

使用の制限あり

2019年7月改訂（第12版）

日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

－抗悪性腫瘍剤－

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

キイトルーダ[®] 点滴静注 20mg

キイトルーダ[®] 点滴静注 100mg

KEYTRUDA[®] Injection 20mg, 100mg

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	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
規格・含量	キイトルーダ [®] 点滴静注 20mg 1バイアル中 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）20mg/0.8mL キイトルーダ [®] 点滴静注 100mg 1バイアル中 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）100mg/4mL
一般名	和名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Pembrolizumab（Genetical Recombination）（JAN） pembrolizumab（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2016年9月28日 薬価基準収載年月日：2017年2月15日 発売年月日：2017年2月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社 販売提携：大鵬薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.msconnect.jp/

本IFは2019年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要項 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

〔IF の様式〕

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	13
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	4	2. 用法及び用量.....	15
II. 名称に関する項目	8	3. 臨床成績.....	18
1. 販売名.....	8	VI. 薬効薬理に関する項目	106
2. 一般名.....	8	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群...106	
3. 構造式又は示性式.....	8	2. 薬理作用.....	106
4. 分子式及び分子量.....	8	VII. 薬物動態に関する項目	111
5. 化学名（命名法）.....	8	1. 血中濃度の推移・測定法.....	111
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	8	2. 薬物速度論的パラメータ.....	118
7. CAS登録番号.....	8	3. 吸収.....	118
III. 有効成分に関する項目	9	4. 分布.....	119
1. 物理化学的性質.....	9	5. 代謝.....	119
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	9	6. 排泄.....	120
3. 有効成分の確認試験法.....	9	7. トランスポーターに関する情報.....	120
4. 有効成分の定量法.....	9	8. 透析等による除去率.....	120
IV. 製剤に関する項目	10	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	121
1. 剤形.....	10	1. 警告内容とその理由.....	121
2. 製剤の組成.....	10	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）...121	
3. 注射剤の調製法.....	11	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由.....	121
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	11	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由.....	121
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	11	5. 慎重投与内容とその理由.....	122
6. 溶解後の安定性.....	12	6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法.....	122
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	12	7. 相互作用.....	123
8. 生物学的試験法.....	12	8. 副作用.....	124
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	12	9. 高齢者への投与.....	166
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	12	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	166
11. 力価.....	12	11. 小児等への投与.....	167
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	12	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	167
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な 容器に関する情報.....	12		
14. その他.....	12		

13. 過量投与.....	167	XI. 文献.....	176
14. 適用上の注意.....	167	1. 引用文献.....	176
15. その他の注意.....	168	2. その他の参考文献.....	177
16. その他.....	168	XII. 参考資料.....	178
IX. 非臨床試験に関する項目.....	169	1. 主な外国での発売状況.....	178
1. 薬理試験.....	169	2. 海外における臨床支援情報.....	181
2. 毒性試験.....	169	XIII. 備考.....	183
X. 管理的事項に関する項目.....	172	その他の関連資料.....	183
1. 規制区分.....	172		
2. 有効期間又は使用期限.....	172		
3. 貯法・保存条件.....	172		
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	172		
5. 承認条件等.....	172		
6. 包装.....	173		
7. 容器の材質.....	173		
8. 同一成分・同効薬.....	173		
9. 国際誕生年月日.....	173		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	173		
11. 薬価基準収載年月日.....	173		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容.....	174		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	174		
14. 再審査期間.....	175		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	175		
16. 各種コード.....	175		
17. 保険給付上の注意.....	175		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

キイトルーダ®点滴静注 20mg 及び 100mg [一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、以下、本剤] は、PD-1（programmed cell death-1）とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、通常、活性型 T 細胞の細胞表面に発現し、リガンドが結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体で、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を抑制する。PD-1 のリガンドである PD-L1 は正常組織にわずかに発現しているが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現しており、PD-1 と PD-L1 経路は、がん細胞が T 細胞免疫監視機構から逃れるために利用する主な免疫制御スイッチとなっている。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、膵臓癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで認められ、低い生存率との相関性が報告されており、予後不良因子であることが示唆されている。複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させることで抗腫瘍効果を示すと考えられる。これらの知見から本剤の臨床開発が行われ、米国で 2014 年 9 月に悪性黒色腫の治療薬として最初の承認を取得した。2018 年 9 月現在、悪性黒色腫の治療薬としては、米国、EU 及び韓国を含む 89 の国又は地域で、非小細胞肺癌の治療薬としては 86 の国又は地域で、古典的ホジキンリンパ腫の治療薬としては 71 の国又は地域で、尿路上皮癌の治療薬としては 78 の国又は地域で、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌の治療薬としては 14 の国又は地域で承認されている。

<悪性黒色腫>

本剤は、2013 年 4 月、米国食品医薬品局（FDA）より進行性悪性黒色腫に対する「Breakthrough therapy（画期的治療薬）」の指定を受け、2014 年 9 月に海外第 I 相試験（KEYNOTE-001 試験）の結果に基づき、「イピリムマブ治療後及び BRAF V600 遺伝子変異を有する場合は BRAF 阻害剤による治療後に疾患進行が認められた切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果として迅速承認された。本邦においては、MSD 株式会社により本剤の臨床試験が実施され、2014 年 9 月 17 日には「悪性黒色腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定された [指定番号：（26 薬）第 350 号]。国内第 I 相試験（KEYNOTE-041 試験）において、日本人悪性黒色腫患者に対する本剤の安全性及び有効性が確認されたことから、041 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）を主要な試験成績として 2015 年 12 月に承認申請を行い、2016 年 9 月、「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

その後に実施した臨床試験成績及びモデリング&シミュレーションの結果に基づき、2018 年 3 月に用法・用量を 1 回 200mg の固定用量に変更する製造販売承認事項の一部変更申請を行った。さらに、日本人を含む国際共同第 III 相試験（EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験）の結果より、悪性黒色腫患者の術後補助療法における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2018 年 5 月に製造販売承認事項の一部変更申請を行い、2018 年 12 月に「悪性黒色腫」の効能・効果に対して「1 回 200mg を 3 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 ヶ月間までとする。」の用法・用量が承認された。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

非小細胞肺癌に対する本剤の単独療法の臨床開発は米国にて開始された。2014 年 10 月に FDA より「Breakthrough therapy」の指定を受け、2015 年 10 月には、海外第 I 相試験（KEYNOTE-001 試験）の結果に基づき「FDA に承認された検査で PD-L1 の発現が確認され、プラチナ製剤（及び EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子陽性の場合にはそれらに対する治療薬）による治療後に疾患進行が認め

I. 概要に関する項目

られた非小細胞肺癌」を効能・効果として迅速承認された。また、2016年10月には「FDAで承認された検査でPD-L1の高発現（腫瘍細胞のうち、PD-L1発現陽性細胞の割合が50%以上）でEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子陰性の転移性非小細胞肺癌に対する1次治療」を効能・効果として承認された。

本邦における単独療法では、国内第I相試験（KEYNOTE-011試験パートA）により、非小細胞肺癌を含む固形がん患者における忍容性が確認され、有効性及び安全性を確認する目的で行われた国際共同第II/III相試験（KEYNOTE-010試験）へ日本からも参加した。010試験及び、その後に実施された国内第I相試験（KEYNOTE-025試験）を主要な試験成績として2016年2月に承認申請を行い、2016年10月に追加提出した国際共同第III相試験（KEYNOTE-024試験）の結果も踏まえて、2016年12月に「PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果が追加承認された。また、本剤単独療法におけるPD-L1陽性の化学療法歴のない進行又は転移性非小細胞肺癌患者に対する有効性を検討した国際共同第III相試験（KEYNOTE-042試験）に本邦からも参加し、本剤の初回治療における有効性及び安全性が確認された。

本剤と化学療法の併用療法については、化学療法歴のない進行又は転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした海外第I/II相試験（KEYNOTE-021G試験）で得られた本剤、ペメトレキセドナトリウム水和物（以下ペメトレキセド）及びカルボプラチンの併用療法の奏効率等の結果に基づき、2017年5月に米国でPD-L1の発現状況にかかわらず非扁平上皮癌に対する初回治療として迅速承認を取得した。

化学療法歴のない転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とし、本剤とペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用療法の有効性を検討した国際共同第III相試験（KEYNOTE-189試験）を実施した。この試験結果に基づき、2018年3月に米国及びEUではPD-L1の発現状況にかかわらず転移性非扁平上皮非小細胞肺癌に対して初回治療の適応拡大としての申請を行い、2018年8月及び9月に承認を取得した。

また、化学療法歴のない転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とし、本剤と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）（以下nab-パクリタキセル）の併用療法の有効性を検討した国際共同第III相試験（KEYNOTE-407試験）を実施した。この試験結果に基づき、米国では2018年4月、EUでは2018年7月に、PD-L1の発現状況にかかわらず転移性扁平上皮非小細胞肺癌に対して初回治療の適応拡大としての申請を行い、米国では2018年10月に承認を取得した。

本邦では、国内第I相試験（KEYNOTE-011試験パートB及びパートC）の結果においても未治療の進行又は転移性非小細胞肺癌患者に対する本剤の併用療法の有効性及び安全性が確認された。

KEYNOTE-189試験及びKEYNOTE-407試験に本邦からも参加した。

本邦では、KEYNOTE-189試験、KEYNOTE-407試験及びKEYNOTE-042試験を主要な試験成績として2018年8月に製造販売承認事項の一部変更申請を行い、2018年12月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の承認を取得した。

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

ホジキンリンパ腫に対する臨床開発は、2013年12月に米国にて開始され、造血器腫瘍患者を対象とした海外後期第I相試験（KEYNOTE-013試験）により、再発又は難治性の結節硬化型/混合型細胞型ホジキンリンパ腫患者における本剤の忍容性及び有効性を検討した。その後、有効性及び安全性を検討する目的で、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした日本人を含む国際共同第II相試験（KEYNOTE-087試験）が実施された。

海外後期第I相試験（KEYNOTE-013試験）、国際共同第II相試験（KEYNOTE-087試験）の成績に基づき、2016年4月にFDAより「Breakthrough therapy」の指定を受けた。米国では2017年3月に

I. 概要に関する項目

「難治性又は3レジメン以上の治療後に再発した成人及び小児古典的ホジキンリンパ腫の治療」の効能・効果として迅速承認された。

本邦においては2016年12月に承認申請を行い、2017年11月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の効能・効果追加の承認を取得した。

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>

尿路上皮癌では、PD-L1発現陽性の尿路上皮癌を対象とした海外第I相試験(KEYNOTE-012試験)のコホートCにおいて、本剤が局所進行性又は転移性の尿路上皮癌に対して良好な安全性プロファイルを示したことから、複数の臨床試験が計画・実施された。米国では、プラチナ製剤併用化学療法後に再発又は進行した局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第III相試験(KEYNOTE-045試験)成績を主要な試験成績とする申請データパッケージに基づき、FDAより「Breakthrough therapy」の指定を受け、2017年5月に適応追加承認された。

本邦においては、KEYNOTE-012試験及びKEYNOTE-045試験を評価資料として、2017年4月に承認申請を行い、同年6月に厚生労働省より優先審査の指定を受け、2017年12月に「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・効果追加の承認を取得した。

<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)>

MSI-Highを有する固形癌に対しては、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リノテカン塩酸塩水和物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・直腸癌を対象とした国際共同第II相試験(KEYNOTE-164試験)及び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MMR欠損又はMSI-Highを有する固形癌を対象とした国際共同第II相試験(KEYNOTE-158試験)が計画・実施された。

これらを含む複数の試験の成績に基づき、米国では2016年9月に承認申請を行い、FDAより「Breakthrough therapy」の指定を受け、2017年5月に前治療が無効で他に適切な治療選択肢がないMSI-High固形癌に対して承認された。

本邦においては、日本人集団を含むKEYNOTE-164試験及びKEYNOTE-158試験を評価資料として2018年3月に承認申請を行い、2018年12月に「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)」の効能・効果追加の承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、免疫チェックポイント (PD-1 経路) を阻害し抗腫瘍効果を示すと考えられる。[*in vitro*]
(p.106 参照)
- (2) 使用成績調査 (全例調査) 期間中は、本剤の流通管理を行う。 (p.173 参照)
- (3) 重大な副作用：
間質性肺疾患、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、類天疱瘡、神経障害、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、腎障害、膵炎、筋炎、横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、脳炎、髄膜炎、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、Infusion reaction があらわれることがある。 (p.126 参照)
- (4) 本剤は、1 回 200mg を 3 週間間隔で、30 分間かけて点滴静注する製剤である。 (p.15 参照)
- (5) <悪性黒色腫>
 - ①海外第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-006 試験) では、抗 CTLA-4 抗体イピリムマブに対して全生存期間 (OS) 並びに無増悪生存期間 (PFS) の有意な延長を示した。 [海外データ] (p.56 参照)
 - ②国内第Ⅰ相試験 (KEYNOTE-041 試験) では、日本人の皮膚悪性黒色腫において有効性が示され、そのうち奏効が得られた症例では、奏効の持続が観察された。 (p.43 参照)
 - ③国際共同第Ⅲ相試験 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験) では、完全切除後のステージⅢの悪性黒色腫患者における術後補助療法として、本剤群はプラセボ群に対して無再発生存期間 (RFS) の有意な延長を示した。プラセボ群に対する本剤群の RFS のハザード比は、0.57 (98%信頼区間 (CI) : 0.43, 0.74) であった (P<0.0001、層別ログランク検定 [片側]) (p.61 参照)
 - ④副作用
 - 国内臨床試験：国内第Ⅰ相試験 (KEYNOTE-041 試験) で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で投与され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。(承認時) (p.124 参照)
 - 海外臨床試験：海外第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-002 試験) で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 178 例中 121 例 (68.0%)、及び本剤 10mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 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。
 - 海外第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-006 試験) で、本剤 10mg/kg を 2 週間間隔で投与された安全性解析対象例 278 例中 221 例 (79.5%)、及び本剤 10mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 277 例中 202 例 (72.9%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、本剤 10mg/kg の 2 週間間隔投与で疲労 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%)、本剤 10mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 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%) であった。(承認時) (p.124 参照)
 - 国際共同臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験) で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 509 例中 396 例 (77.8%) (日本人 9

I. 概要に関する項目

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。(承認時) (p.124 参照)

(6) <切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

- ①国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-189 試験) では、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において、本剤、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法の併用療法群は、プラセボ群、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法の併用療法群に対して、全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) の有意な延長を示した。(p.65 参照)
- ②国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-407 試験) では、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において、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群は、プラセボ群、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群に対して、全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) の有意な延長を示した。(p.70 参照)
- ③国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-042 試験) では、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 \geq 1%^{*1}) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、本剤群はプラチナ製剤を含む化学療法群に対して、全生存期間 (OS) の有意な延長を示した。(p.76 参照)
- ④国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024 試験) では、化学療法歴のない PD-L1 高発現 (TPS \geq 50%^{*2}) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、本剤群はプラチナ製剤を含む化学療法群に対して、無増悪生存期間 (PFS) の有意な延長を示した。(p.82 参照)
- ⑤国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KEYNOTE-010 試験) では、化学療法歴を有する PD-L1 高発現 (TPS \geq 50%) 並びに PD-L1 発現陽性 (TPS \geq 1%^{*1}) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、本剤群はドセタキセル群に対して、全生存期間 (OS) の有意な延長を示した。(p.86 参照)

⑥副作用

併用投与時

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-189 試験) で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 405 例中 372 例 (91.9%) (日本人 4 例中 3 例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (20%以上) は、悪心 187 例 (46.2%)、貧血 154 例 (38.0%)、疲労 134 例 (33.1%)、好中球減少症 101 例 (24.9%) 及び食欲減退 84 例 (20.7%) であった。

