 months after your last dose.

Breast-feeding
- If you are breast-feeding, tell your doctor.
- Do not breast-feed while taking KEYTRUDA.
- It is not known if KEYTRUDA passes into your breast milk.

Driving and using machines
KEYTRUDA has a minor effect on your ability to drive or use machines. Feeling dizzy, tired or weak are possible side effects of KEYTRUDA. Do not drive or use machines after you have been given KEYTRUDA unless you are sure you are feeling well.

3. How you are given KEYTRUDA

KEYTRUDA will be given to you in a hospital or clinic under the supervision of a doctor experienced in cancer treatment.
- The recommended dose of KEYTRUDA in adults is either 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks.
- The recommended dose of KEYTRUDA in children and adolescents aged 3 years and older with classical Hodgkin lymphoma and adolescents aged 12 years and older with melanoma, is 2 mg/kg bodyweight (up to a maximum of 200 mg) every 3 weeks.
- Your doctor will give you KEYTRUDA through an infusion into your vein (intravenous) for about 30 minutes.
- Your doctor will decide how many treatments you need.

If you miss an appointment to get KEYTRUDA
- Call your doctor right away to reschedule your appointment.
- It is very important that you do not miss a dose of this medicine.

If you stop receiving KEYTRUDA
Stopping your treatment may stop the effect of the medicine. Do not stop treatment with KEYTRUDA unless you have discussed this with your doctor.

If you have any further questions about your treatment, ask your doctor.

You will also find this information in the patient alert card you have been given by your doctor. It is important that you keep this alert card and show it to your partner or caregivers.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

When you get KEYTRUDA, you can have some serious side effects. See section 2.

The following side effects have been reported with pembrolizumab alone:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- decrease in the number of red blood cells
- reduced thyroid gland activity
- feeling less hungry
- headache
- shortness of breath; cough
- diarrhoea; stomach pain; nausea; vomiting; constipation
- itching; skin rash
- pain in muscle and bones; joint pain
- feeling tired; unusual tiredness or weakness; swelling; fever

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- lung infection
- decrease in the number of platelets (bruising or bleeding more easily); decrease in the number of white blood cell (neutrophils; lymphocytes)
- reactions related to the infusion of the medicine
- overactive thyroid gland activity; hot flush
- decreased sodium, potassium, or calcium in the blood
- trouble sleeping

- dizziness; inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs; lack of energy; change in your sense of taste
- dry eye
- abnormal heart rhythm
- high blood pressure
- inflammation of the lungs
- inflammation of the intestines; dry mouth
- inflammation of the liver
- red raised rash sometimes with blisters; patches of skin which have lost colour; inflammation of the skin; dry, itchy skin; hair loss; acne-like skin problem
- muscle pain, aches or tenderness; pain in arms or legs; joint pain with swelling
- chills; flu-like illness
- increased liver enzyme levels in the blood; increased calcium in the blood; abnormal kidney function test

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- a decreased number of white blood cells (leukocytes and eosinophils)
- inflammation response against platelets
- an immune disorder that can affect the lungs, skin, eyes and/or lymph nodes (sarcoidosis)
- decreased secretion of hormones produced by the adrenal glands; inflammation of the pituitary gland situated at the base of the brain; inflammation of the thyroid
- type 1 diabetes, including diabetic ketoacidosis
- a condition in which the muscles become weak and tire easily; seizure
- inflammation of the eyes; eye pain, irritation, itchiness or redness; uncomfortable sensitivity to light; seeing spots
- inflammation of the heart muscle, which may present as shortness of breath, irregular heartbeat, feeling tired, or chest pain
- inflammation of the covering of the heart; accumulation of fluid around the heart
- inflammation of the pancreas
- inflammation of the stomach
- a sore that develops on the inside lining of your stomach or upper part of your small intestine
- thickened, sometimes scaly, skin growth; hair colour changes; small skin bumps, lumps or sores
- inflammation of the sheath that surrounds tendons
- inflammation of the kidneys
- increased level of amylase, an enzyme that breaks down starch

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)
- inflammation response against red blood cells; feeling weak, lightheaded, short of breath or if your skin looks pale (signs of low level of red blood cells, possibly due to a type of anaemia called pure red cell aplasia); a condition called haemophagocytic lymphohistiocytosis, where the immune system makes too many infection fighting cells called histiocytes and lymphocytes that may cause various symptoms
- decreased function of the parathyroid gland, which may present as muscle cramps or spasms, fatigue and weakness
- a temporary inflammation of the nerves that causes pain, weakness, and paralysis in the extremities
- inflammation of the brain, which may present as confusion, fever, memory problems or seizures (encephalitis)
- pain, numbness, tingling, or weakness in the arms or legs; bladder or bowel problems including needing to urinate more frequently, urinary incontinence, difficulty urinating and constipation (myelitis)
- inflammation of the membrane around the spinal cord and brain, which may present as neck stiffness, headache, fever, eye sensitivity to light, nausea or vomiting (meningitis)
- inflammation of the blood vessels
- a hole in the small intestines
- inflammation of the bile ducts
- tender red bumps under the skin

- itching, skin blistering, peeling or sores, and/or ulcers in mouth or in lining of nose, throat, or genital area (Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis)
- disease in which the immune system attacks the glands that make moisture for the body, such as tears and saliva (Sjogren's syndrome)
- inflammation of the bladder. Signs and symptoms may include frequent and/or painful urination, urge to pass urine, blood in urine, pain or pressure in lower abdomen

The following side effects have been reported in clinical studies with pembrolizumab in combination with chemotherapy:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- decreased number of white blood cells (neutrophils, leukocytes); decrease in the number of red blood cells; decrease in the number of platelets (bruising or bleeding more easily)
- reduced thyroid gland activity
- decreased potassium in the blood; feeling less hungry
- trouble sleeping
- inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs; headache; dizziness; change in your sense of taste
- shortness of breath; cough
- nausea; diarrhoea; vomiting; stomach pain; constipation
- hair loss; skin rash; itching
- joint pain; pain in the muscles and bones; muscle pain, aches or tenderness
- unusual tiredness or weakness; fever; swelling
- increased blood level of the liver enzyme alanine aminotransferase; increased blood level of the liver enzyme aspartate aminotransferase

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- lung infection
- decreased number of white blood cells (neutrophils) with a fever; decreased number of white blood cells (lymphocytes)
- reaction related to the infusion of the medicine
- decreased secretion of hormones produced by the adrenal glands; inflammation of the thyroid; overactive thyroid gland activity
- decreased sodium or calcium in the blood
- lack of energy
- dry eye
- abnormal heart rhythm
- high blood pressure
- inflammation of the lungs
- inflammation of the intestines; inflammation of the stomach; dry mouth
- inflammation of the liver
- red raised rash, sometimes with blisters; acne-like skin problem; inflammation of the skin; dry, itchy skin
- pain in arms or legs; joint pain with swelling
- sudden kidney damage
- flu-like illness; chills
- abnormal kidney function test; increased blood level of the liver enzyme alkaline phosphatase; increased calcium in the blood; increased bilirubin in the blood

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- a decreased number of white blood cells (eosinophils)
- inflammation of the pituitary gland situated at the base of the brain
- type 1 diabetes, including diabetic ketoacidosis
- inflammation of the brain, which may present as confusion, fever, memory problems or seizures (encephalitis); seizure

- inflammation of the heart muscle, which may present as shortness of breath, irregular heartbeat, feeling tired, or chest pain; accumulation of fluid around the heart; inflammation of the covering of the heart
- inflammation of the blood vessels
- inflammation of the pancreas; a sore that develops on the inside lining of your stomach or upper part of your small intestine
- thickened, sometimes scaly, skin growth; patches of skin that have lost colour; small skin bumps, lumps or sores
- inflammation of the sheath that surrounds tendons
- inflammation of the kidneys; inflammation of the bladder, which may present as frequent and/or painful urination, urge to pass urine, blood in urine, pain or pressure in lower abdomen
- increased level of amylase, an enzyme that breaks down starch

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)
- inflammation response against red blood cells or platelets
- an immune disorder that can affect the lungs, skin, eyes and/or lymph nodes (sarcoidosis)
- decreased function of the parathyroid gland, which may present as muscle cramps or spasms, fatigue and weakness
- condition known as Guillain- Barré syndrome, which causes muscle weakness on both sides of the body, and can be severe; a condition in which the muscles become weak and tire easily
- inflammation of the eyes; eye pain, irritation, itchiness or redness; uncomfortable sensitivity to light; seeing spots
- a hole in the small intestines
- inflammation of the bile ducts
- itching, skin blistering, peeling or sores, and/or ulcers in mouth or in lining of nose, throat, or genital area (Stevens-Johnson syndrome); tender red bumps under the skin; hair colour changes
- disease in which the immune system attacks the glands that make moisture for the body, such as tears and saliva (Sjogren's syndrome)

The following side effects have been reported in clinical studies with pembrolizumab in combination with axitinib or lenvatinib:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- urinary infections (increased frequency in urination and pain in passing urine)
- decrease in the number of red blood cells
- reduced thyroid activity
- feeling less hungry
- headache; change in your sense of taste
- high blood pressure
- shortness of breath; cough
- diarrhoea; stomach pain; nausea; vomiting; constipation
- skin rash; itching
- joint pain; pain in the muscles and bones; muscle pain, aches or tenderness; pain in arms or legs
- feeling tired; unusual tiredness or weakness; swelling; fever
- increased levels of lipase, an enzyme that breaks down fats; increased liver enzyme levels in the blood; abnormal kidney function test

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- lung infection
- decreased number of white blood cells (neutrophils, leukocytes, lymphocytes); decrease in the number of platelets (bruising or bleeding more easily)
- reaction related to the infusion of the medicine
- decreased secretion of hormones produced by the adrenal glands; increased thyroid gland activity; inflammation of the thyroid
- decreased sodium, potassium, or calcium in the blood
- trouble sleeping

- dizziness, lack of energy, inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs
- dry eye
- abnormal heart rhythm
- inflammation of the lungs
- inflammation of the intestines; inflammation of the pancreas; inflammation of the stomach; dry mouth
- inflammation of the liver
- red raised rash, sometimes with blisters; inflammation of the skin; dry, itchy skin; acne-like skin problem; hair loss
- joint pain with swelling
- inflammation of the kidneys
- flu-like illness; chills
- increased levels of amylase, an enzyme that breaks down starch; increased liver enzyme levels in the blood; increased blood levels of a liver enzyme known as alkaline phosphatase; increased calcium in the blood

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- decreased number of white blood cells (eosinophils)
- inflammation of the pituitary gland situated at the base of the brain
- type 1 diabetes, including diabetic ketoacidosis
- a condition in which the muscles become weak and tire easily; inflammation of the brain, which may present as confusion, fever, memory problems or seizures (encephalitis)
- inflammation of the eyes; eye pain, irritation, itchiness or redness; uncomfortable sensitivity to light; seeing spots
- inflammation of the heart muscle, which may present as shortness of breath, irregular heartbeat, feeling tired, or chest pain; accumulation of fluid around the heart
- inflammation of the blood vessels
- a sore that develops on the inside lining of your stomach or upper part of your small intestine
- inflammation of the skin; thickened, sometimes scaly, skin growth; patches of skin which have lost colour; small skin bumps, lumps or sores; hair colour changes
- inflammation of the sheath that surrounds tendons

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)
- decreased function of the parathyroid gland, which may present as muscle cramps or spasms, fatigue and weakness
- a hole in the small intestines
- itching, skin blistering, peeling or sores, and/or ulcers in mouth or in lining of nose, throat, or genital area (toxic epidermal necrolysis or Stevens-Johnson syndrome)
- disease in which the immune system attacks the glands that make moisture for the body, such as tears and saliva (Sjogren's syndrome)
- inflammation of the bladder, which may present as frequent and/or painful urination, urge to pass urine, blood in urine, pain or pressure in lower abdomen

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store KEYTRUDA

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Store in the original carton in order to protect from light.

From a microbiological point of view, the product, once diluted, should be used immediately. The diluted solution must not be frozen. If not used immediately, chemical and physical in-use stability of KEYTRUDA has been demonstrated for 96 hours at 2ºC to 8ºC. This 96-hour hold may include up to 6 hours at room temperature (at or below 25°C). If refrigerated, the vials and/or intravenous bags must be allowed to come to room temperature prior to use.

Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What KEYTRUDA contains
The active substance is pembrolizumab.

One vial of 4 mL contains 100 mg of pembrolizumab.
Each mL of concentrate contains 25 mg of pembrolizumab.

The other ingredients are L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80 and water for injections.

What KEYTRUDA looks like and contents of the pack
KEYTRUDA is a clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellow solution, pH 5.2 – 5.8.
It is available in cartons containing one glass vial.

Marketing Authorisation Holder
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

Manufacturer
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Preparation and administration of the infusion

- Do not shake the vial.
- Equilibrate the vial to room temperature (at or below 25°C).
- Prior to dilution, the vial of liquid can be out of refrigeration (temperatures at or below 25°C) for up to 24 hours.
- Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. The concentrate is a clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellow solution. Discard the vial if visible particles are observed.
- Withdraw the required volume up to 4 mL (100 mg) of concentrate and transfer into an intravenous bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) or glucose 50 mg/mL (5%) to prepare a diluted solution with a final concentration ranging from 1 to 10 mg/mL. Each vial contains an excess fill of 0.25 mL (total content per vial 4.25 mL) to ensure the recovery of 4 mL of concentrate. Mix diluted solution by gentle inversion.
- From a microbiological point of view, the product, once diluted, should be used immediately. The diluted solution must not be frozen. If not used immediately, chemical and physical in-use stability of KEYTRUDA has been demonstrated for 96 hours at 2ºC to 8ºC. This 96-hour hold may include up to 6 hours at room temperature (at or below 25°C). If refrigerated, the vials and/or intravenous bags must be allowed to come to room temperature prior to use. Translucent to white proteinaceous particles may be seen in diluted solution. Administer the infusion solution intravenously over 30 minutes using a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding 0.2 to 5 μm in-line or add-on filter.
- Do not co-administer other medicinal products through the same infusion line.
- KEYTRUDA is for single use only. Discard any unused portion left in the vial.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

CTD 第 1 部

1.7　同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

1.7　同種同効品一覧表

申請薬剤であるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）の添付文書（案）並びにその同種同効品としてリソカブタゲン マラルユーセル及びアキシカブタゲン シロルユーセルの添付文書（2023年3月31日時点の最新版）の概要を[表 1.7-1]に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg	ブレヤンジ®静注	イエスカルタ®点滴静注
一般名	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	リソカブタゲン マラルユーセル	アキシカブタゲン シロルユーセル
会社名	MSD 株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	第一三共株式会社
効能又は効果[注1)] 効能、効果又は性能[注2)]	○ 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）[注)] ○ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○ 腎細胞癌における術後補助療法 ○ 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 ○ ホルモン受容体陰性かつ HER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 ○ 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 ○ がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） ○ 進行又は再発の子宮頸癌 ○ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 注）条件付き早期承認対象	以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 ・びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 ただし、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。	以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 ・びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫 ただし、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
添付文書改訂日	-	2022年12月	2022年12月

下線：今回の申請案

C Confidential

注1）キイトルーダ®点滴静注100mg

注2）ブレヤンジ®静注及びイエスカルタ®点滴静注

C Confidential

＊＊2022年12月改訂（第５版）
＊2022年７月改訂

承認番号
30300FZX00002000

ヒト体細胞加工製品
リソカブタゲン　マラルユーセル

再生医療等製品 ブレヤンジ®静注

再使用禁止

最適使用推進ガイドライン対象品目

【警　　告】

1. 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る又は生命を脅かす可能性がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
3. 重度又は生命を脅かす神経系事象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、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

【形状、構造、成分、分量又は本質】

本品は以下の２種類のバイアルから構成される。
CD8陽性細胞バイアル

成　分		含　量
構成細胞	CD8陽性細胞成分	CAR発現生T細胞として1.1×10^6個/mL以上
副成分	凍結保存液	75vol%（7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有）
	複合電解質液	23.8vol%
	25%ヒト血清アルブミン液（採血国：米国、採血方法：非献血）	1.2vol%

