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

「局所進行子宮頸癌」の効能又は効果で承認されている薬剤はないため、同種同効品はなしとした。

C Confidential

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

2024年 X 月改訂（第21版、効能変更、用法及び用量変更）
2024年9月改訂（第20版、効能変更）

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

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
- ○ 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
- ○ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- ○ 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）
- ○ 根治切除不能な腎細胞癌
- ○ 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
- ○ 局所進行子宮頸癌
- ○ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
- ○ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- ○ 治癒切除不能な胆道癌

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］

5.3 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］

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

5.4 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。［17.1.11参照］

〈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。

C Confidential

［17.1.12、17.1.13参照］
〈根治切除不能な尿路上皮癌〉
5.6 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
5.7 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応とならない化学療法未治療患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
〈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）〉
5.8 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
5.9 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。
5.10 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。
5.11 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。［17.1.17、17.1.18参照］
〈腎細胞癌における術後補助療法〉
5.12 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。［17.1.21参照］
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
5.13 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.14 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。［17.1.22参照］
5.15 「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。［17.1.22参照］
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
5.16 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
［17.1.24参照］
5.17 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〉
5.18 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
5.19 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〉
5.20 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
［17.1.26参照］
〈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〉
5.21 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。［17.1.27参照］
〈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〉
5.22 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。
5.23 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。
5.24 「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。［17.1.28参照］
〈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）〉
5.25 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
5.26 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。
5.27 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。
5.28 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。［17.1.29参照］
〈進行又は再発の子宮頸癌〉
5.29 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。［17.1.30参照］
5.30 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。
〈局所進行子宮頸癌〉
5.31 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。［17.1.31参照］
5.32 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立

C Confidential

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〉
5.33 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。［17.1.32、17.1.33参照］
〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
5.34 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。
5.35 HER2陰性の患者に投与すること。
5.36 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。［17.1.34参照］
〈治癒切除不能な胆道癌〉
5.37 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。

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、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。
〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉
術前補助療法では、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。その後、術後補助療法では、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、術前補助療法は4回まで、術後補助療法は13回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は7回までとする。
〈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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
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。
〈局所進行子宮頸癌〉
シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、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。投与期間は24ヵ月間までとする。
〈治癒切除不能な胆道癌〉
ゲムシタビン塩酸塩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。

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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.6、17.1.7参照］
〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉
7.2 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.11参照］
〈根治切除不能な尿路上皮癌〉
7.3 エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）以外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。
7.4 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応となる化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
7.5 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。また、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.22参照］
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.19、17.1.20参照］
〈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〉
7.7 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.26参照］
〈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〉
7.8 本剤の用法は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。また、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.27参照］
〈進行又は再発の子宮頸癌〉
7.9 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。［17.1.30参照］
〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
7.10 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした

C Confidential

上で、選択すること。［17.1.34参照］
〈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〉
7.11 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〉
7.12 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、

C Confidential

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（3.8%）
［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**（2.5%）
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**（0.2%）
11.1.4 類天疱瘡（0.1%）
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（4.8%）、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（17.3%）、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（14.6%）、甲状腺機能亢進症（5.7%）、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（0.5%）、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（1.7%）、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**（0.1%未満）
［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、髄膜炎、脊髄炎
脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.1%）、脊髄炎（0.1%未満）があらわれることがある。また、多発性硬化症の増悪（頻度不明）、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明）も報告されている。
11.1.17 重篤な血液障害
免疫性血小板減少性紫斑病（0.1%）、溶血性貧血（0.1%未満）、赤芽球癆（0.1%未満）、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（2.7%）
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

C Confidential

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	便秘、口内炎、腹痛、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	腹部膨満、胃炎、口腔内痛、口腔内潰瘍形成、嚥下障害、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		尿路感染、肺炎	結膜炎、口腔カンジダ症、上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、脱水、リパーゼ増加、低カルシウム血症、低リン酸血症、アミラーゼ増加	高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加、高コレステロール血症
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	関節炎、骨痛、筋骨格痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、不眠症、感覚鈍麻	嗜眠、神経毒性、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、視神経炎
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	排尿困難、腎機能障害、血尿、血中尿素増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害、鼻出血、しゃっくり	口腔咽頭痛、肺塞栓症、労作性呼吸困難、鼻漏、胸水
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、脱毛症	斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、紅斑、尋常性白斑、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、皮膚炎	皮膚色素過剰、斑状皮疹、そう痒性皮疹、丘疹性皮疹、じん麻疹、爪変色、乾癬、皮膚剥脱、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、血中 CK 増加、体重増加、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）

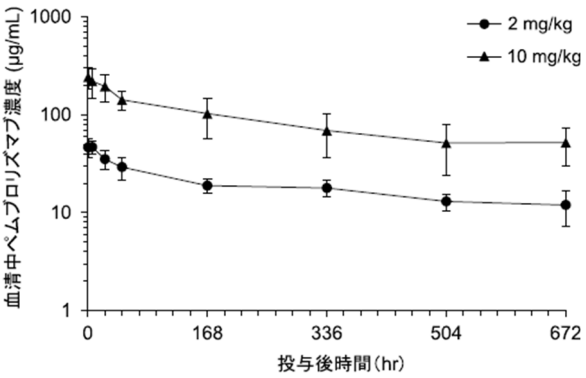


表 1　本剤 2 又は 10 mg/kg を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-011 試験）

	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

C Confidential

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）

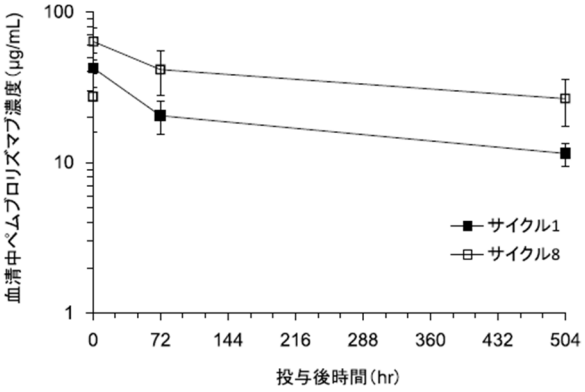


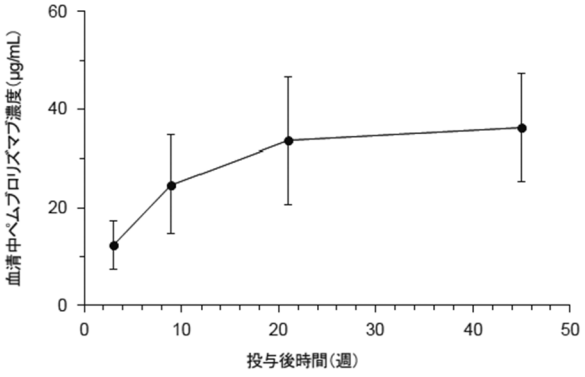
表 2　本剤 2 mg/kg を 3 週間間隔で投与したときの
薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041 試験）

	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

C Confidential

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	

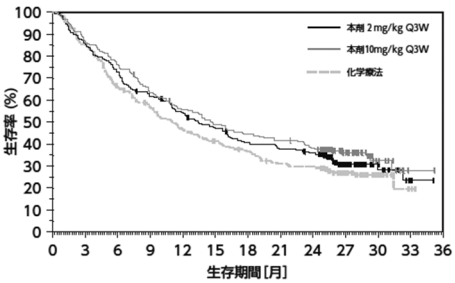
†：RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価

‡：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

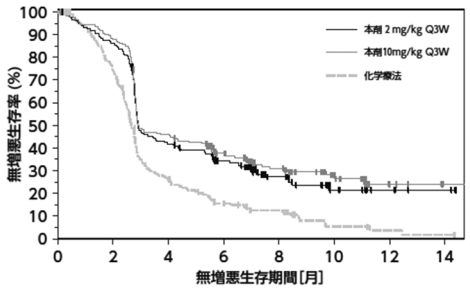
Q3W：3週間間隔投与

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



at risk数							
本剤 2 mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0
本剤10mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0
化学療法	179	115	80	60	48	9	0

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



at risk数								
本剤 2 mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤10mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1

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

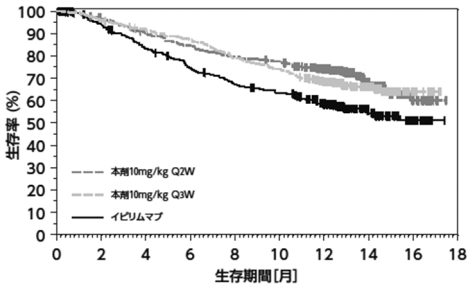
§：層別ログランク検定

‖：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

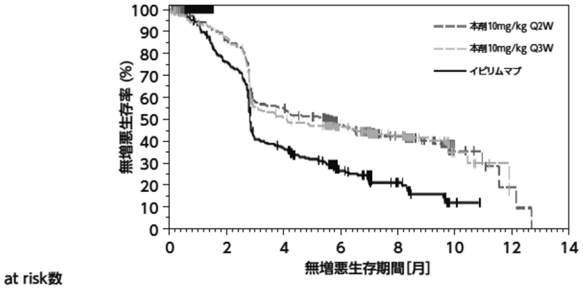
図 3　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-006 試験）



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

Confidential

図 4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-006 試験）



注1）悪性黒色腫の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（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）

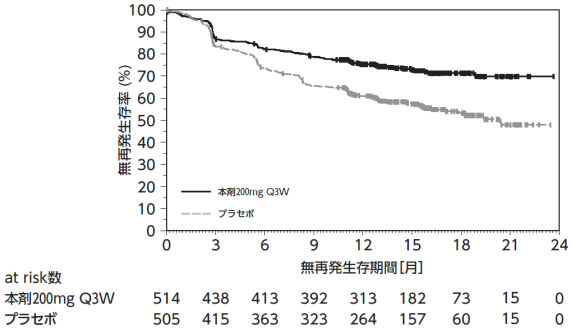
完全切除後のステージⅢ［ⅢA 期（リンパ節転移1mm 超）、ⅢB 期及びⅢC 期］の悪性黒色腫患者（日本人15例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表3及び図5）。
安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪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