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-407 試験) で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 278 例中 265 例 (95.3%) (日本人 22 例中 22 例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (20%以上) は、脱毛症 126 例 (45.3%)、貧血 123 例 (44.2%)、好中球減少症 97 例 (34.9%)、悪心 85 例 (30.6%)、血小板減少症 81 例 (29.1%) 及び下痢 61 例 (21.9%) であった。(承認時) (p.124 参照)

単独投与時

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-042 試験) で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 636 例中 399 例 (62.7%) (日本人 47 例中 34 例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は甲状腺機能低下症 69 例 (10.8%) であった。

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024 試験) で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 154 例中 113 例 (73.4%) (日本人 21 例中 20 例を含む) に副作用が認めら

I. 概要に関する項目

れた。主な副作用（10%以上）は、下痢 22 例（14.3%）、疲労 16 例（10.4%）及び発熱 16 例（10.4%）であった。

国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 339 例中 215 例（63.4%）（日本人 28 例中 22 例を含む）、及び本剤 10mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 343 例中 226 例（65.9%）（日本人 34 例中 30 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤 2mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 46 例（13.6%）、食欲減退 46 例（13.6%）及び悪心 37 例（10.9%）、本剤 10mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 49 例（14.3%）及び発疹 44 例（12.8%）であった。（承認時）（p.124 参照）

*1：腫瘍細胞のうち PD-L1 発現陽性細胞の割合が 1%以上（TPS \geq 1%） TPS：tumor proportion score

*2：腫瘍細胞のうち PD-L1 発現陽性細胞の割合が 50%以上（TPS \geq 50%） TPS：tumor proportion score

(7) <再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

①国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験）では、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において、本剤投与による奏効率（ORR）は 68.1%（95%CI：61.3, 74.3）であった。（p.96 参照）

②副作用

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 210 例中 144 例（68.6%）（日本人 10 例中 8 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症 26 例（12.4%）及び発熱 22 例（10.5%）であった。（承認時）（p.125 参照）

(8) <がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>

①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験）では、化学療法施行後^{*1}に再発又は進行がみられた局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者において、化学療法群^{*2}に対して本剤群では全生存期間（OS）の有意な延長を示した。化学療法群に対する本剤群の OS のハザード比は 0.73（95%CI：0.59, 0.91）であった（P=0.00224、層別ログランク検定 [片側]）。（p.91 参照）

*1：一次治療のプラチナ製剤併用化学療法後あるいはプラチナ製剤併用化学療法による術前若しくは術後補助化学療法の治療終了後 12 ヶ月以内

*2：治験担当医師が選択した化学療法：パクリタキセル（国内適応外）、ドセタキセル（国内適応外）、vinflunine（国内未承認）

②副作用

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 266 例中 162 例（60.9%）（日本人 30 例中 16 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症 52 例（19.5%）、疲労 37 例（13.9%）及び悪心 29 例（10.9%）であった。（承認時）（p.125 参照）

(9) <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）>

①国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験）では、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塩酸塩水和物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 MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者において、本剤投与によ

I. 概要に関する項目

る奏効率 (CR+PR) は 27.9% (95%CI : 17.1, 40.8)、奏効期間 (DOR) 中央値は未到達 (範囲 : 2.9+~12.5+) であった。(p.99 参照)

- ②国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-158 試験) では、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 MMR 欠損又は MSI-High を有する固形癌患者において、本剤投与による奏効率 (CR+PR) は 34.9%^{*1} (95%CI : 24.8, 46.2)、奏効期間 (DOR) 中央値は未到達^{*2} (範囲 : 2.1+~10.7+) であった。(p.102 参照)

*1 : MSI-High と診断された後に本試験に登録された 83 例における結果 (日本人 3 例を含む)

*2 : 本試験 (グループ A~K) に登録された MSI-High を有する固形癌患者 94 例の結果

③副作用

国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-164 試験) で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 61 例中 35 例 (57.4%) (日本人 7 例中 5 例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、関節痛 10 例 (16.4%)、悪心 9 例 (14.8%)、下痢 8 例 (13.1%)、無力症 7 例 (11.5%) 及びそう痒症 7 例 (11.5%) であった。

国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-158 試験) で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 94 例中 58 例 (61.7%) (日本人 7 例中 5 例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、疲労 11 例 (11.7%) 及びそう痒症 11 例 (11.7%) であった。(承認時) (p.125 参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

キイトルーダ[®]点滴静注 20mg

キイトルーダ[®]点滴静注 100mg

(2) 洋 名

KEYTRUDA[®] Injection 20mg

KEYTRUDA[®] Injection 100mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Pembrolizumab（Genetical Recombination）（JAN）

pembrolizumab（INN）

(3) ス テ ム

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3. 構造式又は示性式

447個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₅₀₄H₁₀₀₀₄N₁₇₁₆O₂₀₃₆S₄₆（タンパク質部分、4本鎖）

H鎖 C₂₂₀₁H₃₃₇₆N₅₇₈O₆₈₁S₁₈

L鎖 C₁₀₅₁H₁₆₃₀N₂₈₀O₃₃₇S₅

分子量：約 149,000

5. 化学名（命名法）

ペムブロリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトPD-1抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖228番目のアミノ酸残基がProに置換されている。ペムブロリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ペムブロリズマブは、447個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：MK-3475

7. CAS登録番号

1374853-91-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色で澄明～乳白色の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 5.2～5.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-40℃±5℃	プラスチックバッグ	24 ヶ月	変化なし
加速試験	-20℃±5℃		12 ヶ月	変化なし
苛酷試験	5℃±3℃		12 ヶ月	酸化体の増加が認められた

測定項目：性状、pH、純度試験、相対力価及び定量法（タンパク質濃度）等

3. 有効成分の確認試験法

生物活性：ELISA 法

荷電分布：イオン交換クロマトグラフィー

ペプチドマップ：液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

タンパク質濃度：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	キイトルーダ®点滴静注 20mg	キイトルーダ®点滴静注 100mg
剤形の区別	注射剤（バイアル）	
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液	

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

販売名	キイトルーダ®点滴静注 20mg	キイトルーダ®点滴静注 100mg
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	約 0.9（生理食塩液対比）	

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	キイトルーダ®点滴静注 20mg	キイトルーダ®点滴静注 100mg
有効成分	ペムプロリズマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}	
含量／容量 ^{注2)} （1 バイアル中）	20mg/0.8mL	100mg/4mL

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 23.35mg/0.934mL 及び 106.25mg/4.25mL である。

(2) 添加物

添加物	20mg バイアル	100mg バイアル
L-ヒスチジン	0.24mg	1.2mg
L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.36mg	6.8mg
精製白糖	56mg	280mg
ポリソルベート 80	0.16mg	0.8mg

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 注射剤の調製法

〈適用上の注意〉

(1) 調製前

- ・凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。
- ・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。
- ・投与前に、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、廃棄すること。

(2) 調製時

- ・必要量（20mg バイアルの場合は 0.8mL 以内、100mg バイアルの場合は 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。バイアル中の残液は廃棄すること。
- ・希釈液は凍結させないこと。
- ・本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は 2～8℃で合計 24 時間以内に使用すること。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。

(3) 投与時

- ・本剤は、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用して、30 分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕
- ・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。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	バイアル	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	20mg	5±3℃	ガラスバイアル	15 ヶ月	変化なし	
	100mg			24 ヶ月	変化なし	
加速試験	20mg	25±2℃/ 60%±5%RH		6 ヶ月	分解物の経時的な増加が認められた。	
	100mg					
苛酷試験	温度	20mg		40±2℃/ 75%±5%RH	3 ヶ月	分解物の経時的な増加が認められた。
		100mg				
	光	20mg	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	—	分解物の増加が認められた。	
		100mg				

測定項目：性状、pH、純度試験、不溶性微粒子、相対力価及び定量法（タンパク質濃度）等

IV. 製剤に関する項目

6. 溶解後の安定性

本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で合計24時間以内に使用すること。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。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

無菌試験：日本薬局方一般試験法（メンブランフィルター法）により試験を行うとき、これに適合する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

生物活性：ELISA法

荷電分布：イオン交換クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法（タンパク質定量法）

11. 力価

本剤の含量は、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）（タンパク質量）で表示している。

また、本剤の相対力価はPD-1に対する競合的結合ELISAによって測定している。

12. 混入する可能性のある夾雑物

高分子種、低分子種、酸化体等

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

＜悪性黒色腫＞

臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

- (1) 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。
- (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、「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薬を用いること。
- (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、「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。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

- (1) 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。
- (2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。
- (3) 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。

＜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）＞

- (1) 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、承認された体外診断薬を用いること。
- (2) 結腸・直腸癌の場合、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塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 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。
- (4) 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) 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「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。

（解説）

＜悪性黒色腫＞

術後補助療法として実施した EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験は、完全切除後のステージⅢの悪性黒色腫患者を対象としている。本剤の添付文書「臨床成績」の項にも記載しているので記載内容を確認し、適切な患者に投与すること。

V. 治療に関する項目

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞（1）、＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞（3）及び＜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）＞（4）

国内外において手術の補助療法における有効性及び安全性は示されていないことから記載した。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞（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適切な患者に投与すること。KEYNOTE-042 試験及び 010 試験では PD-L1 発現陽性（TPS \geq 1%）患者、KEYNOTE-024 試験では PD-L1 高発現患者（TPS \geq 50%）を対象に実施している。本剤の添付文書「臨床成績」の項にも記載しているので記載内容を確認すること。また、PD-L1 の検査は承認された体外診断薬（PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」）を用い、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査で確認すること。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞（3）

KEYNOTE-010 試験では、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。KEYNOTE-189 試験、042 試験及び 024 試験では、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の患者を対象に実施している。本剤の添付文書「臨床成績」の項にも記載しているので記載内容を確認すること。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

KEYNOTE-087 試験に組み入れられた患者の前治療歴をコホートごとに示す。これらの内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切な患者の選択を行うこと。

コホート 1：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 2：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 3：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

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

KEYNOTE-045 試験では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 ヶ月以内に再発した患者が組み入れられている。

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌の患者に投与される際には、KEYNOTE-045 試験での有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切な患者の選択を行うこと。

＜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）＞（1）

KEYNOTE-164 試験及び 158 試験ではミスマッチ修復（MMR）欠損又は MSI-High の患者を対象に実施している。本剤の添付文書「臨床成績」の項にも記載しているので記載内容を確認し、適切な患者に投与すること。また、検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

＜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）＞（2）

結腸・直腸癌の場合、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塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

V. 治療に関する項目

＜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）＞ (3)

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。

＜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)

KEYNOTE-164 試験では結腸・直腸癌、KEYNOTE-158 試験では結腸・直腸癌以外（子宮内膜癌、胃癌、小腸癌、膵癌、胆道癌、副腎皮質癌、中皮腫、小細胞肺癌、子宮頸癌、神経内分泌腫瘍、甲状腺癌、尿路上皮癌、脳腫瘍、卵巣癌、前立腺癌、後腹膜腫瘍、唾液腺癌、肉腫、精巣腫瘍、扁桃癌）の MSI-High を有する固形癌患者を対象に実施している。本剤の添付文書「臨床成績」の項にも記載しているので記載内容を確認し、適切な患者に投与すること。

2. 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週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

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「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

＜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）＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

＜効能共通＞

本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。〔「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade2 の場合	Grade1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えて Grade1 以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を3週間として再開する。 12週間を超える休薬後も Grade1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade3 以上又は再発性の Grade2 の場合	本剤を中止する。

V. 治療に関する項目

大腸炎/下痢	Grade2 又は 3 の場合	Grade1 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 Grade1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade4 又は再発性の Grade3 の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	AST (GOT) 若しくは ALT (GPT) 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	左記の基準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左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> AST (GOT) 若しくは ALT (GPT) 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 (GOT) 又は ALT (GPT) が治療開始時に Grade2 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 	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade2 の場合	Grade1 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 Grade1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade3 以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade2 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） Grade3 以上の甲状腺機能障害 Grade3 以上の高血糖 1 型糖尿病 	Grade1 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 Grade1 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	Grade2 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。
	Grade3 以上の場合又は再発性の Grade2 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	<ul style="list-style-type: none"> Grade4 又は再発性の Grade3 の副作用 Grade3 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 Grade1 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患者において Grade4 の血液毒性が発現した場合は、Grade1 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。

V. 治療に関する項目

(解説)

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

KEYNOTE-189 試験では、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を対象に、本剤、ペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用投与が実施された。また、KEYNOTE-407 試験では、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を対象に、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又はナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルの併用投与が実施された。本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、本剤の添付文書「臨床成績」の項の内容を確認し、併用する他の抗悪性腫瘍剤について適切に選択すること。

<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）>

国内外において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示されていないことから、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ことを明記した。さらに、休薬又は投与中止の判断時の参考として、国内及び海外臨床試験での休薬又は投与中止基準及び海外添付文書での注意喚起内容に基づき投与中止基準を記載した。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<悪性黒色腫>

臨床試験（評価資料）一覧

Phase	試験番号	対象	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第 I 相試験	KEYNOTE-011	パート A：日本人進行性固形がん患者 10 例	2mg/kg Q2W 10mg/kg Q2W	—	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
国内第 I 相試験	KEYNOTE-041	日本人進行性悪性黒色腫患者 42 例	2mg/kg Q3W	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
海外第 I 相試験	KEYNOTE-001	パート A、A1、A2：進行性固形がん患者 パート B 及び D 共通： 進行性悪性黒色腫患者 パート B1： IPI 未治療患者及び IPI 既治療患者 パート B2： IPI 抵抗性患者 パート B3： IPI 未治療患者、IPI 既治療及び IPI 抵抗性患者 パート D： IPI 未治療患者 合計 685 例	パート A、A1： 1mg/kg Q2W 3mg/kg Q2W 10mg/kg Q2W パート A2*1： 2mg/kg Q3W 10mg/kg Q3W パート B1： 2mg/kg Q3W 10mg/kg Q2W 10mg/kg Q3W パート B2： 2mg/kg Q3W 10mg/kg Q3W パート B3： 10mg/kg Q2W 10mg/kg Q3W パート D： 2mg/kg Q3W 10mg/kg Q3W	◎*2	◎	◎	パート A、A1、A2： 非盲検、非無作為化試験 パート B1： 非盲検、非無作為化試験 パート B2： 非盲検、無作為化試験 パート B3： 非盲検、無作為化試験 パート D： 非盲検、無作為化試験
海外第 II 相試験	KEYNOTE-002	IPI 抵抗性の進行性悪性黒色腫患者 540 例	2mg/kg Q3W 10mg/kg Q3W 化学療法	◎	◎	◎	一部盲検（実薬群のみ）、無作為化、実薬対照 3 群比較試験
海外第 III 相試験	KEYNOTE-006	IPI 未治療の進行性悪性黒色腫患者 834 例	10mg/kg Q2W 10mg/kg Q3W IPI	◎	◎	◎	非盲検、無作為化、実薬対照 3 群比較試験
国際共同第 III 相試験	EORTC-1325-MG/ KEYNOTE-054	完全切除後のステージ III の悪性黒色腫患者 1,019 例	200mg Q3W プラセボ	◎	◎	—	二重盲検、無作為化、プラセボ対照比較試験