CD4陽性細胞バイアル

成　分		含　量
構成細胞	CD4陽性細胞成分	CAR発現生T細胞として1.1×10^6個/mL以上
副成分	凍結保存液	75vol%（7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有）
	複合電解質液	23.8vol%
	25%ヒト血清アルブミン液（採血国：米国、採血方法：非献血）	1.2vol%

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ胎児血清、ウシ乳由来酵素、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：米国、採血方法：非献血）、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

＊＊【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫
・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

ただし、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》
＊＊・濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3Bと診断された患者に投与すること。
・臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品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。

【用法及び用量又は使用方法】

＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞

1. 白血球アフェレーシス
白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送
採取した白血球アフェレーシス産物を、１～10℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。

＜医療機関での受入れ～投与＞

3. 本品の受領及び保存
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-130℃以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置
血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の２日前から７日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。
フルダラビンリン酸エステルとして30mg/m^2を１日１回３日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として300mg/m^2を１日１回３日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与
投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR発現生T細胞としてCD8陽性細胞（20×10^6～50×10^6個）及びCD4陽性細胞（20×10^6～50×10^6個）を、合計細胞数が体重を問わず100×10^6個を目標（範囲：44×10^6～100×10^6個）に、CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の細胞数の比が１（範囲：0.8～1.2）となるよう、CD8陽性細胞を静脈内投与した後にCD4陽性細胞を静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》
患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。
また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期すること。
・先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続
・コントロール不良な活動性の感染症、炎症性疾患
・活動性の移植片対宿主病（GVHD）

前処置
移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、「臨床成績」の項を参照すること。

本品の投与
1. 本品の輸送容器と出荷証明書の患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
2. 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
3. 本品の解凍時に、外箱及び全てのバイアルの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。また、CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の２種のバイアル（最大各４本）を同時に解凍すること。
4. 本品の投与約30～60分前に、infusion reactionのリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミンH1受容体拮抗薬を投与すること。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
5. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。
6. 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
7. 室温で完全に融解してから本品を投与すること。また、凍結保存条件下からバイアルを取り出してから２時間以内に本品の投与を完了させること。融解後の再凍結は行わないこと。
8. CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の２種のバイアルは、別々に扱うこと。
9. CD8陽性細胞のシリンジから調製すること。各バイアルの出荷証明書に記載されている量を確認し、各バイアル用の適切なサイズのシリンジを準備する。シリンジラベルとバイアルラベルの患者識別情報が一致しているかを確認し、それぞれのシリンジにシリンジラベルを貼付する。各バイアルの内容物を各シリンジで採取し、採取した量が出荷証明書に記載されている量と一致していることを確認すること。
10. 本品への放射線照射は行わないこと。
11. 本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
12. 本品の投与時には、シリンジの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
13. 本品は、CD8陽性細胞から投与すること。
14. 本品は、約0.5mL/分の速度で静脈内投与すること。
15. 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として廃棄すること。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）
1）感染症を合併している患者［骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。］（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
2）B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者［ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。］（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意
1）本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
2）本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
3）白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。
＊＊4）サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行う等、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
5）神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、脳症、失語症、振戦、譫妄、浮動性めまい、頭痛等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
6）感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状等を確認し、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
7）B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。また、HIV感染者においてウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス及びHIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
8）本品投与後数週間以上にわたり、血小板減少、好中球減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
＊＊9）腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
10）精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後の患者には、自動車運転や危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）
併用注意（併用に注意すること）

医薬品･医療機器等の名称等	臨床症状･措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等）	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。
抗EGFRモノクローナル抗体（セツキシマブ［遺伝子組換え］、パニツムマブ［遺伝子組換え］、ネシツムマブ［遺伝子組換え］等）	本品投与後に抗EGFRモノクローナル抗体を投与すると、本品が除去され、本品の抗腫瘍効果が減弱するおそれがある。	本品は、生物活性を惹起しない部分型ヒト上皮増殖因子受容体（EGFRt）を細胞表面上でCD19特異的CARと共発現しているため、本品投与後に抗EGFRモノクローナル抗体を投与することにより、本品が除去されるおそれがある。

＊＊4. 不具合・副作用
一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本品が投与された89例（日本人患者５例を含む）中77例（86.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（52.8%）、サイトカイン放出症候群（49.4%）、血小板減少症（40.4%）、貧血（36.0%）、発熱（18.0%）、頭痛（12.4%）、疲労（11.2%）、リンパ球減少症（10.1%）等であった。（承認時までの集計）
一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、本品が投与された61例中48例（78.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（37.7%）、好中球減少症（31.1%）、疲労（27.9%）、貧血（16.4%）、振戦（16.4%）、白血球減少症（13.1%）、錯乱状態（13.1%）、血小板減少症（11.5%）、リンパ球減少症（11.5%）等であった。（承認時までの集計）
２つ以上の化学療法歴又は自家造血幹細胞移植歴がある再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験において、本品が投与された269例中201例（74.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（42.0%）、疲労（17.8%）、好中球減少症（16.4%）、貧血（13.8%）、頭痛（13.4%）、血小板減少症（11.5%）、錯乱状態（11.5%）、振戦（11.2%）、低血圧（10.4%）等であった。（承認時までの集計）
再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、２つ以上の化学療法歴がある患者で本品が投与された46例（日本人患者10例を含む）中42例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症（52.2%）、サイトカイン放出症候群（41.3%）、貧血（39.1%）、血小板減少症（39.1%）、発熱（39.1%）、白血球減少症

(23.9%)、錯乱状態（15.2%）、疲労（13.0%）、発熱性好中球減少症（13.0%）等であった。また、一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者で本品が投与された27例（日本人２例を含む）中24例（88.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（55.6%）、サイトカイン放出症候群（48.1%）、発熱（29.6%）、血小板減少症（25.9%）、貧血（18.5%）、白血球減少症（14.8%）等であった。（承認時までの集計）
重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は、上記の臨床試験を併合した結果に基づき記載した。

＊＊1）重大な副作用

(1) **サイトカイン放出症候群**（43.1%）：サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、血球貪食性リンパ組織球症（0.8%）が報告されている。

(2) **神経系事象**（35.2%）：錯乱状態（10.0%）、脳症（4.5%）、失語症（6.7%）、振戦（10.2%）、譫妄（1.6%）、浮動性めまい（7.1%）、頭痛（10.4%）、痙攣発作（0.6%）等の神経系事象があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。

(3) **感染症**（6.7%）：細菌、真菌及びウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、発熱性好中球減少症（5.1%）があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。また、進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査(脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等)を行うこと。

(4) **血球減少**（37.2%）：本品投与後28日目までに回復しない重度の血小板減少（29.7%）、好中球減少（22.6%）、貧血（7.3%）等があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(5) **低γグロブリン血症**（6.9%）：低γグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

(6) **Infusion reaction**（0.8%）：ショック、アナフィラキシーを含むinfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(7) **腫瘍崩壊症候群**（0.2%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うこと。

＊＊2）その他の副作用

	10%以上	1～10%	1%未満
血液及びリンパ球障害		白血球減少、リンパ球減少、低フィブリノゲン血症	凝血異常
代謝及び栄養障害		食欲減退、脱水、低リン酸血症、低ナトリウム血症	
精神障害		激越、精神状態変化、失見当識	不眠症、不安
神経系障害		傾眠、嗜眠、運動失調、構語障害、記憶障害、認知障害、意識レベルの低下、健忘、注意力障害	味覚異常、小脳症候群、顔面麻痺、脳浮腫、末梢性ニューロパチー、脳血管発作
心臓障害		洞性頻脈、頻脈、動悸	心筋症、不整脈
血管障害		低血圧、起立性低血圧	高血圧、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、低酸素症	
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、胃腸出血
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、筋力低下、関節痛	背部痛、運動機能障害
腎及び尿路障害			腎機能障害、尿失禁
その他	疲労、発熱	悪寒、無力症、発疹、疼痛、体重減少	歩行障害、浮腫、視覚障害

5. 高齢者への適用

高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、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。また、妊娠可能な女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

2）授乳中の女性に投与する場合は、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。

3）小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清学的検査への影響

本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターにはHIV-1の遺伝子配列（RNA）が一部含まれるため、HIV核酸増幅検査（NAT）で偽陽性になるおそれがある。

8. その他の注意

1）本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。

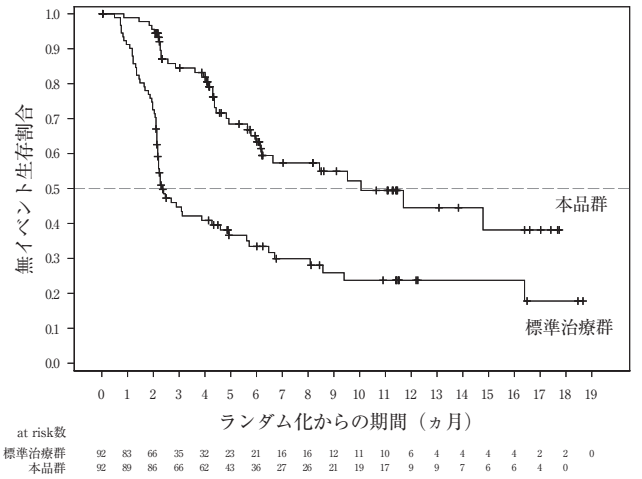
2）臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

＊＊【臨床成績】

国際共同第Ⅲ相試験（JCAR017-BCM-003試験）

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とし、本品と標準治療（救援化学免疫療法及び自家造血幹細胞移植併用大量化学療法）の有効性及び安全性を比較することを目的としたランダム化非盲検並行群間比較試験を実施した。対象患者は、WHO分類（2016年）に基づき、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）非特定型（de novo又は形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫）、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、T細胞／組織球豊富大細胞型B細胞リンパ腫、Grade 3Bの濾胞性リンパ腫（FL）のいずれかと診断された患者のうち、アントラサイクリン系薬剤及びCD20標的薬を含む一次治療の化学療法に難治性又は12ヵ月以内に再発した自家造血幹細胞移植適応患者とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。
前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として100×10^6個（１回投与）であった[1)]。
184例（日本人９例を含む）がランダム化された。主要評価項目である無イベント生存期間は、ランダム化から死因を問わない死亡、病勢進行、ランダム化９週間後まで完全奏効／部分奏効を未達成又は有効性の懸念による新たな抗がん療法の開始のいずれかが最初に確認された日までの期間と定義された。標準治療群に対する本品群のハザード比［95%信頼区間（CI）］は0.349［0.229～0.530］、中央値［95%CI］は本品群で10.1［6.1～推定不能］ヵ月、標準治療群で2.3［2.2～4.3］ヵ月であり、標準治療群に対する本品群の優越性が検証された（片側p値＜0.0001、層別Cox比例ハザードモデル）（2021年３月８日データカットオフ）。

無イベント生存期間のKaplan-Meier曲線（JCAR017-BCM-003試験）



海外第Ⅱ相試験（017006試験）

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討するために非盲検非対照試験を実施した。対象患者は、WHO分類（2016年）に基づき、DLBCL非特定型（de novo又は形質転換FL）、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、Grade 3BのFLのいずれかと診断された患者のうち、アントラサイクリン系薬剤及びCD20標的薬を含む一次治療の化学療法に難治性又は再発した自家造血幹細胞移植非適応患者とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。

本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として100×10^6個であった[2)]。

本品が投与された61例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は80.3%［68.2, 89.4］であった（2021年9月24日データカットオフ）。

海外第Ⅰ相試験（017001試験）

再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が実施された。

再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者は、DLBCL非特定型（de novo又は形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫）、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、PMBCL、Grade 3BのFLのいずれかと診断され、アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他のCD20標的薬）による治療を受けており、かつ2つ以上の化学療法歴又は自家造血幹細胞移植歴があり、治療により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した患者とした。また、FLが形質転換した場合には、形質転換後の1つ以上を含む、通算2つ以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した患者も含まれた。なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみの患者は組入れ対象外とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。

本品の目標投与量は抗CD19 CAR T細胞としてCD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の投与細胞数の合計が50、100又は150×10^6個となるよう、CD8陽性細胞、CD4陽性細胞の順に、別々に静脈内投与することとされた[3),4)]。

抗CD19 CAR T細胞として100×10^6個を投与（CD8陽性細胞（50×10^6個）を静脈内投与した後にCD4陽性細胞（50×10^6個）を静脈内投与）された主たる有効性評価集団133例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は74.4%［66.2, 81.6］であり（2019年4月12日データカットオフ）、95%CIの下限が事前に規定された閾値全奏効割合40%を上回った。また、抗CD19 CAR T細胞を投与した有効性解析対象集団256例における全奏効割合［95%CI］は72.7%［66.8, 78.0］であった（2019年8月12日データカットオフ）。

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験）

再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者に対する本品の有効性及び安全性を評価した。

再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者は、WHO分類（2016年）に基づき、DLBCL非特定型（de novo又は形質転換FL）、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、Grade 3BのFLのいずれかと診断され、以下のコホート1～コホート3のいずれかに該当する患者とした。

・コホート1（欧州を対象）：アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他のCD20標的薬）を含む2つ以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した患者。

・コホート2（欧州及び日本を対象）：アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他のCD20標的薬）を含む1つの化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した自家造血幹細胞移植非適応患者。

・コホート3（日本を対象）：コホート1又はコホート2の組入れ条件に該当する日本人患者。

また、FLが形質転換したDLBCLでは、形質転換前の化学療法歴にアントラサイクリン系薬剤を含む場合、形質転換後にアントラサイクリン系薬剤の治療歴がない患者も試験に登録可能とした。なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみの患者は組入れ対象外とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。

本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として100×10^6個（1回投与）であった[5),6)]。

・コホート1及びコホート3

本品が投与されたコホート1及びコホート3の計34例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は58.8%［40.7, 75.4］であり（2019年9月13日データカットオフ）、閾値40%に対して統計的に有意であった。また、コホート3の日本人集団10例の全奏効割合［95%CI］は70.0%［34.8, 93.3］であった。なお、2020年6月19日データカットオフ時点における全体集団46例及び日本人集団10例の全奏効割合［95%CI］はそれぞれ63.0%［47.5, 76.8］及び70.0%［34.8, 93.3］であった。なお、コホート3は、1名（※）を除いた全ての患者がコホート1の組入れ条件に該当する患者であった。

（※）試験登録後のブリッジング療法を含めるとリンパ球除去化学療法前までに2つの化学療法を受けていた。

・コホート2

本品が投与された27例（日本人2例を含む）について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は63.0%［42.4, 80.6］であった（2022年3月2日データカットオフ）。

注）生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のリンパ球除去化学療法を行い、リンパ球除去化学療法の終了から2～7日後に本品を投与することとされた。

・シクロホスファミド300mg/m^{2}及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m^{2}をいずれも1日1回、3日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンリン酸エステル及び／又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3日間のリンパ球除去化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビンリン酸エステル及び／又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。

【原理・メカニズム】

本品は、投与されるCD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の細胞数の不均一性を低減させる目的で、予め規定された細胞成分比で構成される、ヒトCD19を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）を遺伝子導入した遺伝子改変自家T細胞製剤である。なお、本品は投与を受ける患者のT細胞を用いて製造される。このCARは抗CD19モノクローナル抗体由来の一本鎖可変フラグメント、IgG4ヒンジドメイン、CD28膜貫通ドメイン、4-1BB共刺激ドメイン、及びCD3ζ活性化ドメインから構成される。CD3ζシグナルはT細胞の活性化及び抗腫瘍活性を惹起するのに不可欠であるのに対し、4-1BBシグナルは本品に含まれるエフェクターT細胞の増殖及び生命の維持・促進に寄与する。腫瘍性及び正常なB細胞の細胞表面に発現するCD19に結合したCARは、当該CARを発現するT細胞自身の活性化及び増殖、炎症性サイトカインの放出、並びに標的細胞に対する細胞傷害作用を誘導する[7)]。これらの作用により、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。