17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716試験）

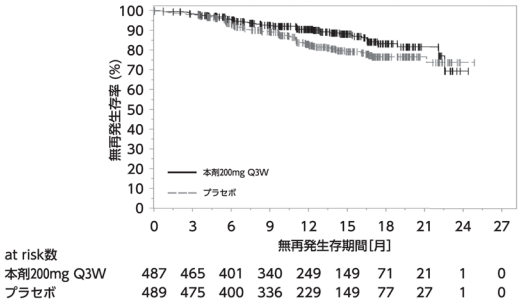
完全切除後のステージⅡB 期又はⅡC 期の悪性黒色腫患者（日本人3例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照とした二重盲検試験で検討された。1回目の中間解析（2020年12月4日データカットオフ）において、全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表4及び図6）。
安全性解析対象例483例中400例（82.8%）（日本人2例中2例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症117例（24.2%）、疲労102例（21.1%）、下痢90例（18.6%）、関節痛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）



〈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

C Confidential

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。［5.3、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） P 値§	0.49（0.38, 0.64）<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） P 値§	0.52（0.43, 0.64）<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

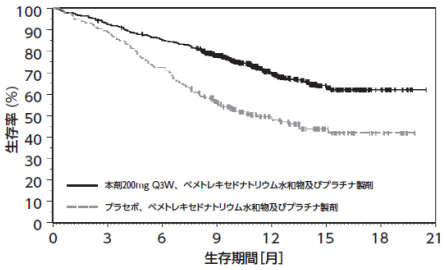
‖：RECIST ガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

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/m^2、シスプラチン75 mg/m^{2}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/m^{2}を Q3W で投与した。

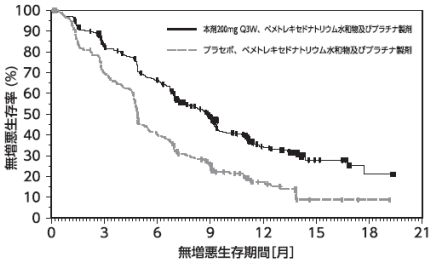
注3）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m^2、シスプラチン75 mg/m^{2}又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量の順に Q3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m^{2}を Q3W で投与した。

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



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

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



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

17.1.7 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）

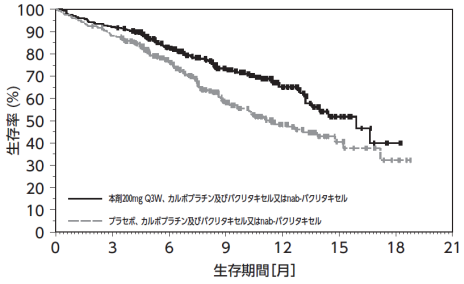
		本剤200 mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル[注4)]（278例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル[注5)]（281例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	15.9（13.2, NE）	11.3（9.5, 14.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.64（0.49, 0.85）0.0008	—
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6.4（6.2, 8.3）	4.8（4.2, 5.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.56（0.45, 0.70）<0.0001	—

C Confidential

†：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/m^{2}又は nab-パクリタキセル100 mg/m^2、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/m^{2}又は nab-パクリタキセル100 mg/m^2、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。

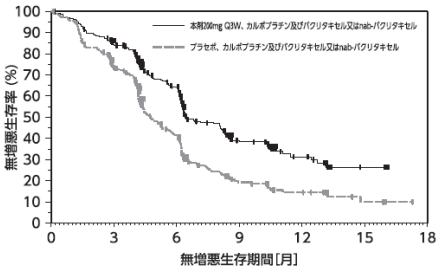
図 9　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-407 試験）



at risk数

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

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



at risk数

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

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）

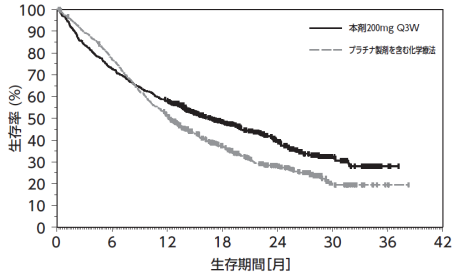
化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人93例を含む）を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS を有意に延長した（表7及び図11）[5]。
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。［5.2、5.3参照］

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）



at risk数

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

17.1.9 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。［5.2、5.3参照］

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‡	0.60	–

C Confidential

	（95%信頼区間） P 値§	（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）

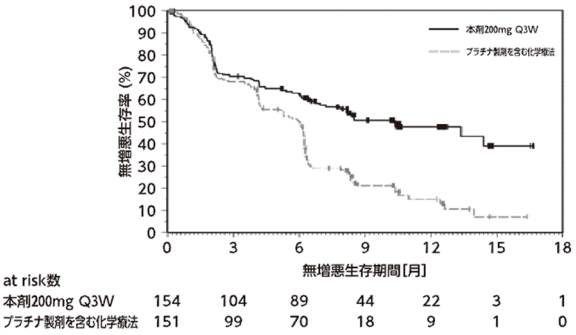
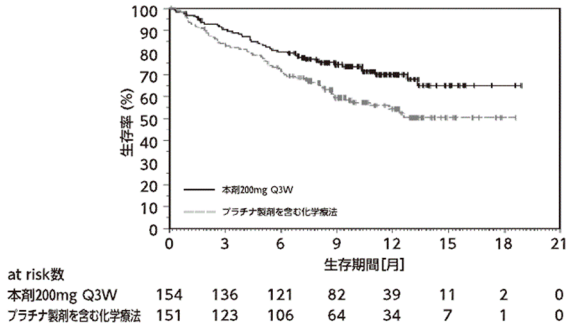


図 13　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-024 試験）
（PD-L1 発現が TPS≧50%の患者）



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。［5.2、5.3参照］

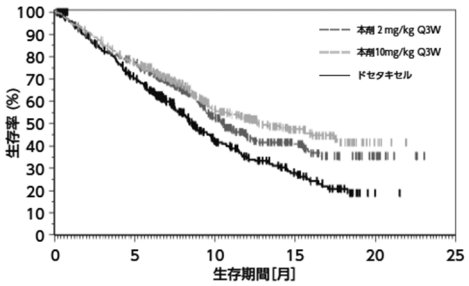
注6）*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

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） P 値‡	0.71 （0.58, 0.88） <0.001	0.61 （0.49, 0.75） <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）



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。

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-671試験）

臨床病期Ⅱ期、ⅢA 期又はⅢB 期の周術期の非小細胞肺癌患者[注8)] 797例（日本人82例を含む）を対象に、術前補助療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後補助療法としての本剤単独療法[注9)]の有効性及び安全性が、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのプラセボ投与[注10)]を対照とした二重盲検試験で検討された[8)]。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無イベント生存期間（EFS）とされ、術前補助療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後補助療法としての本剤単独療法は、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのプラセボ投与と比較して OS 及び EFS を有意に延長した（表10、図15及び図16）。

安全性解析対象例396例中383例（96.7%）（日本人39例中39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216例（54.5%）、好中球数減少169例（42.7%）、貧血143例（36.1%）、白血球数減少111例（28.0%）、疲労108例（27.3%）、便秘107例（27.0%）及び食欲減退92例（23.2%）であった（2023年7月10日データカットオフ）。［5.4、7.2参照］

表 10　有効性成績（KEYNOTE-671 試験）

術前補助療法／術後補助療法		本剤と化学療法との併用療法／本剤[注9)]（397例）	プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ[注10)]（400例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	NE （NE, NE）	52.4 （45.7, NE）

C Confidential

	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.72 （0.56, 0.93） 0.00517	–
EFS‖	中央値［月］ （95%信頼区間）	NE （34.1, NE）	17.0 （14.3, 22.0）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.58 （0.46, 0.72） <0.00001	–

†：中間解析時のデータ：2023年7月10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

‖：中間解析時のデータ：2022年7月29日カットオフ（EFS は治験担当医師による評価）

NE：Not Estimated

注8）臨床病期は American Joint Committee on Cancer（AJCC）/ Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第8版）に基づく。なお、ⅢB 期は T3N2M0、T4N2M0に該当する患者が対象とされた。*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者を含む。

注9）術前補助療法として本剤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最大4コース併用し、術後補助療法として本剤200 mg Q3W（各コースの1日目に投与）を13コース投与した［扁平上皮非小細胞肺癌：ゲムシタビン1000 mg/m^2（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、シスプラチン75 mg/m^2（1コース21日間、各コースの1日目に投与）を投与。非扁平上皮非小細胞肺癌：ペメトレキセド500 mg/m^2、シスプラチン75 mg/m^{2}を Q3W で各コースの1日目に投与］。

注10）術前補助療法としてプラセボ Q3W（各コースの1日目に投与）と注9）と同一の化学療法を最大4コース併用し、術後補助療法としてプラセボ Q3W（各コースの1日目に投与）を13コース投与した。

図 15　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-671 試験）

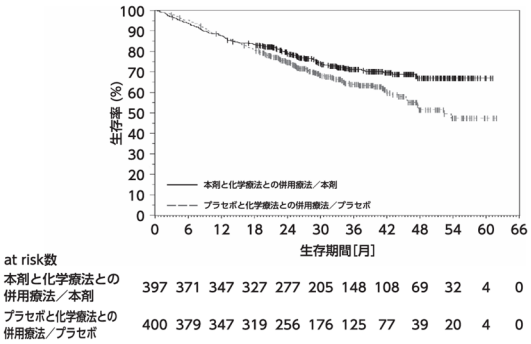
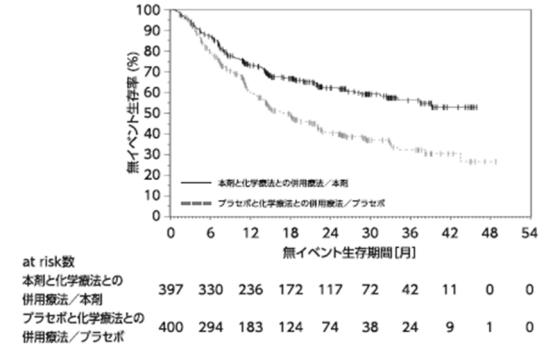