◎：評価資料

IPI：イピリムマブ、Q2W：2 週間間隔投与、Q3W：3 週間間隔投与

*1 サイクル 1 に 3 コホートでの用量漸増を行い、サイクル 2 から 2 又は 10mg/kg Q3W のいずれかの投与を開始した。

*2 有効性評価には、悪性黒色腫患者を対象としたパートの結果のみを評価資料として用いた。

V. 治療に関する項目

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

臨床試験（評価資料）一覧

Phase	試験番号	対象	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
併用療法							
国内第 I 相試験	KEYNOTE-011	パート B：未治療の進行又は転移性非扁平上皮癌患者 12 例 パート C：未治療の進行又は転移性扁平上皮癌患者 14 例	パート B：200mg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法 パート C：200mg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	◎	パート B：非盲検、非無作為化試験 パート C：非盲検、非無作為化試験
海外第 I 相試験	KEYNOTE-021	コホート A：未治療の進行又は転移性非小細胞肺癌患者 25 例 コホート C：未治療の進行又は転移性非扁平上皮癌患者 24 例	コホート A：2mg/kg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法 10mg/kg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法 コホート C：2mg/kg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法 10mg/kg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	—	コホート A：非盲検、無作為化試験 コホート C：非盲検、無作為化試験
海外第 II 相試験		コホート G：未治療の進行又は転移性非扁平上皮癌患者 123 例	コホート G：200mg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法 プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	—	コホート G：非盲検、無作為化、実薬対照試験
国際共同第 III 相試験	KEYNOTE-189	未治療の転移性非扁平上皮癌患者 616 例	200mg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法 プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	—	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
国際共同第 III 相試験	KEYNOTE-407	未治療の転移性扁平上皮癌患者 559 例	200mg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法 プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	—	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

V. 治療に関する項目

Phase	試験番号	対象	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
単独療法							
国内第 I 相試験	KEYNOTE-025	化学療法既治療の PD-L1 発現陽性非小細胞肺癌患者 38 例	10mg/kg Q3W	—	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
海外第 I 相試験	KEYNOTE-001	パート C、F 共通：非小細胞肺癌患者 パート C： 化学療法既治療の患者 41 例 パート F1： 化学療法未治療の PD-L1 発現陽性患者 103 例 パート F2： 化学療法既治療の PD-L1 発現陽性患者 33 例 化学療法既治療の PD-L1 陰性患者 43 例 化学療法既治療の PD-L1 発現陽性患者 285 例 パート F3： 化学療法既治療の PD-L1 発現陽性患者 55 例	パート C： 10mg/kg Q3W パート F1： 2mg/kg Q3W 10mg/kg Q3W 10mg/kg Q2W パート F2： 10mg/kg Q3W 10mg/kg Q2W 10mg/kg Q3W 10mg/kg Q2W パート F3： 2mg/kg Q3W	◎	◎	◎	パート C： 非盲検、非無作為化試験 パート F1： 非盲検、無作為化試験 パート F2： 非盲検、非無作為化試験 非盲検、非無作為化試験 非盲検、無作為化試験 パート F3： 非盲検、非無作為化試験
国際共同第 II / III 相試験	KEYNOTE-010	化学療法既治療の PD-L1 発現陽性非小細胞肺癌患者 1,033 例	2mg/kg Q3W 10mg/kg Q3W ドセタキセル 75mg/m ² Q3W	◎	◎	—	非盲検、無作為化試験
国際共同第 III 相試験	KEYNOTE-024	化学療法未治療の PD-L1 高発現非小細胞肺癌患者 305 例	200mg Q3W プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	—	非盲検、無作為化試験
国際共同第 III 相試験	KEYNOTE-042	未治療の進行又は転移性非小細胞肺癌患者 1,274 例	200mg Q3W プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	—	非盲検、無作為化、実薬対照試験

◎：評価資料

Q2W：2 週間間隔投与、Q3W：3 週間間隔投与

V. 治療に関する項目

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

臨床試験（評価資料）一覧

Phase	試験番号	対象	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
海外第Ⅰ相試験	KEYNOTE-013	再発又は難治性の結節硬化型／混合細胞型ホジキンリンパ腫患者 31 例	10mg/kg Q2W	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
国際共同第Ⅱ相試験	KEYNOTE-087	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 210 例	200mg Q3W	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験

◎：評価資料

Q2W：2 週間間隔投与、Q3W：3 週間間隔投与

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>

臨床試験（評価資料）一覧

Phase	試験番号	対象	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
海外第Ⅰ相試験	KEYNOTE-012	PD-L1 発現陽性の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者（コホート C）33 例	10mg/kg Q2W	—	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-045	プラチナ製剤併用化学療法後に再発又は進行した局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者 542 例	200mg Q3W	◎	◎	◎	非盲検、無作為化試験

◎：評価資料

Q2W：2 週間間隔投与、Q3W：3 週間間隔投与

V. 治療に関する項目

＜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）＞

臨床試験（評価資料）一覧

Phase	試験番号	対象	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
国際共同 第Ⅱ相試験	KEYNOTE-164	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塩酸塩水和物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 MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者（コホート A）61 例	200mg Q3W	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
国際共同 第Ⅱ相試験	KEYNOTE-158	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 MMR 欠損又は MSI-High を有する固形癌患者 94 例	200mg Q3W	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験

◎：評価資料

Q3W：3 週間間隔投与

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

<悪性黒色腫>

1) 国内第 I 相試験 (KEYNOTE-041 試験)^{1) 2)}

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、24.3% (95%CI : 11.8, 41.2) であった。

承認時評価資料 : 国内第 I 相試験 (KEYNOTE-041 試験)

Yamazaki N. et al. : *Cancer Chemother Pharmacol.*, 79 (4) : 651, 2017

注) 本剤の承認用法・用量は、悪性黒色腫の場合、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 200mg を 3 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 ヶ月間までとする。

2) 海外第 II 相試験 (KEYNOTE-002 試験)^{3) 4)}

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 週間間隔投与及び 10mg/kg 3 週間間隔投与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。

KEYNOTE-002 試験の有効性成績

		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%CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
	ハザード比 [‡] (95%CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	—
	P 値 [§]	0.1173	0.0106	
PFS [†]	中央値 [月] (95%CI)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
	ハザード比 [‡] (95%CI)	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

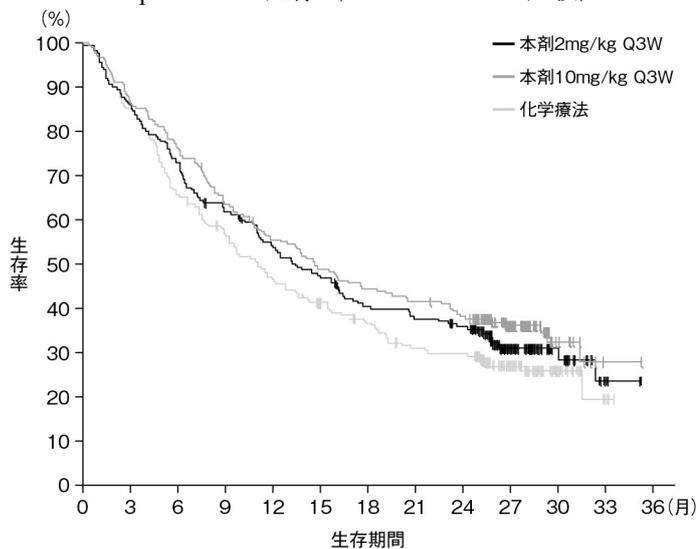
‡ 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§ 層別ログランク検定

Q3W : 3 週間間隔投与

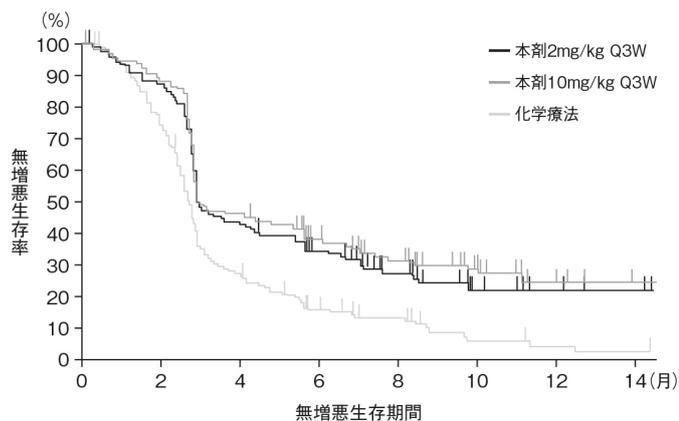
V. 治療に関する項目

OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-002 試験)



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36(月)
本剤2mg/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						

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



at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14(月)
本剤2mg/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

承認時評価資料：海外第II相試験 (KEYNOTE-002 試験)

Ribas A. et al. : *Lancet Oncol.*, 16 : 908, 2015

注) 本剤の承認用法・用量は、悪性黒色腫の場合、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。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。

V. 治療に関する項目

3) 海外第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-006 試験) ^{5) 6)}

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 週間間隔投与及び 10mg/kg 2 週間間隔投与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。

KEYNOTE-006 試験の有効性成績

		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%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (13, NE)
	ハザード比 [‡] (95%CI)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	—
	P 値 [§]	0.00358	0.00052	—
PFS [¶]	中央値 [月] (95%CI)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
	ハザード比 [‡] (95%CI)	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

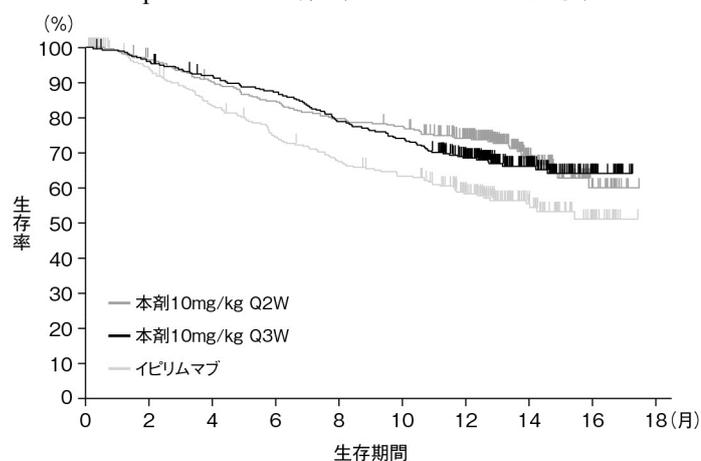
§ 層別ログランク検定

|| 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

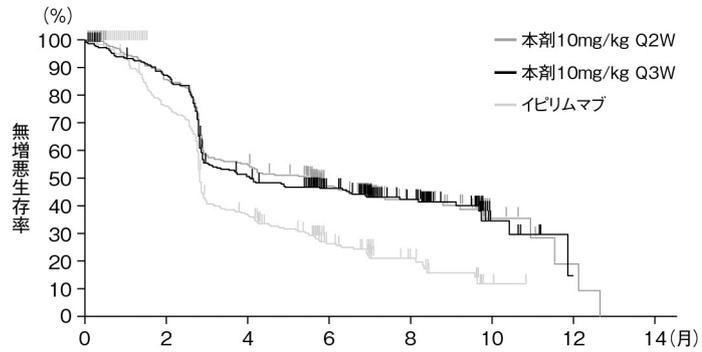
OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-006 試験)



at risk数	生存期間									
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18(月)
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

V. 治療に関する項目

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



at risk数	無増悪生存期間							
	0	2	4	6	8	10	12	14(月)
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

承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-006 試験)

Robert C. et al. : *N Engl J Med.*, 372 (26) : 2521, 2015

注) 本剤の承認用法・用量は、悪性黒色腫の場合、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 200mg を 3 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 ヶ月間までとする。

V. 治療に関する項目

4) 国際共同第Ⅲ相試験 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験) ^{7) 8)}

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。

EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験の有効性成績

		本剤 200mg Q3W (514 例)	プラセボ (505 例)
RFS [†]	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	20.4 (16.2, NE)
	ハザード比 [‡] (98%CI) P 値 [§]	0.57 (0.43, 0.74) <0.0001	—

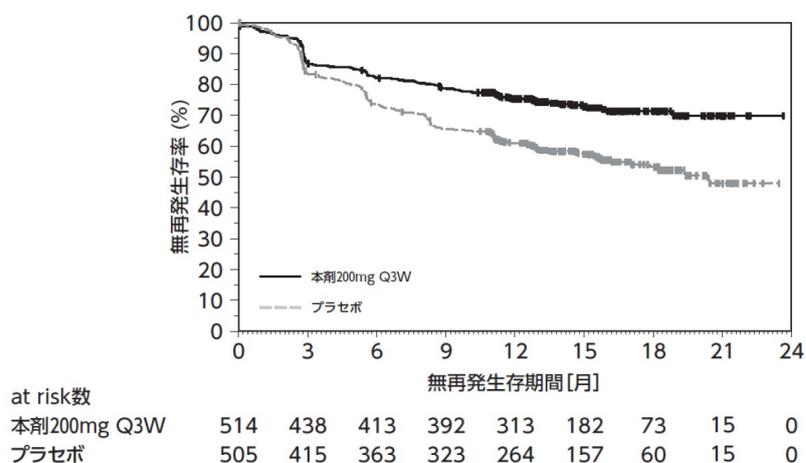
† 中間解析時のデータ：2017 年 10 月 2 日カットオフ

‡ 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

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



承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験)

Eggermont AMM. et al. : *N Engl J Med.*, 378 (19) : 1789, 2018

注) 本剤の承認用法・用量は、悪性黒色腫の場合、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 200mg を 3 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 ヶ月間までとする。

V. 治療に関する項目

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

併用療法

5) 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-189 試験) ^{9) 10)}

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 (以下ペメトレキセド) 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。

KEYNOTE-189 試験の有効性成績

		本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤 ^{*1} (410 例)	プラセボ、ペメトレキセド 及びプラチナ製剤 ^{*2} (206 例)
OS [†]	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	11.3 (8.7, 15.1)
	ハザード比 [‡] (95%CI)	0.49 (0.38, 0.64)	—
	P 値 [§]	<0.00001	—
PFS [†]	中央値 [月] (95%CI)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
	ハザード比 [‡] (95%CI)	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

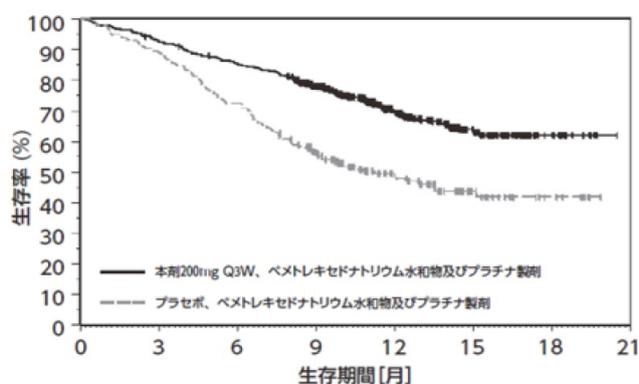
Q3W：3 週間間隔投与、NE：Not Estimated

*1：本剤 200mg、ペメトレキセド 500mg/m²、シスプラチン 75mg/m² 又はカルボプラチン AUC5 (mg/mL/min) 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 500mg/m² を Q3W で投与した。

*2：プラセボ、ペメトレキセド 500mg/m²、シスプラチン 75mg/m² 又はカルボプラチン AUC5 (mg/mL/min) 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 500mg/m² を Q3W で投与した。