＊＊【体内動態】

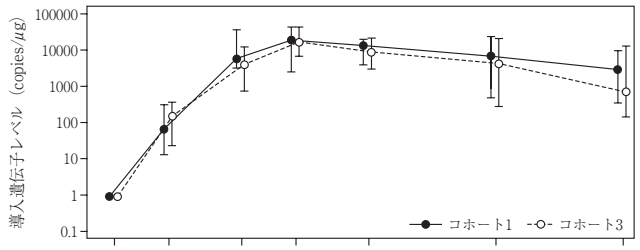
海外第Ⅰ相試験（017001試験）

再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者に本品を投与した。本品は、投与後に増殖した後、二相性に消失した。末梢血中の最大増加までの時間の中央値は投与12日後であった。本品は末梢血中に投与2年後まで検出された。

奏効が得られた患者（175名）のC_{max}の中央値は33,121.6 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$の中央値は258,584.8 day･copies/μgであり、奏効が得られなかった患者（50名）のC_{max}の中央値は8,160.0 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$の中央値は99,966.3 day･copies/μgであった[8)]（外国人の成績）。

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験）
再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者にCAR発現生T細胞として100×10^6個を投与（CD8陽性細胞（50×10^6個）を静脈内投与した後にCD4陽性細胞（50×10^6個）を静脈内投与）した時の末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に上昇し投与10日後付近でC_{max}を示した後、緩やかに消失した[5),9)]。

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験）におけるコホート1及び3の本品由来の遺伝子レベルの推移［中央値（第1四分位、第3四分位）］



被験者数(N)							
コホート1	25	20	25	23	22	23	23
コホート3	10	6	10	8	10	10	10

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験）におけるコホート別の細胞動態パラメータ（中央値）

	コホート1（欧州）（n=22）	コホート2（欧州及び日本）（n=22）	コホート3（日本）（n=10）
C_{max}（copies/μg）	28,004.0	21,226.0	46,561.5
t_{max}（day）	10.0	9.0	12.0
$AUC_{0\text{-}28}$（day･copies/μg）	298,106.0	204,946.2	398,123.9

海外第Ⅱ相試験（017006試験）
再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者にCAR発現生T細胞として100×10^6個を投与した時の末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に上昇し投与10日後付近でC_{max}を示した後、緩やかに消失した。C_{max}の中央値は23,000.0 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$の中央値は218,194.1 day･copies/μgであった[9)]（外国人の成績）。

国際共同第Ⅲ相試験（JCAR017-BCM-003試験）
再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者（日本人患者5名を含む83名）にCAR発現生T細胞として100×10^6個を投与した時の末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に上昇し投与10日後付近でC_{max}を示した後、緩やかに消失した。C_{max}の中央値は33,349.2 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$の中央値は270,345.1 day･copies/μgであった[9)]。

【貯蔵方法及び有効期間等】

＜貯蔵方法＞
液体窒素気相下（-130℃以下）
＜使用期限＞
直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

【承認条件及び期限】

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
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の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

＊＊＜主要文献＞

1）Kamdar M, et al.：Lancet. 2022；399：2294-2308
2）Sehgal A, et al.：Lancet Oncol. 2022；23：1066-1077
3）Abramson JS, et al.：Lancet. 2020；396：839-852
4）社内資料：JCAR017の海外第Ⅰ相試験（017001試験）（再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫）
5）社内資料:JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート1及びコホート3）（再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫）
6）社内資料:JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫）
7）社内資料：JCAR017の薬理試験
8）社内資料：JCAR017の体内動態（再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫）
9）社内資料：JCAR017の体内動態（再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫）

＊＜文献請求先＞

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

＊【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売元（輸入）
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1
電話番号：0120-093-507

Ⓡ：登録商標

089762

ヒト体細胞加工製品
アキシカブタゲン シロルユーセル

承認番号 30300FZX00001000

再生医療等製品 イエスカルタ®点滴静注

最適使用推進ガイドライン対象品目

再使用禁止

【警　　告】

1.本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2.重度のサイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。(「２．重要な基本的注意」、「４．不具合・副作用(１)重大な不具合・副作用」の項参照)

3.脳症等の神経系事象があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。(「２．重要な基本的注意」、「４．不具合・副作用(１)重大な不具合・副作用」の項参照)

【禁　忌　・　禁　止】

1.再使用禁止
2.本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3.原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

*【形状、構造、成分、分量及び本質】

1.成　分

本品は、１バッグ(68mL)中に下記成分を含有する。

成　分		含　量
構成細胞	抗CD19 CAR T細胞(生細胞数として)	1.0×10^6～2.4×10^6個/kg(体重)(最大許容量 2×10^8個)
副成分	凍結保護液	34mL ジメチルスルホキシドを含む(製品中濃度５%)
	0.9%塩化ナトリウム液	27.2mL
	25%ヒト血清アルブミン液 採血国：日本又は米国 採血方法：献血又は非献血	6.8mL

本品の製造工程では、マウス線維芽細胞由来PG13宿主細胞株、ウシ胎児血清、患者由来細胞(自己)、ヒト血清アルブミン(採血国：米国、採血方法：非献血、並びに採血国：日本又は米国、採血方法：献血又は非献血)、ヒト血漿由来ヒトトランスフェリン(採血国：米国、採血方法：非献血)、ウシ乳由来カザミノ酸、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

**【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫
・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫
ただし、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品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。

【用法及び用量又は使用方法】

〈医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送〉

1.白血球アフェレーシス
白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2.白血球アフェレーシス産物の輸送
採取した白血球アフェレーシス産物を、２～８℃に設定された保冷輸送箱で梱包して本品製造施設へ輸送する。

〈医療機関での受入れ～投与〉

3.本品の受領及び保存
本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下(－150℃以下)で凍結保存する。

4.投与前の前処置
末梢血リンパ球数等を確認し、必要に応じて前処置として、本品投与の５日前から３日間連続で、以下のリンパ球除去化学療法を行う。
シクロホスファミド(無水物として)500mg/m²を１日１回３日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m²を１日１回３日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

5.本品の投与
通常、成人には抗CD19 CAR T細胞として2.0×10^6個/kg(体重)を目安に(体重100kg以上の患者の最大投与量は2×10^8個を)、５分以上かけて30分を超えないように単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉

患者の白血球アフェレーシスから本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

前処置

1.移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、【臨床成績】の項を参照すること。

投与

2.投与前に本品静注用バッグのラベルにより、本品が投与する患者本人用であることを確認すること。

3.本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。
・前処置の化学療法による重篤な副作用(特に肺障害、心障害、低血圧)が認められ、回復していない場合
・活動性の感染症が認められた場合

4.本品投与時に発現するinfusion reaction(発熱、悪寒、悪心等)を軽減するため、本品投与の約１時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。

5.サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ(遺伝子組換え)を速やかに使用できるように準備しておくこと。

製造販売業者が提供するマニュアル等を必ずご参照ください。

6.凍結した本品静注用バッグの内容物が完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。融解後の再凍結は行わないこと。
7.本品静注用バッグに損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。
8.本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
9.本品融解後に細胞洗浄しないこと。また、静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
10.本品への放射線照射は行わないこと。
11.本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。
12.本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
13.本品は融解後、室温下で3時間までは安定であることから、融解後3時間以内に投与を完了すること。
14.投与中、静注用バッグを穏やかに撹拌して、細胞が凝集しないようにすること。

【使 用 上 の 注 意】

1.使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

(1)B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者[ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。](「2.重要な基本的注意」の項参照)
(2)感染症を合併している患者[骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。](「2.重要な基本的注意」の項参照)

2.重要な基本的注意

(1)本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
(2)本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することができないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
(3)白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって事前に説明し、同意を得ること。
**(4)サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行うなど、徴候又は症状(発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒、倦怠感、頻呼吸、不整脈、心不全、腎不全、呼吸困難、毛細血管漏出症候群、血球貪食性リンパ組織球症等)の観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用(1)重大な不具合・副作用」の項参照)
**(5)神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、徴候又は症状(脳症、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化等)の観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用(1)重大な不具合・副作用」の項参照)
(6)感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、徴候又は症状の観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用(1)重大な不具合・副作用」の項参照)
(7)本品投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血等の血球減少が報告されているので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「4.不具合・副作用(1)重大な不具合・副作用」の項参照)
(8)B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、肝炎ウイルスの再活性化や増加による悪化の徴候又は症状に注意すること。(「4.不具合・副作用(1)重大な不具合・副作用」の項参照)
(9)腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用(1)重大な不具合・副作用」の項参照)
(10)意識変容、意識低下、協調運動障害等があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3.相互作用(他の医薬品・医療機器との併用に関すること)

併用注意(併用に注意すること)

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等)	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。

**4.不具合・副作用

再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本品が投与された108例中107例(99%)に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群(93%)、脳症(57%)、疲労(30%)、振戦(28%)、発熱(25%)等であった。国内第Ⅱ相試験において、本品が投与された16例中16例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群13例(81%)、好中球数減少及び血小板数減少各7例(44%)等であった。
(承認時までの集計)

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本品が投与された170例中161例(95%)に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群157例(92%)、脳症79例(46%)、好中球減少症65例(38%)、疲労44例(26%)、振戦36例(21%)等であった。
(効能、効果又は性能追加承認時までの集計)

(1)重大な不具合・副作用

1)サイトカイン放出症候群**(92%):サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒、倦怠感等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置(トシリズマブ(遺伝子組換え)又は副腎皮質ステロイドの投与等)を行うこと。また、頻呼吸、不整脈、心停止、心不全、腎不全、呼吸困難、毛細血管漏出症候群、血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。
**2)infusion reaction(1%):ショック、アナフィラキシーを含むinfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
3)神経系事象**(55%):脳症(48%)等の神経系事象があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化等の症状があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。

** 4)**感染症**(11%)：細菌、ウイルス、あるいは真菌等による重度の感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがある。また、発熱性好中球減少症があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。
真菌による播種性感染症やヒトヘルペスウイルス(HHV)等の再活性化による日和見感染があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。
患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。また、ヘルペス脳炎(HHV-6脳炎含む)及び進行性多巣性白質脳症(PML)が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査(脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等)を行うこと。

** 5)**低ガンマグロブリン血症**(12%)：低ガンマグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等)を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

** 6)**血球減少**(43%)：白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、本品投与30日目までに回復しない重度の好中球減少(28%)、血小板減少(16%)、貧血(7%)等が本品との因果関係を問わない臨床検査値異常として報告されている。

7)**腫瘍崩壊症候群**(頻度不明)：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2)**その他の不具合・副作用**

		20%以上	10～20%未満	10%未満
	血液及びリンパ球障害			凝血異常
	心臓障害		頻脈	
	胃腸障害			悪心、下痢、嘔吐、腹痛、口内乾燥、便秘
**	全身障害	疲労	発熱	悪寒、浮腫
**	代謝及び栄養障害		食欲減退	低リン酸血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、体重減少、低アルブミン血症、脱水、高血糖
**	筋骨格系障害			運動機能障害、筋肉痛、筋骨格痛、関節痛、四肢痛、背部痛
**	神経系障害	振戦	失語症、頭痛	浮動性めまい、運動失調、痙攣発作、神経障害、ミオクローヌス、顔面麻痺、計算力障害
**	精神障害			せん妄、不安、不眠症
**	腎及び尿路障害			腎機能障害
**	呼吸器系障害			低酸素症、胸水、呼吸困難、咳嗽、肺水腫、呼吸不全
	皮膚及び皮下組織障害			発疹
**	血管障害			低血圧、高血圧、血栓症
	臨床検査			ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加

5.**高齢者への適用**
高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.**妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用**
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、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。また、妊娠する可能性のある女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
(2)授乳中の女性に投与する場合は、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。
(3)小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7.**その他の注意**
(1)本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。
(2)臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

【臨　床　成　績】

1.**海外第Ⅰ/Ⅱ相試験**
18歳以上の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価する非盲検非対照海外第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した[1)]。WHO分類(2008年)に基づきびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)(注1)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫又は形質転換濾胞性リンパ腫と診断された患者のうち、以下の①又は②に該当し、少なくとも抗CD20モノクローナル抗体及びアントラサイクリン含有化学療法による治療歴があり、中枢神経系にリンパ腫病変が認められない患者が組み入れられた。なお、形質転換濾胞性リンパ腫患者としては濾胞性リンパ腫に対する化学療法後にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に形質転換し、形質転換後に化学療法を受けた患者が組み入れられた。
① 最終の化学療法に対し難治性
② 自家造血幹細胞移植後の疾患進行又は再発、あるいは移植後サルベージ療法に無効又は再発
(注1)DLBCLとして、DLBCL非特定型、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、慢性炎症に伴うDLBCL及び加齢性Epstein-Barr virus陽性DLBCLを組入れ対象とした。
本品の用法及び用量は、目標用量2.0×10^6個/kg(体重100kgを超える場合は2×10^8個)を単回静脈内投与とした。

(1)**コンディショニング化学療法(リンパ球除去化学療法)**
本品投与前の前処置として、リンパ球数が100/μL以上であることを確認のうえ以下の化学療法剤を用いた。化学療法は本品投与の5日前、4日前、3日前の3日間に実施し、コンディショニング化学療法完了から本品投与までの間隔は2日間とした。本品の投与が延期された場合、延期が2週間以内であれば化学療法の再実施は不要とした。
・シクロホスファミド(無水物として)500mg/m²及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m²を、それぞれ1日1回、計3日間静注する。(フルダラビンリン酸エステルはシクロホスファミド投与後に投与する。)

(2)**臨床成績**
51例が本品の投与3ヵ月後の効果判定を受けた時点において、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率(ORR：CR又はPRを達成した患者の割合)[95%信頼区間]は76.5[62.5～87.2]%であった。なお、事前に規定した閾値は20%であった。また、101例全例で24ヵ月の観察が終了した時点において、治験責任医師判定による奏効率[95%信頼区間]は83.2[74.4～89.9]%であった。

2.**国内第Ⅱ相試験**
20歳以上の再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価する非盲検非対照国内第Ⅱ相試験を実施した[2)]。WHO分類(2016年)に基づきびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(注2)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、MYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫又は高悪性度B細胞リンパ腫・非特異型と診断された患者を対象とし、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験と同様の前治療歴及び中枢神経系にリンパ腫病変が認められない患者が組み入れられた。

(注２)DLBCLとして、DLBCL非特定型、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、慢性炎症に伴うDLBCL、Epstein-Barr virus陽性DLBCL非特定型を組入れ対象とした。

本品の用法及び用量、並びにコンディショニング化学療法のレジメンは海外第Ⅰ/Ⅱ相試験と同様の設定とした。本品の製造成功率は100%であり、15例に投与された。

本品を投与された最初の10例について、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率[95%信頼区間]は90.0[55.5～99.7]%であり、事前に規定した６例以上で奏効が得られた。また、本品を投与された15例について追加解析を実施した結果、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率[95%信頼区間]は86.7[59.5～98.3]%であった。

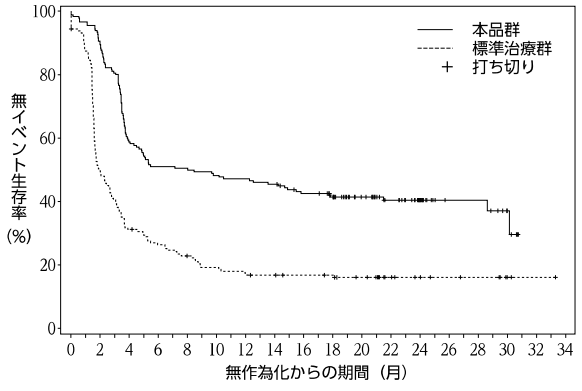
**３.海外第Ⅲ相試験

18歳以上の一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、本品と標準治療(救援化学療法及び奏効例への自家造血幹細胞移植併用大量化学療法)の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化海外第Ⅲ相試験を実施した[3)]。WHO分類(2016年)に基づきびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(注３)、形質転換濾胞性リンパ腫、MYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成の有無を問わない高悪性度B細胞リンパ腫と診断された患者のうち、抗CD20モノクローナル抗体及びアントラサイクリン含有化学療法による初回治療の化学療法に難治性又は12ヵ月以内に再発した自家造血幹細胞移植適応患者で、中枢神経系にリンパ腫病変が認められない患者が組み入れられた。

