

再審査報告書

令和6年3月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	キイトルーダ点滴静注 100 mg
有効成分名	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
申請者名	MSD 株式会社
承認の 効能・効果※1	<p>① 悪性黒色腫※2</p> <p>② 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌※3</p> <p>③ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫※4</p> <p>④ がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌※4</p> <p>⑤ 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）※4、※5</p> <p>⑥ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌※6</p> <p>⑦ 腎細胞癌における術後補助療法</p> <p>⑧ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌※4</p> <p>⑨ 根治切除不能な進行・再発の食道癌※7</p> <p>⑩ 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</p> <p>⑪ 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</p> <p>⑫ 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</p> <p>⑬ 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</p> <p>⑭ 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）</p> <p>⑮ 進行又は再発の子宮頸癌</p>
承認の 用法・用量※1	<p>① 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カ月間までとする。</p> <p>②③④⑤⑧⑩⑭ 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。</p> <p>⑥⑪⑮ 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。</p> <p>⑦ 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カ月間までとする。</p> <p>⑨ 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。</p> <p>⑫ 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、</p>

	<p>術後薬物療法は5回までとする。</p> <p>⑬ <u>レンパ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></p>
承認年月日※1	<p>① <u>平成28年9月28日</u></p> <p>② <u>平成28年12月19日</u></p> <p>③ <u>平成29年11月30日</u></p> <p>④ <u>平成29年12月25日</u></p> <p>⑤ <u>平成30年12月21日</u></p> <p>⑥ <u>令和元年12月20日</u></p> <p>⑦ <u>令和4年8月24日</u></p> <p>⑧ <u>令和元年12月20日</u></p> <p>⑨ <u>令和2年8月21日</u></p> <p>⑩ <u>令和3年8月25日</u></p> <p>⑪ <u>令和3年8月25日</u></p> <p>⑫ <u>令和4年9月26日</u></p> <p>⑬ <u>令和3年12月24日</u></p> <p>⑭ <u>令和4年2月25日</u></p> <p>⑮ <u>令和4年9月26日</u></p>
再審査期間※1	<p>① <u>10年</u></p> <p>② <u>5年10カ月（平成28年12月19日～令和4年10月18日）</u></p> <p>③ <u>②の残余期間（平成29年11月30日～令和4年10月18日）</u></p> <p>④ <u>②の残余期間（平成29年12月25日～令和4年10月18日）</u></p> <p>⑤ <u>4年</u></p> <p>⑥ <u>②の残余期間（令和元年12月20日～令和4年10月18日）</u></p> <p>⑦ <u>②の残余期間（令和4年8月24日～令和4年10月18日）</u></p> <p>⑧ <u>②の残余期間（令和元年12月20日～令和4年10月18日）</u></p> <p>⑨ <u>②の残余期間（令和2年8月21日～令和4年10月18日）</u></p> <p>⑩ <u>②の残余期間（令和3年8月25日～令和4年10月18日）</u></p> <p>⑪ <u>②の残余期間（令和3年8月25日～令和4年10月18日）</u></p> <p>⑫ <u>②の残余期間（令和4年9月26日～令和4年10月18日）</u></p> <p>⑬ <u>10年</u></p> <p>⑭ <u>4年</u></p> <p>⑮ <u>②の残余期間（令和4年9月26日～令和4年10月18日）</u></p>
承認条件	<p>(1) <u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u></p> <p>(2) <u>①②③④</u> <u>国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。*</u>⁸</p> <p>(3) ⑤ <u>がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌患者を対象に実施中の2つの第II相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。</u></p> <p>(4) ⑤ <u>MSI-Highを有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</u></p>
備考	<p>※1 再審査申請時までの承認について記載している。</p> <p>※2 初回承認時の効能・効果は「根治切除不能な悪性黒色腫」で、用法・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2mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。」であった。</p> <p>※3 非小細胞肺癌に係る初回承認時の効能・効果は「PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」で、用法・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週間間隔で30分間かけて点滴静注する。」であった。</p>

	<p>※4 これらの効能・効果に係る初回承認時の用法・用量は「通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。」であった。</p> <p>※5 条件付き早期承認対象</p> <p>※6 腎細胞癌に係る初回承認時の用法・用量は「アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。」であった。</p> <p>※7 食道癌に係る初回承認時の効能・効果は「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」で、用法・用量は「通常、成人には、ペムプロリズマブ（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。」であった。</p> <p>※8 ①の「悪性黒色腫」及び②の「非小細胞肺癌」については、それぞれ実施された使用成績調査（全例調査）の結果が、厚生労働省 医薬・生活衛生局（現医薬局） 医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（それぞれ、令和 5 年 10 月 25 日付け及び令和 4 年 11 月 2 日付け事務連絡）。</p>
--	--

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件（1）の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」及び「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」の効能・効果に係る承認条件（2）については、製造販売後における使用成績調査等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した（「非小細胞肺癌」の効能・効果に係る承認条件については評価済み）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

キイトルーダ点滴静注 100 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして、平成 29 年 10 月に「臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者への使用」、平成 29 年 11 月に「免疫性血小板減少性紫斑病」、「溶血性貧血」及び「赤芽球癆」、平成 31 年 2 月に「血球貪食症候群」、令和元年 8 月に「結核」、令和 4 年 8 月に「重度の胃炎」が新たに設定されて、重要な潜在的リスクとして、平成 29 年 11 月に「ペムプロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加 [造血器悪性腫瘍]」、平成 29 年 12 月に「胚・胎児毒性」が設定されている。平成 29 年 4 月に重要な潜在的リスクの「筋膜炎」が重要な特定されたリスクに変更された。平成 30 年 4 月に重要な特定されたリスクの「肝機能障害」に「硬化性胆管炎」が追加され、「肝機能障害・硬化性胆管炎」に変更された。平成 31 年 2 月に重要な特定されたリスクの「免疫性血小板減少性紫斑病」、「溶血性貧血」及び「赤芽球癆」に「無顆粒球症」が追加され、「重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)」に変更された。令和元年 8 月に重要な特定されたリスクの「大腸炎・重度の下痢」に「小腸炎」が追加され、「大腸炎・小腸炎・重度の下痢」に変更された。令和 2 年 5 月に重要な特定されたリスクの「重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)」に「中毒性表皮壊死融解症」が追加され、「重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)」に変更された。令和 3 年 1 月に重要な特定されたリスクの「腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)」に「糸球体腎炎」が追加され、「腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)」に変更された。令和 3 年 8 月に重要な特定されたリスクの「肝機能障害・硬化性胆管炎」に「劇症肝炎・肝不全・肝炎」が追加され、「劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」に変更された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>間質性肺疾患</u> ・ <u>大腸炎・小腸炎・重度の下痢</u> ・ <u>劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎</u> ・ <u>腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)</u> ・ <u>内分泌障害 (下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)</u> ・ <u>1型糖尿病</u> ・ <u>ぶどう膜炎</u> ・ <u>筋炎・横紋筋融解症</u> ・ <u>膝炎</u> ・ <u>神経障害 (ギラン・バレー症候群等)</u> ・ <u>重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ペムプロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加 [造血器悪性腫瘍]</u> ・ <u>胚・胎児毒性</u> 	該当なし