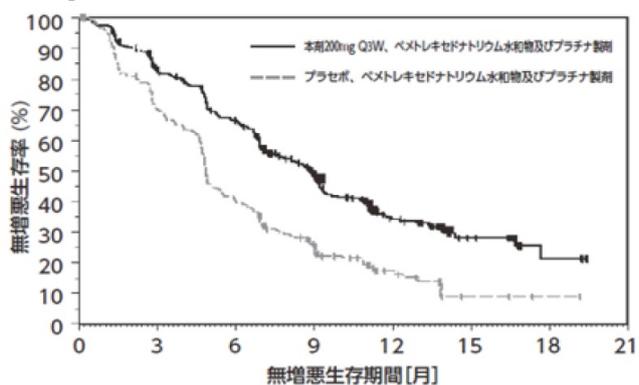
V. 治療に関する項目

OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-189 試験)



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21
本剤200mg Q3W、ペ ムトレキシドナトリウム 水和物及びプラチナ製剤	410	377	347	278	163	71	18	0
プラセボ、ペムトレキシ 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

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



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21
本剤200mg Q3W、ペ ムトレキシドナトリウム 水和物及びプラチナ製剤	410	322	256	149	60	17	5	0
プラセボ、ペムトレキシ ドナトリウム水和物及び プラチナ製剤	206	141	80	40	16	3	1	0

承認時評価資料：国際共同第III相試験 (KEYNOTE-189 試験)

Gandhi L. et al. : *N Engl J Med.*, 378 (22) : 2078, 2018

注) カルボプラチンの用法及び用量は以下のとおりである。

<用法及び用量> (抜粋)

1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300~400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

V. 治療に関する項目

6) 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-407 試験)^{11) 12)}

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。

KEYNOTE-407 試験の有効性成績

		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* ¹ (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* ² (281 例)
OS [†]	中央値 [月] (95%CI)	15.9 (13.2, NE)	11.3 (9.5, 14.8)
	ハザード比 [‡] (95%CI)	0.64 (0.49, 0.85)	—
	P 値 [§]	0.0008	—
PFS [†]	中央値 [月] (95%CI)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.3, 5.7)
	ハザード比 [‡] (95%CI)	0.56 (0.45, 0.70)	—
	P 値 [§]	<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

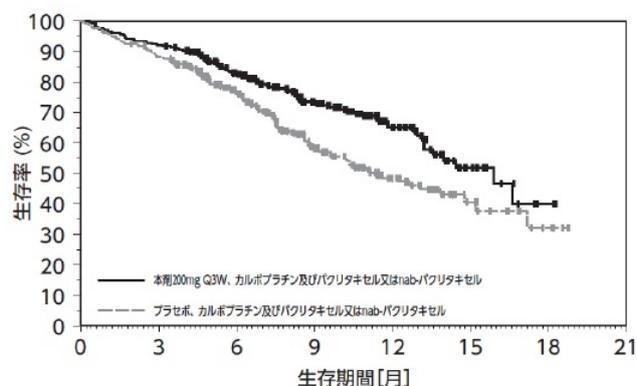
Q3W：3 週間間隔投与、NE：Not Estimated

*1：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 AUC6 (mg/mL/min) 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。

*2: 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 AUC6 (mg/mL/min) 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。

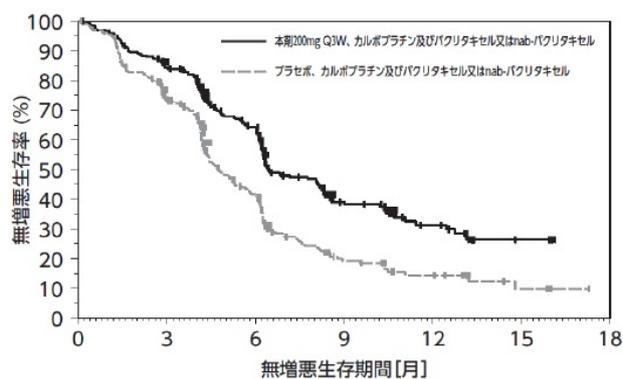
V. 治療に関する項目

OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-407 試験)



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21
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

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



at risk数	0	3	6	9	12	15	18
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

承認時評価資料：国際共同第III相試験 (KEYNOTE-407 試験)

Paz-Ares L. et al. : *N Engl J Med.*, 379 : 2040, 2018

注) カルボプラチンの用法及び用量は以下のとおりである。

<用法及び用量> (抜粋)

- 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300~400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

注) パクリタキセルの用法及び用量は以下のとおりである。

<用法及び用量> (抜粋)

- A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 210mg/m² (体表面積) を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

V. 治療に関する項目

単独療法

7) 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-042 試験)^{13) 14)}

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 \geq 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。

*: コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」を用いて検査された。

KEYNOTE-042 試験の有効性成績 (PD-L1 発現が TPS \geq 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%CI)	16.7 (13.9, 19.7)	12.1 (11.3, 13.3)
	ハザード比 [‡] (95%CI)	0.81 (0.71, 0.93)	—
	P 値 [§]	0.002	—

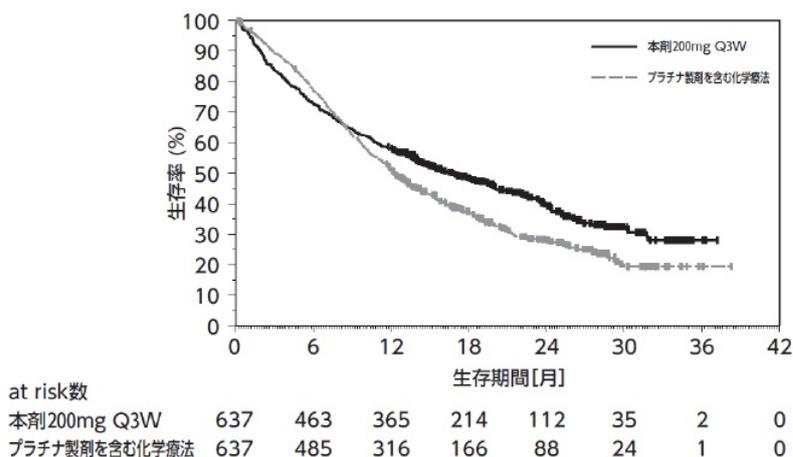
[†] 中間解析時のデータ：2018 年 2 月 26 日カットオフ

[‡] 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

OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-042 試験) (PD-L1 発現が TPS \geq 1%の患者)



承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-042 試験)

Mok TSK. et al. : *Lancet.*, 393 (10183) : 1819, 2019

V. 治療に関する項目

8) 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024 試験) ^{15) 16)}

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 \geq 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。

* コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

KEYNOTE-024 試験の有効性成績 (PD-L1 発現が TPS \geq 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%CI)	10.3 (6.7, NE)	6.0 (4.2, 6.2)
	ハザード比 [‡] (95%CI)	0.50 (0.37, 0.68)	—
	P 値 [§]	<0.001	—
OS	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	NE (9.4, NE)
	ハザード比 [‡] (95%CI)	0.60 (0.41, 0.89)	—
	P 値 [§]	0.005	—

† RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定

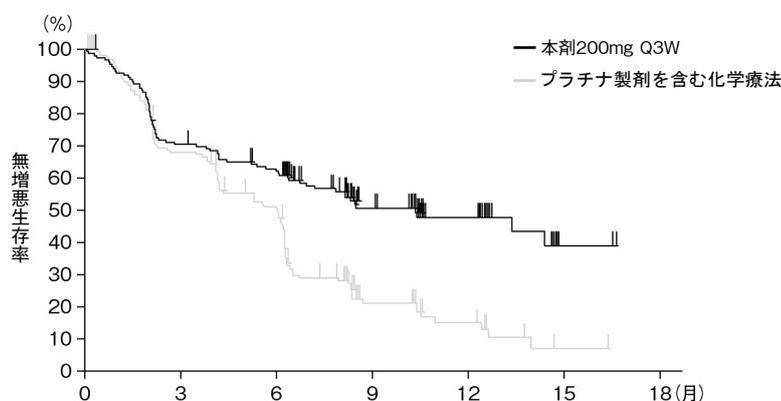
‡ 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較

§ 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

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

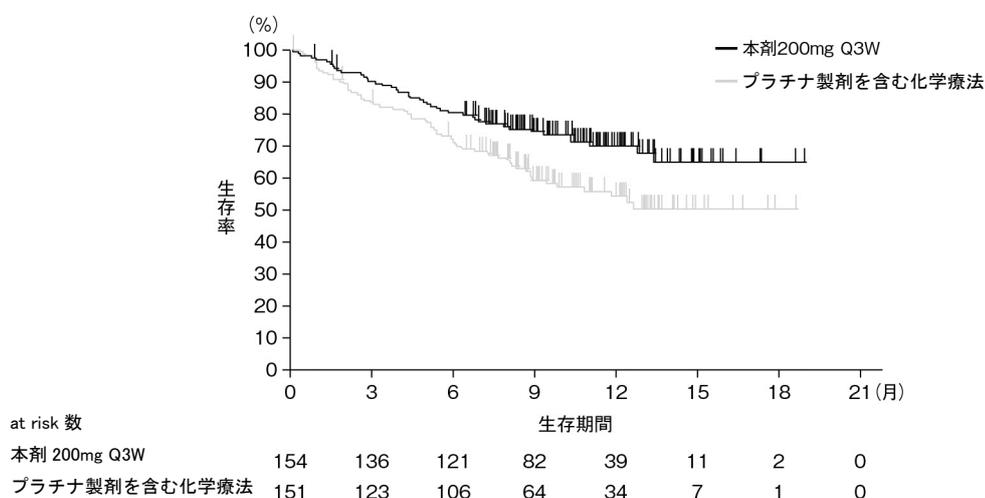


at risk 数

	0	3	6	9	12	15	18(月)
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

V. 治療に関する項目

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



承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024 試験)

Reck M. et al. : *N Engl J Med.*, 375 (19) : 1823, 2016

9) 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験 (KEYNOTE-010 試験)^{17) 18)}

プラチナ製剤を含む化学療法歴^{*1}を有する PD-L1 陽性 (TPS \geq 1%)^{*2}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 週間間隔投与及び 10mg/kg 3 週間間隔投与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。

*1 : 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。

*2 : PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」の試作キットを用いて検査された。

KEYNOTE-010 試験の有効性成績 (PD-L1 発現が TPS \geq 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%CI)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
	ハザード比 [†] (95%CI)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	—
	P 値 [‡]	<0.001	<0.001	

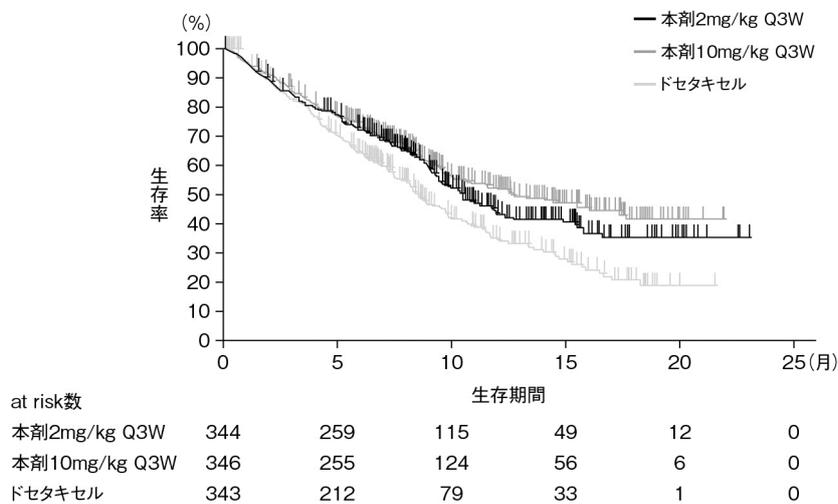
[†] 層別 Cox 比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較

[‡] 層別ログランク検定

Q3W : 3 週間間隔投与

V. 治療に関する項目

OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-010 試験) (PD-L1 発現が TPS \geq 1%の患者)



承認時評価資料：国際共同第II／III相試験 (KEYNOTE-010 試験)

Herbst RS. et al. : *Lancet.*, 387 (10027) : 1540, 2016

注) 本剤の承認用法・用量は、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、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。

V. 治療に関する項目

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

10) 国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-087 試験)¹⁹⁾

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (210 例、日本人 10 例を含む) の以下の 3 つのコホートを対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。

- ・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者 (コホート 1)
- ・自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者 (コホート 2)
- ・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療 (一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない) を受けていない患者 (コホート 3)

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率 [改訂 IWG criteria (2007) に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は、表のとおりであった。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。

KEYNOTE-087 試験の有効性成績

		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%CI)		72.5 (60.4, 82.5)	65.4 (54.0, 75.7)	66.7 (53.3, 78.3)

承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-087 試験)

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>

11) 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-045 試験)^{20) 21)}

プラチナ製剤を含む化学療法歴^{*1}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)^{*2} 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、疾患進行を示唆する症状や徴候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。

*1：①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 ヶ月以内に再発した患者が組み入れられた。

*2：本邦では vinflunine は未承認であるため、パクリタキセル (国内適応外) 又はドセタキセル (国内適応外) のいずれかを選択した。

V. 治療に関する項目

KEYNOTE-045 試験の有効性成績

		本剤 200mg Q3W (270 例)	化学療法 (272 例)
OS [†]	中央値 [月] (95%CI)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
	ハザード比 [‡] (95%CI)	0.73 (0.59, 0.91)	—
	P 値 [§]	0.002	—
PFS [†]	中央値 [月] (95%CI)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
	ハザード比 [‡] (95%CI)	0.98 (0.81, 1.19)	—
	P 値 [§]	0.416	—

† 中間解析時のデータ：2016年9月7日カットオフ

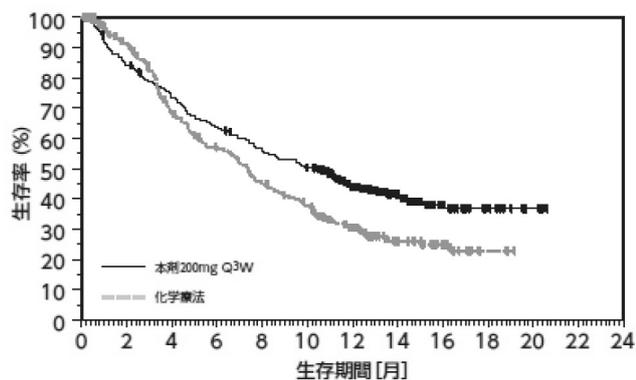
‡ 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§ 層別ログランク検定

|| RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定

Q3W：3 週間間隔投与

OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-045 試験)



at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
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

承認時評価資料：国際共同第III相試験 (KEYNOTE-045 試験)

Bellmunt J. et al. : *N Engl J Med.*, 376 (11) : 1015, 2017

V. 治療に関する項目

＜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）＞

12) 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験）²²⁾

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塩酸塩水和物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）] は表のとおりであった。

*本試験では MMR 欠損及び MSI-High の判定には、それぞれ IHC 法及び PCR 法を用いて検査され、これらとの同等性が確認された株式会社ファルコバイオシステムズの PCR 法「MSI 検査キット（FALCO）」が MSI-High の判定を目的とするコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

KEYNOTE-164 試験の有効性成績

		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%CI)		27.9 (17.1, 40.8)

承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験）

13) 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）²³⁾

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。

*本試験では MMR 欠損及び MSI-High の判定には、それぞれ IHC 法及び PCR 法を用いて検査された。

V. 治療に関する項目

KEYNOTE-158 試験の有効性成績

		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%CI)		34.9 (24.8, 46.2)

[†] 日本人 3 例を含む

本試験に登録された 94 例における癌腫別の奏効率 [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)] は表のとおりであった。

