Confidential-秘

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表一覧

表1.7-1同種同効品一覧表 2

Confidential-秘

Confidential-秘

1.7　同種同効品一覧表

表1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	アレセンサカプセル150mg	キイトルーダ点滴静注100mg
一般名	アレクチニブ塩酸塩	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	中外製薬株式会社	MSD 株式会社
効能又は効果	○*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 ○*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 ○再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫	○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 ○局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法 ○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 ○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 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
添付文書改定日	—	2026年2月改訂（第26版）

Confidential-秘

**2026年 2 月改訂（第26版、効能変更、用法及び用量変更）
*2025年 7 月改訂（第25版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

承認番号 22800AMX00696000
販売開始 2017年 2 月

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

キイトルーダ®点滴静注100mg

最適使用推進ガイドライン対象品目

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

KEYTRUDA® Injection 100mg

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100mg
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）	100mg/4mL
添加剤	L-ヒスチジン（1.2mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（6.8mg）、精製白糖（280mg）、ポリソルベート80（0.8mg）

注1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵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106.25mg/4.25mLである。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○ 悪性黒色腫
○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ 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
**○ 局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法
○ 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
○ 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
○ 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

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。[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]

5.14 「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]

**〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉

**5.15 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。[17.1.23 参照]

**5.16 臨床試験に組み入れられた患者の病期及び病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.23 参照]

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.17 がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対して、本剤を単独で投与する場合には、PD-L1発現率（CPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.25 参照]

5.18 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉

5.19 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.20 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

5.21 PD-L1発現率（CPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.27 参照]

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

5.22 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28 参照]

〈進行・再発の子宮体癌〉

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 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。[17.1.29、17.1.30 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。[17.1.31 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。[17.1.32 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。[17.1.33 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。[17.1.34、17.1.35 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 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。

5.35.1 HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、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。[17.1.36 参照]

5.35.2 HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、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
[17.1.37 参照]

〈治癒切除不能な胆道癌〉

5.36 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。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

5.37 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。

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、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。

〈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・再発の子宮体癌、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、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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。

〈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。

**〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉

**術前補助療法では、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、放射線療法又はシスプラチンを用いた化学放射線療法との併用において、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2回まで、術後補助療法は15回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は1回まで、術後補助療法は8回までとする。

〈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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。

〈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。

〈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。

〈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。

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]

**〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉

**7.6 本剤と併用する放射線療法又は化学放射線療法は、「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。[17.1.23 参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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。[17.1.19、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〉

7.8 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]

〈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〉

7.9 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。[17.1.28 参照]

〈進行・再発の子宮体癌〉

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選択すること。[17.1.29、17.1.30 参照]

7.11 本剤とレンバチニブとの併用について、一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

7.12 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。[17.1.32 参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.13 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。[17.1.36、17.1.37 参照]

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

7.14 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。[17.1.39、17.1.40 参照]

7.15 カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと併用する場合、通常、成人には、3週間間隔で、カルボプラチンは1回AUC 5～6mg・min/mL相当量を30分以上かけて点滴静注し、ペメトレキセドナトリウムは1回500mg/m^{2}を10分間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

〈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〉

7.16 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〉

7.17 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10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を定期的に行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7-11.1.9 参照]

8.4 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的（特にアキシチニブとの併用投与時は頻回）に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.10 参照]

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

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

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

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

8.10 ぶどう膜炎等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.19 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。[11.1.22 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、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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**（2.6%）
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（5.5%）、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（17.4%）、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（14.3%）、甲状腺機能亢進症（5.6%）、甲状腺炎（1.1%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

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

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

11.1.11 **腎障害**
腎不全（1.7%）、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%）、**膵外分泌機能不全**（0.1%未満）

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
免疫性血小板減少症（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 **血管炎**（0.2%）
大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎［抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、IgA血管炎を含む］があらわれることがある。

11.1.21 **血球貪食症候群**（頻度不明）

11.1.22 **結核**（0.1%未満）
[9.1.4 参照]

**11.1.23 Infusion reaction（3.3%）
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、ヘモグロビン減少
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、口内乾燥、腹痛、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	嚥下障害、腹部膨満、口腔内痛、胃炎、口腔内潰瘍形成、鼓腸
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、無力症	発熱、粘膜の炎症、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒	インフルエンザ様疾患、疼痛、浮腫、胸痛
感染症及び寄生虫症		尿路感染、肺炎	口腔カンジダ症、結膜炎、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、低カルシウム血症、リパーゼ増加、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、筋骨格硬直、筋骨格痛
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、血中尿素増加、腎機能障害、血尿
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、鼻漏、労作性呼吸困難、胸水
**皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、脱毛症	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、放射線皮膚損傷、ざ瘡様皮膚炎、尋常性白斑、皮膚炎、湿疹	皮膚色素過剰、そう痒性皮疹、斑状皮疹、じん麻疹、丘疹性皮疹、爪変色、乾癬、皮膚剥脱、皮膚病変、多汗症、皮膚色素減少、寝汗、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色