<ul style="list-style-type: none"> ・<u>脳炎・髄膜炎</u> ・<u>重症筋無力症</u> ・<u>心筋炎</u> ・<u>重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）</u> ・<u>重度の胃炎</u> ・<u>血球貪食症候群</u> ・<u>Infusion reaction</u> ・<u>臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用</u> ・<u>結核</u> 		
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における根治切除不能な悪性黒色腫に対する有効性 ・使用実態下における再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者に対する有効性 ・使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する有効性 ・使用実態下におけるがん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌患者に対する有効性 		

下線部：今回の再審査対象

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査） ・<u>非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）</u> ・<u>古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）</u> ・<u>尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）</u> ・がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査 ・腎細胞癌患者に対するアキシチニブ併用投与時の一般使用成績調査 ・子宮体癌患者に対するレンパチニブ併用投与時の特定使用成績調査 ・がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験
<ul style="list-style-type: none"> ・悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査） ・<u>非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）</u> ・<u>古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）</u> ・<u>尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）</u> ・がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査 ・がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供</u> ・<u>患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供</u>

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表3～表5に示す使用成績調査及び表6に示す一般使用成績調査が実施された。

表3 使用成績調査（非小細胞肺癌）の概要

使用成績調査（非小細胞肺癌）	
目的	使用実態下におけるPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する本剤の安全性及び有効性に影響を与える要因について把握する。
安全性検討事項	1. 重要な特定されたリスク 間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・

	<p>バレー症候群等)、重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、Infusion reaction、臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者への使用</p> <p>2. 重要な潜在的リスク 該当なし</p> <p>3. 重要な不足情報 該当なし</p>
有効性に関する検討事項	<p>日常診療の条件下で得られた情報をもとに担当医の判断による以下の情報 RECIST 他による評価: RECIST (固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン) による奏効率</p> <p>1. 標的病変の評価</p> <p>2. 各時点での効果: 標的病変(非標的病変の有無にかかわらず)を有する場合</p>
調査方法	全例調査方式
対象患者	PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の患者に対して本剤が投与された全症例
実施期間	平成 28 年 12 月～令和 2 年 12 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始から 1 年間
実施施設数	951 施設
収集症例数	2,825 例
安全性解析対象症例数	2,767 例
有効性解析対象症例数	2,423 例
備考	

表 4 使用成績調査(古典的ホジキンリンパ腫)の概要

使用成績調査(古典的ホジキンリンパ腫)	
目的	使用実態下における再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の患者に対する本剤の安全性及び有効性に影響を与える要因について把握する。
安全性検討事項	<p>1. 重要な特定されたリスク 間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)、内分泌障害(下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膝炎、神経障害(ギラン・バレー症候群等)、重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、Infusion reaction、臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者への使用</p> <p>2. 重要な潜在的リスク ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加(造血器悪性腫瘍)</p> <p>3. 重要な不足情報 該当なし</p>
有効性に関する検討事項	使用実態下における再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者に対する有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫に対して本剤が投与された全症例
実施期間	平成 29 年 11 月～令和 3 年 11 月
目標症例数	100 例
観察期間	本剤投与開始日から 9 カ月間
実施施設数	162 施設
収集症例数	129 例
安全性解析対象症例数	128 例
有効性解析対象症例数	124 例
備考	

表 5 使用成績調査（尿路上皮癌）の概要

使用成績調査（尿路上皮癌）	
目的	使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する本剤の安全性及び有効性に影響を与える要因について把握する。
安全性検討事項	<ol style="list-style-type: none"> 重要な特定されたリスク 間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 重要な潜在的リスク 胚・胎児毒性 重要な不足情報 該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	全例調査方式
対象患者	がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対して本剤が投与された全症例
実施期間	平成 29 年 12 月～令和 2 年 4 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤投与開始日から 52 週（1 年間）
実施施設数	573 施設
収集症例数	1,325 例
安全性解析対象症例数	1,316 例
有効性解析対象症例数	1,207 例
備考	

表 6 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査（腎細胞癌患者に対するアキシチニブ併用投与）	
目的	使用実態下における根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤とアキシチニブ併用時の肝関連有害事象の発現状況及び発現時の対処方法を検討する。
安全性検討事項	<ol style="list-style-type: none"> 重要な特定されたリスク 肝機能障害 重要な潜在的リスク 該当なし 重要な不足情報 該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤及びアキシチニブが併用投与された根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者
実施期間	令和 2 年 3 月～令和 5 年 4 月
目標症例数	150 例
観察期間	本剤投与開始日から 9 カ月間
実施施設数	138 施設
収集症例数	196 例
安全性解析対象症例数	193 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 7 及び表 8 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表7 「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布」の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布	
目的	本剤の安全性に関する情報を患者及び医療従事者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう理解と注意を促すため。
安全性検討事項	間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血球貪食症候群、 Infusion reaction 、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核、胚・胎児毒性（古典的ホジキンリンパ腫にはペムプロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕を追記）
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者が資材を医療従事者に提供し情報提供を行う。
実施期間	承認時～実施中
備考	

表8 「患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供」の概要

患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供	
目的	本剤の安全性に関する情報を患者に確実に情報提供し、副作用の注意喚起及び副作用の早期検出を行うため。
安全性検討事項	間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血球貪食症候群、 Infusion reaction 、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核、胚・胎児毒性
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者が資材を医療従事者に提供し資材の活用を依頼する。
実施期間	承認時～実施中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用について、使用成績調査及び一般使用成績調査における発現状況は、表9～表12のとおりであった（リスクの定義については別添1～別添4を参照）。これらの安全性検討事項については、製造販売後の副作用発現状況等を踏まえ、添付文書への追記等の対応を行っていること、適正使用ガイドや治療ハンドブック等を用いた情報提供を行い、リスク管理を行っていることから、追加の安全対策は不要と考える。