図 16　EFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-671 試験）



〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17.1.12 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11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 11　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）

17.1.13 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-204試験）

1レジメン以上の化学療法歴を有する再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者[注11)] 304例（日本人16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、ブレンツキシマブ ベドチン1.8 mg/kg 3週間間隔投与を対照として検討された。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）[注12)]及び全生存期間（OS）とされ、本剤はブレンツキシマブ ベドチンと比較して、PFS を有意に延長した（表12及び図17）[9)]。

安全性解析対象例148例中110例（74.3%）（日本人9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23例（15.5%）、発熱19例（12.8%）、そう痒症16例（10.8%）であった。［5.5参照］

注11）自家造血幹細胞移植施行後に再発、又は自家造血幹細胞移植の適応とならない患者が対象とされた。

注12）自家造血幹細胞移植後又は同種造血幹細胞移植後の臨床データ及び画像データを含めて評価を行うこととされた。

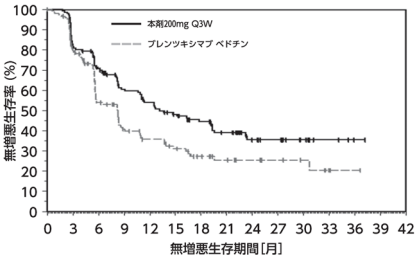
表 12　有効性成績（KEYNOTE-204 試験）

		本剤200 mg Q3W （151例）	ブレンツキシマブ ベドチン （153例）
PFS†‡	中央値［月］ （95%信頼区間）	13.2 （10.9, 19.4）	8.3 （5.7, 8.8）
	ハザード比§ （95%信頼区間） P 値‖	0.65 （0.48, 0.88） 0.0027	–

C Confidential

†：中間解析時のデータ：2020年1月16日カットオフ
‡：改訂 IWG criteria（2007）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ブレンツキシマブ ベドチンとの比較
‖：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図 17　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-204 試験）



at risk数															
本剤200mg Q3W	151	116	96	74	65	55	44	35	18	15	9	4	1	0	0
ブレンツキシマブ ベドチン	153	103	63	41	32	26	19	14	10	7	5	2	1	0	0

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験（EV-302／KEYNOTE-A39試験）

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者[注13)] 886例（日本人40例を含む）を対象に、本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン又はカルボプラチン）を対照として検討された。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、本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表13、図18及び図19）[10)]。

安全性解析対象例440例中427例（97.0%）（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、末梢性感覚ニューロパチー220例（50.0%）、そう痒症175例（39.8%）、脱毛症146例（33.2%）、斑状丘疹状皮疹144例（32.7%）、疲労129例（29.3%）、下痢121例（27.5%）、食欲減退118例（26.8%）及び悪心89例（20.2%）であった。

表 13　有効性成績（EV-302／KEYNOTE-A39 試験）

		本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法[注14)] （442例）	プラチナ製剤を含む化学療法[注15)] （444例）
OS†	中央値［月］ （95% 信頼区間）	31.5 （25.4, NE）	16.1 （13.9, 18.3）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P 値§	0.47 （0.38, 0.58） <0.00001	–
PFS†‖	中央値［月］ （95% 信頼区間）	12.5 （10.4, 16.6）	6.3 （6.2, 6.5）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P 値§	0.45 （0.38, 0.54） <0.00001	–

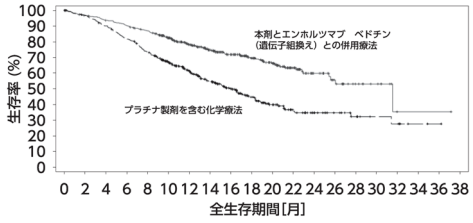
†：中間解析時のデータ：2023年8月8日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定による P 値（両側）
‖：RECIST ガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
NE：Not Estimated

注13）術前又は術後補助化学療法が行われた場合は、終了後12ヵ月超を経過した後に再発した患者が対象とされた。

注14）21日を1コースとして、本剤200 mg を1日目に、エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）1.25 mg/kg を1、8日目に投与した。併用投与時においては、エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）を最初に投与し、本剤はエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）の投与終了から約30分の間隔をおいて投与を開始した。なお、本剤の投与は最大35コースまでとした。

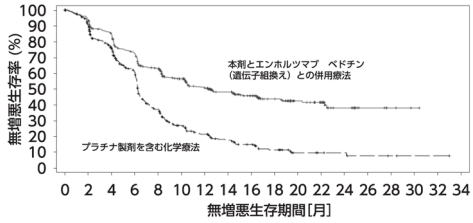
注15）21日を1コースとして、ゲムシタビン1000 mg/m^{2}を1、8日目に、治験担当医師が選択したプラチナ製剤（シスプラチン70 mg/m^{2}又はカルボプラチン AUC 4.5 又は 5 mg·min/mL 相当量）を1日目に投与した。プラチナ製剤を含む化学療法は最大6コースまでとした。また、試験開始後にプラチナ製剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ（遺伝子組換え）の投与が許容された。

図 18　OS の Kaplan-Meier 曲線（EV-302／KEYNOTE-A39 試験）



at risk数															
本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1
プラチナ製剤を含む化学療法	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1

図 19　PFS の Kaplan-Meier 曲線（EV-302／KEYNOTE-A39 試験）



at risk数															
本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1

17.1.15 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-052試験）

化学療法歴のないシスプラチンを含む化学療法に不適格の根治切除不能な尿路上皮癌患者370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［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[11)]。

安全性解析対象例370例中249例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労67例（18.1%）、そう痒症66例（17.8%）、発疹43例（11.6%）、食欲減退40例（10.8%）及び甲状腺機能低下症37例（10.0%）であった（2018年9月26日データカットオフ）。

表 14　有効性成績（KEYNOTE-052 試験）

		370例
例数 (%)	完全奏効（CR）	33（8.9）
	部分奏効（PR）	73（19.7）
	安定（SD）	67（18.1）
	疾患進行（PD）	157（42.4）
	評価不能（NE）	40（10.8）
奏効率（CR＋PR）（%） （95%信頼区間）		28.6（24.1, 33.5）

C Confidential

17.1.16 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16)]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17)]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15及び図20）[12)]。

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。

注16）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17）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 15　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

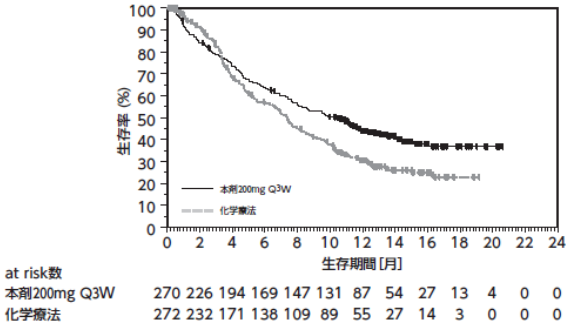
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§：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 20　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）〉

17.1.17 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16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。［5.11参照］

表 16　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）

17.1.18 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17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 17　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18のとおりであった。［5.11参照］

表 18　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）

C Confidential

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〉

17.1.19 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19、図21及び図22）。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。［7.6参照］

表 19　有効性成績（KEYNOTE-426 試験）

		本剤200 mg Q3W、アキシチニブ[注18)]（432例）	スニチニブ[注19)]（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

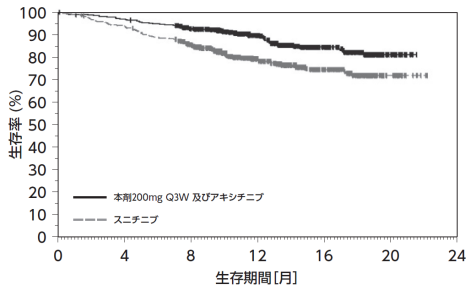
‖：RECIST ガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

注18）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19）スニチニブ50 mg を4週間 qd 経口投与後2週間休薬した。

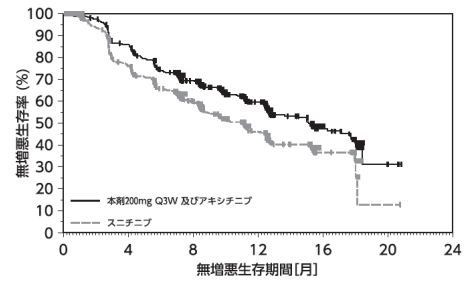
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

図 21　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 22　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

17.1.20 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20)] 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20及び図23）[13)]。

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。［7.6参照］

注20）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 20　有効性成績（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）

		本剤200 mg Q3W、レンバチニブ[注21)]（355例）	スニチニブ[注22)]（357例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	23.9（20.8, 27.7）	9.2（6.0, 11.0）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.39（0.32, 0.49）	–

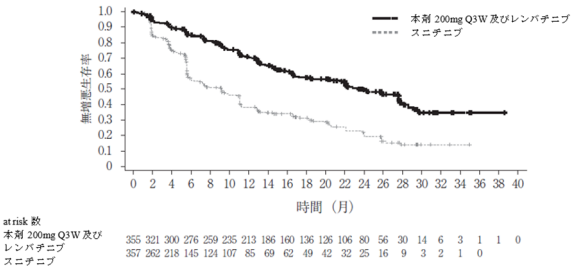
C Confidential

	P 値§	<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21）本剤200 mg を Q3W、レンバチニブ20 mg（経口）を qd で投与した。
注22）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 23　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〉