	10%以上	1～10%未満	1%未満
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（4mL以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。過度に振盪すると、半透明から白色のタンパク質性の粒子がみられることがある。不溶性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ため無菌的に調製すること。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12時間以内又は2～8℃で7日以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.3 薬剤投与時の注意

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

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の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10mg/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10mg/kg）で概して同様であった。

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

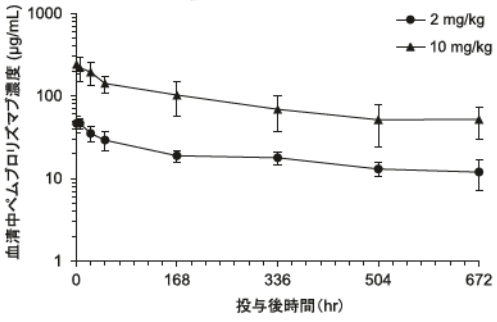


表1　本剤2又は10mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-011試験）

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

幾何平均（幾何変動係数［%］）
†：中央値（範囲）
‡：T_{last}を超える$t_{1/2}$を有する患者1例を平均値に含む

16.1.2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

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

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

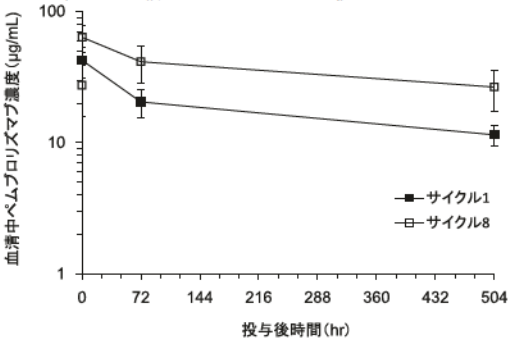


表2　本剤2mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041試験）

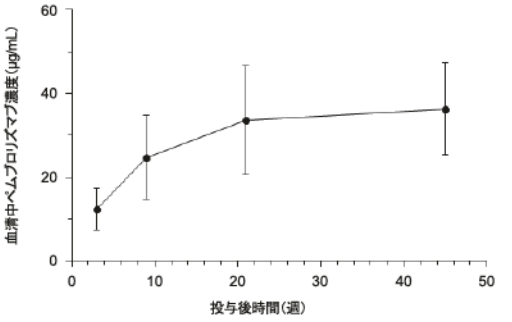
	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21day}$ (μg・day/mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル1 (42例)	40.9 (28.1)	11.3†‡ (19.0)	393† (18.2)	NA
サイクル8 (28例)	61.8 (24.5)	24.5§‖ (48.8)	797§ (32.4)	2.51§ (32.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）
†：41例
‡：サイクル2投与前の血清中濃度
§：25例
‖：サイクル9投与前の血清中濃度
NA：該当なし

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

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



16.1.3 母集団薬物動態解析

本剤200mgを3週間間隔（Q3W）又は400mgを6週間間隔（Q6W）で投与したときの母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータと海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-555試験）にて本剤400mgをQ6Wで投与したときの実測値に基づく薬物動態パラメータを比較した結果は、表3のとおりであった。母集団薬物動態解析には、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）、国際共同第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	200mg Q3W†	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1‡ (17.8, 18.3)
	400mg Q6W†	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6‡ (10.4, 10.8)
	400mg Q6W (実測値)	136.0§ (135.6, 136.4)	NA	14.9‖ (14.4, 15.4)
定常状態	200mg Q3W†	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
	400mg Q6W†	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)

†：2,993例×100回のシミュレーションにより算出した幾何平均値の中央値（2.5%点, 97.5%点）
C_{avg}：平均血清中濃度
‡：サイクル2投与前の血清中濃度
§：56例の幾何平均値（95%信頼区間）
‖：41例の幾何平均値（95%信頼区間）
NA：該当なし

16.8 その他

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

注）本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（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。

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2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、24%（95%信頼区間：12～41）であった。
安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。

17.1.2 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）

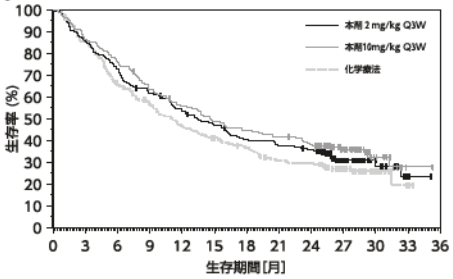
イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFSを有意に延長した（表1、図1及び図2）[1)]。
本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