KEYNOTE-158 試験の癌腫別の有効性成績

癌腫	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)
痔癌	10 (10.6)	1 (10.0)
胆道癌	9 (9.6)	2 (22.2)
副腎皮質癌	3 (3.2)	1 (33.3)
中皮腫	3 (3.2)	0
小細胞肺癌	3 (3.2)	2 (66.7)
子宮頸癌	2 (2.1)	1 (50.0)
神経内分泌腫瘍	2 (2.1)	0
甲状腺癌	2 (2.1)	0
尿路上皮癌	2 (2.1)	1 (50.0)
脳腫瘍	1 (1.1)	0
卵巣癌	1 (1.1)	0
前立腺癌	1 (1.1)	0
後腹膜腫瘍	1 (1.1)	1 (100)
唾液腺癌	1 (1.1)	1 (100)
肉腫	1 (1.1)	1 (100)
精巣腫瘍	1 (1.1)	0
扁桃癌	1 (1.1)	1 (100)

承認時評価資料：国際共同第 II 相試験 (KEYNOTE-158 試験)

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相試験 (KEYNOTE-011 試験パート A) ²⁴⁾

日本人の進行性固形がん患者 10 例に本剤 2mg/kg 又は 10mg/kg を点滴静注したときの 1 コース投与終了後、いずれの用量においても用量制限毒性 (DLT) の発現は認められず、全般に良好な忍容性を示した。

副作用の発現割合は 80.0% (8/10 例) であった。重篤な副作用の発現割合は 10.0% (1/10 例) であり、Grade3 の AST (GOT) 増加及び Grade3 の ALT (GPT) 増加であった。副作用による投与中止及び死亡はみられなかった。

承認時評価資料：国内第 I 相試験 (KEYNOTE-011 試験)

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

<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 ヶ月間までとする。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限り) >

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。

2) QTc 間隔への影響 ²⁵⁾

海外第 I 相試験 (KEYNOTE-001 試験) のパート A、B1、B2、C 及び D の患者を対象に心電図を測定し、本剤が心電図に及ぼす影響を評価した結果から、本剤は QTc 間隔に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

承認時評価資料：海外第 I 相試験 (KEYNOTE-001 試験)

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

<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 ヶ月間までとする。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限り) >

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。

(4) 探索的試験

海外第 I 相試験 (KEYNOTE-001 試験)²⁵⁾

KEYNOTE-001 試験は、切除不能又は転移性の悪性黒色腫、非小細胞肺癌 (NSCLC) 又は固形がんの患者を対象とする多施設共同、非盲検、海外第 I 相試験である。パート A では固形がん患者を組み入れ、用量漸増を行った。患者 3~6 例から構成されるコホートを漸増用量 1、3 又は 10mg/kg 2 週間間隔で順次組み入れた。用量漸増パートの終了後、パート A1 及び A2 に患者を追加して組み入れ、本剤の PK 及び薬力学の特性を検討した。

パート B 及び D では転移性悪性黒色腫患者を組み入れ、本剤の安全性と抗腫瘍効果を評価した。10mg/kg 2 週間間隔、10mg/kg 3 週間間隔、及び 2mg/kg 3 週間間隔の異なる 3 つの用法・用量で投与した 4 コホート (B1、B2、B3 及び D) の合計 655 例において、安全性プロファイルは許容可能と考えられ、奏効率 (ORR) の結果は一貫していた。また、イピリムマブ未治療及び既治療集団のいずれにおいても ORR は高く、評価した 3 つの用法・用量間に明らかな用量反応関係は認められなかった。

パート C では、2 レジメンの全身化学療法後に疾患進行の認められた非小細胞肺癌患者 41 例を組み入れ、そのうち 38 例に本剤を 10mg/kg 3 週間間隔で投与した。パート F では、複数のコホートからなる非小細胞肺癌患者を組み入れた。

結果、PD-L1 高発現の非小細胞肺癌患者に対し、本剤は優れた抗腫瘍効果を示し、PD-L1 発現陽性患者においても、本剤投与による ORR は、既治療患者に対する殺細胞性抗悪性腫瘍薬の効果と遜色なく、臨床的に意味のある有効性を示した。PD-L1 発現によって患者を選択することにより、PD-L1 発現陰性の患者と比較して 2 倍以上の ORR が得られ、奏効までの期間及び奏効期間の解析により、本剤の効果は早期にあらわれ持続することが示された。また、安全性プロファイルは認容可能と考えられた。

これらの結果により、PD-L1 発現の評価が本剤単剤療法における患者選択に有用であることが示され、続く国際共同第 II / III 相試験 (KEYNOTE-010 試験) において PD-L1 発現陽性患者で観察された本剤の臨床的有用性を予測するものとなった。

海外第 I 相試験 (KEYNOTE-001 試験) : バイオマーカーの解析

バイオマーカー解析を目的として、KEYNOTE-001 試験のパート C、F1、F2 の患者を併合し、Biomarker Training Set 又は Biomarker Validation Set を構成した。

Training Set では、22C3 抗ヒト PD-1 抗体を用いた免疫組織化学染色法 (IHC) によって、PD-L1 の発現を測定し、奏効率 (ORR) の評価を用い、ROC 曲線を解析することでカットオフ値を決定した。Youden index により 47.5% の Tumor Proportion Score (TPS) が適切なカットオフ値であることが示された。判定の簡便さ等を考慮し、切り上げて 50% とし、コンパニオン診断薬のスコアを簡素化した。

次に Training Set で設定した PD-L1 発現のカットオフ値の臨床的な実用性を確認するために、Validation Set をプロスペクティブに解析した。結果、ORR は主要有効性解析対象集団である PD-L1 高発現 (TPS \geq 50%) の患者集団で 42.6% (95%CI : 30.0, 55.9) 、PD-L1 低発現 (TPS 1~49%) の患者集団で 14.8% (95%CI : 7.9, 24.4) 、PD-L1 発現陰性の患者集団で 8.7% (95%CI : 1.1, 28.0) であり、TPS \geq 50% のカットオフ値の妥当性が臨床的に確認された。

承認時評価資料 : 海外第 I 相試験 (KEYNOTE-001 試験)

V. 治療に関する項目

海外第 I 相試験（KEYNOTE-001 試験）における各コホートの投与群・患者数

コホート	本剤投与群	患者数
パート A 固形がん	1mg/kg Q2W	4 例
	3mg/kg Q2W	3 例
	10mg/kg Q2W	3 例
パート A1 固形がん	10mg/kg Q2W	7 例
パート A2 固形がん	サイクル 1 において 0.005mg/kg、0.3mg/kg、2.0mg/kg の順で漸増投与。サイクル 2 以降 2mg/kg Q3W	4 例
	サイクル 1 において 0.02mg/kg、0.3mg/kg、2.0mg/kg の順に漸増投与。サイクル 2 以降 2mg/kg Q3W	3 例
	サイクル 1 において 0.06mg/kg、1.0mg/kg、10mg/kg の順に漸増投与。サイクル 2 以降 10mg/kg Q3W	6 例
パート B1 悪性黒色腫	2mg/kg Q3W	22 例
	10mg/kg Q3W	56 例
	10mg/kg Q2W	57 例
パート B2 悪性黒色腫 イピリムマブ抵抗性 (無作為割付け)	2mg/kg Q3W	89 例
	10mg/kg Q3W	84 例
パート B3 悪性黒色腫 (無作為割付け)	10mg/kg Q3W	121 例
	10mg/kg Q2W	123 例
パート C 既治療：非小細胞肺癌	10mg/kg Q3W	38 例
パート D 悪性黒色腫 イピリムマブ未治療 (無作為割付け)	10mg/kg Q3W	52 例
	2mg/kg Q3W	51 例
パート F1 未治療：PD-L1 発現陽性、 非小細胞肺癌	2mg/kg Q3W	6 例
	10mg/kg Q2W	46 例
	10mg/kg Q3W	49 例
パート F2 未治療：PD-L1 発現陽性又は PD-L1 発現陰性、非小細胞肺癌	10mg/kg Q2W	156 例
	10mg/kg Q3W	200 例
パート F3 既治療：PD-L1 発現陽性、 非小細胞肺癌	2mg/kg Q3W	55 例

Q2W：2 週間間隔投与、Q3W：3 週間間隔投与

承認時評価資料：海外第 I 相試験（KEYNOTE-001 試験）

注）本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

<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 ヶ月間までとする。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）>

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。

V. 治療に関する項目

<悪性黒色腫>

試験名	国内第 I 相試験 (KEYNOTE-041 試験) ^{1) 2)}																										
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検																										
対象	イピリムマブ未治療の局所治療が適応とならない切除不能 (III期) 又は転移性 (IV期) の病変を有する悪性黒色腫患者 (ブドウ膜又は眼内悪性黒色腫を除く)																										
目的	日本人に対する本剤 2mg/kg 3 週間間隔投与 (Q3W) の安全性及び有効性を評価する。																										
方法	本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。投与は、疾患進行、許容できない毒性、最長 2 年間の投与期間終了等の中止基準を満たさない限り、継続した。																										
主要評価項目	悪性黒色腫患者における安全性、忍容性、皮膚悪性黒色腫患者における奏効率 (ORR) *																										
副次評価項目	皮膚悪性黒色腫患者における奏効期間*、無増悪生存期間 (PFS) *、全生存期間 (OS) など * RECIST ガイドライン 1.1 版を用いた独立判定委員会 (IRC) 評価に基づく																										
結果	<p>[主要評価項目]</p> <p>◆皮膚悪性黒色腫患者における奏効率 (ORR) ORR は 24.1% (95%CI : 10.3, 43.5) であり、事前に規定した治療の閾値奏効率*を上回った。 * 95%CI の下限値が 10%</p> <p style="text-align: center;">最良総合効果の要約</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">皮膚悪性黒色腫患者</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>95%CI[§]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数</td> <td>29</td> <td></td> </tr> <tr> <td>完全奏効 (CR)</td> <td>2 (6.9)</td> <td>(0.8, 22.8)</td> </tr> <tr> <td>部分奏効 (PR)</td> <td>5 (17.2)</td> <td>(5.8, 35.8)</td> </tr> <tr> <td>全奏効 (CR+PR)</td> <td>7 (24.1)</td> <td>(10.3, 43.5)</td> </tr> <tr> <td>安定 (SD)</td> <td>7 (24.1)</td> <td>(10.3, 43.5)</td> </tr> <tr> <td>疾患進行 (PD)</td> <td>14 (48.3)</td> <td>(29.4, 67.5)</td> </tr> <tr> <td>評価不能 (NE)</td> <td>1 (3.4)</td> <td>(0.1, 17.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>奏効については確定したもののみである。 § 二項分布に基づく正確な信頼区間に基づく。</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>◆皮膚悪性黒色腫患者における奏効期間 奏効期間の中央値は未到達、奏効までの期間の中央値は 12.3 週であった。 奏効が観察された 7 例中 5 例で奏効の持続が観察された。</p> <p>◆皮膚悪性黒色腫患者における無増悪生存期間 (PFS) PFS の中央値は 4.2 カ月 (95%CI : 2.8, 7.0) であり、6 カ月 PFS 率は 41.4%であった。</p> <p>◆皮膚悪性黒色腫患者における全生存期間 (OS) OS の中央値は未到達であった。APaT 集団*の 6 カ月 OS 率は 91.1%、12 カ月 OS 率は 82.7%であった。 * 治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての割り付けられた患者</p>		皮膚悪性黒色腫患者		n (%)	95%CI [§]	患者数	29		完全奏効 (CR)	2 (6.9)	(0.8, 22.8)	部分奏効 (PR)	5 (17.2)	(5.8, 35.8)	全奏効 (CR+PR)	7 (24.1)	(10.3, 43.5)	安定 (SD)	7 (24.1)	(10.3, 43.5)	疾患進行 (PD)	14 (48.3)	(29.4, 67.5)	評価不能 (NE)	1 (3.4)	(0.1, 17.8)
	皮膚悪性黒色腫患者																										
	n (%)	95%CI [§]																									
患者数	29																										
完全奏効 (CR)	2 (6.9)	(0.8, 22.8)																									
部分奏効 (PR)	5 (17.2)	(5.8, 35.8)																									
全奏効 (CR+PR)	7 (24.1)	(10.3, 43.5)																									
安定 (SD)	7 (24.1)	(10.3, 43.5)																									
疾患進行 (PD)	14 (48.3)	(29.4, 67.5)																									
評価不能 (NE)	1 (3.4)	(0.1, 17.8)																									

V. 治療に関する項目

<p>[安全性]</p> <p>有害事象は 97.6% (41/42 例)、副作用は 81.0% (34/42 例) の患者に発現した。Grade3 以上の有害事象は 40.5% (17/42 例)、Grade3 以上の副作用は 19.0% (8/42 例) に発現した。</p> <p>重篤な副作用の発現割合は 23.8% (10/42 例) であった。2 例以上にみられた重篤な副作用は下垂体炎 (2 例、4.8%)、1 例にみられた重篤な副作用は、貧血、腹痛、大腸炎、下痢、死亡、胆管閉塞、肺感染、高血糖、脳出血、脳症、肺臓炎及び薬疹であった。投与中止に至った副作用の発現割合は 11.9% (5/42 例) であった。死亡は 3 例 (7.1%) で、その内訳は急性呼吸不全、原因不明の死亡 (転落による死亡) 及び脳出血であり、原因不明の死亡及び脳出血は治験薬との因果関係ありと治験担当医師に判定された。</p>	
<p>安全性の要約* (APaT 集団)</p>	
	<p>本剤 2mg/kg Q3W</p> <p>n (%)</p>
患者数	42
有害事象あり	41 (97.6)
有害事象なし	1 (2.4)
Grade3 以上の有害事象	17 (40.5)
副作用†	34 (81.0)
Grade3 以上の副作用	8 (19.0)
重篤な有害事象	15 (35.7)
重篤な副作用	10 (23.8)
死亡	3 (7.1)
副作用による死亡	2 (4.8)
有害事象による中止‡	6 (14.3)
副作用による中止	5 (11.9)
重篤な有害事象による中止	6 (14.3)
重篤な副作用による中止	5 (11.9)
<p>* 治験薬の最終投与終了後 30 日までに報告された有害事象を集計した (重篤な有害事象は治験薬最終投与後 90 日まで追跡した)。</p> <p>† 治験担当医師によって治験薬との因果関係がありと判断された事象</p> <p>‡ 治験薬投与の中止</p> <p>治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。</p>	

承認時評価資料：国内第 I 相試験 (KEYNOTE-041 試験)

Yamazaki N. et al. : *Cancer Chemother Pharmacol.*, 79 (4) : 651, 2017

その後に実施した臨床試験成績及びモデリング&シミュレーションの結果より、本剤 200mg 3 週間間隔投与時の曝露量に人種差は認められず、200mg 3 週間間隔投与時の曝露量は、有効性が最大に到達している 2mg/kg 3 週間間隔投与時とほぼ同程度であることが示された。さらに、本剤 200mg 3 週間間隔投与は、日本人患者においても許容可能な安全性を示した。よって、根治切除不能な日本人悪性黒色腫患者における用法・用量を 2mg/kg 3 週間間隔投与から 200mg 3 週間間隔投与へ変更した場合でも、本剤投与により得られる臨床的な有効性及び安全性に変化は認められないと判断し、用法・用量を 200mg 3 週間間隔投与へ変更した。

V. 治療に関する項目

また、2mg/kgの投与量と概ね同程度の曝露量が見込める固定用量 200mg を用いて国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験）を実施し、悪性黒色腫患者の術後補助療法における有効性及び安全性を評価した。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績（5）検証的試験」の項（p.61）参照

注）本剤の承認用法・用量は、悪性黒色腫の場合、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。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。