17.1.21 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564試験）

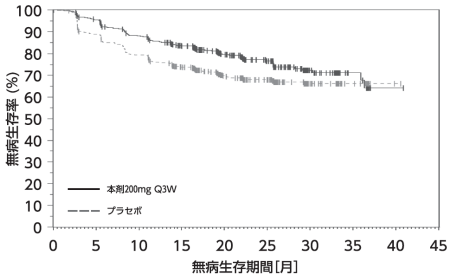
腎摘除術又は腎部分切除術後の再発リスクが高い[注23]淡明細胞型腎細胞癌患者994例（日本人59例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は無病生存期間（DFS）とされ、本剤はプラセボと比較して、DFS を有意に延長した（表21及び図24）[14]。
安全性解析対象例488例中386例（79.1%）（日本人27例中18例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労99例（20.3%）、そう痒症91例（18.6%）、甲状腺機能低下症86例（17.6%）、下痢77例（15.8%）、発疹73例（15.0%）及び甲状腺機能亢進症50例（10.2%）であった。［5.12参照］

表 21　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）	0.68 （0.53, 0.87）	–
	P 値§	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 24　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23）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〉

17.1.22 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24]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22及び図25）。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23及び図26）。
本剤、プラチナ製剤及び5-FU 併用療法において、安全性解析対象例276例中263例（95.3%）（日本人25例中25例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血133例（48.2%）、悪心124例（44.9%）、好中球減少症91例（33.0%）、疲労84例（30.4%）、粘膜の炎症77例（27.9%）、血小板減少症75例（27.2%）、嘔吐75例（27.2%）、口内炎67例（24.3%）及び食欲減退62例（22.5%）であった。本剤単独療法において、安全性解析対象例300例中175例（58.3%）（日本人23例中17例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労43例（14.3%）及び甲状腺機能低下症39例（13.0%）であった。

表 22　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25] （281例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU [注26] （278例）
OS†	中央値［月］ （95% 信頼区間）	13.0 （10.9, 14.7）	10.7 （9.3, 11.7）

C Confidential

	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P 値§	0.77 （0.63, 0.93） 0.00335	－

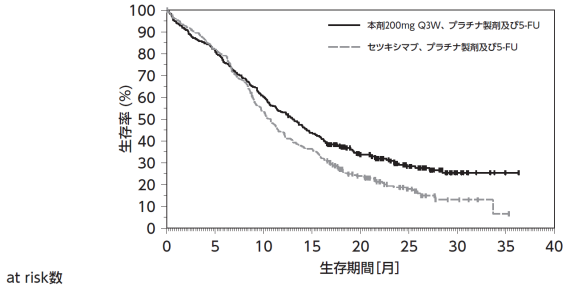
†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ

‡：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 25　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 23　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26) （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） P 値§	0.85 （0.71, 1.03） 0.00014	－

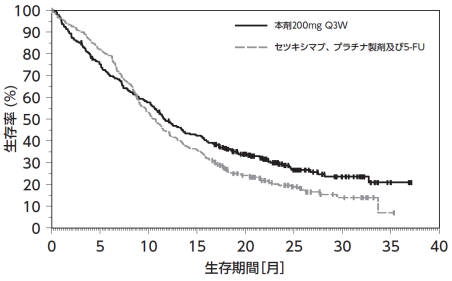
†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ

‡：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 26　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。［5.14、5.15、7.5参照］

表 24　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	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26)	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26)	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26)	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24）頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。

注25）本剤200 mg、シスプラチン100 mg/m^{2}又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量及び5-FU 1000 mg/m^2/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26）セツキシマブ（初回400 mg/m^2、2回目以降250 mg/m^2）、シスプラチン100 mg/m^{2}又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量及び5-FU 1000 mg/m^2/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/m^{2}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〉

17.1.23 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25、図27及び図28）[15)]。

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 25　有効性成績（KEYNOTE-590 試験）

		本剤200 mg Q3W、5-FU 及びシスプラ	プラセボ、5-FU 及びシスプラチン注28)

C Confidential

		チン[注27)] (373例)	(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) P 値§	0.73 (0.62, 0.86) <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) P 値§	0.65 (0.55, 0.76) <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 27） 本剤 200 mg、シスプラチン 80 mg/m^2 及び 5-FU 800 mg/m^2/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/m^2/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。

注 28） プラセボ、シスプラチン 80 mg/m^2 及び 5-FU 800 mg/m^2/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/m^2/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。

図 27　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-590 試験）

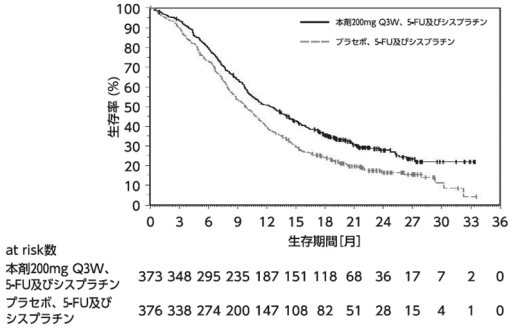
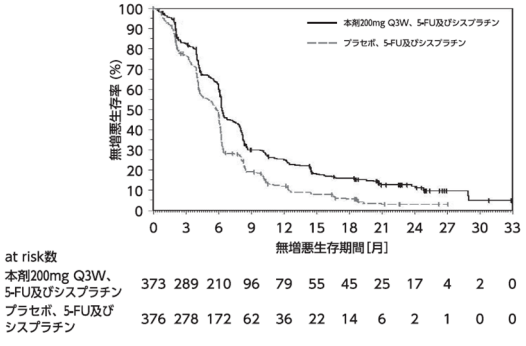


図 28　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-590 試験）



17.1.24 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29)] ≧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26及び図29）。

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。［5.16参照］

注29）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

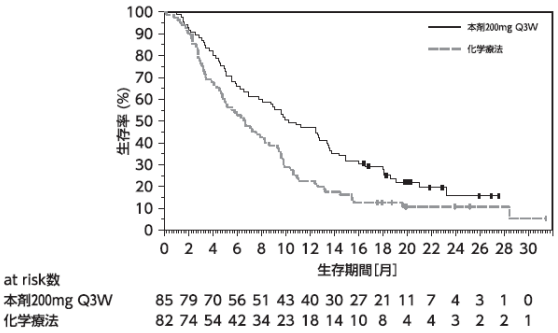
表 26　有効性成績（KEYNOTE-181 試験）
［PD-L1 陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］

		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 29　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〉

17.1.25 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27及び図30）[16)]。

安全性解析対象例153例中122例（79.7%）（日本人12例中10

C Confidential

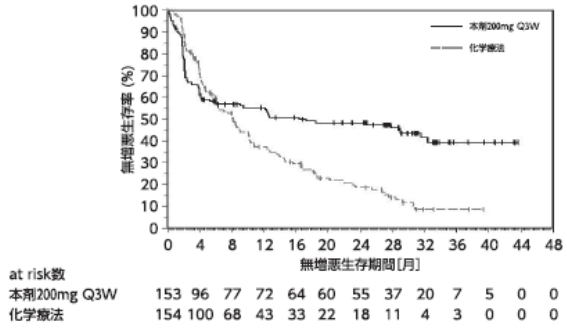
例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢38例（24.8%）、疲労32例（20.9%）、そう痒症21例（13.7%）、悪心19例（12.4%）、AST 増加17例（11.1%）、発疹17例（11.1%）、関節痛16例（10.5%）及び甲状腺機能低下症16例（10.5%）であった。

表 27　有効性成績（KEYNOTE-177 試験）

		本剤200 mg Q3W（153例）	化学療法[注30]（154例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.60 (0.45, 0.80)	－
	P 値§	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 30　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-177 試験）



注30）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〉

17.1.26 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31] ≧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28及び図31）[17]。

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。［5.20、7.7参照］

注31）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 28　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32]（220例）	プラセボ ＋ 化学療法[注33]（103例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.65 (0.49, 0.86)	－
	P 値§	0.0012	

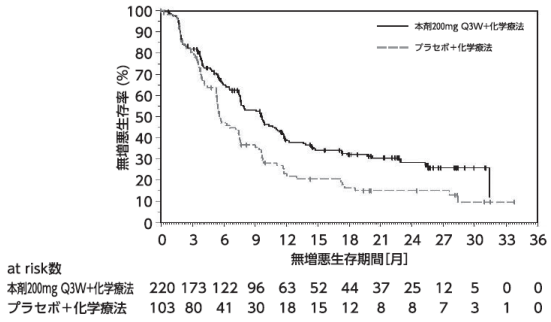
†：RECIST ガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ＋化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

注32）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33）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）］。

C Confidential

図 31　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-355 試験）
［PD-L1 陽性（CPS≧10）の患者］



〈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〉

17.1.27 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34]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35]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36]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29及び図32）[18]。

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。［5.21、7.8参照］

表 29　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35]（784例）	プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ[注36]（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）	0.63（0.48, 0.82）	－
	P 値§	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

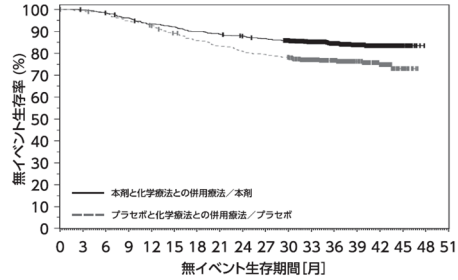
§：層別ログランク検定

注34）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35）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/m^2 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/m^2 Q3W 又はエピルビシン塩酸塩 90 mg/m^2 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/m^2 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36）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35）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 32　EFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-522 試験）



〈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〉

17.1.28 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 30、図 33 及び図 34）[19]。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）。［5.24参照］

C Confidential

表 30　有効性成績（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）

		本剤200 mg Q3W、レンバチニブ[注37] （411例）	化学療法[注38] （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） P 値§	0.62（0.51, 0.75）<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） P 値§	0.56（0.47, 0.66）<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37）本剤200 mg を Q3W、レンバチニブ20 mg（経口）を qd で投与した。
注38）ドキソルビシン塩酸塩60 mg/m^{2}を Q3W、又はパクリタキセル80 mg/m^{2}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 33　OS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