なお、一般使用成績調査（腎細胞癌）において、本剤又はアキシチニブのいずれかとの因果関係が否定できない肝関連副作用発現症例55例について、肝関連副作用発現後に両剤を継続した症例は7.3%（4/55例）、本剤のみ継続した症例は9.1%（5/55例）、アキシチニブのみ継続した症例は5.5%（3/55例）、両剤を休薬した症例は69.1%（38/55例）であり、本剤の肝関連副作用発現症例

のうち、処置としてステロイド投与が行われた症例は26.5%（13/49例）で、いずれの症例の転帰も回復又は軽快であった。

表9 使用成績調査（非小細胞肺癌）における副作用等の発現状況[†]

安全性解析対象症例数	2,767例	
	重篤 発現症例数(発現割合)	非重篤 発現症例数(発現割合)
重要な特定されたリスク	—	—
間質性肺疾患	329 (11.9%)	8 (0.3%)
大腸炎・重度の下痢	52 (1.9%)	17 (0.6%)
肝機能障害	50 (1.8%)	95 (3.4%)
腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）	6 (0.2%)	0
内分泌障害	111 (4.0%)	149 (5.4%)
1型糖尿病	12 (0.4%)	0
ぶどう膜炎	7 (0.3%)	1 (0.0%)
筋炎・横紋筋融解症	6 (0.2%)	5 (0.2%)
膵炎	3 (0.1%)	0
神経障害（ギラン・バレー症候群等）	11 (0.4%)	2 (0.1%)
重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）	33 (1.2%)	0
脳炎・髄膜炎	7 (0.3%)	1 (0.0%)
重症筋無力症	9 (0.3%)	0
心筋炎	4 (0.1%)	0
重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球瘡等）	5 (0.2%)	0
Infusion reaction	6 (0.2%)	43 (1.6%)
臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用（拒絶反応、GVHD） [‡]	0	0

MedDRA/J version(23.0)

[†]：同一症例の中で重篤性の異なる同一基本語（以下、「PT」）が発現している場合には、それぞれの副作用を1例としてカウントした。

[‡]：該当症例なし

表10 使用成績調査（古典的ホジキンリンパ腫）における副作用等の発現状況[†]

安全性解析対象症例数	128	
	重篤 発現症例数(発現割合)	非重篤 発現症例数(発現割合)
重要な特定されたリスク	—	—
間質性肺疾患	7 (5.5%)	0
大腸炎・重度の下痢	2 (1.6%)	0
肝機能障害	5 (3.9%)	2 (1.6%)
腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）	0	0
内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）	11 (8.6%)	3 (2.3%)
1型糖尿病	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.8%)	0
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.8%)	0
膵炎	1 (0.8%)	0
神経障害（ギラン・バレー症候群等）	0	0

重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）	0	0
脳炎・髄膜炎	2 (1.6%)	0
重症筋無力症	0	0
心筋炎	0	0
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0
溶血性貧血	0	0
赤芽球癆	1 (0.8%)	0
Infusion reaction	3 (2.3%)	6 (4.7%)
臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用（拒絶反応、GVHD） [‡]	1 (2.8%)	0
重要な潜在的リスク	—	—
ペムプロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加（造血器悪性腫瘍）に関連する事象 [§]	3 (50.0%)	0

MedDRA/J version(24.1)

†：同一症例の中で重篤性の異なる同一 PT が発現している場合には、それぞれの副作用を 1 例としてカウントした。

‡：移植歴を有する患者 36 例を母数として発現割合を算出した。

§：ペムプロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植歴を有する患者 6 例を母数として発現割合を算出した。

表 11 使用成績調査（尿路上皮癌）における副作用等の発現状況[†]

安全性解析対象症例数	1,316	
	重篤 発現症例数(発現割合)	非重篤 発現症例数(発現割合)
重要な特定されたリスク	—	—
間質性肺疾患	97 (7.4%)	0
大腸炎・重度の下痢	21 (1.6%)	5 (0.4%)
肝機能障害	32 (2.4%)	35 (2.7%)
腎機能障害（尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等）	4 (0.3%)	0
内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）	92 (7.0%)	61 (4.6%)
1 型糖尿病	5 (0.4%)	0
ぶどう膜炎	2 (0.2%)	0
筋炎・横紋筋融解症	10 (0.8%)	4 (0.3%)
膵炎	5 (0.4%)	0
神経障害（ギラン・バレー症候群等）	3 (0.2%)	0
重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）	11 (0.8%)	0
脳炎・髄膜炎	3 (0.2%)	0
重症筋無力症	4 (0.3%)	0
心筋炎	2 (0.2%)	0
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0
溶血性貧血	0	0
赤芽球癆	0	0
Infusion reaction	5 (0.4%)	5 (0.4%)
臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用（拒絶反応、GVHD） [‡]	0	0
重要な潜在的リスク	—	—
胚・胎児毒性に関連する事象	0	0

MedDRA/J version(23.1)

†：同一症例の中で重篤性の異なる同一 PT が発現している場合には、それぞれの副作用を 1 例としてカウントした。

‡: 臓器移植歴を有する患者 1 例を母数として発現割合を算出した。

表 12 一般使用成績調査（腎細胞癌）における副作用等の発現状況†

安全性解析対象症例数	193	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数(発現割合)	発現症例数(発現割合)
重要な特定されたリスク	—	—
肝機能障害	29 (15.0%)	22 (11.4%)

MedDRA/J version(26.0)

†: 同一症例の中で重篤性の異なる同一 PT が発現している場合には、それぞれの副作用を 1 例としてカウントした。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 7,104 例 9,105 件、予測できない重篤な副作用は 3,993 例 5,584 件、予測できない非重篤な副作用は 2,468 例 3,197 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 30 件以上収集された主な副作用は表 13 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患の影響が考えられる、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点においては「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 13 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	5,805	8,781	3,993	5,584	2,468	3,197
感染症および寄生虫症	631	728	410	482	238	246
帯状疱疹	65	65	15	15	50	50
感染	57	57	18	18	39	39
肺炎	48	48	48	48	0	0
誤嚥性肺炎	48	48	48	48	0	0
敗血症	32	32	32	32	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1,268	1,318	1,228	1,271	47	47
悪性新生物進行	1,053	1,054	1,053	1,054	0	0
腫瘍熱	30	30	2	2	28	28
腫瘍偽性進行	38	38	38	38	0	0
血液およびリンパ系障害	285	303	240	255	47	48
播種性血管内凝固	57	57	57	57	0	0
骨髓抑制	55	57	55	57	0	0
血小板減少症	33	33	33	33	0	0
免疫系障害	164	166	89	89	75	77
免疫介在性副作用	109	110	55	55	54	55
内分泌障害	449	480	274	289	184	191
副腎障害	70	70	26	26	44	44
視床下部一下垂体障害	49	49	49	49	0	0
甲状腺障害	58	60	5	5	53	55
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	161	161	95	95	66	66
代謝および栄養障害	224	239	149	159	77	80
糖尿病	37	37	37	37	0	0
精神障害	114	128	50	59	66	69
譫妄	34	34	34	34	0	0