(注３)DLBCLとして、DLBCL非特定型、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、慢性炎症に伴うDLBCL、Epstein-Barr virus陽性DLBCL、原発性皮膚DLBCL・下肢型を組入れ対象とした。

本品の用法及び用量、並びにコンディショニング化学療法のレジメンは海外第Ⅰ/Ⅱ相試験と同様の設定とした。359例(本品群180例、標準治療群179例)が無作為化された。主要評価項目である盲検下中央画像評価機関の判定に基づく無イベント生存期間(EFS)は、無作為化日から病勢進行、新たなリンパ腫治療の開始又は死因を問わない死亡のいずれかが最初に確認された日までの期間と定義された。標準治療群に対する本品群のハザード比[95%信頼区間]は0.398[0.308～0.514]、中央値[95%信頼区間]は本品群で8.3[4.5～15.8] ヵ月、標準治療群で2.0[1.6～2.8] ヵ月であり、標準治療群と比較して本品群で統計学的に有意な延長を示した(層別ログランク検定：P＜0.0001)。

無イベント生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本品群	180	163	106	92	91	87	85	82	74	67	52	40	26	12	12	6	0
標準治療群	179	86	54	45	38	32	29	27	25	24	20	12	9	7	6	3	1	0

【原 理 ・ メ カ ニ ズ ム】

本品は、抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入した抗CD19 CAR T細胞を構成細胞とする。CD19は多くのB細胞悪性腫瘍に発現する表面抗原である。CARがCD19抗原を発現した細胞を認識すると、抗CD19 CAR T細胞に対して、増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃及び細胞の持続・残存に関する信号を伝達する。これらの作用により、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫及び高悪性度B細胞リンパ腫といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる[4)～7)]。

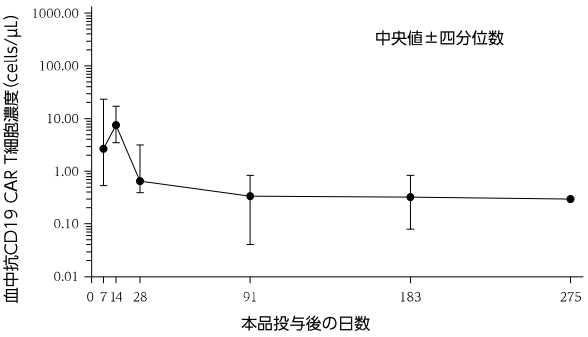
【体 内 動 態】

１.血中細胞動態

(１)国内第Ⅱ相試験

再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者に目標用量2.0×10^6個/kgの本品を単回静脈内投与したとき、血中抗CD19 CAR T細胞濃度は、本品投与後初期に速やかに上昇し、７～14日目付近で最高血中濃度(Cmax)を示した後、緩やかに減衰した。

再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者に本品を投与したときの血中抗CD19 CAR T細胞濃度の推移



再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者に本品を投与したときの細胞動態パラメータ

Cmax (cells/μL)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (cells/μL×日)	Tmax (日)
12.7(0.9～297.4)	187.5(16.9～4244.5)	11(7～28)

中央値(最小値～最大値)
n=16

(２)海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者101例に本品を投与したとき、国内第Ⅱ相試験と同様に血中抗CD19 CAR T細胞濃度は投与後速やかに上昇し、８日目(中央値)で最高血中濃度(Cmax)を示した後、緩やかに減衰した。一方で、抗CD19 CAR T細胞は投与後長期にわたって検出されており、投与後24ヵ月時点で奏効が持続し、かつ細胞濃度が測定された患者32例のうち21例(66%)で抗CD19 CAR T細胞が検出された。

**(３)海外第Ⅲ相試験

海外第Ⅲ相試験において、一次治療後に再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者に本品を投与したときの、血中抗CD19 CAR T細胞濃度推移は海外第Ⅰ/Ⅱ相試験と概ね一致するものであり、投与後速やかに上昇し、８日目(中央値)でCmaxを示した後、緩やかに減衰した。一方で、抗CD19 CAR T細胞は投与後長期にわたって検出されており、投与後24ヵ月時点で細胞濃度が測定された患者30例のうち12例(40%)で抗CD19 CAR T細胞が検出された。

【貯蔵方法及び有効期間等】

〈貯蔵方法〉

液体窒素気相下(－150℃以下)

〈使用期限〉

直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

【承 認 条 件 及 び 期 限】

１.緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。

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の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

1)社内資料：再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.1)

2)社内資料：再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2)

** 3)社内資料：再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2022年12月20日承認、CTD2.7.6.1)

4)Kochenderfer JN, et al.：J Immunother. 2009；32(7)：689-702.

5)Restifo NP, et al.：Nat Rev Immunol. 2012；12：269-281.

6)Uckun FM, et al.：Blood. 1988；71(1)：13-29.

7)Blanc V, et al.：Clin Cancer Res. 2011；17(20)：6448-6458.

2.文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社　製品情報センター

〒103−8426　東京都中央区日本橋本町３−５−１

TEL：0120−065−132(がん・医療用麻薬専用)

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL：0120−065−132(がん・医療用麻薬専用)

提携

Kite Pharma, Inc.

ギリアド・サイエンシズ株式会社

CTD 第 1 部

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

2023年 X 月改訂（第 X 版、効能変更、用法及び用量変更）
2022年11月改訂（第14版）

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22800AMX00696000
販売開始	2017年2月

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒト PD-1モノクローナル抗体
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

キイトルーダ®点滴静注100mg

KEYTRUDA® Injection 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

MSD

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100 mg
有効成分	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）注1)
分量／容量注2)（1バイアル中）	100 mg／4 mL
添加剤	L-ヒスチジン（1.2 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（6.8 mg）、精製白糖（280 mg）、ポリソルベート80（0.8 mg）

注1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。
注2）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は106.25 mg／4.25 mL である。

3.2 製剤の性状

販売名	キイトルーダ®点滴静注100 mg
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）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）注)**
- ○ **根治切除不能又は転移性の腎細胞癌**
- ○ **腎細胞癌における術後補助療法**
- ○ **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**
- ○ **ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法**
- ○ **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**
- ○ **がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）**
- ○ **進行又は再発の子宮頸癌**
- ○ **再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫**

注）条件付き早期承認対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.4、17.1.5参照］

〈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
［17.1.8-17.1.10参照］

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。［17.1.6、17.1.8-17.1.10参照］

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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

〈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。［17.1.12参照］

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

C Confidential

していない。
〈がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
5.9 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等による MSI 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、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・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
5.11 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がん種等について、「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。［17.1.13、17.1.14参照］
〈腎細胞癌における術後補助療法〉
5.13 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。［17.1.17参照］
〈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。［17.1.18参照］
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。［17.1.18参照］
〈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
［17.1.20参照］
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 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
［17.1.22参照］
〈ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉
5.22 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「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。［17.1.23参照］
〈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〉
5.23 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。
5.24 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。
5.25 「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。［17.1.24参照］
〈がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
5.26 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、TMB-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等による TMB 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、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
5.27 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。
5.28 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。
5.29 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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。［17.1.25参照］
〈進行又は再発の子宮頸癌〉
5.30 本剤の有効性は、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。［17.1.26参照］
5.31 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。
〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫〉
5.32 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。［17.1.27、17.1.28参照］

6. 用法及び用量
〈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、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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、進行又は再発の子宮頸癌〉

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。

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

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。投与期間は12ヵ月間までとする。

〈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 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。

〈ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉

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。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.6、17.1.7参照］

〈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。［17.1.18参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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。［17.1.15、17.1.16参照］

〈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〉

7.4 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。［17.1.22参照］

〈ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉

7.5 本剤の用法及び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。［17.1.23参照］

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

7.6 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。［17.1.26参照］

〈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 を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、腎細胞癌における術後補助療法、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

7.7 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〉

7.8 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 • 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用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 • 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。

内分泌障害	• 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以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 • 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 • 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合	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、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞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 劇症肝炎、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ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。［11.1.10参照］

8.6 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.11参照］

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.13参照］

8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。［11.1.14参照］

8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.15参照］

8.10 ぶどう膜炎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。［11.1.19参照］

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。［11.1.21参照］

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（3.5%）

［1.2、8.2、9.1.2参照］

11.1.2 大腸炎（2.2%）、**小腸炎**（0.1%）、**重度の下痢**（2.3%）

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）（0.1%未満）、**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（4.4%）、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 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管

炎
劇症肝炎（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（15.1%）、肝炎（1.2%）、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（15.3%）、甲状腺機能亢進症（5.9%）、甲状腺炎（1.2%）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（0.6%）、下垂体機能低下症（0.3%）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（1.1%）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）（0.4%）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 膵炎（0.4%）

11.1.13 筋炎（0.3%）、**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（0.2%）
［8.9参照］

11.1.16 脳炎（0.1%）、**髄膜炎**（0.1%）

11.1.17 重篤な血液障害
免疫性血小板減少性紫斑病（0.1%未満）、溶血性貧血（0.1%未満）、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 重度の胃炎（0.1%）
免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.19 ぶどう膜炎（0.2%）
［8.10参照］

11.1.20 血球貪食症候群（頻度不明）

11.1.21 結核（0.1%未満）
［9.1.4参照］

11.1.22 Infusion reaction（3.0%）
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
血液及びリンパ系障害	好中球減少、貧血、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、回転性めまい
内分泌障害		血中 TSH 増加	血中 TSH 減少
眼障害		眼乾燥、流涙増加	霧視、フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、便秘、口内乾燥、腹痛、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	口腔内痛、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、口腔内潰瘍形成、鼓腸
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	疼痛、浮腫、胸痛
感染症及び寄生虫症		肺炎	尿路感染、結膜炎、上気道感染、口腔カンジダ症
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、リパーゼ増加、脱水、高血糖、アミラーゼ増加、低リン酸血症	低カルシウム血症、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、高コレステロール血症、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	筋力低下、骨痛、関節炎、筋骨格痛、筋骨格硬直
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、錯感覚、不眠症	感覚鈍麻、嗜眠、多発ニューロパチー
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		発声障害、咳嗽、呼吸困難、鼻出血	しゃっくり、口腔咽頭痛、鼻漏、肺塞栓症、労作性呼吸困難、胸水
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、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、尋常性白斑、紅斑、ざ瘡様皮膚炎	湿疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、爪変色、じん麻疹、皮膚色素過剰、乾癬、斑状皮疹、丘疹性皮疹、皮膚病変、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色
血管障害		高血圧、ほてり	低血圧、潮紅
その他		体重減少	血中 LDH 増加、体重増加、血中 CK 増加、サルコイドーシス

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 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。［20.2参照］

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（4 mL 以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10 mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。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。不溶性異物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（0.2～5 μm）を使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

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

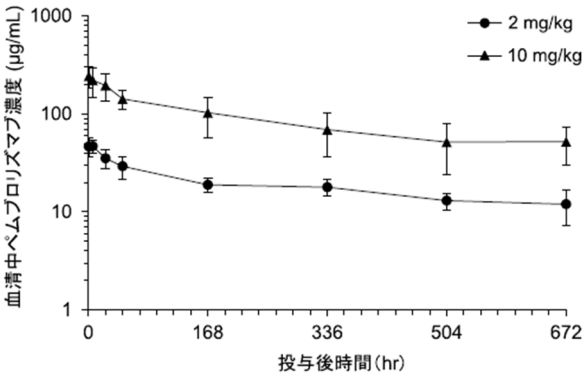


表 1　本剤 2 又は 10 mg/kg を単回投与したときの
薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-011 試験）

	C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (day)	$AUC_{0\text{-}28\ day}$ (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
本剤 2 mg/kg（3例）	47.4（18.6）	0.223（0.00208-0.233）	507（20.0）	18.4（56.1）‡	2.46（44.7）	65.3（21.3）
本剤 10 mg/kg（7例）	250（23.2）	0.00903（0.000694-0.232）	2219（32.4）	18.1（68.4）‡	2.93（56.5）	76.5（34.4）

幾何平均（幾何変動係数［%］）

†：中央値（範囲）

‡：T_{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2 mg/kg を3週間間隔で反復静脈内持続投与[注)]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 $AUC_{0\text{-}21\ day}$ の幾何平均は、それぞれ24.5 μg/mL 及び797 μg·day/mL であった。本剤のトラフ濃度はサイクル8（21週）までにおおむね定常状態に到達した。

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

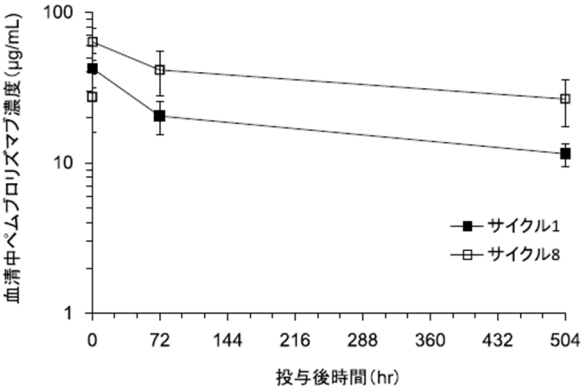


表 2　本剤 2 mg/kg を 3 週間間隔で投与したときの
薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041 試験）

	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21\ day}$ (μg·day /mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル1（42例）	40.9（28.1）	11.3†‡（19.0）	393†（18.2）	NA
サイクル8（28例）	61.8（24.5）	24.5§‖（48.8）	797§（32.4）	2.51§（32.4）

幾何平均（幾何変動係数［%］）

†：41例

‡：サイクル2投与前の血清中濃度

§：25例

‖：サイクル9投与前の血清中濃度

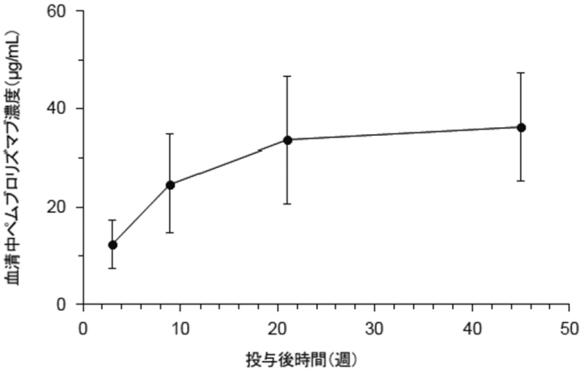
NA：該当なし

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象152例、日本人21例を含む）に、本剤200 mg を3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を図3に示す。初回（サイクル1）の C_{max} の幾何平均（幾何変動係数）は67.5 μg/mL（23%）で、投与後21週（サイクル8）のトラフ濃度†の幾何平均（幾何変動係数）は30.6 μg/mL（50%）であった。

†：サイクル8投与前の血清中濃度

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



16.1.3 母集団薬物動態解析

本剤200 mg を3週間間隔（Q3W）又は400 mg 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400 mg 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Ⅲ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	200 mg Q3W†	59.1（58.5, 59.7）	27.9（27.7, 28.1）	18.1‡（17.8, 18.3）
	400 mg Q6W†	123（122, 124）	32.4（32.0, 32.7）	10.6‡（10.4, 10.8）
	400 mg Q6W（実測値）	136.0§（135.6, 136.4）	NA	14.9‖（14.4, 15.4）
定常状態	200 mg Q3W†	92.8（91.7, 94.1）	50.4（49.8, 51.0）	30.9（30.5, 31.4）
	400 mg 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200 mg を Q3W で投与した際と本剤400 mg 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。

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ピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者42例（有効性解析対象37例）を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与[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）

イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10 mg/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、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン＋パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFS を有意に延長した（表1、図1及び図2）[1)]。
本剤2 mg/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10 mg/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2 mg/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10 mg/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2 mg/kg Q3W（180例）	本剤10 mg/kg Q3W（181例）	化学療法（179例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	13.4（11.0, 16.4）	14.7（11.3, 19.5）	11.0（8.9, 13.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.86（0.67, 1.10）	0.74（0.57, 0.96）	－
	P 値§	0.1173	0.0106	
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	2.9（2.8, 3.8）	2.9（2.8, 4.7）	2.7（2.5, 2.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.57（0.45, 0.73）	0.50（0.39, 0.64）	－
	P 値§	<0.0001	<0.0001	