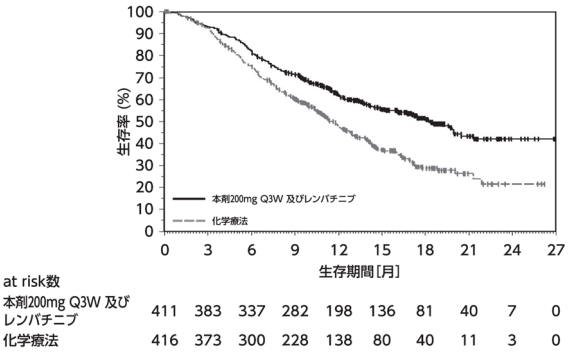
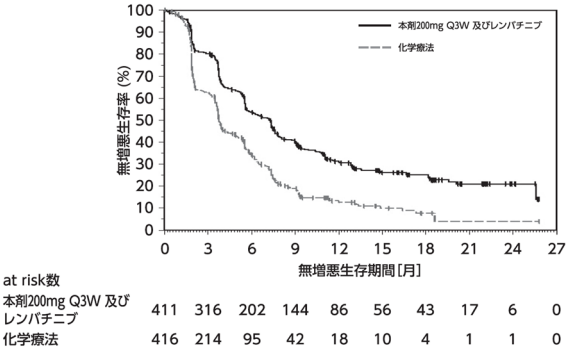


図 34　PFS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



〈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）〉

17.1.29 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39]のある進行・再発の固形癌患者[注40]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41]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31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39）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40）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41）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 31　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32のとおりであった（2019年6月27日データカットオフ）。［5.28参照］

表 32　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）

C Confidential

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〉

17.1.30 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42)]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43)]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33、図35及び図36）[20)]。

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33　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42)]（308例）	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注43)]（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

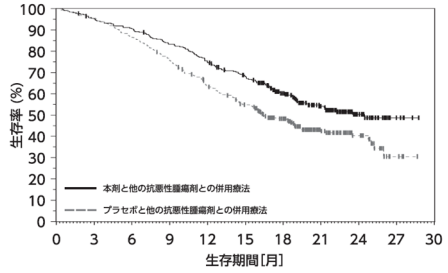
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較

§：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

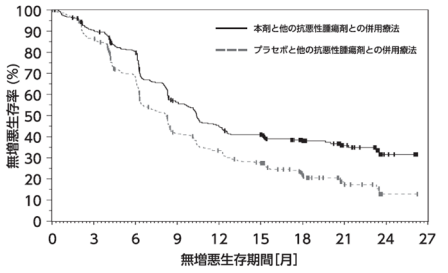
NE：Not Estimated

図35　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-826 試験）



at risk数										
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	308	291	277	254	228	201	145	89	36	6	0
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	309	295	268	234	191	160	116	60	28	4	0

図36　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-826 試験）



at risk数										
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	308	263	229	155	123	110	70	35	10	0
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	309	259	195	113	89	71	39	13	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（中間解析時のデータ：2021年5月3日データカットオフ）。［5.29、7.9参照］

表34　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42)]	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43)]	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42)]	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43)]	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42)]	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43)]	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35　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）

C Confidential

CPS＜1	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注42]	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43]	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42]	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43]	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42]	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43]	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42）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/m^{2}及びプラチナ製剤（シスプラチン50 mg/m^{2}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/m^2、プラチナ製剤（シスプラチン50 mg/m^{2}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43）プラセボ Q3W（各コースの1日目に投与）と注42）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。

〈局所進行子宮頸癌〉

17.1.31 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18試験）

未治療[注44]の国際産婦人科連合（FIGO）2014進行期分類のⅠB2～ⅡB 期（リンパ節転移陽性）又はⅢ～ⅣA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）の局所進行子宮頸癌患者1,060例（日本人90例を含む）を対象に、本剤と同時化学放射線療法[注45]（シスプラチン同時併用下での外部照射、及びその後の小線源治療）（CCRT）との併用の有効性及び安全性が、プラセボと CCRT との併用[注46]を対照とした二重盲検試験で検討された[21]。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 CCRT との併用はプラセボと CCRT との併用と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表36、図37及び図38）。

安全性解析対象例528例中512例（97.0%）（日本人41例中41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317例（60.0%）、悪心304例（57.6%）、下痢268例（50.8%）、白血球数減少173例（32.8%）、好中球数減少156例（29.5%）、嘔吐135例（25.6%）、白血球減少症125例（23.7%）、血小板数減少116例（22.0%）、好中球減少症114例（21.6%）及び甲状腺機能低下症112例（21.2%）であった（2024年1月8日データカットオフ）。［5.31参照］

表 36　有効性成績（KEYNOTE-A18 試験）

		本剤と CCRT との併用[注45]（529例）	プラセボと CCRT との併用[注46]（531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） P 値§	0.67 (0.50, 0.90) 0.0040	—
PFS¶	中央値［月］	NE	NE
	（95%信頼区間）	(NE, NE)	(NE, NE)
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.70 (0.55, 0.89) 0.0020	—

†：中間解析時のデータ：2024年1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と CCRT との併用との比較

§：層別ログランク検定

‖：中間解析時のデータ：2023年1月9日カットオフ

¶：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 37　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-A18 試験）

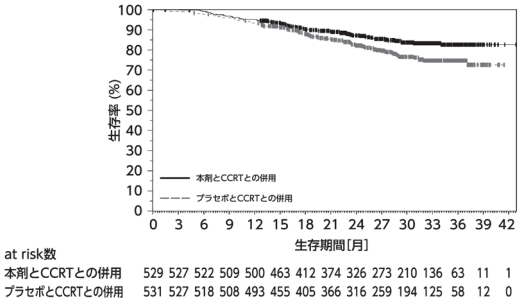
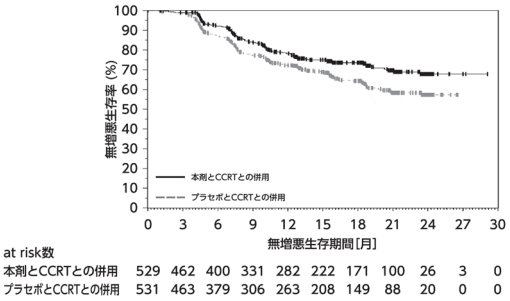


図 38　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-A18 試験）



注44）子宮頸癌に対する根治的手術、放射線治療又は全身療法を受けておらず、かつ免疫療法による治療歴のない患者

注45）本剤200 mg を3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）で5コース、シスプラチン40 mg/m^{2}を1週間間隔投与（QW）で5回又は6回投与及び放射線治療（外部照射とその後の小線源治療）後、本剤400 mg を6週間間隔投与（Q6W）（各コースの1日目に投与）で15コース投与した。

注46）プラセボを Q3W（各コースの1日目に投与）で5コース及び注45）と同一の CCRT 併用後、プラセボを Q6W（各コースの1日目に投与）で15コース投与した。

〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

17.1.32 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47]（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37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。［5.33参照］

C Confidential

注47）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 37　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）

17.1.33 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48)] 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38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。［5.33参照］

注48）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 38　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）

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.34 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-859試験）

化学療法歴のない HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃又は食道胃接合部腺癌患者1,579例（日本人101例を含む）を対象に、本剤と化学療法との併用療法[注49)]の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法[注50)]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤と化学療法との併用療法はプラセボと化学療法との併用療法と比較して OS を有意に延長した（表39及び図39）[22)]。

安全性解析対象例785例中751例（95.7%）（日本人48例中48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325例（41.4%）、下痢252例（32.1%）、貧血243例（31.0%）、嘔吐215例（27.4%）、血小板数減少196例（25.0%）、好中球数減少193例（24.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群189例（24.1%）、食欲減退168例（21.4%）及び疲労157例（20.0%）であった。

表 39　有効性成績（KEYNOTE-859 試験）

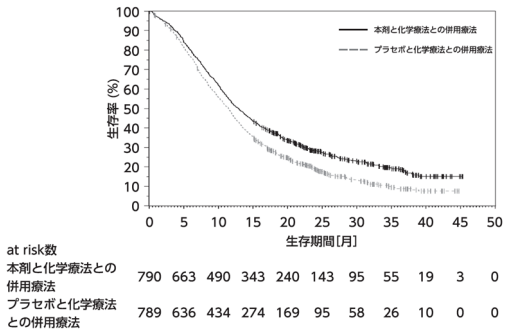
		本剤と化学療法との併用療法[注49)]（790例）	プラセボと化学療法との併用療法[注50)]（789例）
OS†	中央値［月］	12.9	11.5
	（95% 信頼区間）	（11.9, 14.0）	（10.6, 12.1）
	ハザード比‡（95% 信頼区間）	0.78（0.70, 0.87）	−
	P 値§	<0.0001	

†：中間解析時のデータ：2022年10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化学療法との併用療法との比較

§：層別ログランク検定

図39　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-859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：2022年10月3日データカットオフ）。［5.36、7.10参照］

表 40　OS の有効性成績
（KEYNOTE-859 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	本剤と化学療法との併用療法[注49)]	172	12.7（11.4, 15.0）	0.94（0.74, 1.20）‡
	プラセボと化学療法との併用療法[注50)]	172	12.2（9.5, 14.0）	
1≦CPS＜10	本剤と化学療法との併用療法[注49)]	336	11.0（10.1, 12.2）	0.83（0.71, 0.98）‡
	プラセボと化学療法との併用療法[注50)]	344	10.9（9.9, 11.9）	
CPS≧10	本剤と化学療法との併用療法[注49)]	280	15.7（14.0, 19.4）	0.65（0.53, 0.79）
	プラセボと化学療法との併用療法[注50)]	273	11.8（10.3, 12.7）	

†：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との比較

‡：探索的な解析

注49）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（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

- シスプラチン80 mg/m^2 Q3W（各コースの1日目に投与）及び5-FU 800 mg/m^2/day Q3W（5日間持続点滴投与）を6コース投与後、5-FU 800 mg/m^2/day Q3W（5日間持続点滴投与）を投与。
- オキサリプラチン130 mg/m^2 Q3W（各コースの1日目に投与）及びカペシタビン1000 mg/m^2 Q3W（各コース1～14日目に1日2回経口投与）を6コース投与後、カペシタビン1000 mg/m^2 Q3W（各コース1～14日目に1日2回経口投与）を投与。