表1　有効性成績（KEYNOTE-002試験）

		本剤2mg/kg Q3W (180例)	本剤10mg/kg Q3W (181例)	化学療法 (179例)
OS	中央値［月］(95%信頼区間)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	−
	P値§	0.1173	0.0106	
PFS†	中央値［月］(95%信頼区間)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	−
	P値§	<0.0001	<0.0001	

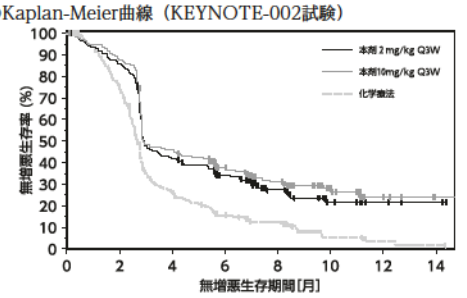
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

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）

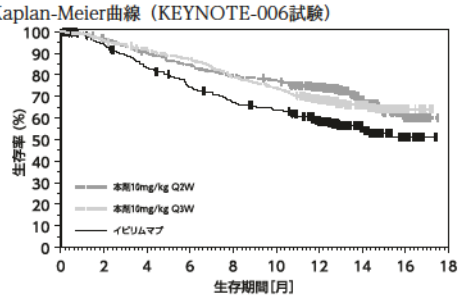
イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表2、図3及び図4）[2)]。
本剤10mg/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10mg/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10mg/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10mg/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10mg/kg Q3W (277例)	本剤10mg/kg Q2W (279例)	イピリムマブ (278例)
OS†	中央値［月］(95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (13, NE)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	−
	P値§	0.00358	0.00052	
PFS‖¶	中央値［月］(95%信頼区間)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	−
	P値§	<0.00001	<0.00001	

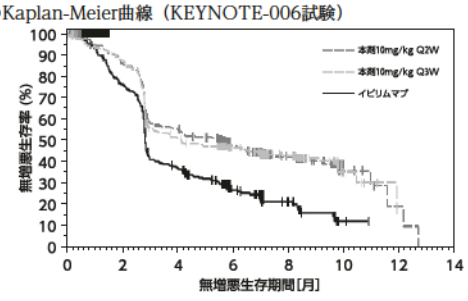
†：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

図3　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



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

図4　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



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

注1）悪性黒色腫の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

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

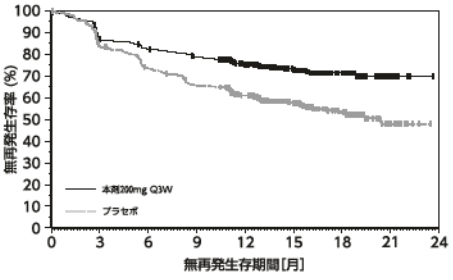
完全切除後のステージⅢ［ⅢA期（リンパ節転移1mm超）、ⅢB期及びⅢC期］の悪性黒色腫患者（日本人15例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表3及び図5）。安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）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200mg Q3W (514例)	プラセボ (505例)
RFS†	中央値［月］(95%信頼区間)	NE (NE, NE)	20.4 (16.2, NE)
	ハザード比‡ (98%信頼区間)	0.57 (0.43, 0.74)	–
	P値§	<0.0001	

†：中間解析時のデータ：2017年10月2日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

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



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

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716試験）

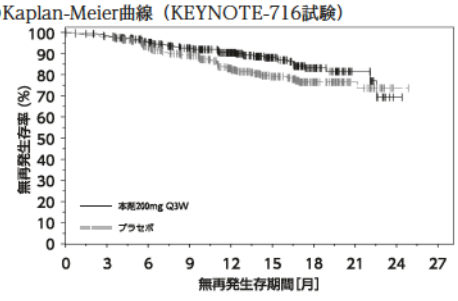
完全切除後のステージⅡB期又はⅡC期の悪性黒色腫患者（日本人3例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照とした二重盲検試験で検討された。1回目の中間解析（2020年12月4日データカットオフ）において、全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表4及び図6）。
安全性解析対象例483例中400例（82.8%）（日本人2例中2例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症117例（24.2%）、疲労102例（21.1%）、下痢90例（18.6%）、関節痛78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200mg Q3W (487例)	プラセボ (489例)
RFS†	中央値［月］(95%信頼区間)	NE (22.6, NE)	NE (NE, NE)
	1年RFS率［%］(95%信頼区間)	90.5 (87.1, 93.0)	83.1 (79.0, 86.5)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.65 (0.46, 0.92)	–
	P値§	0.00658	

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

図6　RFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-716試験）



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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例（日本人10例を含む）を対象に、本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法はプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表5、図7及び図8）[3)]。
安全性解析対象例405例中372例（91.9%）（日本人4例中3例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心187例（46.2%）、貧血154例（38.0%）、疲労134例（33.1%）、好中球減少症101例（24.9%）及び食欲減退84例（20.7%）であった。[5.3、7.1 参照]