神経系障害	422	499	320	380	113	119
意識変容状態	46	47	46	47	0	0
脳梗塞	54	55	54	55	0	0
心臓障害	289	347	263	311	32	36
心不全	48	48	48	48	0	0
心嚢液貯留	38	38	38	38	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	611	694	403	446	229	248
喀血	31	32	14	15	17	17
肺障害※	189	192	115	116	76	76
気胸	37	39	37	39	0	0
呼吸不全	54	54	54	54	0	0
肺毒性	43	44	42	43	1	1
胃腸障害	516	603	393	443	136	160
潰瘍性大腸炎	37	37	37	37	0	0
イレウス	30	30	30	30	0	0
肝胆道系障害	236	276	217	246	25	30
胆管炎	48	48	48	48	0	0
免疫介在性胆管炎	36	36	36	36	0	0
皮膚および皮下組織障害	460	489	126	136	341	353
皮膚障害	172	174	33	33	139	141
筋骨格系および結合組織障害	298	324	205	217	9	107
リウマチ性多発筋炎	37	37	36	36	1	1
関節リウマチ	47	47	47	47	0	0
腎および尿路障害	222	243	161	173	62	70
血尿	34	36	10	10	24	26
一般・全身障害および投与部位の状態	456	484	230	234	237	250
死亡	134	134	134	134	0	0
有害事象	53	53	7	7	46	46
臨床検査	687	914	114	151	587	763
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	80	81	23	23	57	58
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	82	85	21	21	61	64
血中コルチコトロピン減少	33	33	10	10	23	23
C-反応性蛋白増加	108	113	8	8	100	105
コルチゾール減少	36	36	4	4	32	32
白血球数増加	30	31	3	3	27	28
血中アルカリホスファターゼ増加※	31	35	7	7	25	28
KL-6 増加	53	53	1	1	52	52
ECOG パフォーマンスステータス悪化	43	43	4	4	39	39
傷害、中毒および処置合併症	118	126	43	46	77	80
放射線肺臓炎	36	37	10	11	26	26

MedDRA/J version (25.1)

- ・各副作用等の種類の「総数」、「重篤」、「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。
- ・同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。
- ・「総数」の「症例数」が「重篤」と「非重篤」の和とまらない基本語に「※」を付した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査（非小細胞肺癌）

本調査の有効性は、日常診療下の条件下で得られた情報（RECIST¹⁾ 他による評価）を基に、調査担当医師の判定により、奏効率²⁾ で評価した。その結果、本調査における RECIST 以外の評価を含む全症例の奏効率は 39.2% (950/2,423 例)、RECIST 評価症例の奏効率は 39.5% (847/2,144 例) であった。本調査での奏効率を治療ライン及び TPS 別（1 次治療例、2 次治療以上例、2 次治療以上かつ PD-L1 発現陽性（TPS ≥ 50%）例）に分け、承認時までの国際共同第 II / III 相臨床試験（KEYNOTE-010 試験）（以下、「010 試験」）及び国際共同第 III 相臨床試験（KEYNOTE-024 試験）（以下、「024 試験」）の奏効率と合わせて表 14 に示した。承認時までの試験とは患者背景等が異なるため、厳密な比較は困難であるが、本調査における奏効率は承認時までの試験と大きな違いはなかった。

表 14 治療ライン及び TPS 別奏効率

患者群	本調査		010 試験*	024 試験**
	全例	RECIST 評価		
1 次治療例	51.5%	52.4%	NA	44.8%
2 次治療以上例	29.9%	29.5%	18.0% (A)	NA
			18.5% (B)	NA
2 次治療以上例 (TPS ≥ 50%)	37.5%	37.6%	30.2% (A)	NA
			29.1% (B)	NA

* : プラチナ製剤併用化学療法で既治療の PD-L1 陽性 (TPS ≥ 1%) の患者を対象

** : PD-L1 発現陽性 (TPS ≥ 50%) かつ EGFR 遺伝子変異 / ALK 融合遺伝子陰性で未治療の患者を対象

A : 本薬 2 mg/kg 3 週間間隔投与患者、B : 本薬 10 mg/kg 3 週間間隔投与患者

NA : データなし

5.2. 使用成績調査（古典的ホジキンリンパ腫）

有効性については、本調査における有効性評価基準（改訂 IWG 基準³⁾、別添 5 参照）を参考に調査担当医師が判定し、CR 又は PR のいずれかである症例の割合を奏効率として評価した。その結果、改訂 IWG 基準以外の評価を含む全症例の奏効率は 53.2% (66/124 例)、改訂 IWG 基準評価対象症例の奏効率は 61.7% (29/47 例) であった（表 15 参照）。

表 15 有効性評価

評価症例	症例数	評価				奏効率
		CR	PR	SD	PD	
全症例	124	20	46	34	24	53.2%
改訂 IWG 基準 評価対象症例	47	13	16	10	8	61.7%

一方、承認時までの試験ではコホートごとに奏効率を算出しており、国際共同第 II 相試験（KEYNOTE-087 試験）での、自家造血幹細胞移植施行後、ブレンツキシマブ ベドチン治療実施患者（コホート 1）の奏効率は 72.5% (50/69 例)、自家造血幹細胞移植非適応かつブレンツキシマブ ベドチン治療実施患者（コホート 2）の奏効率は 65.4% (53/81 例)、自家造血幹細胞移植施行後、ブレンツキシマブ ベドチン未治療患者⁴⁾（コホート 3）の奏効率は 66.7% (40/60 例) であっ

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 version1.1-日本語訳 JCOG 版 ver.1.0

2) 奏効率 = [完全奏効 (CR) + 部分奏効 (PR)] / [CR + PR + 安定 (SD) + 進行 (PD)] × 100

3) Cheson BD, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 579-586

4) 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。

た。本調査と臨床試験では、自家移植やブレンツキシマブ ベドチン治療実施の有無等患者背景に違いがあることや観察期間が異なることから厳密な比較は困難であるが、本調査における奏効率は承認時までの試験と大きな違いはなかった。