注50）プラセボ Q3W（各コースの1日目に投与）と注49）と同一の化学療法（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

C Confidential

〈治癒切除不能な胆道癌〉

17.1.35 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-966試験）

化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者[注51)]1,069例（日本人102例を含む）を対象に、本剤と化学療法との併用療法[注52)]の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法[注53)]を対照とした二重盲検試験で検討された。

主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤と化学療法との併用療法はプラセボと化学療法との併用療法と比較してOSを有意に延長した（表41及び図40）[23)]。

安全性解析対象例529例中493例（93.2%）（日本人58例中55例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、好中球数減少321例（60.7%）、貧血278例（52.6%）、血小板数減少199例（37.6%）、悪心195例（36.9%）、疲労154例（29.1%）及び白血球数減少139例（26.3%）であった。

表41　有効性成績（KEYNOTE-966 試験）

		本剤と化学療法との併用療法[注52)]（533例）	プラセボと化学療法との併用療法[注53)]（536例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	12.7（11.5, 13.6）	10.9（9.9, 11.6）
	ハザード比† （95%信頼区間）	0.83（0.72, 0.95）	－
	P 値‡	0.0034	

†：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との比較

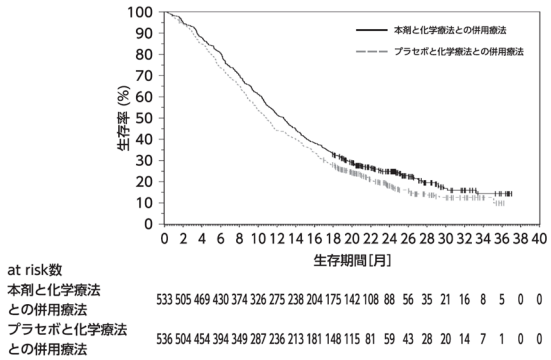
‡：層別ログランク検定

注51）術前又は術後補助療法としてゲムシタビン又はシスプラチンが投与された患者、及び治癒切除不能と診断された時点以前の6ヵ月間に術前又は術後補助療法が施行中であった患者は対象外とした。

注52）本剤200 mg（各コースの1日目に投与）と化学療法としてゲムシタビン1000 mg/m^{2}及びシスプラチン25 mg/m^2（各コースの1、8日目に投与、ゲムシタビンは疾患進行又は許容できない毒性の発現まで、シスプラチンは最大8コース）を3週間間隔（Q3W）で投与した。

注53）プラセボ（各コースの1日目に投与）と注52）と同一の化学療法を Q3W で投与した。

図40　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-966 試験）



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

〈悪性黒色腫、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）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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）Heather W, et al. N Engl J Med. 2023; 389: 491-503.
9）Kuruvilla J, et al. Lancet Oncol. 2021; 22: 512-24.
10）Powles T, et al. N Engl J Med. 2024; 390: 875-88.
11）Vuky J, et al. J Clin Oncol. 2020; 38: 2658-66.
12）Bellmunt J, et al. N Engl J Med. 2017; 376: 1015-26.
13）Motzer R, et al. N Engl J Med. 2021; 384: 1289-1300.
14）Choueiri TK, et al. N Engl J Med. 2021; 385: 683-94.
15）Sun J, et al. Lancet. 2021; 398: 759-71.
16）André T, et al. N Engl J Med. 2020; 383: 2207-18.
17）Cortes J, et al. Lancet. 2020; 396: 1817-28.
18）Schmid P, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 556-67.
19）Makker V, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 437-48.
20）Colombo N, et al. N Engl J Med. 2021; 385: 1856-67.
21）Lorusso D, et al. Lancet. 2024; 403: 1341-50.
22）Rha SY, et al. Lancet Oncol. 2023; 24: 1181-95.
23）Kelley RK, et al. Lancet. 2023; 401: 1853-65.

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
1.8.3　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）
1.8.3.4　用法及び用量に関連する注意（案）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	
AEOSI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
BICR	Blinded independent central review	盲検下の独立した中央画像判定機関
CI	Confidence interval	信頼区間
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
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
γ-GTP	Gamma glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
IA1	Interim analysis 1	1回目の中間解析
IA2	Interim analysis 2	2回目の中間解析
ITT	Intent-to-treat	無作為割付けした全ての患者
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MK-3475	Pembrolizumab	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
OS	Overall survival	全生存期間
PD	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
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
Q6W	Every 6 weeks	6週間間隔
QW	Every week	1週間間隔
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1
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

C Confidential

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）

局所進行子宮頸癌

1.8.2.2　効能又は効果（案）の設定根拠

局所進行子宮頸癌に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）の効能又は効果は、局所進行子宮頸癌患者に対する標準治療である同時化学放射線療法にMK-3475を上乗せ投与した際の有効性及び安全性を検討した国際共同第III相試験（A18試験）のIA1（データカットオフ日：2023年1月9日）及びIA2（データカットオフ日：2024年1月8日）の試験成績を基に設定した。

A18試験では、局所又は骨盤腔内の範囲で進行した子宮頸癌［FIGO 2014分類のIB2～IIB期（リンパ節転移陽性）又はIII～IVA期（リンパ節転移陽性又は陰性）］に対して標準療法である同時化学放射線療法が適応となる患者を対象とし、MK-3475併用下の同時化学放射線療法又は同時化学放射線療法のみのいずれかに1：1の比で無作為に割り付けた。MK-3475は、200 mg Q3Wを5コース、400 mg Q6Wを最大15コースまで投与した。標準治療である同時化学放射線療法は、シスプラチン40 mg/m^2 QWを5又は6回静脈内投与し、シスプラチン併用下での外部照射終了後に小線源治療を全体の治療期間が50日間（予期しない遅延のために最大56日間まで延長可能）を超えないように施行することとした。

A18試験では、治験担当医師によるRECIST 1.1評価又は病理組織学的に確認されたPDに基づくPFS（治験担当医師評価）及びOSを主要評価項目に設定した。PFS及びOSは、それぞれ、無作為割付けから最初に記録されたPD又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間及び無作為割付けから原因を問わない死亡までの期間と定義した。なお、BICRによるRECIST 1.1評価に基づくPFS（BICR評価）を副次評価項目として設定した。

以下にA18試験のIA1及びIA2に基づく有効性及び安全性の主な試験成績を示す。

有効性：

MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者において、統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるOS及びPFSの改善を示した。

- MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、ITT集団において、同時化学放射線療法の単独療法と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるOSの改善を示し、死亡のリスクを33%減少させた［OSのハザード比：0.67（95% CI：0.50～0.90）］
- MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、ITT集団において、同時化学放射線療法の単独療法と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある治験担当医師が評価した

PFS の改善を示し［PFS のハザード比：0.70（95% CI：0.55～0.89）］、PFS の改善はより長いフォローアップ期間中も持続することが確認された

- 事前に規定した部分集団解析において、OS 及び治験担当医師が評価した PFS のハザード比は、ITT 集団の結果と概して一貫していた
  - IA1からのより長いフォローアップ後の FIGO 2014分類のIB2～IIB 期の患者集団の OS 及び治験担当医師が評価した PFS のハザード比は、ITT 集団の結果と概して一貫しており、臨床的に意味のある改善を示した
  - FIGO 2014分類のIII～IVA 期の患者集団の OS 及び治験担当医師が評価した PFS のハザード比は、ITT 集団の結果と一貫しており、臨床的に意味のある改善を示した
- MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、日本人 ITT 集団において、同時化学放射線療法の単独療法と比較して良好な OS 及び治験担当医師が評価した PFS の改善を示し、ITT 集団の結果と概して一貫していた

安全性：

MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者において、MK-3475の単独療法及び同時化学放射線療法で既に確立された安全性プロファイルと概して一貫した管理可能な安全性プロファイルを示した。

- MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、同時化学放射線療法に関連する有害事象の発現割合及び重症度の上昇を引き起こさなかった
- MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法で認められた AEOSI の性質（重症度及び転帰）は、MK-3475の単独療法で認められている AEOSI と概して類似していた
- MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、日本人集団の局所進行子宮頸癌患者において、全集団と同様の管理可能な安全性プロファイルを示した
- A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者に対する MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法において、新たな安全性上の懸念は認められなかった

以上の試験成績より、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者において、優れた有効性及び安全性を示したことから、今回申請する効能又は効果を「局所進行子宮頸癌」と設定した。

なお、審査の過程で新たに以下の内容の「効能又は効果に関連する注意（案）」が設定された。

5. 効能又は効果に関連する注意（案）

5.31 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。［17.1.31参照］

C Confidential

5.32 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

1.8.3　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）

同時化学放射線療法との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

1.8.3.2　用法及び用量（案）の設定根拠

局所進行子宮頸癌患者に対して同時化学放射線療法を併用する際の MK-3475の用法及び用量は、既承認の他のがんにおける用法及び用量と同一の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の曝露―応答関係より、有効性及び安全性は、がんの種類によらず、2 mg/kg Q3W から10 mg/kg 2週間間隔の5倍超の用量及び曝露量（AUC）の範囲において一定であることが示された（311024002、2.7.2.3.1 項）。200 mg Q3W 投与時の曝露量は、検討したがんにおいて、上述の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（280926001、2.7.2.1.2.6 項）。

様々ながんの種類で MK-3475の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと[2.5.3.2 項]、MK-3475と化学療法薬との間に薬物相互作用は起こらないと考えられること[2.5.3.3 項]、並びに後述の A18試験の臨床成績に基づき、本承認申請においても、局所進行子宮頸癌患者に対して同時化学放射線療法を併用する際の MK-3475の用法及び用量として、同一の200 mg Q3W とすることは適切であると判断した。