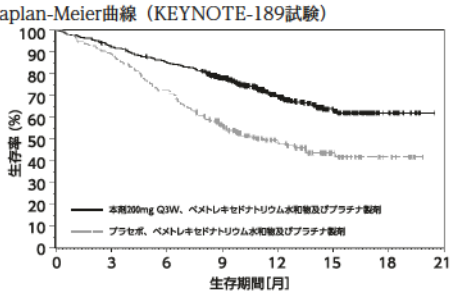
表5　有効性成績（KEYNOTE-189試験）

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

†：中間解析時のデータ：2017年11月8日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

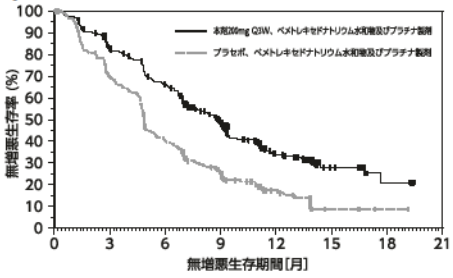
注2）本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^2、シスプラチン75mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、本剤200mg及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^{2}をQ3Wで投与した。
注3）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^2、シスプラチン75mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^{2}をQ3Wで投与した。

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200mg、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）

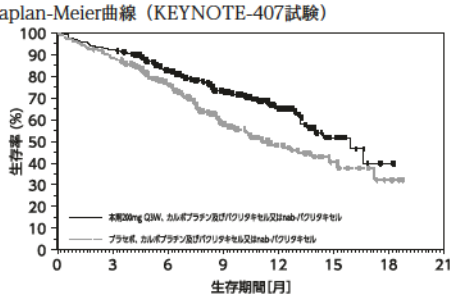
		本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル注4)（278例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル注5)（281例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	15.9（13.2, NE）	11.3（9.5, 14.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P値§	0.64（0.49, 0.85） 0.0008	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6.4（6.2, 8.3）	4.8（4.2, 5.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P値§	0.56（0.45, 0.70） <0.0001	−

†：中間解析時のデータ：2018年4月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

注4）本剤200mg、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6mg・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200mgをQ3Wで投与した。

注5）プラセボ、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6mg・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。

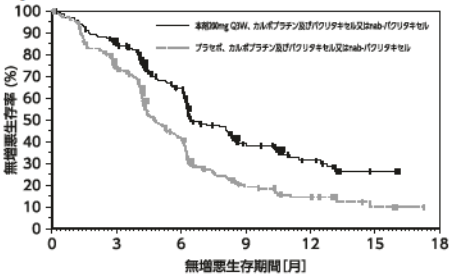
図9　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



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200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表7及び図11）[5]。

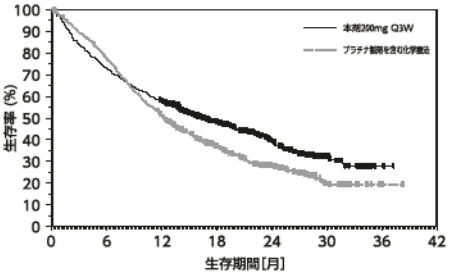
安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。［5.2、5.3 参照］

表7　有効性成績（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

		本剤200mg Q3W（637例）	プラチナ製剤を含む化学療法（637例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	16.7（13.9, 19.7）	12.1（11.3, 13.3）
	ハザード比‡（95%信頼区間） 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200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS及びOSを有意に延長した（表8、図12及び図13）[6]。

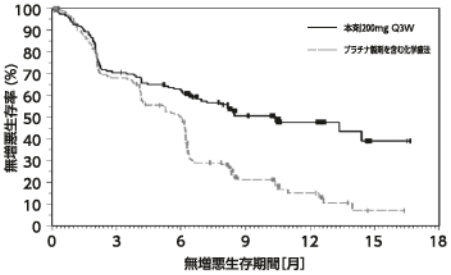
安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。［5.2、5.3 参照］

表8　有効性成績（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）

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

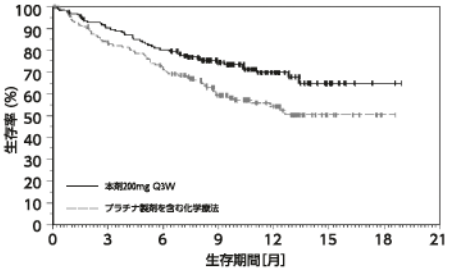
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

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



at risk数							
本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

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



at risk数								
本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

17.1.10 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）
プラチナ製剤を含む化学療法歴[注6)]を有するPD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人91例を含む）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7)]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注7)]の有効性及び安全性が、ドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OSを有意に延長した（表9及び図14）[7)]。本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7)]の安全性解析対象例339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注7)]の安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7)]で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10mg/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］