†：RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

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

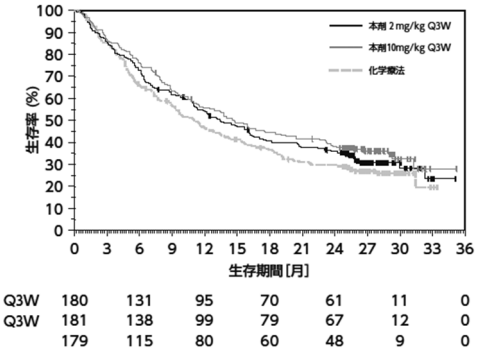
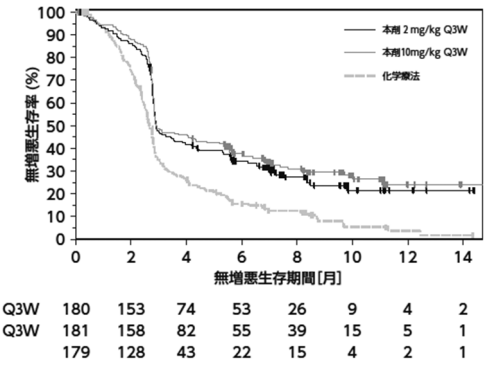


図 2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-002 試験）



17.1.3 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10 mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10 mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、イピ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、本剤はイピ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)]。

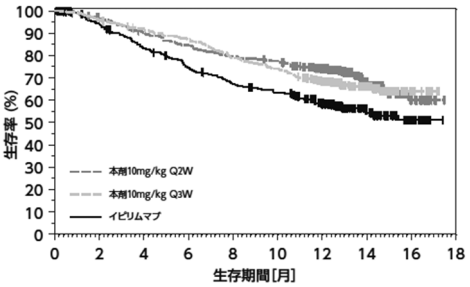
本剤10 mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例277例中202例（72.9%）、及び本剤10 mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例278例中221例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10 mg/kg 3週間間隔投与[注1)]で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）、本剤10 mg/kg 2週間間隔投与[注1)]で疲労58例（20.9%）、下痢47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

表2　有効性成績（KEYNOTE-006試験）

		本剤10 mg/kg Q3W（277例）	本剤10 mg/kg Q2W（279例）	イピリムマブ（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	

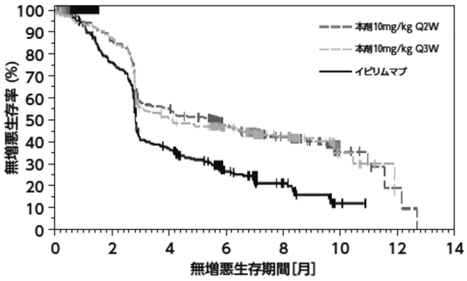
†：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

図3　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



at risk数									
本剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

図4　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



at risk数								
本剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イピリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

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。

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

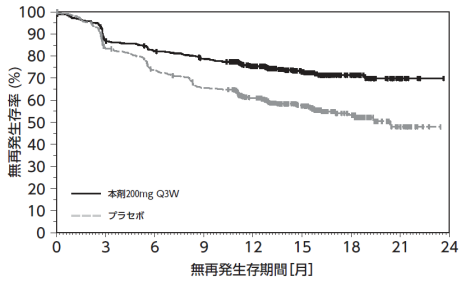
完全切除後のステージⅢ［ⅢA期（リンパ節転移1mm超）、ⅢB期及びⅢC期］の悪性黒色腫患者（日本人15例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表3及び図5）。安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。［5.1参照］

表3　有効性成績（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）

		本剤200 mg Q3W（514例）	プラセボ（505例）
RFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	20.4（16.2, NE）
	ハザード比‡（98%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週間間隔投与、NE：Not Estimated

図 5　RFS の Kaplan-Meier 曲線
（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）



at risk数									
本剤200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716試験）

完全切除後のステージⅡB 期又はⅡC 期の悪性黒色腫患者（日本人3例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照とした二重盲検試験で検討された。1回目の中間解析（2020年12月4日データカットオフ）において、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4及び図6）。

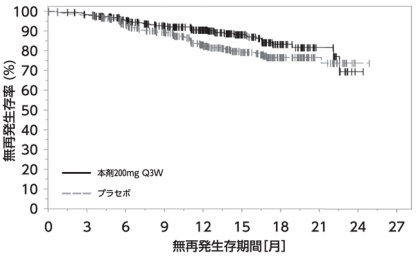
安全性解析対象例483例中400例（82.8%）（日本人2例中2例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症117例（24.2%）、疲労102例（21.1%）、下痢90例（18.6%）、関節痛78例（16.1%）、発疹76例（15.7%）及び甲状腺機能低下症75例（15.5%）であった（2回目の中間解析、2021年6月21日データカットオフ）。［5.1参照］

表 4　有効性成績（KEYNOTE-716 試験）

		本剤200 mg Q3W（487例）	プラセボ（489例）
RFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（22.6, NE）	NE（NE, NE）
	1年 RFS 率［%］（95%信頼区間）	90.5（87.1, 93.0）	83.1（79.0, 86.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.65（0.46, 0.92）	－
	P 値§	0.00658	

†：1回目の中間解析時のデータ：2020年12月4日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図 6　RFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-716 試験）



at risk数										
本剤200mg Q3W	487	465	401	340	249	149	71	21	1	0
プラセボ	489	475	400	336	229	149	77	27	1	0

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）

化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例（日本人10例を含む）を対象に、本剤200 mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法はプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表5、図7及び図8）[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 5　有効性成績（KEYNOTE-189 試験）

		本剤200 mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注2)]（410例）	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注3)]（206例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	11.3（8.7, 15.1）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.49（0.38, 0.64）	－
	P 値§	<0.00001	
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週間間隔投与、NE：Not Estimated

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

注3）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m²、シスプラチン75 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 mg·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500 mg/m²を Q3W で投与した。

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

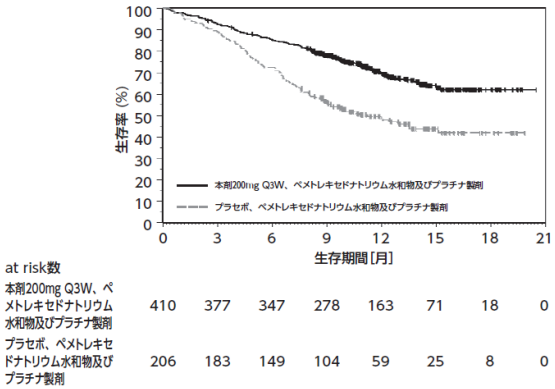
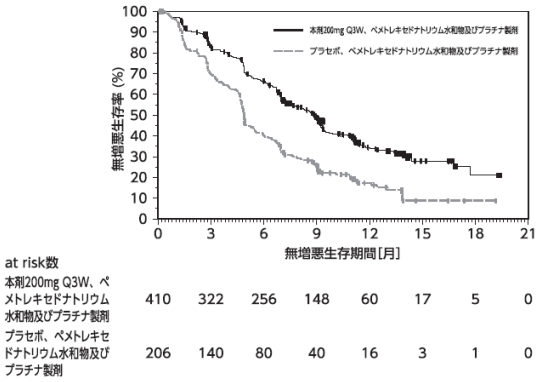


図 8　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-189 試験）



17.1.7 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6、図9及び図10）[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 6　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） P 値§	0.64（0.49, 0.85） 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） P 値§	0.56（0.45, 0.70） <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 9　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-407 試験）

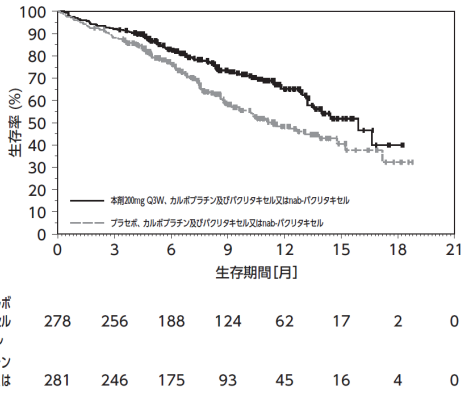
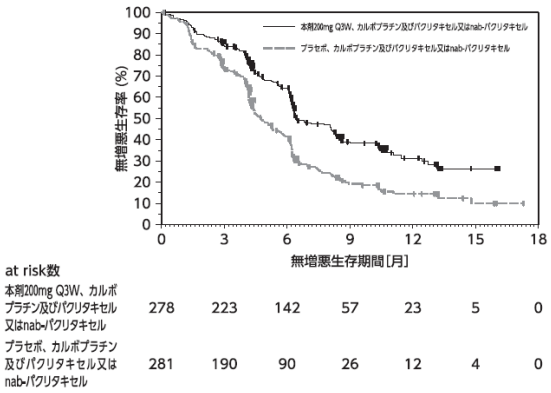


図 10　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-407 試験）



17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）

化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1陽性（TPS≧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7及び図11）[5]。

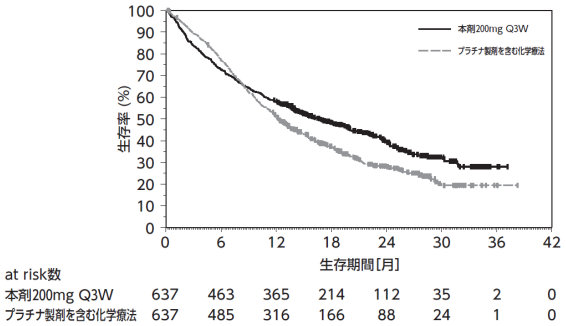
安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。［5.3、5.4参照］

表 7　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 11　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-042 試験）
（PD-L1 発現が TPS≧1%の患者）



17.1.9 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8、図12及び図13）[6]。

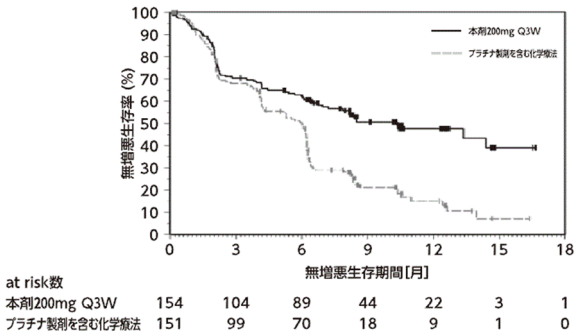
安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。［5.3、5.4参照］

表 8　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	–

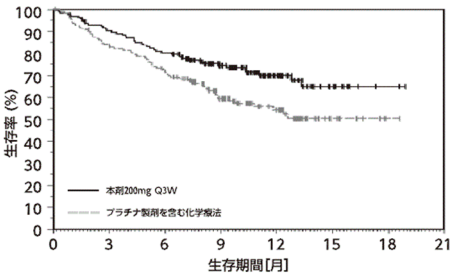
†：RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図 12　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-024 試験）
（PD-L1 発現が TPS≧50%の患者）



Confidential

図 13　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

17.1.10 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9及び図14）[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 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］

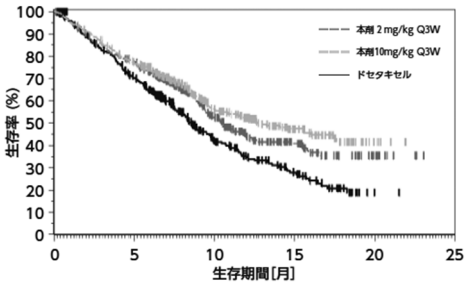
注6）*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

表 9　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 14　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〉

17.1.11 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10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 10　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〉

17.1.12 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11及び図15）[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］

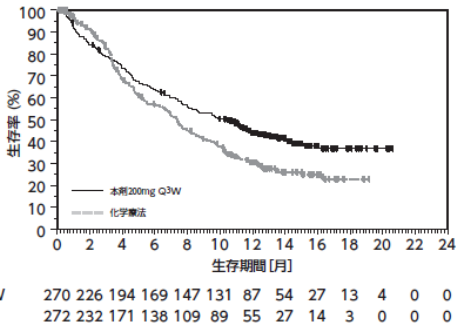
注8）①プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。
注9）本邦では vinflunine は未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表 11　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

図 15　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）〉

17.1.13 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12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 12　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）

17.1.14 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13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 13　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例におけるがん種別の奏効率［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14のとおりであった。［5.12参照］

表 14　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158 試験）

がん種	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〉

17.1.15 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15、図16及び図17）。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。［7.3参照］

表 15　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‡（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

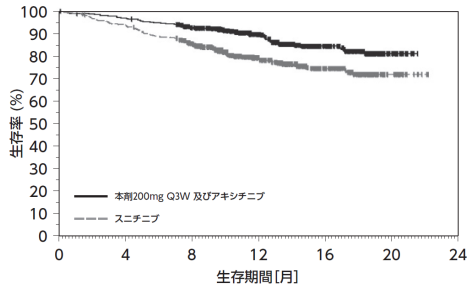
‖：RECIST ガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

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。

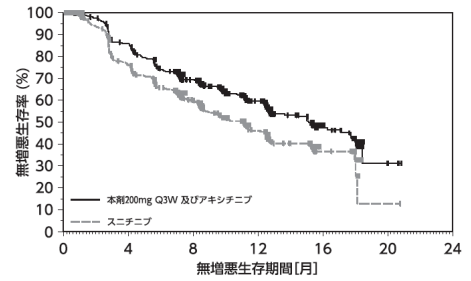
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

図 16　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 17　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

17.1.16 国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581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[注12] 712例（日本人73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、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）とされ、本剤とレンバチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較して PFS を有意に延長した（表16及び図18）[9]。

安全性解析対象例352例中341例（96.9%）（日本人42例中42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192例（54.5%）、高血圧184例（52.3%）、甲状腺機能低下症150例（42.6%）、食欲減退123例（34.9%）、口内炎113例（32.1%）、疲労113例（32.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群99例（28.1%）、蛋白尿97例（27.6%）、悪心94例（26.7%）、発声障害87例（24.7%）、発疹77例（21.9%）及び無力症71例（20.2%）であった。［7.3参照］

注12）腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。

表 16　有効性成績（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）

		本剤200 mg Q3W、レンバチニブ[注13] （355例）	スニチニブ[注14] （357例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	23.9（20.8, 27.7）	9.2（6.0, 11.0）

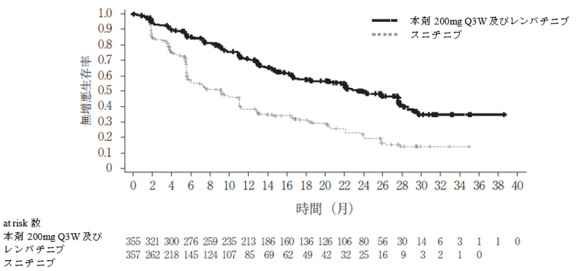
Confidential

	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.39 （0.32, 0.49） <0.0001	–

†：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スニチニブとの比較
§：層別ログランク検定による P 値（両側）

注13）本剤200 mg を Q3W、レンバチニブ20 mg（経口）を qd で投与した。
注14）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、qd：1日1回

図 18　PFS の Kaplan-Meier 曲線
（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）



〈腎細胞癌における術後補助療法〉

17.1.17 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564試験）

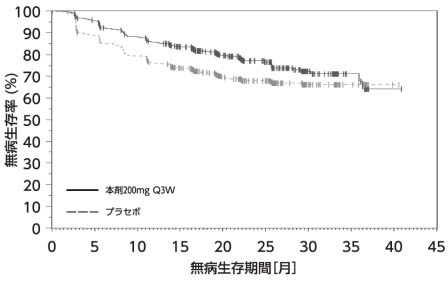
腎摘除術又は腎部分切除術後の再発リスクが高い[注15)] 淡明細胞型腎細胞癌患者994例（日本人59例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は無病生存期間（DFS）とされ、本剤はプラセボと比較して、DFS を有意に延長した（表17及び図19）[10)]。
安全性解析対象例488例中386例（79.1%）（日本人27例中18例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労99例（20.3%）、そう痒症91例（18.6%）、甲状腺機能低下症86例（17.6%）、下痢77例（15.8%）、発疹73例（15.0%）及び甲状腺機能亢進症50例（10.2%）であった。［5.13参照］