5.3. 使用成績調査（尿路上皮癌）

本調査の有効性は、日常診療下の条件下で得られた情報（RECIST 他による評価）を基に、調査担当医師の判定により、CR 又は PR のいずれかである症例の割合を奏効率として評価した。その結果、本調査における RECIST 以外の評価を含む全症例の奏効率は 25.8%（312/1,207 例）、RECIST 評価対象症例の奏効率は 26.4%（305/1,157 例）であった。承認時までの試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験）での奏効率は 21.1%（57/270 例）であり、本調査における奏効率は承認時までの試験と同程度であった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は 14 件、研究報告は 1 件であった。それらの概要は表 16 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。なお、心筋炎及び中毒性表皮壊死融解症（以下、「TEN」）については、措置報告①、副作用報告等を踏まえ、それぞれ平成 29 年 4 月及び令和 2 年 3 月に「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。

表 16 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国において、スティーブンス・ジョンソン症候群、TEN 及び心筋炎に関する Dear Investigator Letter（以下、「DIL」）が発出されたとの情報（平成 29 年 2 月） ② 外国での多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験において、本剤、サリドマイド誘導体及びデキサメタゾンの併用群はプラセボ群と比較し死亡例の増加が認められたことから、社外データモニタリング委員会による勧告が行われ、企業中核データシート、米国添付文書（以下、「USPI」）、欧州製品概要が改訂されたとの情報（平成 29 年 6 月） ③ 米国での臨床試験（悪性黒色腫患者に対する Epacadostat との併用療法）の中間解析において、本剤と Epacadostat との併用療法が本剤とプラセボ併用群に対して無増悪生存期間（以下、「PFS」）において優越性を示さず、全生存期間（以下、「OS」）においても統計学的な有意差は得られないとの中間解析結果及び社外データモニタリング委員会の勧告が出されたことから、DIL が発出されたとの情報（平成 30 年 4 月） ④ 外国での尿路上皮癌を対象とした臨床試験の中間解析において、一次療法として本剤を使用した場合、PD-L1 の発現率が低い（CPS が 10%未満）患者において、化学療法と比較して本剤単独療法での生存率が低下したことから、各国規制当局が措置を講じたとの情報（平成 30 年 5 月） ⑤ USPI の改訂情報（3 件）* ⑥ 外国での臨床試験において、本剤とイピリムマブ併用群が本剤とプラセボ併用群に対して有益性が示されなかったことから、米国本社から DIL が発出されたとの情報（令和 2 年 11 月） ⑦ 米国において、小細胞肺癌の承認継続のための確認試験の最終解析で、OS の
------	--

	<p>統計学的に有意な差が認められなかったことから、米国本社が本適応症を自主的に撤回することを決定したとの情報（令和3年3月）</p> <p>⑧ 米国本社が、再発性局所進行又は転移性の胃又は食道胃接合部腺癌に対する米国での迅速承認を自主的に取り下げることとしたとの情報（令和3年7月）</p> <p>⑨ 米国での臨床試験において、本剤とレンパチニブとの併用療法群は本剤単独療法群と比較して有害事象の発現割合が高く、またOSに関する無益性の基準に抵触したことから、ベネフィット／リスクの観点から試験の継続は好ましくないと判断され、治験中止届が提出されたとの情報（2件）</p> <p>⑩ 米国での局所進行又は転移性尿路上皮癌の一次治療に対する迅速承認の検証的試験において、OS及びPFSのいずれの主要評価項目も基準を満たさなかったため、迅速承認時の適応の一部が正式承認に含まれなかったとの情報（令和3年9月）*</p> <p>⑪ 米国での臨床試験（前立腺癌患者を対象としたオラパリブとの併用療法）の中間解析において、併用療法のベネフィットは示されず、有害事象の発現割合が高かったことから本試験が中止になったとの情報（令和4年3月）</p> <p>⑫ 米国での臨床試験において、本剤と化学療法併用投与群はプラセボと化学療法併用投与群と比較して、有益性を示さなかったことから盲検が解除になったとの情報（令和4年8月）</p>
研究報告	① 外国での臨床試験において、本剤とイピリムマブとの併用療法群は本剤単独投与群と比較して、事前に設定したOS及びPFSの基準を満たさず、重篤な有害事象の発現割合が高かったとする研究報告（令和2年11月）
備考	*：重複あり

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件（1）の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」及び「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」の効能・効果に係る承認条件（2）については、製造販売後における使用成績調査等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した（「非小細胞肺癌」の効能・効果に係る承認条件については評価済み）。