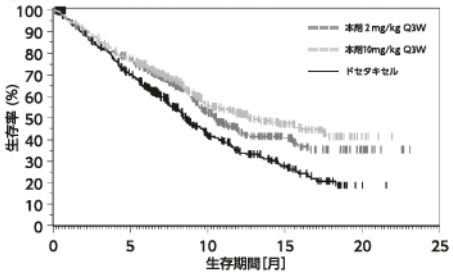
注6）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

表9　有効性成績（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

		本剤2mg/kg Q3W (344例)	本剤10mg/kg Q3W (346例)	ドセタキセル (343例)
OS	中央値［月］ (95%信頼区間)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
	ハザード比† (95%信頼区間) 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）



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

注7）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（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。

〈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)
	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	–

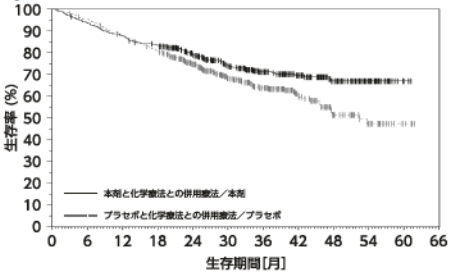
†：中間解析時のデータ：2023年7月10日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法／プラセボとの比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2022年7月29日カットオフ（EFSは治験担当医師による評価）
NE：Not Estimated

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200mg 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200mg 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1000mg/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75mg/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500mg/m^2、シスプラチン75mg/m^{2}をQ3Wで各コースの1日目に投与］。

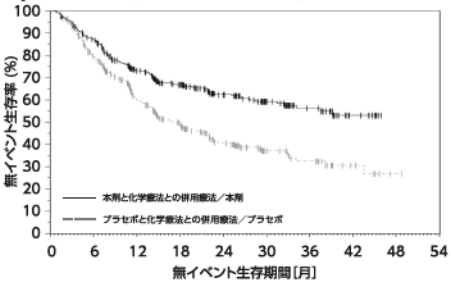
注10）術前補助療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と注9）と同一の化学療法を最大4コース併用し、術後補助療法としてプラセボQ3W（各コースの1日目に投与）を13コース投与した。

図15　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-671試験）



at risk数												
本剤と化学療法との併用療法／本剤	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

図16　EFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-671試験）



at risk数										
本剤と化学療法との併用療法／本剤	397	330	236	172	117	72	42	11	0	0
プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ	400	294	183	124	74	38	24	9	1	0

〈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200mg 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200mg 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1.8mg/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。

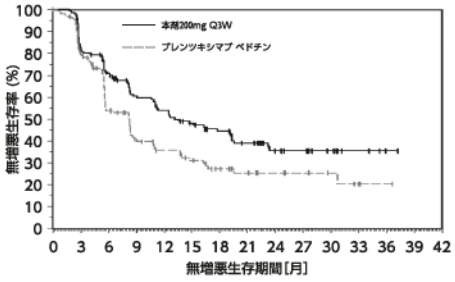
注12）自家造血幹細胞移植後又は同種造血幹細胞移植後の臨床データ及び画像データを含めて評価を行うこととされた。

表12　有効性成績（KEYNOTE-204試験）

		本剤200mg 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	–

†：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	–

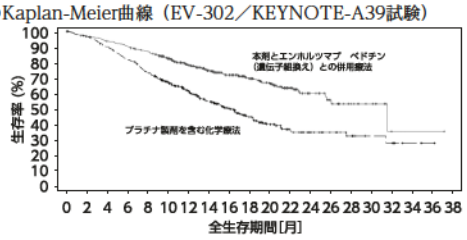
†：中間解析時のデータ：2023年8月8日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定によるP値（両側）
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
NE：Not Estimated

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200mgを1日目に、エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）1.25mg/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。

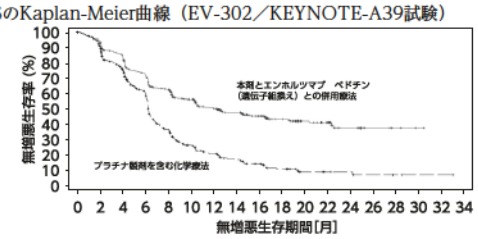
注15）21日を1コースとして、ゲムシタビン1000mg/m^{2}を1、8日目に、治験担当医師が選択したプラチナ製剤（シスプラチン70mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 4.5又は5mg・min/mL相当量）を1日目に投与した。プラチナ製剤を含む化学療法は最大6コースまでとした。また、試験開始後にプラチナ製剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ（遺伝子組換え）の投与が許容された。

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200mg 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）

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200mg 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。

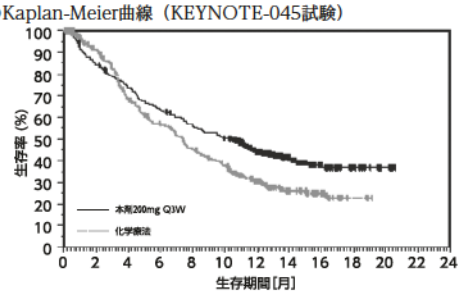
注17）本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表15　有効性成績（KEYNOTE-045試験）