表 17　有効性成績（KEYNOTE-564 試験）

		本剤200 mg Q3W （496例）	プラセボ （498例）
DFS†	中央値［月］ （95% 信頼区間）	NE （NE, NE）	NE （NE, NE）
	2年 DFS 率［%］ （95%信頼区間）	77.3 （72.8, 81.1）	68.1 （63.5, 72.2）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P 値§	0.68 （0.53, 0.87） 0.0010	–

†：中間解析時のデータ：2020年12月14日カットオフ（DFS は治験担当医師による評価）
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図 19　DFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-564 試験）



at risk数										
本剤200mg Q3W	496	457	414	371	233	151	61	21	1	0
プラセボ	498	436	389	341	209	145	56	19	1	0

注15）以下の（ｉ）又は（ii）の患者が組み入れられた。
（ｉ）術後の病理組織学的診断により下記のいずれかに該当する患者（Grade は Fuhrman 分類）
- pT2、Grade 4又は肉腫様変化を伴う、N0かつ M0
- pT3/4、Grade 問わず、N0かつ M0
- pT 問わず、Grade 問わず、N1かつ M0

（ii）M1 no evidence of disease（M1 NED）であり、原発巣及び遠隔転移巣ともに、腎摘除術時点又は腎摘除術後1年以内のいずれかの時点で完全切除可能であった患者

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17.1.18 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16)]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18及び図20）。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19及び図21）。
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。

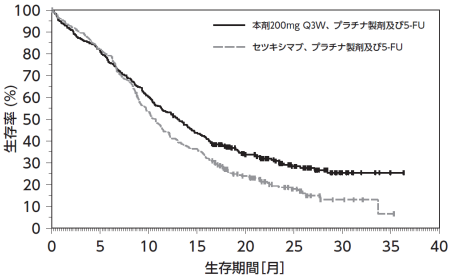
Confidential

表 18　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17)（281例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU 注18)（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 20　本剤併用療法の OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-048 試験）



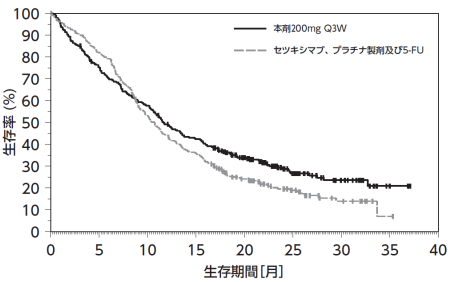
at risk数									
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	227	169	122	75	40	10	1	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0

表 19　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18)（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週間間隔投与

図 21　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 20　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18)	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18)	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18)	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16）頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。
注17）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18）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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17.1.19 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200 mg 3週間間隔投与、5-FU 及びシスプラチン併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法を対照として二重盲検試験で検討された。シスプラチンの投与は最大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5-FU 及びシスプラチン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、5-FU 及びシスプラチン併用療法はプラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表21、図22及び図23）[11]。
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 21　有効性成績（KEYNOTE-590 試験）

		本剤200 mg Q3W、5-FU 及びシスプラチン[注19)]（373例）	プラセボ、5-FU 及びシスプラチン[注20)]（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 及びシスプラチン併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：治験担当医師による評価
Q3W：3週間間隔投与

注 19）本剤 200 mg、シスプラチン 80 mg/m² 及び 5-FU 800 mg/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200 mg 及び5-FU 800 mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。
注 20）プラセボ、シスプラチン 80 mg/m² 及び 5-FU 800 mg/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 800 mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。

図 22　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-590 試験）

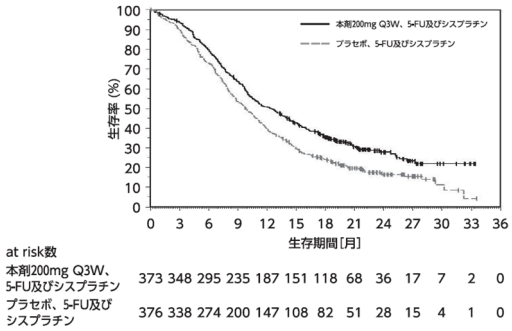
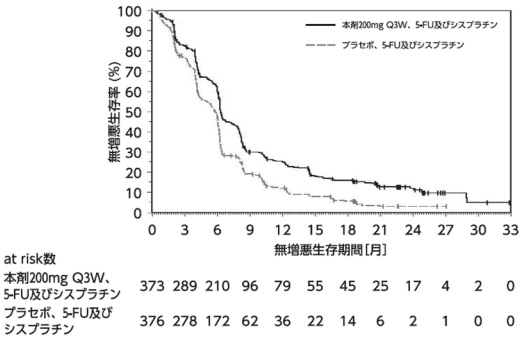


図 23　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-590 試験）



17.1.20 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21)]≧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22及び図24）。
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］

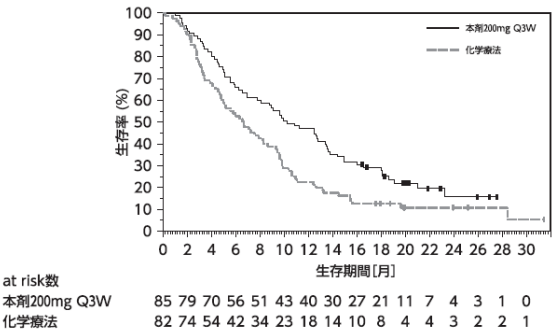
注21）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表 22　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 24　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］



〈治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌〉

17.1.21 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23及び図25）[12)]。

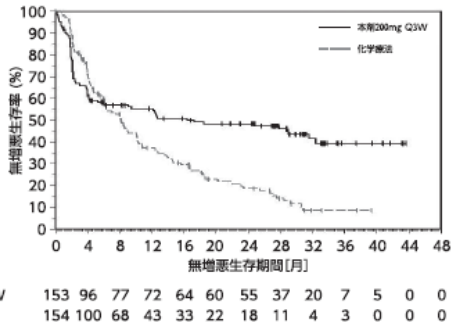
安全性解析対象例153例中122例（79.7%）（日本人12例中10例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢38例（24.8%）、疲労32例（20.9%）、そう痒症21例（13.7%）、悪心19例（12.4%）、AST 増加17例（11.1%）、発疹17例（11.1%）、関節痛16例（10.5%）及び甲状腺機能低下症16例（10.5%）であった。

表 23　有効性成績（KEYNOTE-177 試験）

		本剤200 mg Q3W（153例）	化学療法[注22)]（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 25　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-177 試験）



注22）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〉

17.1.22 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23)] ≧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24及び図26）[13)]。

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。［5.21、7.4参照］

注23）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ

C Confidential

及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表 24　有効性成績（KEYNOTE-355 試験）
［PD-L1 陽性（CPS≧10）の患者］

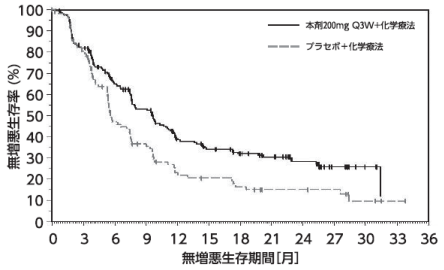
		本剤200 mg Q3W ＋ 化学療法[注24]（220例）	プラセボ ＋ 化学療法[注25]（103例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	9.7（7.6, 11.3）	5.6（5.3, 7.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P 値§	0.65（0.49, 0.86）0.0012	–

†：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24）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25）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 26　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

〈ホルモン受容体陰性かつ HER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉

17.1.23 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522試験）

ホルモン受容体陰性かつ HER2陰性で再発高リスク[注26]の周術期の乳癌患者1,174例（日本人76例を含む）を対象に、術前薬物療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としての本剤単独療法[注27]の有効性及び安全性が、術前薬物療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としてのプラセボ投与[注28]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目の一つは無イベント生存期間（EFS）とされ、術前の本剤と化学療法との併用療法及び術後の本剤単独投与は、術前のプラセボと化学療法との併用療法及び術後のプラセボ投与と比較して EFS を有意に延長した（表25及び図27）[14]。

安全性解析対象例783例中774例（98.9%）（日本人45例中45例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心495例（63.2%）、脱毛症471例（60.2%）、貧血429例（54.8%）、好中球減少症367例（46.9%）、疲労330例（42.1%）、下痢238例（30.4%）、ALT 増加204例（26.1%）、嘔吐200例（25.5%）、無力症198例（25.3%）、発疹196例（25.0%）、便秘188例（24.0%）、好中球数減少185例（23.6%）、AST 増加157例（20.1%）であった。［5.22、7.5参照］

表 25　有効性成績（KEYNOTE-522 試験）

術前薬物療法／術後薬物療法		本剤と化学療法との併用療法／本剤[注27]（784例）	プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ[注28]（390例）
EFS†	3年 EFS 率（%）（95%信頼区間）	84.5（81.7, 86.9）	76.8（72.2, 80.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P 値§	0.63（0.48, 0.82）0.00031	–

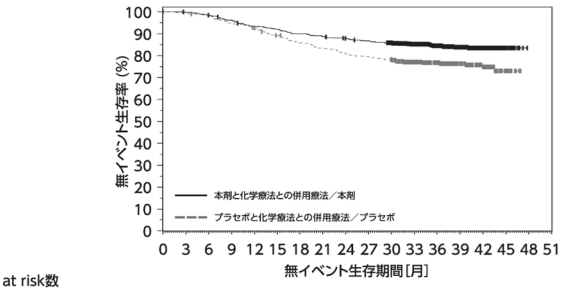
†：中間解析時のデータ：2021年3月23日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法／プラセボとの比較
§：層別ログランク検定

注26）術前薬物療法を開始する前に、画像診断又は臨床診断により TNM 分類で T1c かつ N1～2、又は T2～4かつ N0～2に該当する遠隔転移を有しない患者が対象とされた。なお、TNM 分類について、治験実施計画書第1版では American Joint Committee on Cancer（AJCC）第7版が、治験実施計画書改訂第2版以降は AJCC 第8版が用いられた。

注27）術前薬物療法として本剤200 mg 3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法を併用し、術後薬物療法として本剤200 mg Q3W（各コースの1日目に投与）を9コース投与した［パクリタキセル80 mg/m² 1週間間隔投与（QW）（1コース21日間、各コースの1、8、15日目に投与）及びカルボプラチン AUC 5 mg· min/mL 相当量 Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）又は AUC 1.5 mg · min/mL 相当量 QW（1コース21日間、各コースの1、8、15日目に投与）を4コース、その後ドキソルビシン塩酸塩60 mg/m² Q3W 又はエピルビシン塩酸塩90 mg/m² Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）及びシクロホスファミド（無水物換算）600 mg/m² Q3W（1コース21日間、各コースの1日目に投与）を4コース投与。ドキソルビシン又はエピルビシンは、治験担当医師が患者ごとに選択した］。

注28）術前薬物療法としてプラセボ Q3W（各コースの1日目に投与）と注27）と同一の化学療法を併用し、術後薬物療法としてプラセボ Q3W（各コースの1日目に投与）を9コース投与した。

図 27　EFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-522 試験）



at risk数																	
本剤と化学療法との併用療法／本剤	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

〈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〉

17.1.24 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 26、図 28 及び図 29）[15]。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）。

［5.25参照］

表 26　有効性成績（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）

		本剤200 mg Q3W、レンバチニブ[注29)]（411例）	化学療法[注30)]（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

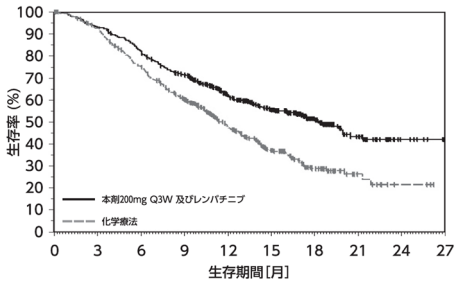
‖：RECIST ガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

注29）本剤200 mg を Q3W、レンバチニブ20 mg（経口）を qd で投与した。

注30）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。

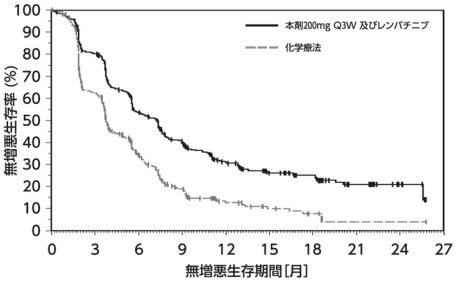
Q3W：3週間間隔投与、qd：1日1回

図 28　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 29　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

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

17.1.25 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験　グループ A～J）

化学療法歴[注31)]のある進行・再発の固形癌患者[注32)]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。本剤の有効性は、TMB スコア[注33)]が10以上の場合を TMB-High と事前に定義し、解析計画に従って、グループ A～J に登録された固形癌患者に対して解析を行った。TMB-High を有する102例（日本人6例を含む）及び TMB-High を有しない689例（日本人71例を含む）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27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。

グループ A～J に登録され TMB-High を有すると判定された安全性解析対象例105例中67例（63.8%）（日本人6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17例（16.2%）、甲状腺機能低下症13例（12.4%）、無力症13例（12.4%）、食欲減退11例（10.5%）及びそう痒症11例（10.5%）であった。

注31）一次治療として標準的に実施されている化学療法並びに日常診療で用いられている手術及び放射線療法を含む治療に抵抗性又は不耐容の患者を組み入れることとされた。

注32）各グループにおいて、それぞれ以下の患者が組み入れられた。
A：肛門癌（扁平上皮癌）、B：胆道癌（胆嚢及び胆管の腺癌、ただしファーター膨大部腫瘍を除く）、C：肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍（高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍）、D：子宮内膜癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）、E：子宮頸癌（扁平上皮癌）、F：外陰癌（扁平上皮癌）、G：小細胞肺癌、H：中皮腫、I：甲状腺癌、J：唾液腺癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）

注33）5%以上のアレル頻度で検出された同義変異及び非同義変異から、生殖細胞系列の変異及び既知又は機能的意義があると考えられる変異を除いた百万塩基あたりの変異の数（mutations/megabase）。

表 27　有効性成績（KEYNOTE-158 試験）

		TMB-High 102例	Non TMB-High 689例
例数（%）	完全奏効（CR）	4（3.9）	11（1.6）
	部分奏効（PR）	26（25.5）	32（4.6）
	安定（SD）	14（13.7）	228（33.1）
	Non-CR/Non-PD†	0	3（0.4）
	疾患進行（PD）	48（47.1）	349（50.7）
	評価不能（NE）	10（9.8）	66（9.6）
奏効率（CR＋PR）（%）（95%信頼区間）		29.4（20.8, 39.3）	6.2（4.6, 8.3）

†：中央判定で登録時点では測定病変なしとされ、治験薬投与後に Non-CR/Non-PD と評価された患者

TMB-High を有する102例（日本人6例を含む）及び TMB-High を有しない689例（日本人71例を含む）における、がん種別の奏効率［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28のとおりであった（2019年6月27日データカットオフ）。［5.29参照］

表 28　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158 試験）

	TMB-High		Non TMB-High	
がん種	例数 102例	奏効（CR＋PR）［奏効率（%）］	例数 689例	奏効（CR＋PR）［奏効率（%）］
小細胞肺癌	34	10（29.4）	42	4（9.5）
子宮頸癌	16	5（31.3）	59	7（11.9）
子宮内膜癌	15	7（46.7）	67	4（6.0）
肛門癌	14	1（7.1）	75	8（10.7）
外陰癌	12	2（16.7）	60	2（3.3）
神経内分泌腫瘍	5	2（40.0）	82	1（1.2）
唾液腺癌	3	1（33.3）	79	3（3.8）
甲状腺癌	2	2（100）	78	3（3.8）
中皮腫	1	0	84	9（10.7）
胆道癌	0	－	63	2（3.2）

－：推定不可

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

17.1.26 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826試験）

根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行又は再発の子宮頸癌患者617例（日本人57例を含む）を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル及びプラチナ製剤±ベバシズマブ）との併用療法[注34)]の有効性及び安全性が、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注35)]を対照とした二重盲検試験で検討された。なお、617例の患者の63%がベバシズマブの投与を受けた。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、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表29、図30及び図31）[16)]。

