

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の「臨床成績」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
効能・効果	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） ○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 ○がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○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 ○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）	
改訂の概要	「臨床成績」の項に、病理病期ⅡB 又はⅡC の悪性黒色腫の術後患者を対象に、本剤を投与した臨床試験（KEYNOTE-716 試験）成績を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	病理病期ⅡB 又はⅡC の悪性黒色腫の術後患者を対象に、本剤を投与した臨床試験成績より、本剤の臨床的有用性が示されたこと等から、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈悪性黒色腫〉</p> <p>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 参照]</p> <p>5.2～29 (略)</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈悪性黒色腫〉</p> <p>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、<u>17.1.5</u> 参照]</p> <p>5.2～29 (略)</p>
<p>11. 副作用 (略)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患 (<u>4.0%</u>) [1.2、8.2、9.1.2 参照]</p> <p>11.1.2 大腸炎 (<u>2.1%</u>)、小腸炎 (0.1%)、重度の下痢 (<u>2.4%</u>) 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。</p> <p>11.1.3～4 (略)</p> <p>11.1.5 神経障害 末梢性ニューロパチー (<u>2.3%</u>)、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。</p> <p>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%)、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (<u>13.3%</u>)、肝炎 (<u>1.1%</u>)、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]</p>	<p>11. 副作用 (略)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患 (<u>3.9%</u>) [1.2、8.2、9.1.2 参照]</p> <p>11.1.2 大腸炎 (<u>2.2%</u>)、小腸炎 (0.1%)、重度の下痢 (<u>2.3%</u>) 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。</p> <p>11.1.3～4 (略)</p> <p>11.1.5 神経障害 末梢性ニューロパチー (<u>2.2%</u>)、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。</p> <p>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%)、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (<u>13.2%</u>)、肝炎 (<u>1.2%</u>)、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]</p>

11.1.7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（15.3%）、甲状腺機能亢進症（5.5%）、甲状腺炎（1.0%）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（0.4%）、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（0.9%）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 （略）

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]

11.1.12～14 （略）

11.1.15 心筋炎（0.2%）
[8.9 参照]

11.1.16 （略）

11.1.17 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、赤芽球癆（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

11.1.18～20 （略）

11.1.21 Infusion reaction（1.5%）

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	(略)	(略)	(略)

11.1.7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（15.4%）、甲状腺機能亢進症（5.8%）、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（0.3%）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（1.0%）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 （略）

11.1.11 腎障害

腎不全（1.6%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）、糸球体腎炎（0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.12～14 （略）

11.1.15 心筋炎（0.1%）
[8.9 参照]

11.1.16 （略）

11.1.17 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病（0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明）、赤芽球癆（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

11.1.18～20 （略）

11.1.21 Infusion reaction（1.4%）

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	(略)	(略)	(略)

ンパ系障害				ンパ系障害			
耳及び迷路障害		耳鳴		耳及び迷路障害			耳鳴
内分泌障害		(略)	(略)	内分泌障害		(略)	(略)
眼障害		流涙増加、眼乾燥	(略)	眼障害		眼乾燥、流涙増加	(略)
胃腸障害	(略)	嘔吐、口内炎、便秘、口内乾燥、腹痛、消化不良、 <u>上腹部痛</u>	口腔内痛、胃炎、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、 <u>腹部膨満</u> 、鼓腸、口腔内潰瘍形成	胃腸障害	(略)	嘔吐、口内炎、便秘、口内乾燥、腹痛、 <u>上腹部痛</u> 、消化不良	口腔内痛、胃炎、嚥下障害、 <u>腹部膨満</u> 、胃食道逆流性疾患、鼓腸、口腔内潰瘍形成
一般・全身障害及び投与部位の状態	(略)	無力症、粘膜の炎症、発熱、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒、インフルエンザ様疾患	(略)	一般・全身障害及び投与部位の状態	(略)	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	(略)
感染症及び寄生虫症		(略)	(略)	感染症及び寄生虫症		(略)	(略)
代謝及び栄養障害	(略)	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、脱水、 <u>高血糖</u> 、高トリグリセリド血症、低リン酸血症	低カルシウム血症、高カリウム血症、血中コレステロール増加、 <u>高コレステロール血症</u> 、高尿酸血症	代謝及び栄養障害	(略)	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、 <u>高血糖</u> 、脱水、高トリグリセリド血症、低リン酸血症	低カルシウム血症、高カリウム血症、 <u>高コレステロール血症</u> 、血中コレステロール増加、高尿酸血症
筋骨格系及び結合組織障害		(略)	(略)	筋骨格系及び結合組織障害		(略)	(略)
精神・神経障害		(略)	(略)	精神・神経障害		(略)	(略)
腎及び尿路障害		(略)		腎及び尿路障害		(略)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		(略)	口腔咽頭痛、鼻漏、肺塞栓症、胸水、 <u>労作性呼吸困難</u>	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		(略)	口腔咽頭痛、鼻漏、肺塞栓症、 <u>労作性呼吸困難</u> 、胸水

皮膚及び皮下組織障害	(略)	脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、 <u>斑状丘疹状皮膚疹</u> 、尋常性白斑、紅斑	湿疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、そう痒性皮膚疹、皮膚色素減少、じん麻疹、 <u>皮膚病変</u> 、乾癬、斑状皮膚疹、寝汗、多汗症、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色	皮膚及び皮下組織障害	(略)	脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、 <u>斑状丘疹状皮膚疹</u> 、皮膚乾燥、尋常性白斑、紅斑	湿疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、そう痒性皮膚疹、皮膚色素減少、 <u>皮膚病変</u> 、じん麻疹、乾癬、斑状皮膚疹、寝汗、多汗症、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色
血管障害		(略)	(略)	血管障害		(略)	(略)
その他		(略)	血中LDH増加、 <u>血中CK増加</u> 、体重増加、サルコイドーシス	その他		(略)	<u>血中CK増加</u> 、血中LDH増加、体重増加、サルコイドーシス
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈悪性黒色腫〉</p> <p>17.1.1～17.1.4 (略)</p> <p>(新設)</p>				<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈悪性黒色腫〉</p> <p>17.1.1～17.1.4 (略)</p> <p><u>17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-716 試験)</u></p> <p><u>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)。</u></p> <p><u>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]</u></p>			

表 4 有効性成績 (KEYNOTE-716 試験)

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

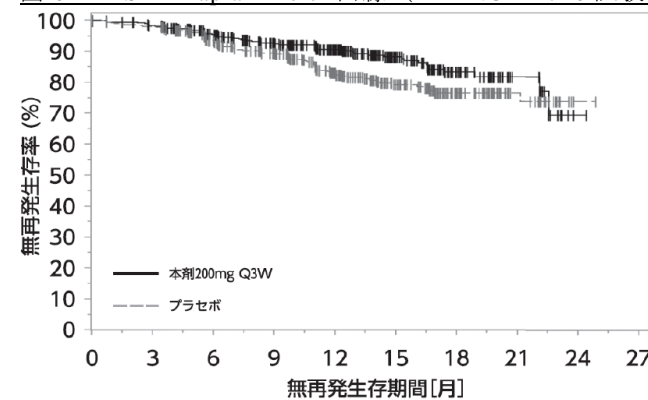
†: 1 回目の中間解析時のデータ: 2020 年 12 月 4 日カットオフ

‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボとの比較

§: 層別ログランク検定

Q3W: 3 週間間隔投与、NE: Not Estimated

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



at risk数

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

17.1.5~22 (略)

17.1.6~.23 (略)