		本剤200mg Q3W（270例）	化学療法（272例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	10.3（8.0, 11.8）	7.4（6.1, 8.3）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.73（0.59, 0.91）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）P値§	0.98（0.81, 1.19）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）



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

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

17.1.17 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200mg 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200mg 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（%）	奏効（CR+PR）［奏効率（%）］
	94例	
子宮内膜癌	24（25.5）	13（54.2）
胃癌	13（13.8）	6（46.2）
小腸癌	13（13.8）	4（30.8）
膵癌	10（10.6）	1（10.0）
胆道癌	9（9.6）	2（22.2）
副腎皮質癌	3（3.2）	1（33.3）
中皮腫	3（3.2）	0
小細胞肺癌	3（3.2）	2（66.7）
子宮頸癌	2（2.1）	1（50.0）
神経内分泌腫瘍	2（2.1）	0
甲状腺癌	2（2.1）	0
尿路上皮癌	2（2.1）	1（50.0）

がん種	例数（%）	奏効（CR+PR）
	94例	［奏効率（%）］
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200mg 3週間間隔投与とアキシチニブ開始用量として5mg 1日2回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とアキシチニブの併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とアキシチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表19、図21及び図22）。

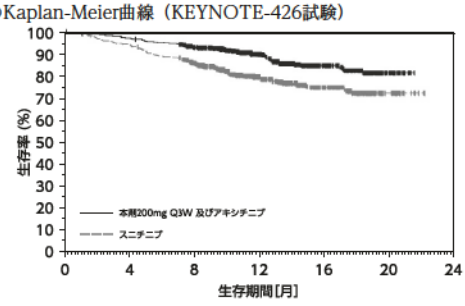
安全性解析対象例429例中413例（96.3%）（日本人44例中44例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢210例（49.0%）、高血圧179例（41.7%）、甲状腺機能低下症135例（31.5%）、疲労130例（30.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例（27.7%）、ALT増加102例（23.8%）、発声障害98例（22.8%）、AST増加97例（22.6%）、食欲減退94例（21.9%）及び悪心91例（21.2%）であった。[7.7 参照]

表19　有効性成績（KEYNOTE-426試験）

		本剤200mg 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）P値§	0.53（0.38, 0.74）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）P値§	0.69（0.56, 0.84）0.00012	–

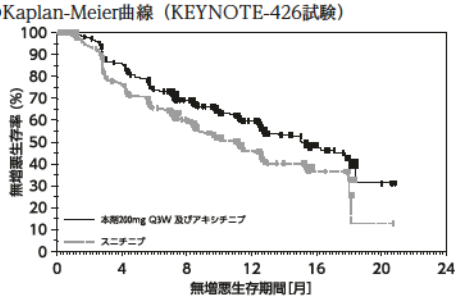
†：中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
注18）本剤200mgをQ3W、アキシチニブ開始用量として5mg（経口）をbidで投与した。
注19）スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

図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200mg 3週間間隔投与とレンバチニブ20mg 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50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで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。[7.7 参照]

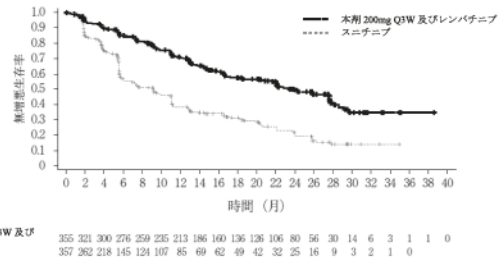
注20）腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。

表20　有効性成績（E7080-307／KEYNOTE-581試験）

		本剤200mg 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）P値§	0.39（0.32, 0.49）<0.0001	–

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定によるP値（両側）
注21）本剤200mgをQ3W、レンバチニブ20mg（経口）をqdで投与した。
注22）スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。
Q3W：3週間間隔投与、qd：1日1回

図23　PFSのKaplan-Meier曲線（E7080-307／KEYNOTE-581試験）



at risk 数																					
本剤 200mg Q3W 及びレンバチニブ	355	321	300	276	259	235	213	186	160	136	126	106	80	56	30	14	6	3	1	1	0
スニチニブ	357	262	218	145	124	107	85	69	62	49	42	32	25	16	9	3	2	1	0		

〈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200mg 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]。