安全性解析対象例307例中298例（97.1%）（日本人35例中35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171例（55.7%）、貧血149例（48.5%）、悪心104例（33.9%）、下痢76例（24.8%）、末梢性ニューロパチー75例（24.4%）、疲労70例（22.8%）、末梢性感覚ニューロパチー69例（22.5%）、好中球減少症68例（22.1%）及び嘔吐63例（20.5%）であった。

表 29　有効性成績（KEYNOTE-826 試験）

		本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注34)]（308例）	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注35)]（309例）
OS†	中央値［月］（95% 信頼区間）	24.4（19.2, NE）	16.5（14.5, 19.4）
	ハザード比‡（95% 信頼区間） P 値§	0.67（0.54, 0.84） 0.0003	－
PFS†‖	中央値［月］（95% 信頼区間）	10.4（9.1, 12.1）	8.2（6.4, 8.4）
	ハザード比‡（95% 信頼区間） P 値§	0.65（0.53, 0.79） <0.0001	－

†：中間解析時のデータ：2021年5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と他の抗悪性腫瘍剤と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版に基づく治験担当医師判定

NE：Not Estimated

図 30　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-826 試験）

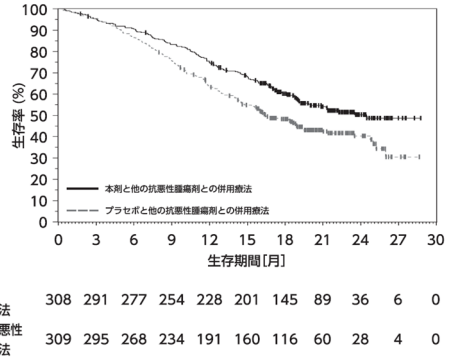
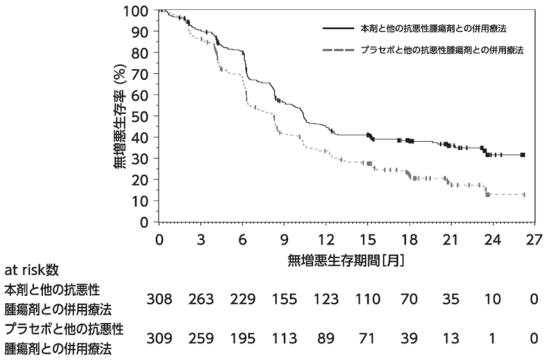


図 31　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-826 試験）



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（中間解析時のデータ：2021年5月3日データカットオフ）。［5.30、7.6参照］

表 30　OS の有効性成績
（KEYNOTE-826 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	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注34]	35	19.0 (12.6, 21.4)	1.00 (0.53, 1.89) ‡
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注35]	34	18.9 (11.7, 21.3)	
1≦CPS＜10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注34]	115	24.4 (18.2, NE)	0.67 (0.46, 0.97) ‡
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注35]	116	15.9 (13.4, 23.5)	
CPS≧10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注34]	158	NE (19.1, NE)	0.61 (0.44, 0.84)
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注35]	159	16.4 (14.0, 25.0)	

†：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
‡：探索的な解析
NE：Not Estimated

表 31　PFS†の有効性成績
（KEYNOTE-826 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	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注34]	35	8.1 (6.1, 12.6)	0.94 (0.52, 1.70) §
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注35]	34	8.2 (6.2, 10.4)	
1≦CPS＜10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注34]	115	11.2 (8.3, 15.3)	0.68 (0.49, 0.94) §
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注35]	116	8.2 (6.3, 10.0)	
CPS≧10	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注34]	158	10.4 (8.9, 15.1)	0.58 (0.44, 0.77)
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注35]	159	8.1 (6.2, 8.8)	

†：RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験担当医師判定
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
§：探索的な解析

注34）本剤200 mg 3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）と以下の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。
- パクリタキセル175 mg/m²及びプラチナ製剤（シスプラチン50 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）の順に Q3W（各コースの1日目に投与、シスプラチンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。
- パクリタキセル175 mg/m²、プラチナ製剤（シスプラチン50 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）及びベバシズマブ15 mg/kg の順に Q3W（各コースの1日目に投与、シスプラチンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。

注35）プラセボ Q3W（各コースの1日目に投与）と注34）と同一の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

17.1.27 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33試験）

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者[注36]（7例）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。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32のとおりであった。
安全性解析対象例7例中5例（71.4%）に副作用が認められた。副作用（10%以上、本試験においては全副作用）は、ALT 増加、AST 増加、好中球減少症及び発熱各2例（28.6%）、咳嗽、紅斑、発熱性好中球減少症及び頭痛各1例（14.3%）であった。［5.32参照］

注 36）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた、又は自家造血幹細胞移植後 60 日以内に CR 若しくは PR が得られなかった患者、又は自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2 種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者が組み入れられた。

表 32　有効性成績（KEYNOTE-A33 試験）

		7例
例数（%）	完全奏効（CR）	1（14.3）
	部分奏効（PR）	2（28.6）
	安定（SD）	1（14.3）
	疾患進行（PD）	3（42.9）
奏効率（CR＋PR）（%）（95%信頼区間）		42.9 (9.9, 81.6)

17.1.28 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170試験）

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者[注37] 53例を対象に、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。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33のとおりであった。
安全性解析対象例53例中30例（56.6%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、好中球減少症10例（18.9%）であった。［5.32参照］

注37）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた、又は自家造血幹細胞移植後60日以内に CR 若しくは PR が得られなかった患者、又は自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者が組み入れられた。

表 33　有効性成績（KEYNOTE-170 試験）

		53例
例数（%）	完全奏効（CR）	10（18.9）
	部分奏効（PR）	14（26.4）
	安定（SD）	5（9.4）
	疾患進行（PD）	13（24.5）
	評価不能	11（20.8）
奏効率（CR＋PR）（%） （95%信頼区間）		45.3 （31.6, 59.6）

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

20.1 凍結を避けること。
20.2 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、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）Motzer R, et al. N Engl J Med. 2021; 384: 1289-1300.
10）Choueiri TK, et al. N Engl J Med. 2021; 385: 683-94.
11）Sun J, et al. Lancet. 2021; 398: 759-71.
12）André T, et al. N Engl J Med. 2020; 383: 2207-18.
13）Cortes J, et al. Lancet. 2020; 396: 1817-28.
14）Schmid P, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 556-67.
15）Makker V, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 437-48.
16）Colombo N, et al. N Engl J Med. 2021; 385: 1856-67.

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

略号及び用語の定義
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）
1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠
1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠
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）
1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠
1.8.4.1　副作用

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
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPS	Combined positive score	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
CR	Complete response	完全奏効
DOR	Duration of response	奏効期間
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
MK-3475	Pembrolizumab	ペムブロリズマブ
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	疾患進行
PD-L1	Programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PR	Partial response	部分奏効
rrPMBCL	Relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma	再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
Q6W	Every 6 weeks	6週間間隔
TMB-High	Tumor mutational burden-high	高い腫瘍遺伝子変異量
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）

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠

上記効能又は効果（案）は、自家造血幹細胞移植が無効、あるいは自家造血幹細胞移植が不適格で2種類以上の前治療を受けた再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（rrPMBCL）患者を対象とした海外170試験（rrPMBCL コホート）及び国内 A33試験の結果に基づき設定した。

170試験は、非日本人 rrPMBCL 患者及び再発又は難治性のリヒター症候群（rrRS）患者を対象に 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した、多施設共同、非盲検、単群、第Ⅱ相試験である。170試験（rrPMBCL 患者）では、治験薬を1回以上投与されたすべての患者から構成される有効性解析対象集団53例の結果、ORR（中央判定）は45.3%（24/53例、95%CI：31.6～59.6）であり、臨床的に意味のある ORR が得られた。53例中10例（18.9%）が CR、14例（26.4%）が PR であった。また、DOR（中央判定）は、フォローアップ期間の中央値が22.3ヵ月の時点で未到達であった。PFS（中央判定）の中央値は5.5ヵ月（95%CI：2.7～15.1）、OS の中央値は22.3ヵ月（95%CI：7.3～未到達）で、Kaplan-Meier 曲線ではプラトーに近い曲線が得られ、アンメット・メディカル・ニーズを有する rrPMBCL 患者で長期生存を期待できる傾向がみられた。

170試験の rrPMBCL 患者での安全性プロファイルは、これまでに得られている MK-3475の安全性プロファイル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。

A33試験は、日本人 rrPMBCL 患者を対象に 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した、多施設共同、非盲検、単群、第 I 相試験である。A33試験では、有効性解析対象集団7例において、主要評価項目である ORR（中央判定）は42.9%（3/7例、95%CI：9.9～81.6）であり、7例中1例（14.3%）が CR、2例（28.6%）が PR であった。DOR（中央判定）は、フォローアップ期間の中央値が5.6ヵ月の時点で未到達であった。PFS（中央判定）の中央値は2.9ヵ月（95%CI：2.6～未到達）、OS の中央値は17.5ヵ月（95%CI：算出不能）であった。A33試験の症例数及びフォローアップ期間は限られているものの、日本人患者においても、170試験と同様の良好な ORR 及び生存期間の延長傾向が認められた。

170試験及び A33試験における MK-3475投与時の安全性プロファイルに大きな差異はなく、日本人患者に特有の安全性の懸念は認められなかった。

以上より、rrPMBCL 患者に対して、MK-3475単独療法の臨床的ベネフィット及び良好な忍容性が示されたことから、今回申請する効能又は効果を「再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫」と設定した。

1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

効能又は効果に関連する注意（案）
＜再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞
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。［17.1.27、17.1.28参照］

設定根拠

臨床試験に組み入れられた患者集団は、前治療歴等の観点で、すべての rrPMBCL 患者を網羅する集団ではないことから、効能又は効果に関連する注意として上記の旨を記載し、適応患者の選択について注意喚起することが適切と判断し、「17. 臨床成績」を参照するよう設定した。

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）

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

rrPMBCL 患者に対する MK-3475の用法及び用量は、200 mg Q3W 又は400 mg Q6W と設定した。根拠を以下に示す。

200 mg Q3W

MK-3475の薬物動態は、これまで日本人患者を含む様々ながんで評価済みである。その結果、内因性要因であるがんの種類や民族（日本人及び非日本人）の違いは、MK-3475の薬物動態に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示されている。さらに、本承認申請にて、013試験（非日本人再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者を対象に MK-3475単独療法の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、非盲検、マルチコホート後期第 I 相試験：rrPMBCL 患者はコホート4A に組み入れられた）及び170試験の非日本人 rrPMBCL 患者においても MK-3475の曝露量は、有効性及び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。したがって、日本人 rrPMBCL 患者においても、これまで明らかになっている MK-3475の薬物動態プロファイルが適用できると考えた。

非日本人 rrPMBCL 患者を対象とした170試験では、臨床的に意味のある ORR が得られた[1.8.2.2 項]。53例中10例（18.9%）が CR、14例（26.4%）が PR であった。また、PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線ではプラトーに近い曲線が得られ、アンメット・メディカル・ニーズを有する rrPMBCL 患者で長期生存を期待できる傾向がみられた。170試験の rrPMBCL 患者での安全性プロファイルは、これまでに得られている MK-3475の安全性プロファイルの結果と大きく異ならず、安全性に新たな懸念は生じなかった。

日本人 rrPMBCL 患者を対象とした A33試験の結果より、日本人患者においても170試験と同様の良好な ORR 及び生存期間の延長傾向が認められ、本試験の安全性プロファイルと170試験の安全性プロファイルに大きな差異はなく、日本人患者に特有の安全性の懸念は認められなかった[1.8.2.2 項]。

以上より、rrPMBCL 患者に対する MK-3475の用法及び用量として、200 mg Q3W は妥当であると判断した。

400 mg Q6W

MK-3475を400 mg Q6W で投与した際の予測曝露量は、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、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）。400 mg Q6W の用法及び用量は、200 mg Q3W の代替レジメンとして、2020年8月に、MK-3475の当該時点までの既承認の効能又は効果に対して本邦で承認された。また、それ以降に承認申請を行った効能又は効果においても、200 mg Q3W に加えて、400 mg Q6W の用法及び用量が承認されている。

これまでに検討した複数のがんにおいて、MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の日本人患者における MK-3475の曝露量は、非日本人患者の結果と類似しており、日本人患者における 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、rrPMBCL 患者にて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。

日本人 rrPMBCL 患者を対象とした A33試験では MK-3475の薬物動態は評価していないものの、非日本人 rrPMBCL 患者における薬物動態は、他の様々ながん患者における薬物動態と明らかな差はないことが示唆されており、さらに、これまでに検討した既承認の複数のがん患者のデータにおいて、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 rrPMBCL 患者にも適用可能と考えた。したがって、日本人 rrPMBCL 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 rrPMBCL 患者に対する MK-3475の用法及び用量は、200 mg Q3W 又は400 mg Q6W が適切であると判断した。

1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）並びにその設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）（下線：追加）

〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、腎細胞癌における術後補助療法、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

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〉

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
略（変更なし）		
上記以外の副作用	・Grade 4又は再発性の Grade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合	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、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞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。

設定根拠

- 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、検証試験で有効性及び安全性を検討したデータが得られていないことから、用法及び用量に関連する注意として設定した。
- 臨床試験では免疫関連の副作用が認められた患者に対して、副作用管理アルゴリズムに則った対処が行われた。多くの患者が、重症度に応じた対症療法、副腎皮質ホルモン剤の投与、並びに本剤の休薬又は中止により回復した。したがって、臨床試験で使用した副作用管理アルゴリズムを基に、特に本剤の休薬又は中止が必要と考えられる免疫関連の副作用に対する処置を、用法及び用量に関連する注意として設定した。

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、本申請にあ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（3.5%）

［1.2、8.2、9.1.2参照］

11.1.2　大腸炎（2.2%）、小腸炎（0.1%）、重度の下痢（2.3%）

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）（0.1%未満）、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（4.4%）、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　劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

劇症肝炎（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（15.1%）、肝炎（1.2%）、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（15.3%）、甲状腺機能亢進症（5.9%）、甲状腺炎（1.2%）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（0.6%）、下垂体機能低下症（0.3%）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（1.1%）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）（0.4%）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 膵炎（0.4%）

11.1.13 筋炎（0.3%）、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（0.2%）

［8.9参照］

11.1.16 脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.1%）

11.1.17 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（0.1%未満）、溶血性貧血（0.1%未満）、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 重度の胃炎（0.1%）

免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.19 ぶどう膜炎（0.2%）

［8.10参照］

11.1.20 血球貪食症候群（頻度不明）

11.1.21 結核（0.1%未満）

［9.1.4参照］

11.1.22 Infusion reaction（3.0%）

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
血液及びリンパ系障害	好中球減少、貧血、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、回転性めまい
内分泌障害		血中 TSH 増加	血中 TSH 減少
眼障害		眼乾燥、流涙増加	霧視、フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、便秘、口内乾燥、腹痛、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	口腔内痛、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、口腔内潰瘍形成、鼓腸
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	疼痛、浮腫、胸痛
感染症及び寄生虫症		肺炎	尿路感染、結膜炎、上気道感染、口腔カンジダ症

代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、リパーゼ増加、脱水、高血糖、アミラーゼ増加、低リン酸血症	低カルシウム血症、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、高コレステロール血症、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	筋力低下、骨痛、関節炎、筋骨格痛、筋骨格硬直
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、錯感覚、不眠症	感覚鈍麻、嗜眠、多発ニューロパチー
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		発声障害、咳嗽、呼吸困難、鼻出血	しゃっくり、口腔咽頭痛、鼻漏、肺塞栓症、労作性呼吸困難、胸水
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、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、尋常性白斑、紅斑、ざ瘡様皮膚炎	湿疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、爪変色、じん麻疹、皮膚色素過剰、乾癬、斑状皮疹、丘疹性皮疹、皮膚病変、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色
血管障害		高血圧、ほてり	低血圧、潮紅
その他		体重減少	血中 LDH 増加、体重増加、血中 CK 増加、サルコイドーシス