以上

安全性検討事項の集計に用いた定義：使用成績調査（非小細胞肺癌）

重要な特定されたリスク	
間質性肺炎患	PT:間質性肺炎患、肺臓炎、器質化肺炎、急性間質性肺臓炎、免疫性肺臓炎
大腸炎・重度の下痢	PT:大腸炎、顕微鏡的大腸炎、腸炎、出血性腸炎、壊死性大腸炎、びらん性大腸炎、下痢(Grade3以上)、自己免疫性大腸炎、免疫性腸炎
肝機能障害	SMQ:肝臓関連臨床検査、徴候および症状(広域)、薬剤に関連する肝障害一重症事象のみ(広域)
腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)	PT:腎不全、急性腎障害、尿細管間質性腎炎
内分泌障害	下垂体機能障害 PT:下垂体炎、下垂体機能低下症、リンパ球性下垂体炎 甲状腺機能障害 PT:甲状腺機能低下症、甲状腺機能低下性甲状腺腫、粘液水腫、粘液水腫性昏睡、原発性甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、バセドウ病、甲状腺中毒クリーゼ、甲状腺障害、甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、急性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、無痛性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺障害、免疫性甲状腺炎、免疫性甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺機能亢進症 副腎機能障害 PT:副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全、続発性副腎皮質機能不全
1型糖尿病	PT:糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、劇症1型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病、1型糖尿病、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトシス、ケトシス傾向糖尿病
ぶどう膜炎	PT:虹彩炎、ぶどう膜炎、毛様体炎、自己免疫性ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、脈絡網膜炎、脈絡膜炎、免疫性ぶどう膜炎
筋炎・横紋筋融解症	PT:筋炎、横紋筋融解症、ミオパチー、皮膚筋炎、多発性筋炎、自己免疫性筋炎、免疫性筋炎、壊死性筋炎
膵炎	PT:膵炎、自己免疫性膵炎、急性膵炎、出血性膵炎、壊死性膵炎、免疫性膵炎
神経障害(ギラン・バレー症候群等)	PT:末梢性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、特発性進行性多発ニューロパチー、ミラー・フィッシャー症候群、脱髄性多発ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー、亜急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、軸索型ニューロパチー
重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)	PT:ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑、類天疱瘡、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、皮膚壊死、表皮壊死、SJS-TEN オーバーラップ
脳炎・髄膜炎	SMQ:非感染性脳炎(狭域)、非感染性髄膜炎(狭域) PT:脳炎、汎脳炎、真菌性髄膜炎、オーストラリア脳炎、インフルエンザ脳炎、淋菌性髄膜炎、カリフォルニア脳炎、原虫性脳炎、ヘモフィルス性髄膜炎、サイトメガロウイルス性脳炎、リケッチア性脳炎、ヘルペス性髄膜炎、東部ウマ脳炎、アメーバ性髄膜炎、ヒストプラズマ性髄膜炎、日本脳炎B型、エンテロウイルス性脳炎、レプトスピラ性髄膜炎、髄膜炎菌性脳炎、真菌性脳炎、リステリア菌性髄膜炎、ムンプス脳炎、蠕虫性髄膜炎、髄膜炎菌性髄膜炎、バネズエラウマ脳炎、寄生虫性脳炎、ムンプス性髄膜炎、ウイルス性脳炎、単純ヘルペス性髄膜炎、肺炎球菌性髄膜炎、西部ウマ脳炎、帯状疱疹性髄膜炎、サルモネラ菌性髄膜炎、単純ヘルペス脳炎、ウイルス性髄膜炎、ブドウ球菌性髄膜炎、アデノウイルス性髄膜炎、リンパ性脈絡髄膜炎、レンサ球菌性髄膜炎、ヘルペス性髄膜炎、風疹性脳脊髄炎、トリパノソーマ性髄膜炎、灰白脳炎、単純ヘルペス髄膜炎、結核性髄膜炎、セントルイス脳炎、髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、亜急性硬化性全脳炎、無菌性髄膜炎、トキソプラズマ性髄膜炎、ダニ媒介ウイルス脳炎、細菌性髄膜炎、ボレリア性髄膜炎、脳幹脳炎、カンジダ性髄膜炎、新生児髄膜炎、細菌性髄膜炎、コクシジオイデス性髄膜炎、クロノバクター性髄膜炎、嗜眠性脳炎、コクサッキーウイルス性髄膜炎、アスペルギルス性髄膜炎、新生児単純ヘルペス髄膜炎、クリプトコッカス性髄膜炎、エクセロヒルム性髄膜炎、マレー漢谷脳炎、エコーウイルス性髄膜炎、緑膿菌性髄膜炎、リステリア性脳炎、腸球菌性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜炎、コクシジオイデス性脳炎、エンテロウイルス性髄膜炎、免疫性脳炎
重症筋無力症	PT:筋無力症候群、重症筋無力症、重症筋無力症クリーゼ、眼筋無力症
心筋炎	HLT:非感染性心筋炎
重篤な血液障害(免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆等)	PT:免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、冷式溶血性貧血、クームス試験陽性溶血性貧血、温式溶血性貧血、エヴァンズ症候群、自己免疫性溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症、免疫性血小板減少症
Infusion reaction	PT:過敏症、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、サイトカイン放出症候群、血清病、血清病様反応、注入に伴う反応、輸注関連過敏反応、アナフィラキシー様反応
臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者への使用(拒絶反応、GVHD)	臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者における HLT:移植拒絶反応、移植合併症