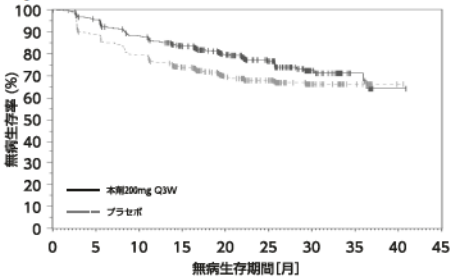
安全性解析対象例488例中386例（79.1%）（日本人27例中18例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労99例（20.3%）、そう痒症91例（18.6%）、甲状腺機能低下症86例（17.6%）、下痢77例（15.8%）、発疹73例（15.0%）及び甲状腺機能亢進症50例（10.2%）であった。[5.12 参照]

表21　有効性成績（KEYNOTE-564試験）

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

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

図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）

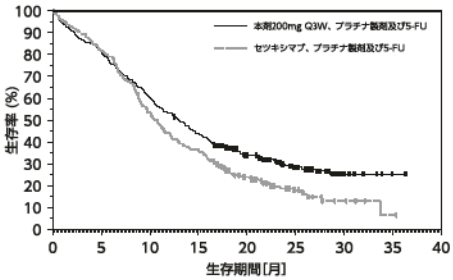
化学療法歴のない、再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌[注24]患者882例（日本人67例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与、プラチナ製剤及び5-FU併用療法、又は本剤200mg 3週間間隔投与単独療法の有効性及び安全性が、セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法を対照として検討された。プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が選択し、プラチナ製剤及び5-FUの投与は最大6コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とプラチナ製剤及び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200mg 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）
	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）



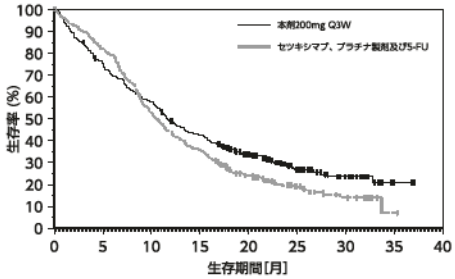
at risk数										
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	227	169	122	75	40	10	1	0	
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0	

表23　本剤単独療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg 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。[5.13、5.14、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%信頼区間）	ハザード比（95%信頼区間）
CPS＜1	本剤200mg Q3W	44	7.9（4.7, 13.6）	1.37（0.86, 2.20）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注26]	45	11.3（9.1, 15.9）	
1≦CPS＜20	本剤200mg Q3W	124	10.8（9.0, 12.6）	0.90（0.68, 1.18）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注26]	133	10.1（8.7, 12.1）	
CPS≧20	本剤200mg Q3W	133	14.9（11.6, 21.5）	0.61（0.45, 0.83）§
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注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200mg、シスプラチン100mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量及び5-FU 1000mg/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200mgを3週間間隔で投与した。
注26）セツキシマブ（初回400mg/m^2、2回目以降250mg/m^2）、シスプラチン100mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量及び5-FU 1000mg/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250mg/m^{2}を1週間間隔で投与した。

**〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉

**17.1.23 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-689試験）

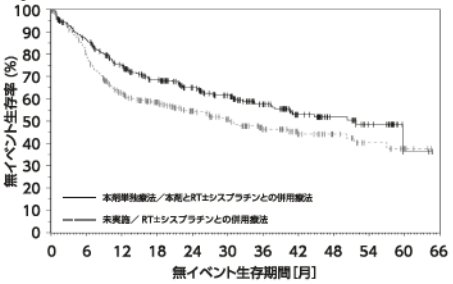
臨床病期Ⅲ又はⅣAの局所進行頭頸部扁平上皮癌患者[注27] 714例（日本人46例を含む）を対象に、術前補助療法としての本剤単独療法、及び術後補助療法としての本剤と放射線療法（RT）±シスプラチンとの併用療法、その後の本剤単独療法[注28]の有効性及び安全性が、術後補助療法としてのRT±シスプラチンとの併用療法[注29]を対照として検討された。
主要評価項目は無イベント生存期間（EFS）とされ、術前補助療法としての本剤単独療法及び術後補助療法としての本剤とRT±シスプラチンとの併用療法、その後の本剤単独療法は、術後補助療法としてのRT±シスプラチンとの併用療法と比較してEFSを有意に延長した（表25及び図27）[15]。
安全性解析対象例361例中294例（81.4%）（日本人24例中21例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、放射線皮膚損傷142例（39.3%）及び口内炎140例（38.8%）であった。
なお、術前補助療法として本剤単独療法を受けた患者のうち、手術を実施しなかった患者は41例であり、うち15例は疾患進行による本剤投与の中止、5例は有害事象が理由で手術を実施しなかった。

表25　有効性成績（KEYNOTE-689試験）

術前補助療法／術後補助療法		本剤単独療法／本剤とRT±シスプラチンとの併用療法、その後の本剤単独療法[注28)]（363例）	未実施／RT±シスプラチンとの併用療法[注29)]（351例）
EFS†‡	中央値［月］（95%信頼区間）	51.8（37.5, NE）	30.4（21.8, 50.1）
	ハザード比§（95%信頼区間）P値‖	0.73（0.58, 0.92）¶ 0.00411	–