400 mg Q6W

200 mg Q3W の代替レジメンとして、MK-3475の既承認の効能又は効果について、400 mg Q6W の用法及び用量が本邦で承認された（2020年8月）。

MK-3475を400 mg Q6W で投与した際の予測曝露量（AUC）は、200 mg Q3W 投与時の曝露量と類似していた。さらに400 mg Q6W における有効性及び安全性も、モデリング&シミュレーションに基づき併せて検討した結果、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）。

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、これまでに検討した複数のがんにおいて、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、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。

A18試験成績

A18試験では、日本人及び非日本人の高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対して、MK-3475と同時化学放射線療法を併用した際の有効性及び安全性を同時化学放射線療法の単独療法と比較して検討した。MK-3475は、同時化学放射線療法との併用で200 mg Q3W を5コース実施後、400 mg Q6W を最大15コースまで単独投与した。

治験実施計画書に事前に規定した IA1（データカットオフ日：2023年1月9日）の結果、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、ITT 集団において、同時化学放射線療法の単独療法と比較して、PFS の統計学的有意かつ臨床的意味のある延長と、OS の改善傾向を示した[2.5.4.3 項]。MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者において、管理可能な安全性プロファイルを示し、また、新たな安全性上の懸念も認められなかった[2.5.5.2 項]。日本人 ITT 集団での有効性の結果は、同時化学放射線療法の単独療法と比較して臨床的に意味のある PFS（治験担当医師判定）の改善を示し、ITT 集団の PFS の結果と一貫していた[2.5.4.3 項]。また、日本人集団の安全性の結果は全集団と同様の管理可能な安全性プロファイルを示し、新たな安全性上の懸念は認められなかった[2.5.5.2.6 項]。

さらに、治験実施計画書に事前に規定した IA2（データカットオフ日：2024年1月8日）の結果、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、IA1に引き続き臨床的有用性を示した。ITT 集団において、同時化学放射線療法の単独療法と比較して、MK-3475＋同時化学放射線療法群では OS の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示し、PFS の IA1と一貫した臨床的に意味のある改善を示した[2.5.4.4.2 項]。MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、IA2時点でも IA1と同様に、MK-3475単独療法及び同時化学放射線療法で既に確立された安全性プロファイルと一貫した管理可能な安全性プロファイルが示された[2.5.5.5 項]。日本人 ITT 集団の有効性データより、同時化学放射線療法の単独療法と比較して、MK-3475＋同時化学放射線療法群で OS 及び PFS の良好な結果が示唆された[2.5.4.4.3 項]。また、日本人集団の安全性の結果は IA2時点においても全集団と同様の管理可能な安全性プロファイルを示し、新たな安全性上の懸念は認められなかった[2.5.5.5 項]。

A18試験では MK-3475の薬物動態は評価していないものの、子宮頸癌を含め、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。また、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。

以上より、MK-3475の薬物動態及び曝露―応答関係、MK-3475を200 mg Q3W 及び400 mg Q6W で投与した際の曝露量の類似性並びに A18試験の成績に基づき、日本人の局所進行子宮頸癌患者に対して同時化学放射線療法を併用する際の MK-3475の用法及び用量として、200 mg Q3W 又は400 mg Q6W を適用することは妥当と考えた。

なお、審査の過程で「用法及び用量（案）」は以下の記載に変更された。

6. 用法及び用量（案）

シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、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。投与期間は24ヵ月間までとする。

1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）

＜局所進行子宮頸癌＞

7.7 併用する同時化学放射線療法は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し実施すること。[17.1.28参照]

1.8.3.4　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

併用する同時化学放射線療法に関する情報は、「17. 臨床成績」の項に記載していることから、注意喚起のために設定した。

なお、審査の過程で、[1.8.3.3 項]の「用法及び用量に関連する注意（案）」は削除された。

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（3.8%）

［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（2.5%）
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（0.2%）

11.1.4　類天疱瘡（0.1%）
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（4.8%）、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（17.3%）、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（14.6%）、甲状腺機能亢進症（5.7%）、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（0.5%）、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（1.7%）、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（0.1%未満）
［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］

C Confidential

11.1.16 脳炎、髄膜炎、脊髄炎

脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.1%）、脊髄炎（0.1%未満）があらわれることがある。また、多発性硬化症の増悪（頻度不明）、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明）も報告されている。

11.1.17 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（0.1%）、溶血性貧血（0.1%未満）、赤芽球癆（0.1%未満）、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（2.7%）

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	便秘、口内炎、腹痛、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	腹部膨満、胃炎、口腔内痛、口腔内潰瘍形成、嚥下障害、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		尿路感染、肺炎	結膜炎、口腔カンジダ症、上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、脱水、リパーゼ増加、低カルシウム血症、低リン酸血症、アミラーゼ増加	高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加、高コレステロール血症

C Confidential

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	関節炎、骨痛、筋骨格痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、不眠症、感覚鈍麻	嗜眠、神経毒性、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、視神経炎
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	排尿困難、腎機能障害、血尿、血中尿素増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害、鼻出血、しゃっくり	口腔咽頭痛、肺塞栓症、労作性呼吸困難、鼻漏、胸水
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、脱毛症	斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、紅斑、尋常性白斑、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、皮膚炎	皮膚色素過剰、斑状皮疹、そう痒性皮疹、丘疹性皮疹、じん麻疹、爪変色、乾癬、皮膚剥脱、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、血中 CK 増加、体重増加、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、052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）、204試験、564試験及び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、302/A39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、671試験、775/309試験、826試験、859試験、966試験及び A18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、052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）、204試験、564試験及び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、302/A39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、671試験、775/309試験、826試験、859試験、966試験及びA18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。

C Confidential

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

Confidential

表一覧

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

C Confidential

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 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 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 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 治癒切除不能な胆道癌
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、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。 ＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞ 術前補助療法では、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。その後、術後補助療法では、ペムブロリ

<table>
<tr><td></td><td>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、術前補助療法は4回まで、術後補助療法は13回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は7回までとする。

＜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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞
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。

＜治癒切除不能な胆道癌＞
ゲムシタビン塩酸塩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</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>
</table></td></tr>
</table>

C Confidential

		投与頻度				
	カニクイザル	静注、1ヵ月、週1回	♂、♀	6, 40, 200	≥200	なし
	慢性					
	動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	カニクイザル	静注、6ヵ月、2週に1回	♂、♀	6, 40, 200	≥200	なし
副作用	＜悪性黒色腫＞ 国内後期第Ⅰ相試験で本剤2mg/kg を3週間間隔で投与した安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。 海外臨床試験で、本剤2mg/kg を3週間間隔若しくは10mg/kg を2週間又は3週間間隔で投与した安全性解析対象例1,567例中1,221例（77.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労448例（28.6%）、そう痒症320例（20.4%）、発疹249例（15.9%）、下痢236例（15.1%）、関節痛190例（12.1%）及び悪心180例（11.5%）であった。 国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。 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。

＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-671試験）で、術前補助療法としての本剤200mg 3週間間隔と化学療法との併用療法、及び術後補助療法としての本剤200mg 3週間間隔の単独療法で投与された安全性解析対象例396例中383例（96.7%）（日本人39例中39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216例（54.5%）、好中球数減少169例（42.7%）、貧血143例（36.1%）、白血球数減少111例（28.0%）、疲労108例（27.3%）、便秘107例（27.0%）及び食欲減退92例（23.2%）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。
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-204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148例中110例（74.3%）（日本人9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23例（15.5%）、発熱19例（12.8%）、そう痒症16例（10.8%）であった。

＜根治切除不能な尿路上皮癌＞
併用投与時
国際共同第Ⅲ相試験（EV-302／KEYNOTE-A39試験）で、本剤200mg 3週間間隔とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法で投与された安全性解析対象例440例中427例（97.0%）（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、末梢性感覚ニューロパチー220例（50.0%）、そう痒症175例（39.8%）、脱毛症146例（33.2%）、斑状丘疹状皮疹144例（32.7%）、疲労129例（29.3%）、下痢121例（27.5%）、食欲減退118例（26.8%）及び悪心89例（20.2%）であった。

単独投与時
海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-052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370例中249例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労67例（18.1%）、そう痒症66例（17.8%）、発疹43例（11.6%）、食欲減退40例（10.8%）及び甲状腺機能低下症37例（10.0%）であった。
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

C Confidential

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

C Confidential

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。

C Confidential

	＜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。 ＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞ 併用投与時 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-859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785例中751例（95.7%）（日本人48例中48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325例（41.4%）、下痢252例（32.1%）、貧血243例（31.0%）、嘔吐215例（27.4%）、血小板数減少196例（25.0%）、好中球数減少193例（24.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群189例（24.1%）、食欲減退168例（21.4%）及び疲労157例（20.0%）であった。 ＜治癒切除不能な胆道癌＞ 併用投与時 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-966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529例中493例（93.2%）（日本人58例中55例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、好中球数減少321例（60.7%）、貧血278例（52.6%）、血小板数減少199例（37.6%）、悪心195例（36.9%）、疲労154例（29.1%）及び白血球数減少139例（26.3%）であった。
会社	MSD 株式会社 製剤：輸入、製造

C Confidential

別紙

（アミノ酸配列及びジスルフィド結合）

L 鎖

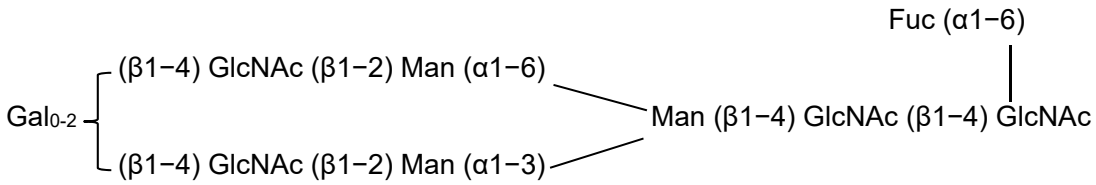
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC

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）



Confidential

（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 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 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 局所進行子宮頸癌 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 治癒切除不能な胆道癌 （下線：追加）
用法・用量	＜悪性黒色腫＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔又は1回400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。 ＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、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。 ＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞ 術前補助療法では、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。その後、術後補助療法では、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、術前補助療法は4回まで、術後補助療法は13回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は7回までとする。 ＜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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞ 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。 <u>＜局所進行子宮頸癌＞ シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、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。投与期間は24ヵ月間までとする。</u> ＜治癒切除不能な胆道癌＞ ゲムシタビン塩酸塩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） <u>＜局所進行子宮頸癌＞ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18試験）で、本剤200mg 3週間間隔と同時化学放射線療法（シスプラチン同時併用下での外部照射、及びその後の小線源治療）（CCRT）との併用療法を投与後、本剤400 mg 6週間間隔で投与された安全性解析対象例528例中512例（97.0%）（日本人41例中41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317例（60.0%）、悪心304例（57.6%）、下</u>

	痢268例（50.8%）、白血球数減少173例（32.8%）、好中球数減少156例（29.5%）、嘔吐135例（25.6%）、白血球減少症125例（23.7%）、血小板数減少116例（22.0%）、好中球減少症114例（21.6%）及び甲状腺機能低下症112例（21.2%）であった。 （下線：追加）
会社	

Confidential

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	該当資料なし				
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	-				
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	該当資料なし				
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	-				
[5.3.5.1.1: PA18V01]	A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047).	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.2: PA18V02]	A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047)_PA18V02.	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2	非対照試験報告書	該当資料なし				
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-				
[5.3.5.3.1: ISS]	PEMBROLIZUMAB – PA18V01MK3475 INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY.	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	社内資料	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
[5.3.5.3.2: ISSV02]	PEMBROLIZUMAB – PA18V02MK3475 INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY.	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	社内資料	評価資料	無
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				
[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list]	MK-3475 PA18V01; Japanese Subgroup Analysis Report.	MSD株式会社.	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.5.4.2: PA18V02_J_list]	MK-3475 PA18V02; Japanese Subgroup Analysis Report.	MSD株式会社	-	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) (04SEP2022 to 03MAR2023) 及びPembrolizumab Periodic Safety Update Report (PSUR) (04SEP2022 to 03MAR2023), appendix 20.3.1	Merck Sharp & Dohme LLC, 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: PA18V01_patients_lists]	PA18V01 症例一覧表（被験者背景及び個々の有効性反応データ）	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.1.2: PA18V02_patients_lists]	PA18V02 症例一覧表（被験者背景及び個々の有効性反応データ）	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.2.1: PA18V01_ae_lists]	PA18V01 有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.2.2: PA18V02_ae_lists]	PA18V02 有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.3.1: PA18V01_sae_lists]	PA18V01 重篤な有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.3.2: PA18V02_sae_lists]	PA18V02 重篤な有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.4.1: PA18V01_lab_lists]	PA18V01 臨床検査異常変動一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.4.2: PA18V02_lab_lists]	PA18V02 臨床検査異常変動一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
5.4	参考文献					
[5.4: 058KCG]	Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study.	Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al.	-	Radiother Oncol. 2016; 120: 428-33.	-	-
[5.4: 0820NH]	Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer.	Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al.	-	N Engl J Med. 2021; 385: 1856-67.	-	-
[5.4: 501]	HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer.	Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al.	-	N Engl J Med. 2020; 383: 1340-8.	-	-
[5.4: 05QDW7]	Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.	Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.	-	CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209-49.	-	-

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: 502]	e-Stat 政府統計の総合窓口：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: 503]	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録） 全国がん罹患データ（2016年～2019年）.	国立がん研究センター.	-	https://ganjoho.jp/public/index.html	-	-
[5.4: 504]	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計） 全国がん死亡データ（1958年～2021年）.	国立がん研究センター.	-	https://ganjoho.jp/public/index.html	-	-
[5.4: 505]	婦人科腫瘍委員会報告 第63回治療年報 2015年に治療した子宮頸癌、子宮体癌、卵巣悪性・境界悪性腫瘍の5年治療成績について.	日本産科婦人科学会 婦人科腫瘍委員会.	-	https://www.jsog.or.jp/	-	-
[5.4: 058KCF]	A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study.	Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al.	-	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 65: 169-76.	-	-
[5.4: 506]	Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. Version 3, 2019.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN).	-	-	-	-
[5.4: 507]	Patterns of failure and prognostic factor analyses in locally advanced cervical cancer patients staged by positron emission tomography and treated with curative intent.	Narayan K, Fisher RJ, Bernshaw D, et al.	-	Int J Gynecol Cancer. 2009; 19: 912-8.	-	-
[5.4: 508]	Nomograms predicting progression-free survival, overall survival, and pelvic recurrence in locally advanced cervical cancer developed from an analysis of identifiable prognostic factors in patients from NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group randomized trials of chemoradiotherapy.	Rose PG, Java J, Whitney CW, et al.	-	J Clin Oncol. 2015; 33: 2136-42.	-	-
[5.4: 510]	子宮頸癌治療ガイドライン（2022年版）.	日本婦人科腫瘍学会.	-	金原出版株式会社	-	-
[5.4: 511]	Prospective validation of pooled prognostic factors in women with advanced cervical cancer treated with chemotherapy with/without bevacizumab: NRG Oncology/GOG study.	Tewari KS, Sill MW, Monk BJ, et al.	-	Clin Cancer Res. 2015; 21: 5480-7.	-	-
[5.4: 512]	Prognostic factors for post-recurrence survival among patients with locally advanced cervical cancer who underwent definitive concurrent chemoradiation.	Thongkhao P, Janmunee N, Tangkananan A.	-	Rep Pract Oncol Radiother. 2022; 27: 615-23.	-	-
[5.4: 058N3J]	Systemic effects of local radiotherapy.	Formenti SC, Demaria S.	-	Lancet Oncol. 2009; 10: 718-26.	-	-
[5.4: 04KLMV]	Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy.	Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al.	-	J Exp Med. 2006; 203: 1259-71.	-	-
[5.4: 04G54G]	Radiotherapy and immunogenic cell death.	Golden EB, Apetoh L.	-	Semin Radiat Oncol. 2015; 25: 11-7.	-	-

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: 058KBN]	Radio-immunotherapy-induced immunogenic cancer cells as basis for induction of systemic anti-tumor immune responses - pre-clinical evidence and ongoing clinical applications.	Derer A, Deloch L, Rubner Y, et al.	-	Front Immunol. 2015; 6: 505.	-	-
[5.4: 04G4JC]	Immune checkpoint inhibitors with radiotherapy and locoregional treatment: synergism and potential clinical implications.	Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G.	-	Curr Opin Oncol. 2015; 27: 445-51.	-	-
[5.4: 058M46]	Immunity of human epithelial ovarian carcinoma: the paradigm of immune suppression in cancer.	Lavoué V, Thédrez A, Levêque J, et al.	-	J Transl Med. 2013; 11: 147.	-	-
[5.4: 04G598]	Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice.	Deng L, Liang H, Burnette B, et al.	-	J Clin Invest. 2014; 124: 687-95.	-	-
[5.4: 04G6TW]	Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas.	Zeng J, See AP, Phallen J, et al.	-	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 86: 343-9.	-	-
[5.4: 513]	A randomized phase II study of chemoradiation and pembrolizumab for locally advanced cervical cancer.	Duska L, Romano K, Holman L, et al.	-	Slides presented at: Society of Gynecologic Oncology (SGO) 2023 Annual Meeting on Women's Cancer; May 25, 2023.	-	-
[5.4: 514]	Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial.	Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al.	-	J Clin Oncol. 2017; 35: 4035-41.	-	-
[5.4: 05725V]	Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study.	Chung HC, Ros W, Delord JP, et al.	-	J Clin Oncol. 2019; 37: 1470-8.	-	-
[5.4: 03XQVB]	Multiple testing in group sequential trials using graphical approaches.	Maurer W, Bretz F.	-	Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20.	-	-
[5.4: 04SF6F]	Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Marth C, Landoni F, Mahner S, et al.	-	Ann Oncol. 2017; 28 Suppl 4: iv72-83.	-	-
[5.4: 516]	Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer.	Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al.	-	N Engl J Med. 1999; 340: 1137-43.	-	-
[5.4: 517]	Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer.	Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al.	-	N Engl J Med. 1999; 340: 1144-53.	-	-
[5.4: 518]	Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01.	Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al.	-	J Clin Oncol. 2004; 22: 872-80.	-	-

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: 519]	Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer: efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule.	Toita T, Kitagawa R, Hamano T, et al.	-	Gynecol Oncol. 2012; 126: 211-6.	-	-
[5.4: 520]	Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis.	Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al.	-	Lancet. 2001; 358: 781-6.	-	-
[5.4: 521]	Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer - a meta-analysis.	Lukka H, Hirte H, Fyles A, et al.	-	Clin Oncol (R Coll Radiol). 2002; 14: 203-12.	-	-
[5.4: 522]	Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials.	Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration.	-	J Clin Oncol. 2008; 26: 5802-12.	-	-
[5.4: 523]	The number of positive pelvic lymph nodes and multiple groups of pelvic lymph node metastasis influence prognosis in stage IA–IIB cervical squamous cell carcinoma.	Liu Y, Zhao LJ, Li MZ, et al.	-	Chin Med J (Engl). 2015; 128: 2084-9.	-	-
[5.4: 524]	The impact of para-aortic lymph node irradiation on disease-free survival in patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis.	Bukkems LJH, Jürgenliemk-Schulz IM, van der Leij F, et al.	-	Clin Transl Radiat Oncol. 2022; 35: 97-103.	-	-
[5.4: 525]	Predictive factors of para-aortic lymph nodes metastasis in cervical cancer patients: a retrospective analysis based on 723 para-aortic lymphadenectomy cases.	Han X, Wen H, Ju X, et al.	-	Oncotarget. 2017; 8: 51840-7.	-	-
[5.4: 08BPP2]	Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. Version 1, 2023.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN).	-	-	-	-