V. 治療に関する項目

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

試験名	国内第 I 相試験 (KEYNOTE-025 試験) ²⁶⁾
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検
対象	PD-L1 発現陽性 ^{*1} の進行性非小細胞肺癌患者 *1 新たに生検にて採取した腫瘍組織検体を用いて、免疫組織化学染色法 (IHC) により PD-L1 発現を確認した。PD-L1 染色強度にかかわらず 1%以上の腫瘍細胞で PD-L1 発現が認められた場合を PD-L1 発現陽性と定義し、これらの患者が本試験に組み入れられた。また、50%以上の腫瘍細胞で PD-L1 発現が認められた場合を PD-L1 高発現と定義した。
目的	日本人の非小細胞肺癌患者に対する本剤の安全性及び有効性を評価する。
方法	本剤 10mg/kg を 3 週間間隔 (Q3W) で点滴静注した。投与は、疾患進行、許容できない毒性、最長 2 年間の投与期間終了等の中止基準を満たさない限り、継続した。
主要評価項目	PD-L1 高発現患者における奏効率 (ORR) ^{*2} 、PD-L1 発現陽性患者における安全性及び忍容性
副次評価項目	PD-L1 高発現患者における奏効期間 ^{*2} 、無増悪生存期間 (PFS) ^{*2} 、全生存期間 (OS) など *2 RECIST ガイドライン 1.1 版を用いた独立判定委員会 (IRC) 評価に基づく
結果	<p>[主要評価項目]</p> <p>◆PD-L1 高発現患者における奏効率 (ORR) ORR は 27.3% (95%CI : 6.0, 61.0) であった。</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>◆PD-L1 高発現患者における奏効期間 データベースカットオフ時点で、奏効期間の中央値には達しておらず、奏効期間の範囲は、17.1+週~46.1+週^{*3}であった。 奏効例 3 例のうち全例 (100%) が奏効を持続していた。</p> <p>◆PD-L1 高発現患者における無増悪生存期間 (PFS) PFS の中央値は 4.1 カ月 (95%CI : 1.6, -) であり、6 カ月 PFS 率は 41.7%であった。</p> <p>◆PD-L1 高発現患者における全生存期間 (OS) データベースカットオフ時点で OS の中央値には達しておらず、6 カ月生存率は 83.3%であった。 *3 「+」は最後の疾患評価から PD がみられないことを示す。</p> <p>[安全性]</p> <p>有害事象は、安全性解析対象例 38 例のうち全例に認められ、副作用は 86.8% (33/38 例) に認められた。Grade3 以上の有害事象は 50.0% (19/38 例)、Grade3 以上の副作用は 21.1% (8/38 例) に発現した。 重篤な有害事象は 28.9% (11/38 例)、重篤な副作用は 21.1% (8/38 例) に発現した。重篤な副作用の内訳は Grade5 の間質性肺疾患及び Grade4 の誤嚥性肺炎を発現した患者が 1 例 (2.6%)、Grade2 の間質性肺疾患、Grade4 の視神経炎、Grade3 の食欲減退、Grade3 の食道癌、Grade2 の憩室炎、Grade2 の脳血管発作、Grade2 の器質化肺炎を発現した患者が各 1 例 (2.6%) であった。 死亡に至った副作用を発現した患者は間質性肺疾患の 1 例 (2.6%) であり、死亡例以外で投与中止に至った副作用は、Grade2 の間質性肺疾患、Grade4 の視神経炎が各 1 例 (2.6%) であった。</p>

V. 治療に関する項目

安全性の要約 (APaT 集団)		
	本剤 10mg/kg Q3W	
	n	(%)
患者数	38	
有害事象あり	38	(100.0)
有害事象なし	0	(0.0)
Grade3 以上の有害事象	19	(50.0)
副作用 [†]	33	(86.8)
Grade3 以上の副作用	8	(21.1)
重篤な有害事象	11	(28.9)
重篤な副作用	8	(21.1)
死亡	1	(2.6)
副作用による死亡	1	(2.6)
有害事象による中止 [‡]	3	(7.9)
副作用による中止	3	(7.9)
重篤な有害事象による中止	3	(7.9)
重篤な副作用による中止	3	(7.9)

[†] 治験担当医師によって治験薬との因果関係がありと判断された事象
[‡] 治験薬投与の中止
 治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。

承認時評価資料：国内第 I 相試験 (KEYNOTE-025 試験)

上記試験における本剤の有効性は、国際共同第 II / III 相試験 (KEYNOTE-010 試験) の本剤 2mg/kg 3 週間間隔群及び 10mg/kg 3 週間間隔群で観察された成績と同様の傾向を示した。

KEYNOTE-010 試験では、本剤 2mg/kg 3 週間間隔群と 10mg/kg 3 週間間隔群で有効性に関して有意な差は認められず、検討した用量範囲内では 2mg/kg 3 週間間隔でほぼ最大に到達していることが示された。

一方で、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者のデータを統合した母集団薬物動態解析の結果、本剤を体重に基づき用量調節した場合及び体重によらず固定用量で投与した場合のいずれも、薬物動態の変動は同程度と考えられた。固定用量は、投与が簡便で投与過誤の発生リスクを軽減できる上、薬剤の余剰による破棄が生じない等、臨床上のメリットが大きいことから、2mg/kg の投与量と概ね同程度の曝露量が見込める固定用量 200mg を用いて、国際共同第 III 相試験 (KEYNOTE-024 試験) を実施した。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験」の項 (p.82) 参照

注) 本剤の承認用法・用量は、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、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。

V. 治療に関する項目

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

試験名	海外第 I 相試験 (KEYNOTE-013 試験) ²⁷⁾																										
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検																										
対象	自家造血幹細胞移植 (Auto-SCT) が無効であった、又は非適応若しくは拒否により Auto-SCT を受けていない場合で、ブレンツキシマブ ベドチン (BV) 投与後に再発した又は奏効が得られなかった古典的ホジキンリンパ腫 (cHL) のサブグループに分類される結節硬化型/混合細胞型 HL 患者																										
目的	再発又は難治性の結節硬化型/混合細胞型 HL 患者を対象に、本剤 10mg/kg 2 週間間隔投与 (Q2W) における忍容性及び安全性プロファイルと有効性を評価する																										
方法	本剤 10mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。投与は、疾患進行、許容できない毒性、最長 2 年間の投与期間終了等の中止基準を満たさない限り、継続した。																										
主要評価項目	ASaT 集団 ^{*1} における忍容性及び安全性、及び治験担当医師判定による完全奏効率 (CRR) ^{*2} 。なお、試験間の比較のために盲検下で独立した中央判定委員会 (BICR) による評価も行った。 *1 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者 *2 完全奏効 (CR) は国際ワーキンググループ (IWG) による治療効果判定基準 (Cheson, 2007)、以下 IWG 評価基準 (2007 年改訂)、に基づき PET 陰性を含む、疾患の痕跡が認められない状態と定義																										
副次評価項目	ASaT 集団 ^{*1} における全生存期間 (OS) 並びに治験担当医師判定による奏効率 (ORR) ^{*2} 、奏効期間 (DOR) ^{*2} 、無増悪生存期間 (PFS) ^{*2} など。なお、試験間の比較のために盲検下で独立した中央判定委員会 (BICR) による評価も行った。																										
結果	<p>[主要評価項目]</p> <p>◆完全奏効率 (CRR)</p> <p>ASaT 集団における IWG 評価基準 (2007 年改訂) を用いた治験担当医師判定による CRR は 19.4% (90%CI : 8.8, 34.7) であった。なお、事前に規定した治療の閾値奏効率は 90%CI の下限値 10%であった。</p> <p style="text-align: center;">BICR による最良総合効果の要約[†] (ASaT 集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">再発又は難治性の cHL 患者</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>95%CI[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数</td> <td>31</td> <td></td> </tr> <tr> <td>完全奏効 (CR)</td> <td>6 (19.4)</td> <td>(7.5, 37.5)</td> </tr> <tr> <td>部分奏効 (PR)</td> <td>12 (38.7)</td> <td>(21.8, 57.8)</td> </tr> <tr> <td>全奏効 (CR+PR)</td> <td>18 (58.1)</td> <td>(39.1, 75.5)</td> </tr> <tr> <td>安定 (SD)</td> <td>7 (22.6)</td> <td>(9.6, 41.1)</td> </tr> <tr> <td>疾患進行 (PD)</td> <td>6 (19.4)</td> <td>(7.5, 37.5)</td> </tr> <tr> <td>評価不能 (NE)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>(0.0, 11.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>† 二項分布に基づく正確な信頼区間に基づく。 ‡ 悪性リンパ腫の治療効果判定基準 (Cheson, 2007) に基づく</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>◆奏効率 (ORR)</p> <p>ASaT 集団における IWG 評価基準 (2007 年改訂) を用いた BICR による ORR は 58.1% (95%CI : 39.1, 75.5) であった。</p>		再発又は難治性の cHL 患者		n (%)	95%CI [†]	患者数	31		完全奏効 (CR)	6 (19.4)	(7.5, 37.5)	部分奏効 (PR)	12 (38.7)	(21.8, 57.8)	全奏効 (CR+PR)	18 (58.1)	(39.1, 75.5)	安定 (SD)	7 (22.6)	(9.6, 41.1)	疾患進行 (PD)	6 (19.4)	(7.5, 37.5)	評価不能 (NE)	0 (0.0)	(0.0, 11.2)
	再発又は難治性の cHL 患者																										
	n (%)	95%CI [†]																									
患者数	31																										
完全奏効 (CR)	6 (19.4)	(7.5, 37.5)																									
部分奏効 (PR)	12 (38.7)	(21.8, 57.8)																									
全奏効 (CR+PR)	18 (58.1)	(39.1, 75.5)																									
安定 (SD)	7 (22.6)	(9.6, 41.1)																									
疾患進行 (PD)	6 (19.4)	(7.5, 37.5)																									
評価不能 (NE)	0 (0.0)	(0.0, 11.2)																									

V. 治療に関する項目

<p>◆奏効期間（DOR） BICR 及び治験担当医師判定による DOR の中央値は未到達、奏効までの期間の中央値は 2.8 ヶ月であった。 奏効が観察された 18 例中 7 例で 12 ヶ月以上の奏効の持続が観察された。</p> <p>◆無増悪生存期間（PFS）の中央値は 11.4 ヶ月（95%CI：4.9, 未到達）であった。</p> <p>◆全生存期間（OS）の中央値は未到達（95%CI：未到達, 未到達）であった。</p> <p>[安全性] 有害事象の発現割合は 96.8% (30/31 例) であり、副作用の発現割合は 67.7% (21/31 例) であった。Grade3 以上の有害事象の発現は 38.7% (12/31 例) に認められ、Grade3 以上の副作用の発現割合は 19.4% (6/31 例) であった。Grade4 及び 5 の副作用は認められなかった。 重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合はそれぞれ 32.3% (10/31 例)、12.9% (4/31 例) であった。治験薬の最終投与後 90 日までに発現した重篤な副作用は大腸炎、下痢、腋窩痛、肺臓炎が各 1 例であった。 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用、並びに死亡例はなかった。</p> <p style="text-align: center;">安全性の要約（ASaT 集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 70%;"></th> <th style="width: 15%; text-align: center;">本剤 10mg/kg Q2W n</th> <th style="width: 15%; text-align: center;">(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数</td> <td style="text-align: center;">31</td> <td></td> </tr> <tr> <td>有害事象あり</td> <td style="text-align: center;">30</td> <td style="text-align: center;">(96.8)</td> </tr> <tr> <td>有害事象なし</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">(3.2)</td> </tr> <tr> <td>Grade3 以上の有害事象</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">(38.7)</td> </tr> <tr> <td>副作用[†]</td> <td style="text-align: center;">21</td> <td style="text-align: center;">(67.7)</td> </tr> <tr> <td>Grade3 以上の副作用</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">(19.4)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">(32.3)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">(12.9)</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">(0.0)</td> </tr> <tr> <td>副作用による死亡</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">(0.0)</td> </tr> <tr> <td>有害事象による中止[‡]</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">(9.7)</td> </tr> <tr> <td>副作用による中止</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">(9.7)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象による中止</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">(0.0)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用による中止</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">(0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>† 治験担当医師によって治験薬との因果関係がありと判断された事象 ‡ 治験薬投与の中止 治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語「新生物進行」「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。</p>			本剤 10mg/kg Q2W n	(%)	患者数	31		有害事象あり	30	(96.8)	有害事象なし	1	(3.2)	Grade3 以上の有害事象	12	(38.7)	副作用 [†]	21	(67.7)	Grade3 以上の副作用	6	(19.4)	重篤な有害事象	10	(32.3)	重篤な副作用	4	(12.9)	死亡	0	(0.0)	副作用による死亡	0	(0.0)	有害事象による中止 [‡]	3	(9.7)	副作用による中止	3	(9.7)	重篤な有害事象による中止	0	(0.0)	重篤な副作用による中止	0	(0.0)
	本剤 10mg/kg Q2W n	(%)																																												
患者数	31																																													
有害事象あり	30	(96.8)																																												
有害事象なし	1	(3.2)																																												
Grade3 以上の有害事象	12	(38.7)																																												
副作用 [†]	21	(67.7)																																												
Grade3 以上の副作用	6	(19.4)																																												
重篤な有害事象	10	(32.3)																																												
重篤な副作用	4	(12.9)																																												
死亡	0	(0.0)																																												
副作用による死亡	0	(0.0)																																												
有害事象による中止 [‡]	3	(9.7)																																												
副作用による中止	3	(9.7)																																												
重篤な有害事象による中止	0	(0.0)																																												
重篤な副作用による中止	0	(0.0)																																												

承認時評価資料：海外第 I 相試験（KEYNOTE-013 試験）

注) 本剤の承認用法・用量は、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の場合、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。