†：中間解析時のデータ：2024年7月25日カットオフ
‡：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未実施／RT±シスプラチンとの併用療法との比較
‖：層別ログランク検定、有意水準（片側）0.0120
¶：有意水準に対応した97.6%信頼区間は（0.56, 0.96）
NE：Not Estimated

図27　EFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-689試験）



at risk数

本剤単独療法／本剤とRT±シスプラチンとの併用療法	363	287	232	191	157	129	88	55	34	21	2	0
未実施／RT±シスプラチンとの併用療法	351	258	183	147	110	88	59	37	25	15	7	0

CPS［PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った。[5.15、5.16、7.6 参照]

表26　EFS†の有効性成績（KEYNOTE-689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	本剤単独療法／本剤とRT±シスプラチンとの併用療法、その後の本剤単独療法[注28)]	13	NE（10.0, NE）	2.57（0.50, 13.36）
	未実施／RT±シスプラチンとの併用療法[注29)]	14	NE（12.9, NE）	
1≦CPS＜10	本剤単独療法／本剤とRT±シスプラチンとの併用療法、その後の本剤単独療法[注28)]	113	37.9（24.8, NE）	0.80（0.53, 1.21）
	未実施／RT±シスプラチンとの併用療法[注29)]	104	30.3（13.8, NE）	
CPS≧10	本剤単独療法／本剤とRT±シスプラチンとの併用療法、その後の本剤単独療法[注28)]	234	59.7（41.1, NE）	0.66（0.49, 0.87）
	未実施／RT±シスプラチンとの併用療法[注29)]	231	26.9（18.3, 51.5）	

†：中間解析時のデータ：2024年7月25日カットオフ
‡：非層別Cox比例ハザードモデルによる未実施／RT±シスプラチンとの併用療法との比較（探索的な解析）
NE：Not Estimated

注27）組織学的に切除可能な次のいずれかの非転移性の扁平上皮癌と新たに診断された患者が対象とされた［Ⅲ期の中咽頭（p16陽性、T4（N0～N2）、M0）、Ⅲ期若しくはⅣA期の中咽頭（p16陰性）、又はⅢ期若しくはⅣA期の喉頭／下咽頭／口腔（p16発現状況を問わない）］。なお、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。
注28）術前補助療法として本剤200mg 3週間間隔投与（Q3W）（各コースの1日目に投与）を2コース、術後補助療法として本剤200mg Q3WとRT±シスプラチン100mg/m² Q3W（各コースの1日目に投与）の併用療法を3コース、その後に本剤200mg Q3Wを12コース投与した。術後補助療法のシスプラチンは、再発リスクが高いと判断された患者［外科的切除検体の断端陽性（1mm未満）又はリンパ節外浸潤陽性（扁平上皮癌細胞がリンパ節内から線維膜を通過して周囲結合組織に浸潤することと定義）］に対してのみ投与した。
注29）術後補助療法としてRT±シスプラチン100mg/m² Q3W（各コースの1日目に投与）を3コース投与した。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17.1.24 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590試験）

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌並びに食道胃接合部（Siewert分類type Ⅰ）の腺癌患者749例（日本人141例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与、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27、図28及び図29）[16)]。
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。

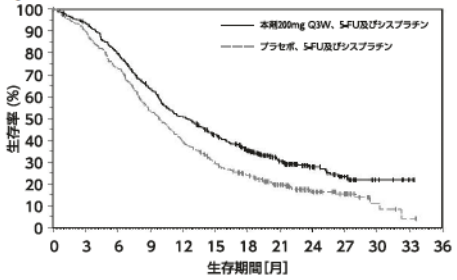
表27　有効性成績（KEYNOTE-590試験）

		本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン[注30)]（373例）	プラセボ、5-FU及びシスプラチン[注31)]（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30）本剤200mg、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mg及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。
注31）プラセボ、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、プラセボ及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。

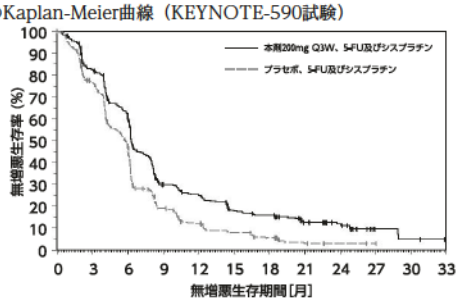
図28　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-590試験）



at risk数

本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン	373	348	295	235	187	151	118	68	36	17	7	2	0
プラセボ、5-FU及びシスプラチン	376	338	274	200	147	108	82	51	28	15	4	1	0

図29　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-590試験）



at risk数

本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン	373	289	210	96	79	55	45	25	17	4	2	0
プラセボ、5-FU及びシスプラチン	376	278	172	62	36	22	14	6	2	1	0	0