（設定根拠）

11.1　特に注意を要すると考えられる本剤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試験及び A33試験）、海外臨床試験（002試験、006試験及び170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（MSI-High を有する固形癌患者及び TMB-High を有する固形癌患者）、164試験（コホート A）、177試験、181試験（CPS 10以上かつ扁平上皮癌患者）及び716試験］、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、307/581試験、355試験（Part2における CPS 10以上）、407試験、426試験、522試験、590試験、775/309試験及び826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試験及び A33試験）、海外臨床試験（002試験、006試験及び170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（MSI-High を有する固形癌患者及び TMB-High を有する固形癌患者）、164試験（コホート A）、177試験、181試験（CPS 10以上かつ扁平上皮癌患者）及び716試験］、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、307/581試験、355試験（Part2における CPS 10以上）、407試験、426試験、522試験、590試験、775/309試験及び826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

表一覧
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表一覧

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

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 腎細胞癌における術後補助療法 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 ホルモン受容体陰性かつ HER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 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 がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 進行又は再発の子宮頸癌
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、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞ 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、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、進行又は再発の子宮頸癌＞ 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。 ＜腎細胞癌における術後補助療法＞ 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200mg を3週間

<table>
<tr><td></td><td>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。投与期間は12ヵ月間までとする。

＜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 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。

＜ホルモン受容体陰性かつ HER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法＞
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。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。

＜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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>原体：劇薬、製剤：劇薬
処方せん医薬品、生物由来製品</td></tr>
<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</td></tr>
</table>

	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。 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716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483例中400例（82.8%）（日本人2例中2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117例（24.2%）、疲労102例（21.1%）、下痢90例（18.6%）、関節痛78例（16.1%）、発疹76例（15.7%）及び甲状腺機能低下症75例（15.5%）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。 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200mg 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200mg 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。 国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581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352例中341例（96.9%）（日本人42例中42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192例（54.5%）、高血圧184例（52.3%）、甲状腺機能低下症150例（42.6%）、食欲減退123例（34.9%）、口内炎113例（32.1%）、疲労113例（32.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群99例（28.1%）、蛋白尿97例（27.6%）、悪心94例（26.7%）、発声障害87例（24.7%）、発疹77例（21.9%）及び無力症71例（20.2%）であった。 ＜腎細胞癌における術後補助療法＞ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564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488例中386例（79.1%）（日本人27例中18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99例（20.3%）、そう痒症91例（18.6%）、甲状腺機能低下症86例（17.6%）、下痢77例（15.8%）、発疹73例（15.0%）及び甲状腺機能亢進症50例（10.2%）であった。 ＜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。 ＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590試験）で、本剤200 mg 3週間間隔投与、5-フルオロウラシル（5-FU）及びシスプラチン併用療法を投与された安全性解析対象例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。

	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。 ＜ホルモン受容体陰性かつ HER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法＞ 併用投与時 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522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783例中774例（98.9%）（日本人45例中45例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心495例（63.2%）、脱毛症471例（60.2%）、貧血429例（54.8%）、好中球減少症367例（46.9%）、疲労330例（42.1%）、下痢238例（30.4%）、ALT 増加204例（26.1%）、嘔吐200例（25.5%）、無力症198例（25.3%）、発疹196例（25.0%）、便秘188例（24.0%）、好中球数減少185例（23.6%）、AST 増加157例（20.1%）であった。 ＜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＞ 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。 ＜がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（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-158試験　グループ A～J）で、本剤200 mg 3週間間隔で投与され、TMB-High（≧10 mut/Mb）を有すると判定された安全性解析対象例105例中67例（63.8%）（日本人6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17例（16.2%）、甲状腺機能低下症13例（12.4%）、無力症13例（12.4%）、食欲減退11例（10.5%）及びそう痒症11例（10.5%）であった。 ＜進行又は再発の子宮頸癌＞ 併用投与時

	国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826試験）で、本剤200 mg 3週間間隔で投与された安全性解析対象例307例中298例（97.1%）（日本人35例中35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171例（55.7%）、貧血149例（48.5%）、悪心104例（33.9%）、下痢76例（24.8%）、末梢性ニューロパチー75例（24.4%）、疲労70例（22.8%）、末梢性感覚ニューロパチー69例（22.5%）、好中球減少症68例（22.1%）及び嘔吐63例（20.5%）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

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL

LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL

TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV

QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV

THQGLSSPVT KSFNRGEC

H 鎖

QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYYMYWVRQA PGQGLEWMGG

INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD

YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK

DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT

YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT

LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY

RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT

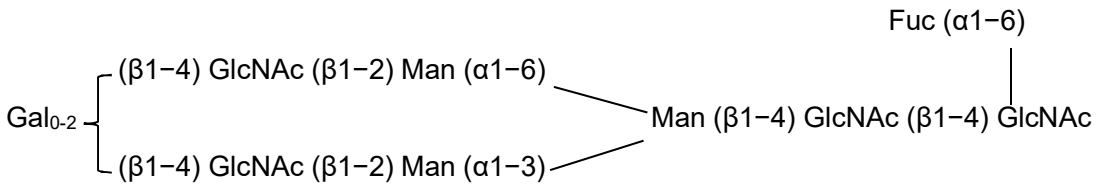
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS

DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK

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 腎細胞癌における術後補助療法 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 ホルモン受容体陰性かつ HER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 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 がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 進行又は再発の子宮頸癌 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 （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、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞ 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。 ＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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、進行又は再発の子宮頸癌＞ 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。 ＜腎細胞癌における術後補助療法＞ 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。投与期間は12ヵ月間までとする。 ＜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。 ＜ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法＞ 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。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。 ＜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。 （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） ＜再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫＞ 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33試験）で、本剤200 mg 3週間間隔で投与された安全性解析対象例7例中5例（71.4%）に副作用が認められた。副作用（10%以上、本試験においては全副作用）は、ALT増加、AST増加、好中球減少症及び発熱各2例（28.6%）、咳嗽、紅斑、発熱性好中球減少症及び頭痛各1例（14.3%）であった。 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170試験）で、本剤200 mg 3週間間隔で投与された安全性解析対象例53例中30例（56.6%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、好中球減少症10例（18.9%）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 提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書	-				
3.2	データ又は報告書	該当資料なし				
3.3	参考文献	該当資料なし				
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	-				
4.2	試験報告書	-				
4.2.1	薬理試験	-				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	該当資料なし				
4.2.1.2	副次的薬理試験	該当資料なし				
4.2.1.3	安全性薬理試験	該当資料なし				
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	該当資料なし				
4.2.2	薬物動態試験	-				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	該当資料なし				
4.2.2.2	吸収	該当資料なし				
4.2.2.3	分布	該当資料なし				
4.2.2.4	代謝	該当資料なし				
4.2.2.5	排泄	該当資料なし				
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	該当資料なし				
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	該当資料なし				
4.2.3	毒性試験	-				
4.2.3.1	単回投与毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.2	反復投与毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.3	遺伝毒性試験	-				
4.2.3.3.1	In Vitro試験	該当資料なし				
4.2.3.3.2	In Vivo試験	該当資料なし				
4.2.3.4	がん原性試験	-				
4.2.3.4.1	長期がん原性試験	該当資料なし				
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験	該当資料なし				
4.2.3.4.3	その他の試験	該当資料なし				
4.2.3.5	生殖発生毒性試験	-				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	該当資料なし				
4.2.3.6	局所刺激性試験	該当資料なし				
4.2.3.7	その他の毒性試験	-				
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料なし				

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 提出有無
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.7	その他の試験	該当資料なし				
4.3	参考文献	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	-				
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	-				
[5.3.1.4.1: 04PPD2]	Analysis of Samples Using an ECL Method for the Quantitation of MK-3475 in Human Serum. Protocol No. MK-3475-013	PPD	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.1.4.2: 04PPD4]	Analysis of Samples Using an ECL Method for the Quantitation of MK-3475 in Human Serum. Protocol No. MK-3475-170	PPD	海外	社内資料	参考資料	有
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	-				
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	該当資料なし				
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	該当資料なし				
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	該当資料なし				
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	-				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	-				
[5.3.3.5.1: 04P6TD]	PK Tables and Figures for Pembrolizumab Study KN013 (KEYNOTE-13 Cohort 4A PMBCL) and Study KN170 (KEYNOTE-170 Cohort 1 PMBCL); Phase Ib and II Clinical Trials of Pembrolizumab in Patients with rrPMBCL and Comparison of PK with other Indications	Merck Research Labs Merck & Co, Inc	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	-				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし				
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/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	該当資料なし				
5.3.5.2	非対照試験報告書	-				
[5.3.5.2.1: P170V01]	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS) (P170V01)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	評価資料	有

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	申請電子データ提出有無
[5.3.5.2.2: P170V04]	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS) (P170V04)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.2.3: PA33V01]	A Phase 1 Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) (KEYNOTE-A33)	MSD K.K.	国内	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.2.4: P013]	A Phase Ib Multi-Cohort Trial of MK-3475 (pembrolizumab) in Subjects with Hematologic Malignancies	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	該当資料なし				
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				
[5.3.5.4.1: P170ST]	MK-3475-170試験の統計解析に関わる計画の変更の経緯の要約	MSD株式会社	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-				
[5.3.6.1: PSUR]	Pembrolizumab Periodic Safety Update Report (PSUR) (04-SEP-2021 to 03-Mar 2022) 及びPembrolizumab Periodic Safety Update Report (PSUR) (04-SEP-2021 to 03-Mar 2022), appendix	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-				
[5.3.7.1.1: 084GDH]	Listing of Participants Demographics	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.1.2: 04R8HG]	Listing of Subjects Demographics	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.1.3: 05K8Y3]	Listing of Subjects Demographics	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[5.3.7.1.4: 05NXP8]	Listing of Subjects Demographics	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	参考資料	無
[5.3.7.1.5: 084GDK]	Listing of Participant Individual Efficacy Response - Objective Response based on IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma as Assessed by Independent Central Review	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.1.6: 04R8HJ]	Listing of Subject Individual Efficacy Response Data (Best Overall Response Based on IWG per Central Review)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.1.7: 05K8Y5]	Listing of Efficacy Endpoint Best Response per RECIST 1.1 by BICR	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無

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	申請電子データ提出有無
[5.3.7.1.8: 05NXPB]	Listing of Efficacy Endpoint Best Response per Invstigator	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	参考資料	無
[5.3.7.2.1: 084GDF]	Listing of Participants With Adverse Events	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.2.2: 04R8HD]	Listing of Subjects With Adverse Events	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.2.3: 05K8Y2]	Listing of Subjects With Adverse Events	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[5.3.7.2.4: 05PSGR]	Listing of Subjects With Adverse Events	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	参考資料	無
[5.3.7.3.1: 084GDD]	Listing of Participants With Serious Adverse Events	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.3.2: 04R98M]	Subjects With Serious Adverse Events For Disclosure to Public Databases	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.3.3: 05K8YL]	Listing of Subjects With Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[5.3.7.3.4: 05PSGV]	Listing of Subjects With Serious Adverse Events	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	参考資料	無
[5.3.7.4.1: 084H69]	Listing of Laboratory Values for Participants With One or More Abnormal Laboratory Values	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.4.2: 04R8HL]	Listing of Laboratory Values for Subjects With One or More Abnormal Laboratory Values	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	評価資料	無
[5.3.7.4.3: 05K8Y7]	Listing of Laboratory Values for Subjects With One or More Abnormal Laboratory Values	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	評価資料	無
[5.3.7.4.4: 05NXPC]	Listing of Laboratory Values for Subjects With One or More Abnormal Laboratory Values	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	参考資料	無
[5.3.7.4.5: 05NXPD]	Listing of Laboratory Values for Subjects With One or More Abnormal Laboratory Values	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	参考資料	無
5.4	参考文献					
[5.4: 045PY3]	Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma.	Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al.	-	J Exp Med. 2003; 198: 851-62.	-	-

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	申請電子データ提出有無
[5.4: 045R66]	The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma.	Savage KJ, Monti S, Kutok JL, et al.	-	Blood. 2003; 102: 3871-9.	-	-
[5.4: 04KTLT]	The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.	Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al.	-	Blood. 2016; 127: 2375-90.	-	-
[5.4: 04PRVM]	Improved survival with combined modality therapy in the modern era for primary mediastinal B-cell lymphoma.	Jackson MW, Rusthoven CG, Jones BL, et al.	-	Am J Hematol. 2016; 91: 476-80.	-	-
[5.4: 501]	Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA study.	Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al.	-	Am J Surg Pathol. 1996; 20: 877-88.	-	-
[5.4: 502]	縦隔原発大細胞型リンパ腫における胸水・心嚢水貯留の予後因子としての重要性と治療の最適化.	青木 智広	-	臨床血液. 2016; 57: 575-84	-	-
[5.4: 503]	Primary mediastinal B-cell lymphoma: novel precision therapies and future directions.	Chen H, Pan T, He Y, et al.	-	Front Oncol. 2021; 11: 654854.	-	-
[5.4: 504]	造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版.	一般社団法人日本血液学会	-	http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html	-	-
[5.4: 505]	Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma.	Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al.	-	N Engl J Med. 2013; 368: 1408-16.	-	-
[5.4: 506]	NCCN Guidelines B-Cell Lymphomas Version 5.2022.	National Comprehensive Cancer Network.	-	https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480	-	-
[5.4: 507]	Checkpoint inhibitors in primary mediastinal B-cell lymphoma: a step forward in refractory/relapsing patients?	Balzarotti M, Santoro A.	-	Ann Transl Med. 2020; 8: 1035.	-	-
[5.4: 508]	Primary mediastinal large B cell lymphoma.	Yu Y, Dong X, Tu M, et al.	-	Thorac Cancer. 2021; 12: 2831-7.	-	-
[5.4: 07XKVW]	The role of pembrolizumab in relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma.	Tomassetti S, Chen R, Dandapani S.	-	Ther Adv Hematol. 2019; 10: 1–12.	-	-
[5.4: 04PNHC]	Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial.	Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, et al.	-	Blood. 2017; 129: 2328-30.	-	-
[5.4: 04PMXY]	Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression.	Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al.	-	Blood. 2015; 125: 1394-402.	-	-
[5.4: 509]	Allogeneic stem cell transplantation provides durable remission in patients with primary mediastinal large B cell lymphoma.	Herrera AF, Chen L, Khajavian S, et al.	-	Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25: 2383-7.	-	-

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	申請電子データ提出有無
[5.4: 510]	Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor.	Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al.	-	J Clin Oncol. 2015; 33: 540-9.	-	-
[5.4: 511]	患者調査 令和2年患者調査 確定数 全国編 報告書第37表 総患者数，性・年齢階級（5歳）×傷病小分類別	厚生労働省 保健統計室	-	https://www.e-stat.go.jp/	-	-
[5.4: 512]	Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006.	Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al.	-	Pathol Int. 2008; 58: 174-82.	-	-
[5.4: 513]	患者調査 令和2年患者調査 確定数 全国編 閲覧第119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/	-	-
[5.4: 04JMQQ]	Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma.	Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, et al.	-	Leuk Lymphoma. 2008; 49:1329-36.	-	-
[5.4: 04PWZ9]	High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma.	Aoki T, Shimada K, Suzuki R, et al.	-	Blood Cancer J. 2015; 5: e372.	-	-
[5.4: 514]	リツキサン®点滴静注　添付文書（第7版）2022年6月改訂	中外製薬株式会社	-	-	-	-
[5.4: P170Final]	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	-	-	-	-
[5.4: 515]	Treatment and outcomes of primary mediastinal B cell lymphoma: a three-decade monocentric experience with 151 patients.	Casadei B, Argnani L, Morigi A, et al.	-	Ann Hematol. 2021; 100: 2261-8.	-	-
[5.4: 03TNY8]	Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics guidance for industry.	U.S. Food and Drug Administration	-	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics	-	-
[5.4: 04H849]	Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study.	Neste EVD, Schmitz N, Mounier N, et al.	-	Bone Marrow Transplant. 2016; 51: 51-7.	-	-
[5.4: 516]	縦隔原発巨大非ホジキン型悪性リンパ腫の一改善例.	金木 利通, 蜂谷 勤, 早野 敏英, 他	-	日本胸部疾患学会雑誌. 1997; 35: 414-9.	-	-