V. 治療に関する項目

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

試験名	海外第 I 相試験 (KEYNOTE-012 試験) ^{28) 29)}																							
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、マルチコホート試験																							
対象	局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者 (コホート C)																							
目的	PD-L1 発現陽性の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者に対する本剤の安全性、忍容性、及び抗腫瘍効果を評価する																							
方法	本剤 10mg/kg を 2 週間間隔 (Q2W) で点滴静注した。投与は、疾患進行、許容できない毒性、最長 2 年間の投与期間終了等の中止基準を満たさない限り、継続した。																							
主要評価項目	PD-L1 発現陽性の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者における ASaT 集団 ^{*1} における忍容性と安全性、及び FAS 集団 ^{*2} における奏効率 (ORR) ^{*3} ^{*1} 治験薬を 1 回以上投与された全患者 ^{*2} 治験薬を 1 回以上投与された患者でベースライン時の測定可能病変があり、次の 1 つ以上 (ベースライン後に評価可能な画像がある、副作用による中止、PD による中止 (画像評価は未実施)) に該当する全患者と定義した。 ^{*3} RECIST ガイドライン 1.1 版を用いた盲検下独立中央判定委員会 (BICR) の評価に基づく																							
副次評価項目	PD-L1 発現陽性の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者におけるバイオマーカー解析と FAS 集団 ^{*2} における本剤の抗腫瘍効果との関係性の評価、無増悪生存期間 (PFS) ^{*3} 、全生存期間 (OS)、奏効期間 (DOR) など																							
結果	<p>[主要評価項目]</p> <p>◆奏効率 (ORR)</p> <p>BICR による ORR は 26% (95%CI : 11, 46) であった (P=0.0147、二項分布に基づく正確な検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.025$)。</p> <p style="text-align: center;">最良総合効果の要約 (FAS 集団)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">尿路上皮癌患者</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>95%CI[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数</td> <td>27</td> <td></td> </tr> <tr> <td>完全奏効 (CR)</td> <td>3 (11)</td> <td>(2, 29)</td> </tr> <tr> <td>部分奏効 (PR)</td> <td>4 (15)</td> <td>(4, 34)</td> </tr> <tr> <td>安定 (SD)</td> <td>4 (15)</td> <td>(4, 34)</td> </tr> <tr> <td>疾患進行 (PD)</td> <td>14 (52)</td> <td>(32, 71)</td> </tr> <tr> <td>評価データなし</td> <td>2 (7)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>中間解析時のデータ：2015 年 9 月 1 日カットオフ [†] 二項分布に基づく正確な信頼区間に基づく</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>◆奏効期間 (DOR)</p> <p>DOR の中央値は 10 カ月 (範囲：4~22+カ月) であった。 BICR による評価で奏効が観察された 7 例中 4 例で 6 カ月以上奏効が持続しており、3 例で 12 カ月以上奏効が持続していた。 「+」はデータカットオフ時点で奏効が持続していることを示す</p> <p>◆無増悪生存期間 (PFS)</p> <p>PFS の中央値は 2 カ月 (95%CI : 2, 4) であり、12 カ月時点での PFS 率は 15% であった。</p>		尿路上皮癌患者		n (%)	95%CI [†]	患者数	27		完全奏効 (CR)	3 (11)	(2, 29)	部分奏効 (PR)	4 (15)	(4, 34)	安定 (SD)	4 (15)	(4, 34)	疾患進行 (PD)	14 (52)	(32, 71)	評価データなし	2 (7)	—
	尿路上皮癌患者																							
	n (%)	95%CI [†]																						
患者数	27																							
完全奏効 (CR)	3 (11)	(2, 29)																						
部分奏効 (PR)	4 (15)	(4, 34)																						
安定 (SD)	4 (15)	(4, 34)																						
疾患進行 (PD)	14 (52)	(32, 71)																						
評価データなし	2 (7)	—																						

V. 治療に関する項目

<p>◆全生存期間 (OS) OSの中央値は13ヵ月 (95%CI : 5, 20) であり、12ヵ月時点でのOS率は50%であった。</p> <p>[安全性] 有害事象の発現割合は100% (33/33例) であり、副作用の発現割合は60.6% (20/33例) であった。Grade3以上の有害事象は72.7% (24/33例) に発現し、Grade3以上の副作用は15.2% (5/33例) に発現した。 重篤な有害事象は60.6% (20/33例) に、重篤な副作用は9.1% (3/33例) に発現した。2例以上に発現した重篤な副作用は筋炎 (6.1%、2/33例) であった。 投与中止に至った重篤な副作用は6.1% (2/33例) に認められ、その内訳は高カルシウム血症、筋炎及び横紋筋融解症であった。副作用による死亡は認められなかった。</p>	
<p>安全性の要約* (ASaT 集団)</p>	
	<p>本剤 10mg/kg Q2W</p>
	<p>n (%)</p>
患者数	33
有害事象あり	33 (100.0)
有害事象なし	0 (0.0)
Grade3以上の有害事象	24 (72.7)
副作用†	20 (60.6)
Grade3以上の副作用	5 (15.2)
重篤な有害事象	20 (60.6)
重篤な副作用	3 (9.1)
死亡	4 (12.1)
副作用による死亡	0 (0.0)
有害事象による中止‡	8 (24.2)
副作用による中止	2 (6.1)
重篤な有害事象による中止	6 (18.2)
重篤な副作用による中止	2 (6.1)
<p>* 治験薬の最終投与終了後30日までに報告された有害事象を集計した (重篤な有害事象は治験薬最終投与後90日まで追跡した)。</p> <p>† 治験担当医師によって治験薬との因果関係があると判断された事象</p> <p>‡ 治験薬投与の中止 治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。</p>	

承認時評価資料：海外第I相試験 (KEYNOTE-012 試験)

Plimack ER. et al. : *Lancet Oncol.*, 18 (2) : 212, 2017

注) 本剤の承認用法・用量は、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場合、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。

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

<悪性黒色腫>

試験名	海外第II相試験 (KEYNOTE-002 試験) ^{3) 4)}
試験デザイン	多施設共同、無作為化、部分盲検
対象	イピリムマブ抵抗性の切除不能 (III期) 又は転移性 (IV期) の病変を有する悪性黒色腫患者
目的	化学療法を対照として、イピリムマブ抵抗性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者に対する本剤 (2mg/kg 3週間間隔 (Q3W) 又は 10mg/kg 3週間間隔) の有効性及び安全性を評価する。
方法	本剤の 2mg/kg 3週間間隔群、10mg/kg 3週間間隔群又は標準化学療法 (治験担当医師が選択した療法) *のいずれかに 1:1:1 で無作為に割り付け、一部盲検下で投与した。Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 値及び <i>BRAF</i> 遺伝子変異で層別し、割り付けた。なお、化学療法群で疾患進行が認められた患者に対しては、12週目以降から本剤へのクロスオーバーを許容した。 ※標準化学療法の選択肢は、カルボプラチン/パクリタキセル併用療法、カルボプラチン単独療法、パクリタキセル単独療法、ダカルバジン、テモゾロミド静脈内投与又はテモゾロミド経口投与であった。
主要評価項目	intention-to-treat (ITT) 集団 ^{*1} における無増悪生存期間 (PFS) ^{*2} 、全生存期間 (OS)
副次評価項目	ITT 集団 ^{*1} 及び full analysis set (FAS) 集団 ^{*3} における奏効率 (ORR) ^{*2} 、奏効期間、安全性及び忍容性など *1 無作為化したすべての患者 *2 奏効及び疾患進行は、独立した放射線科医及び腫瘍内科医が RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき盲検下で評価した (IRO 評価) *3 ベースライン時に治験担当医師の評価と中央評価それぞれで確認された測定可能病変があり、治験薬を1回も投与されていない患者を除いた、すべての無作為割り付けされた患者
結果	[主要評価項目] ◆無増悪生存期間 (PFS) PFS の中央値は本剤両群 2.9 ヶ月、化学療法群 2.7 ヶ月であり、規定された初回評価時点 (12週目) とほぼ一致していた。6 ヶ月 PFS 率は、本剤 2mg/kg 3週間間隔群 34.3%、10mg/kg 3週間間隔群 37.7%、化学療法群 15.6%であった。また、化学療法群に対する本剤 2mg/kg 3週間間隔群のハザード比は 0.57 (95%CI: 0.45, 0.73)、10mg/kg 3週間間隔群では 0.50 (95%CI: 0.39, 0.64) であり、本剤両群の優越性が示された (P<0.0001 及び P<0.0001、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.0025$)。

V. 治療に関する項目

PFSの解析 (ITT 集団)			
	本剤 2mg/kg Q3W (n=180)	本剤 10mg/kg Q3W (n=181)	化学療法 (n=179)
PFSの中央値 [†] (月) (95%CI)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
6ヵ月 PFS率 (%) [†] (95%CI)	34.3 (27.4, 41.3)	37.7 (30.6, 44.8)	15.6 (10.5, 21.5)
化学療法に対する ハザード比 (95%CI) [‡] P値 [§]	0.57 (0.45, 0.73) <0.0001	0.50 (0.39, 0.64) <0.0001	—
2mg/kg Q3W に対する ハザード比 (95%CI) [‡]	—	0.91 (0.71, 1.16)	—

PFSは、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
[†] 打ち切りデータに対応する積極限推定 (Kaplan-Meier) 法による。
[‡] 治療を共変量とし、ECOG PS (0, 1)、LDH 値 (正常、高値)、*BRAF* 遺伝子変異 (変異型、野生型) を層別因子として適用した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。
[§] 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.0025$

PFSのKaplan-Meier曲線 (ITT 集団)

at risk数	無増悪生存期間 (月)									
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
本剤2mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2	0	0
本剤10mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1	1	0
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1	0	0

◆全生存期間 (OS)
 最終解析時点での化学療法群に対する本剤2mg/kg 3週間間隔群のOSのハザード比は 0.86 (95%CI: 0.67, 1.10)、10mg/kg 3週間間隔群では 0.74 (95%CI: 0.57, 0.96)であった。
 なお、最終解析時に化学療法剤を投与された患者の 54.7% (98/179 例) は、疾患進行後に本剤投与にクロスオーバーされた。

V. 治療に関する項目

OS の解析 (ITT 集団)			
	本剤 2mg/kg Q3W (n=180)	本剤 10mg/kg Q3W (n=181)	化学療法 (n=179)
OS 中央値 [†] (月) (95%CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
化学療法に対する ハザード比 (95%CI) [‡]	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	—
P 値 [§]	0.1173	0.0106	

† 打ち切りデータに対応する積極限推定 (Kaplan-Meier) 法による。
‡ 治療を共変量とし、ECOG PS (0, 1)、LDH 値 (正常、高値)、*BRAF* 遺伝子変異 (変異型、野生型) を層別因子として適用した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。
§ 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.02$

OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

at risk数	生存期間 (月)												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
本剤2mg/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						

[副次評価項目]

◆ 奏効率 (ORR)

ORR は本剤 2mg/kg 3 週間間隔群 21.1%、10mg/kg 3 週間間隔群 25.4%、化学療法群 4.5%であった。完全奏効 (CR) は、本剤 2mg/kg 3 週間間隔群 4 例 (2.2%)、10mg/kg 3 週間間隔群 5 例 (2.8%)、化学療法群では認められなかった。

[安全性]

有害事象の発現割合は本剤 2mg/kg 3 週間間隔群で 96.6% (172/178 例)、及び 10mg/kg 3 週間間隔群で 99.4% (178/179 例) であった。
副作用の発現割合は、本剤 2mg/kg 3 週間間隔群及び 10mg/kg 3 週間間隔群で、68.0% (121/178 例) 及び 74.3% (133/179 例) であった。Grade3 以上の副作用の発現割合は、2mg/kg 3 週間間隔群及び 10mg/kg 3 週間間隔群で、11.2% (20/178 例) 及び 14.0% (25/179 例) であった。一方、化学療法群では、97.7% (167/171 例) に有害事象が発現し、80.7% (138/171 例) に副作用が発現した。Grade3 以上の副作用は 26.3% (45/171 例) に発現した。

V. 治療に関する項目

重篤な副作用の発現割合は、本剤 2mg/kg 3 週間間隔群 7.9% (14/178 例)、10mg/kg 3 週間間隔群 11.2% (20/179 例)、化学療法群 9.9% (17/171 例) であった。2 例以上にみられた重篤な副作用は、2mg/kg 3 週間間隔群では全身性浮腫 (2 例、1.1%)、10 mg/kg 3 週間間隔群では下痢 (3 例、1.7%)、肺臓炎 (3 例、1.7%)、下垂体機能低下症 (2 例、1.1%) 及び関節痛 (2 例、1.1%) であった。化学療法群では、貧血 (3 例、1.8%)、悪心 (3 例、1.8%)、発熱性好中球減少症 (2 例、1.2%)、発熱 (2 例、1.2%) 及び血小板数減少 (2 例、1.2%) であった。重篤な副作用による中止の割合はそれぞれ 2.8% (5/178 例)、4.5% (8/179 例)、2.3% (4/171 例)、副作用による死亡は本剤 2mg/kg 3 週間間隔群の死亡 1 例 (0.6%) であった。しかし、データベース固定後、治験担当医師はこの死亡の因果関係を「治験薬に関連なし」に変更した。治験担当医師は、死因は不明であるが、死因として疾患進行と腸転移からの出血が考えられると報告した。

安全性の要約* (APaT 集団)

	本剤 2mg/kg Q3W		本剤 10mg/kg Q3W		化学療法	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	178		179		171	
有害事象あり	172	(96.6)	178	(99.4)	167	(97.7)
有害事象なし	6	(3.4)	1	(0.6)	4	(2.3)
Grade3 以上の有害事象	83	(46.6)	79	(44.1)	88	(51.5)
副作用†	121	(68.0)	133	(74.3)	138	(80.7)
Grade3 以上の副作用	20	(11.2)	25	(14.0)	45	(26.3)
重篤な有害事象	79	(44.4)	66	(36.9)	57	(33.3)
重篤な副作用	14	(7.9)	20	(11.2)	17	(9.9)
死亡	11	(6.2)	8	(4.5)	8	(4.7)
副作用による死亡	1 [§]	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	18	(10.1)	26	(14.5)	20	(11.7)
副作用による中止	5	(2.8)	12	(6.7)	10	(5.8)
重篤な有害事象による中止	15	(8.4)	20	(11.2)	14	(8.2)
重篤な副作用による中止	5	(2.8)	8	(4.5)	4	(2.3)

* 治験薬の最終投与終了後 30 日までに報告された有害事象を集計した (重篤な有害事象は治験薬最終投与後 90 日まで追跡した)。

† 治験担当医師によって治験薬との因果関係があると判断された事象

‡ 治験薬投与の中止

治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。

§ 本症例は、データベース固定後、治験担当医師により「治験薬に関連なし」に変更された。

承認時評価資料：海外第 II 相試験 (KEYNOTE-002 試験)

Ribas A. et al. : *Lancet Oncol.*, 16 : 908, 2015

注) 本剤の承認用法・用量は、悪性黒色腫の場合、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 200mg を 3 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 ヶ月間までとする。

V. 治療に関する項目

試験名	海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験） ^{5) 6)}
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、3群比較
対象	イピリムマブ未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者
目的	イピリムマブ未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、本剤（2つの用法・用量）とイピリムマブの安全性及び有効性を比較する
方法	<p>本剤の 10mg/kg 2 週間間隔（Q2W）群、10mg/kg 3 週間間隔（Q3W）群又はイピリムマブ群のいずれかに 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。割付けは前治療数、PD-L1 発現及び Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) により層別した。</p> <p>2 回目の中間解析（IA2）のカットオフ時点では、イピリムマブ群から本剤群へのクロスオーバーは不可であったが、IA2 後、イピリムマブ群に割り付けられ疾患進行が認められた患者では、本剤群へのクロスオーバーを許容した。本治験では、疾患進行、許容できない毒性、最長 2 年間の投与期間終了等の中止基準を満たさない限り、本剤の投与を継続した。イピリムマブ群に割り付けられた患者は、最大 4 回投与を受けた。</p>
主要評価項目	intention-to-treat (ITT) 集団 ^{*1} における無増悪生存期間 (PFS) ^{*2} 、全生存期間 (OS)
副次評価項目	<p>ITT 集団^{*1}及び full analysis set (FAS) 集団^{*3}における奏効率 (ORR)^{*2}、奏効期間^{*2}、all patients as treated (APaT) 集団^{*4}における安全性及び忍容性など</p> <p>*1 無作為化したすべての患者</p> <p>*2 奏効及び疾患進行は、独立した放射線科医及び腫瘍内科医が RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき盲検下で評価した (IRO 評価)</p> <p>*3 ベースライン時に治験担当医師の評価と中央評価それぞれで確認された測定可能病変があり、治験薬を 1 回も投与されていない患者を除いた、すべての無作為割り付けされた患者</p> <p>*4 治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての無作為化例</p>
結果	<p>[主要評価項目]</p> <p>◆無増悪生存期間 (PFS)</p> <p>本剤 10mg/kg 3 週間間隔群及び 10mg/kg 2 週間間隔群のイピリムマブ群に対するハザード比はそれぞれ 0.58 (95%CI : 0.47, 0.72) 及び 0.58 (95%CI : 0.46, 0.72) であり、イピリムマブ群に対する本剤両群の優越性が示された (P<0.00001 及び P<0.00001、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.002$)。</p> <p>PFS の中央値は本剤 10mg/kg 3 週間間隔群 4.1 カ月、10mg/kg 2 週間間隔群 5.5 カ月、イピリムマブ群 2.8 カ月であった。また、6 カ月 PFS 率は、イピリムマブ群 26.5% (95%CI : 20.9, 32.4) に対し、本剤 10mg/kg 3 週間間隔群 46.4% (95%CI : 40.3, 52.3)、10mg/kg 2 週間間隔群 47.3% (95%CI : 41.2, 53.2) であった。</p>