SMQ：標準検索式、HLT：高位語、PT：基本語

安全性検討事項の集計に用いた定義：使用成績調査（古典的ホジキンリンパ腫）

重要な特定されたリスク	
間質性肺炎患	PT：間質性肺炎患、肺臓炎、急性間質性肺臓炎、器質性肺炎、免疫性肺炎患
大腸炎・重度の下痢	PT：大腸炎、下痢（Grade3以上）、腸炎、出血性腸炎、壊死性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、びらん性大腸炎、自己免疫性大腸炎、免疫性腸炎
肝機能障害	SMQ：薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（広域）、肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域）
腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）	HLT：糸球体腎炎およびネフローゼ症候群 PT：腎不全、尿管管間質性腎炎、急性腎障害
内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）	PT：副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全、バセドウ病、甲状腺機能亢進症、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、粘液水腫、原発性甲状腺機能低下症、続発性副腎皮質機能不全、甲状腺障害、甲状腺炎、急性甲状腺炎、甲状腺中毒クリーゼ、自己免疫性甲状腺炎、甲状腺機能低下性甲状腺腫、粘液水腫性昏睡、下垂体炎、リンパ球性下垂体炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、無痛性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺障害、免疫性甲状腺炎、免疫性甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺機能亢進症、免疫性下垂体炎、免疫介在性副腎機能不全
1型糖尿病	PT：糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス、ケトアシドーシス傾向糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病、1型糖尿病、劇症1型糖尿病、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス
ぶどう膜炎	PT：脈絡網膜炎、脈絡膜剥離、脈絡膜炎、毛様体炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、漿液性網膜剥離、ぶどう膜炎、脈絡膜滲出、自己免疫性ぶどう膜炎、免疫性ぶどう膜炎
筋炎・横紋筋融解症	PT：皮膚筋炎、ミオパチー、筋炎、多発性筋炎、横紋筋融解症、壊死性筋炎、自己免疫性筋炎、免疫性筋炎
瘰癧	PT：瘰癧、急性瘰癧、出血性瘰癧、壊死性瘰癧、自己免疫性瘰癧、免疫性瘰癧
神経障害（ギラン・バレー症候群等）	PT：軸索性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、末梢性ニューロパチー、特発性進行性多発ニューロパチー、ミラー・フィッシャー症候群、脱髄性多発ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー、亜急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー
重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等）	PT：剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、多形紅斑、皮膚粘膜炎候群、類天疱瘡、皮膚壊死、ステアロイド・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、表皮壊死、SJS-TEN オーバーラップ
脳炎・髄膜炎	SMQ：非感染性脳炎（狭域）のうち PT：難治頻回部分発作重積型急性脳炎及び可逆性脳梁膨大部病変症候群を除く、非感染性髄膜炎（狭域）のうち PT：軟膜・髄膜骨髄腫症及び羞明を除く PT：リンパ性脈絡髄膜炎、オーストラリア脳炎、カリフォルニア脳炎、サイトメガロウイルス性脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎B型、髄膜炎菌性脳炎、ムンプス脳炎、ベネズエラウマ脳炎、ウイルス性脳炎、西部ウマ脳炎、風疹性脳脊髄炎、単純ヘルペス脳炎、単純ヘルペス髄膜炎、細菌性髄膜炎、カンジダ性髄膜炎、コクシジオイデス性髄膜炎、コクサッキーウイルス性髄膜炎、クリプトコッカス性髄膜炎、エコーウイルス性髄膜炎、腸球菌性髄膜炎、エンテロウイルス性髄膜炎、真菌性髄膜炎、淋菌性髄膜炎、ヘモフィルス性髄膜炎、ヘルペス性髄膜炎、ヒストプラズマ性髄膜炎、レプトスピラ性髄膜炎、リステリア菌性髄膜炎、髄膜炎菌性髄膜炎、ムンプス性髄膜炎、肺炎球菌性髄膜炎、サルモネラ菌性髄膜炎、ブドウ球菌性髄膜炎、レンサ球菌性髄膜炎、トリパノソーマ性髄膜炎、結核性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、ヘルペス性髄膜炎、灰白脳炎、セントルイス脳炎、亜急性硬化性全脳炎、ダニ媒介ウイルス脳炎、トキソプラズマ性髄膜炎、ボレリア性髄膜炎、細菌性髄膜炎、嗜眠性脳炎、新生児単純ヘルペス髄膜炎、マレー溪谷脳炎、リステリア性脳炎、コクシジオイデス性脳炎、インフルエンザ脳炎、原虫性脳炎、リケッチア性脳炎、アメーバ性髄膜炎、エンテロウイルス性脳炎、真菌性脳炎、蠕虫性髄膜炎、寄生虫性脳炎、クロノバクター性髄膜炎、アスペルギルス性髄膜炎、エクセロヘルム性髄膜炎、緑膿菌性髄膜炎、単純ヘルペス性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、アデノウイルス性脳脊髄神経根炎
重症筋無力症	PT：重症筋無力症、筋無力症候群、眼筋無力症、重症筋無力症クリーゼ
心筋炎	HLT：非感染性心筋炎 PT：免疫性心筋炎
免疫性血小板減少性紫斑病	PT：免疫性血小板減少症
溶血性貧血	PT：冷式溶血性貧血、クームス試験陽性溶血性貧血、溶血性貧血、温式溶血性貧血、エヴァンズ症候群、自己免疫性溶血性貧血
赤芽球癆	PT：赤芽球癆
Infusion reaction	PT：アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、薬物過敏症、過敏症、血清病、血清病様反応、注入に伴う反応、サイトカイン放出症候群、輸注関連過敏反応
臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用（拒絶反応、GVHD）	臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者における HLT：移植拒絶反応、移植合併症 PT：移植片対宿主病、皮膚移植片対宿主病、肝移植片対宿主病、急性移植片対宿主病、慢性移植片対宿主病、急性皮膚移植片対宿主病、急性肝移植片対宿主病、急性腸管移植片対宿主病、肺移植片対宿主病、輸血後移植片対宿主病、慢性腸管移植片対宿主病、慢性皮膚移植片対宿主病、慢性肝移植片対宿主病、眼移植片対宿主病、消化管移植片対宿主病、急性口腔移植片対宿主病、慢性口腔移植片対宿主病、慢性眼移植片対宿主病
重要な潜在的リスク	
ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加（造血器悪性腫瘍）に関連する事象	原疾患がホジキンリンパ腫の患者における HLT：移植合併症 PT：移植片対宿主病、静脈閉塞性肝疾患、皮膚移植片対宿主病、肝移植片対宿主病、急性移植片対宿主病、慢性移植片対宿主病、急性皮膚移植片対宿主病、急性肝移植片対宿主病、急性腸管移植片対宿主病、肺移植片対宿主病、輸血後移植片対宿主病、慢性腸管移植片対宿主病、慢性皮膚移植片対宿主病、慢性肝移植片対宿主病、慢性移植片対宿主病、慢性移植片対宿主病、消化管移植片対宿主病、肝静脈塞栓症、急性口腔移植片対宿主病、慢性口腔移植片対宿主病、慢性眼移植片対宿主病

SMQ：標準検索式、HLT：高位語、PT：基本語

安全性検討事項の集計に用いた定義：使用成績調査（尿路上皮癌）

重要な特定されたリスク	
間質性肺炎患	PT：間質性肺炎患、肺臓炎、急性間質性肺臓炎、器質化肺炎、免疫性肺臓炎
大腸炎・重度の下痢	PT：大腸炎、下痢（Grade3以上）、腸炎、出血性腸炎、壊死性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、びらん性大腸炎、自己免疫性大腸炎、免疫性腸炎
肝機能障害	SMQ：薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（広域）、肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域）
腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）	HLT：糸球体腎炎およびネフローゼ症候群 PT：腎不全、尿細管間質性腎炎、急性腎障害
内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）	PT：副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全、バセドウ病、甲状腺機能亢進症、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、粘液水腫、原発性甲状腺機能低下症、続発性副腎皮質機能不全、甲状腺障害、甲状腺炎、急性甲状腺炎、甲状腺中毒クリーゼ、自己免疫性甲状腺炎、甲状腺機能低下性甲状腺腫、粘液水腫性昏睡、下垂体炎、リンパ球性下垂体炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、無痛性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺障害、免疫性甲状腺炎、免疫性甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺機能亢進症
1型糖尿病	PT：糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス傾向糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病、1型糖尿病、劇症1型糖尿病、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス
ぶどう膜炎	PT：脈絡網膜炎、脈絡膜炎、毛様体炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、ぶどう膜炎、自己免疫性ぶどう膜炎、免疫性ぶどう膜炎
筋炎・横紋筋融解症	PT：皮膚筋炎、ミオパチー、筋炎、多発性筋炎、横紋筋融解症、壊死性筋炎、自己免疫性筋炎、免疫性筋炎
睪炎	PT：睪炎、急性睪炎、出血性睪炎、壊死性睪炎、自己免疫性睪炎、免疫性睪炎
神経障害（ギラン・バレー症候群等）	PT：軸索型ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、末梢性ニューロパチー、特発性進行性多発ニューロパチー、ミラー・フィッシャー症候群、脱髄性多発ニューロパチー、多量性運動ニューロパチー、亜急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー
重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）	PT：剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、多形紅斑、類天疱瘡、皮膚壊死、ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、表皮壊死、SJS-TEN オーバーラップ
脳炎・髄膜炎	SMQ：非感染性脳炎（狭域）、非感染性髄膜炎（狭域） PT：リンパ性脈絡髄膜炎、オーストラリア脳炎、カリフォルニア脳炎、サイトメガロウイルス性脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎B型、髄膜炎菌性脳炎、ムンプス脳炎、ベネズエラウマ脳炎、ウイルス性脳炎、西部ウマ脳炎、風疹性脳脊髄炎、単純ヘルペス脳炎、単純ヘルペス髄膜炎、細菌性髄膜炎、カンジダ性髄膜炎、コクシジオイデス性髄膜炎、コクサッキーウイルス性髄膜炎、クリプトコッカス性髄膜炎、エコーウイルス性髄膜炎、腸球菌性髄膜炎、エンテロウイルス性髄膜炎、真菌性髄膜炎、淋菌性髄膜炎、ヘモフィルス性髄膜炎、ヘルペス性髄膜炎、ヒストプラズマ性髄膜炎、レプトスピラ性髄膜炎、リステリア菌性髄膜炎、髄膜炎菌性髄膜炎、ムンプス性髄膜炎、肺炎球菌性髄膜炎、サルモネラ菌性髄膜炎、ブドウ球菌性髄膜炎、レンサ球菌性髄膜炎、トリパノソーマ性髄膜炎、結核性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、ヘルペス性髄膜炎、灰白脳炎、セントルイス脳炎、亜急性硬化性全脳炎、ダニ媒介ウイルス脳炎、トキソプラズマ性髄膜炎、ボレリア性髄膜炎、細菌性髄膜炎、嗜眠性脳炎、新生児単純ヘルペス髄膜炎、マレー溪谷脳炎、リステリア性脳炎、コクシジオイデス性脳炎、インフルエンザ脳炎、原虫性脳炎、リケッチア性脳炎、アメーバ性髄膜炎、エンテロウイルス性脳炎、真菌性脳炎、蠕虫性髄膜炎、寄生性脳炎、クロノバクター性髄膜炎、アスペルギルス性髄膜炎、エクセロヒルム性髄膜炎、緑膿菌性髄膜炎、単純ヘルペス性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、アデノウイルス性脳脊髄神経根炎
重症筋無力症	PT：重症筋無力症、筋無力症候群、眼筋無力症、重症筋無力症クリーゼ
心筋炎	HLT：非感染性心筋炎 PT：免疫性心筋炎
免疫性血小板減少性紫斑病	PT：免疫性血小板減少症
溶血性貧血	PT：冷式溶血性貧血、クームス試験陽性溶血性貧血、溶血性貧血、温式溶血性貧血、エヴァンズ症候群、自己免疫性溶血性貧血
赤芽球瘡	PT：赤芽球瘡
Infusion reaction	PT：アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、薬物過敏症、過敏症、血清病、血清病様反応、注入に伴う反応、サイトカイン放出症候群、輸注関連過敏反応
臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用（拒絶反応、GVHD）	HLT：移植拒絶反応、移植合併症 PT：移植片対宿主病、皮膚移植片対宿主病、肝移植片対宿主病、急性移植片対宿主病、慢性移植片対宿主病、急性皮膚移植片対宿主病、急性肝移植片対宿主病、急性腸管移植片対宿主病、肺移植片対宿主病、輸血後移植片対宿主病、慢性腸管移植片対宿主病、慢性皮膚移植片対宿主病、慢性肝移植片対宿主病、眼移植片対宿主病、消化管移植片対宿主病、急性口腔移植片対宿主病、慢性口腔移植片対宿主病、慢性眼移植片対宿主病
重要な潜在的リスク	
胚・胎児毒性に関連する事象	HLGT：流産および死産、胎児合併症

SMQ：標準検索式、HLGT：高位グループ語、HLT：高位語、PT：基本語

安全性検討事項の集計に用いた定義：一般使用成績調査（腎細胞癌）

重要な特定されたリスク	
肝機能障害	SMQ：薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（広域）、肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域）

SMQ：標準検索式

有効性評価基準 (古典的ホジキンリンパ腫)

効果	定義	リンパ節残存病変	脾臓、肝	骨髄
CR	腫瘍によるすべての自覚症状・臨床所見の消失	<p>a) 通常、FDG-PET 陽性となる腫瘍については、治療開始前の PET が未実施あるいは陽性であった場合には、治療後の腫瘍の残存があったとしても PET が陰性であればよい。</p> <p>b) PET の陽性率がさまざまである腫瘍や陰性の腫瘍については、すべての LN 病変が正常化する必要がある。</p>	肝脾のサイズの正常化と結節の消失	骨髄浸潤の消失 (形態で判断が難しい場合には免疫染色が必要)
PR	評価可能病変の縮小及び新出病変の出現がない	<p>評価可能病変 (大きいものから 6 個まで) の直径×直交する径の総和 (SPD) が 50%以上縮小、かつ評価可能病変以外の病変 (臓器浸潤など) の増大がない</p> <p>a) 治療開始前の PET が未実施あるいは陽性であった場合には、少なくとも 1 つの病変で PET が陽性である。</p> <p>b) PET の陽性率がさまざまである腫瘍や陰性の腫瘍については、CT で縮小が認められる。</p>	肝脾の結節の SPD が 50%以上縮小 (単一結節の場合は最長径の 50%以上の縮小) 肝脾のベースラインと比較した肥大がない	骨髄浸潤の有無は問わない (細胞のタイプを特定する)
SD	CR、PR、PD のいずれにも該当しない	<p>a) 通常、FDG-PET 陽性となる腫瘍については、既存の病変において PET が陽性であり、かつ新たな PET 陽性病変の出現がない。</p> <p>b) PET の陽性率がさまざまである腫瘍や陰性の腫瘍については、治療開始前の PET が未実施あるいは陰性であった場合には、CT で腫瘍の大きさに変化がない。</p>		
PD	新病変の出現又は病変の 50%以上の増大	<p>いずれかの軸で >1.5 cm の新たな病変が出現、2 つ以上のリンパ節の SPD が 50%以上増加、あるいは以前に確認された短軸 >1 cm のリンパ節の最長径が 50%以上拡大している。</p> <p>通常、FDG-PET 陽性となる腫瘍あるいは治療開始前に PET 陽性であった場合は、病変が PET 陽性となる。</p>	いずれかの病変の SPD が最小 SPD から 50%以上増大	骨髄浸潤の新出あるいは再発