V. 治療に関する項目

PFS の解析 (ITT 集団)			
	本剤 10mg/kg Q3W (n=277)	本剤 10mg/kg Q2W (n=279)	イピリムマブ (n=278)
PFS 中央値 [†] (月) (95%CI)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
6 ヶ月 PFS 率 (%) [†] (95%CI)	46.4 (40.3, 52.3)	47.3 (41.2, 53.2)	26.5 (20.9, 32.4)
イピリムマブに対する ハザード比 (95%CI) [‡] P 値 [§]	0.58 (0.47, 0.72) <0.00001	0.58 (0.46, 0.72) <0.00001	—
10mg/kg Q3W に対する ハザード比 (95%CI) [‡]	—	0.97 (0.77, 1.21)	—

中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ

PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
[†] 打ち切りデータに対応する積極限推定 (Kaplan-Meier) 法による。
[‡] 治療を共変量とし、治療ライン (一次治療、二次治療)、PD-L1 発現 (陽性、陰性) 及び ECOG PS (0, 1) を層別因子として適用した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。
[§] 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.002$

すべての患者の追跡調査期間が 21 ヶ月以上となった時点で最終解析を実施した。イピリムマブ群に対する PFS のハザード比は、本剤 10mg/kg Q3W 群及び Q2W 群とともに 0.61 (95%CI : 0.50, 0.75) であった。

PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

at risk数	無増悪生存期間 (月)							
	0	2	4	6	8	10	12	14
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

◆全生存期間 (OS)
 イピリムマブ群に対する本剤 10mg/kg 3 週間間隔群の OS のハザード比は 0.69 (95%CI : 0.52, 0.90)、10mg/kg 2 週間間隔群では 0.63 (95%CI : 0.47, 0.83) であり、イピリムマブ群に対する本剤両群の優越性が示された (P=0.00358 及び P=0.00052、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.005$)。なお、いずれの投与群も、OS の中央値に達していなかった。

V. 治療に関する項目

OS の解析 (ITT 集団)			
	本剤 10mg/kg Q3W (n=277)	本剤 10mg/kg Q2W (n=279)	イピリムマブ (n=278)
OS 中央値 [†] (月) (95%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (12.7, NE)
12 ヶ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	68.4 (62.5, 73.6)	74.1 (68.5, 78.9)	58.2 (51.8, 64.0)
イピリムマブに対する ハザード比 (95%CI) [‡] P 値 [§]	0.69 (0.52, 0.90) 0.00358	0.63 (0.47, 0.83) 0.00052	—
10mg/kg Q3W に対する ハザード比 (95%CI) [‡]	—	0.91 (0.67, 1.22)	—

中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
データベースカットオフ日以降に生存の追跡調査を実施した場合、データベースカットオフ日で打ち切りとした。

† 打ち切りデータに対応する積極限推定 (Kaplan-Meier) 法による。
‡ 治療を共変量とし、治療ライン (一次治療、二次治療)、PD-L1 発現 (陽性、陰性) 及び ECOG PS (0, 1) を層別因子として適用した Cox 比例ハザードモデルに基づく。いずれかの投与群に該当する患者が存在しない場合は、その層別因子は除外する。
§ 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.005$

NE : Not Estimated

すべての患者の追跡調査期間が 21 ヶ月以上となった時点で最終解析を実施した。イピリムマブ群に対する OS のハザード比 (95%CI) は、本剤 10mg/kg Q3W 群で 0.68 (0.53, 0.86, $P<0.001$ 、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.02$)、本剤 10mg/kg Q2W 群で 0.68 (0.53, 0.87, $P<0.001$ 、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.02$) であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18(月)
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

V. 治療に関する項目

<p>[副次評価項目]</p> <p>◆奏効率 (ORR)</p> <p>ORRは本剤 10mg/kg 3 週間間隔群 32.9%、10mg/kg 2 週間間隔群 33.7%、イピリムマブ群 11.9%であった。</p> <p>RECIST ガイドライン 1.1 版を用いた IRO 評価に基づく奏効の解析 (ITT 集団)</p>			
	本剤 10mg/kg Q3W (n=277)	本剤 10mg/kg Q2W (n=279)	イピリムマブ (n=278)
奏効例数	91	94	33
ORR (%) (95%CI)	32.9 (27.4, 38.7)	33.7 (28.2, 39.6)	11.9 (8.3, 16.3)
<p>奏効は、RECIST ガイドライン 1.1 版を用いた IRO 評価により確定した</p>			
<p>[安全性]</p> <p>有害事象の発現割合は本剤 10mg/kg 3 週間間隔群で 95.3% (264/277 例)、10mg/kg 2 週間間隔群で 98.9% (275/278 例)、イピリムマブ群で 93.4% (239/256 例) であった。</p> <p>副作用の発現割合は、本剤 10mg/kg 3 週間間隔群で 72.9% (202/277 例)、10mg/kg 2 週間間隔群で 79.5% (221/278 例)、イピリムマブ群で 73.0% (187/256 例) であった。</p> <p>Grade3 以上の有害事象の発現割合は、本剤 10mg/kg 3 週間間隔群で 33.2% (92/277 例)、10mg/kg 2 週間間隔群で 37.8% (105/278 例) 及びイピリムマブ群で 36.7% (94/256 例) であった。また、Grade3 以上の副作用の発現割合は、10mg/kg 3 週間間隔群で 10.1% (28/277 例)、10mg/kg 2 週間間隔群で 13.3% (37/278 例)、イピリムマブ群で 19.9% (51/256 例) であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は本剤 10mg/kg 3 週間間隔群 24.9% (69/277 例)、10mg/kg 2 週間間隔群 25.5% (71/278 例)、イピリムマブ群 30.1% (77/256 例) であり、重篤な副作用の発現割合はそれぞれ 6.5% (18/277 例)、11.2% (31/278 例)、17.6% (45/256 例) であった。</p> <p>治験薬の最終投与後 90 日までに発現した主な重篤な副作用は、本剤併合群及びイピリムマブ群ともに、大腸炎 (本剤併合群 : 1.6%、イピリムマブ群 6.3%) 及び下痢 (それぞれ 1.6%、3.9%) であった。副作用による死亡は本剤 10mg/kg 2 週間間隔群及びイピリムマブ群の各 1 例 (0.4%) にみられ、それぞれ出血性卒中、イピリムマブに誘発された下痢の合併症であった。しかし、データベース固定後、治験担当医師は「出血性卒中」による死亡の因果関係の評価を「因果関係あり」から「因果関係なし」に変更した。</p>			

V. 治療に関する項目

安全性の要約* (APaT 集団)			
	本剤 10mg/kg Q3W n (%)	本剤 10mg/kg Q2W n (%)	イピリムマブ n (%)
患者数	277	278	256
有害事象あり	264 (95.3)	275 (98.9)	239 (93.4)
有害事象なし	13 (4.7)	3 (1.1)	17 (6.6)
副作用†	202 (72.9)	221 (79.5)	187 (73.0)
Grade3以上の有害事象	92 (33.2)	105 (37.8)	94 (36.7)
Grade3以上の副作用	28 (10.1)	37 (13.3)	51 (19.9)
重篤な有害事象	69 (24.9)	71 (25.5)	77 (30.1)
重篤な副作用	18 (6.5)	31 (11.2)	45 (17.6)
死亡	5 (1.8)	7 (2.5)	3 (1.2)
副作用による死亡	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
有害事象による中止‡	30 (10.8)	20 (7.2)	34 (13.3)
副作用による中止	19 (6.9)	11 (4.0)	24 (9.4)
重篤な有害事象による中止	23 (8.3)	18 (6.5)	25 (9.8)
重篤な副作用による中止	12 (4.3)	9 (3.2)	19 (7.4)

* 治験薬の最終投与終了後 30 日までに報告された有害事象を集計した (重篤な有害事象は治験薬最終投与後 90 日まで追跡した)。

† 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断された事象

‡ 治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語「新生物進行」及び「悪性新生物進行」を除外した。

承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-006 試験)

Robert C. et al. : *N Engl J Med.*, 372 (26) : 2521, 2015

注) 本剤の承認用法・用量は、悪性黒色腫の場合、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 200mg を 3 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 ヶ月間までとする。

V. 治療に関する項目

試験名	国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験） ^{7) 8)}
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、2群比較試験
対象	完全切除後の再発リスクが高いステージⅢの悪性黒色腫患者
目的	完全切除後の再発リスクが高いステージⅢの悪性黒色腫患者を対象に、術後補助療法としての本剤（固定用量）とプラセボの安全性及び有効性を比較する
方法	本剤 200mg 3週間間隔（Q3W）群又はプラセボ（生理食塩液）群に、1：1の比で無作為に割り付けた。病期分類 [リンパ節転移 1mm 超のステージⅢA、ステージⅢB、1～3 個のリンパ節転移を認めるステージⅢC 又は 4 個以上のリンパ節転移を認めるステージⅢC] 及び地域によって層別した。 中止基準に抵触しない限り、術後補助療法を Q3W で最大 18 回（約 1 年間）投与した。
主要評価項目	intention-to-treat（ITT）集団 ^{*1} 及び PD-L1 陽性集団 ^{*2} の無再発生存期間（RFS） *1 無作為化したすべての患者 *2 PD-L1 発現状況は、腫瘍細胞及び腫瘍関連免疫細胞の膜上での PD-L1 の発現割合から判定する MEL score を用いて評価した。1%以上の染色を示す MEL score2 以上の場合は PD-L1 陽性、1%未満の染色を示す MEL score0 又は 1 の場合は PD-L1 陰性とした。
副次評価項目	ITT 集団 ^{*1} 及び PD-L1 陽性集団の無遠隔転移生存期間（DMFS） ^{*2} 、全生存期間（OS） ^{*2} 、all-subjects-as-treated（ASaT）集団 ^{*3} における安全性及び忍容性 *1 無作為化したすべての患者 *2 ITT 集団及び PD-L1 陽性集団の RFS が統計的に有意であった場合にのみ、ゲートキーピング法を適用して多重性を調整し、解析を行う。なお、データカットオフ時点では DMFS 及び OS のイベントは解析に必要なイベント数に達していなかった。 *3 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

V. 治療に関する項目

結果	[主要評価項目]																															
	<p>◆ITT 集団における無再発生存期間 (RFS) 本剤群のプラセボ群に対するハザード比は 0.57 (98.4%CI : 0.43, 0.74) であり、 プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された (P<0.0001、層別ログランク検 定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.008$)。</p>																															
	RFS の解析 (ITT 集団)																															
	本剤 200mg Q3W (n=514)	プラセボ (n=505)																														
RFS 中央値 [†] (月) (95%CI)	未到達 (-, -)	20.4 (16.2, -)																														
6 カ月 RFS 率 (%) [†] (95%CI)	82.2 (78.6, 85.3)	73.3 (69.2, 77.0)																														
プラセボに対する ハザード比 (98.4%CI) [‡] P 値 [§]	0.57 (0.43, 0.74) <0.0001	—																														
<p>中間解析時のデータ：2017年10月2日カットオフ RFS は、無作為割付け時点から初回疾患再発（局所再発、所属リンパ節転移又は遠隔転 移再発）又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。 [†] 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。 [‡] 治療を共変量とし、病期分類 [リンパ節転移 1mm 超のステージⅢA、ステージⅢB、 1～3 個のリンパ節転移を認めるステージⅢC 又は 4 個以上のリンパ節転移を認めるス テージⅢC] を層別因子として適用した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。 [§] 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.008$</p>																																
	RFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)																															
	<p>The graph shows the Kaplan-Meier survival curve for RFS in the ITT population. The y-axis represents the percentage of patients without recurrence (0-110%), and the x-axis represents time in months (0-24). The active group (solid line) starts at 100% and drops to approximately 70% at 24 months. The placebo group (dashed line) starts at 100% and drops to approximately 50% at 24 months. The difference between the two curves is statistically significant.</p>																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>at risk数</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤200mg Q3W</td> <td>514</td> <td>438</td> <td>413</td> <td>392</td> <td>313</td> <td>182</td> <td>73</td> <td>15</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>505</td> <td>415</td> <td>363</td> <td>323</td> <td>264</td> <td>157</td> <td>60</td> <td>15</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	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
at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24																							
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																							

V. 治療に関する項目

◆PD-L1 陽性集団における RFS

本剤群のプラセボ群に対するハザード比は 0.54 (95%CI : 0.42, 0.69) であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された (P<0.0001、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.0155$)。

RFS の解析 (PD-L1 陽性、ITT 集団)

	本剤 200mg Q3W (n=428)	プラセボ (n=425)
RFS 中央値 [†] (月) (95%CI)	未到達 (-, -)	未到達 (17.1, -)
6 カ月 RFS 率 (%) [†] (95%CI)	83.8 (80.0, 87.0)	75.4 (71.0, 79.2)
プラセボに対する ハザード比 (95%CI) [‡]	0.54 (0.42, 0.69)	—
P 値 [§]	<0.0001	

中間解析時のデータ：2017年10月2日カットオフ

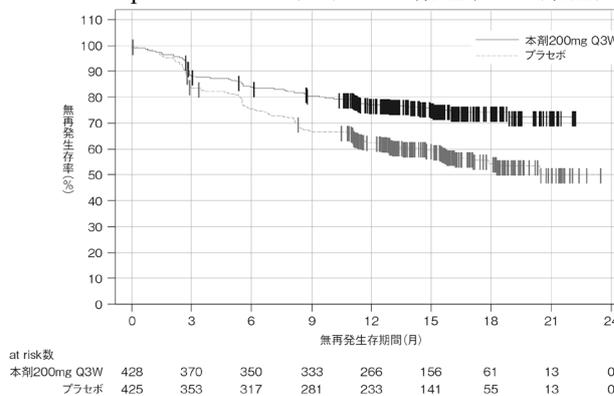
RFS は、無作為割付け時点から初回疾患再発（局所再発、所属リンパ節転移又は遠隔転移再発）又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。

† 打ち切りデータに対応する積極限推定 (Kaplan-Meier) 法による。

‡ 治療を共変量とし、病期分類 [リンパ節転移 1mm 超のステージⅢA、ステージⅢB、1~3 個のリンパ節転移を認めるステージⅢC 又は 4 個以上のリンパ節転移を認めるステージⅢC] を層別因子として適用した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。

§ 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.0155$

RFS の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1 陽性、ITT 集団)



V. 治療に関する項目

<p>[安全性]</p> <p>有害事象の発現割合は本剤群で 93.3% (475/509 例)、プラセボ群で 90.2% (453/502 例) であった。副作用の発現割合は、本剤群で 77.8% (396/509 例)、プラセボ群で 66.1% (332/502 例) であった。</p> <p>Grade3 以上の有害事象の発現割合は本剤群で 31.0% (158/509 例)、プラセボ群で 19.1% (96/502 例) であった。また、Grade3 以上の副作用の発現割合は本剤群で 14.5% (74/509 例)、プラセボ群で 3.4% (17/502 例) に発現した。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は本剤群で 25.1% (128/509 例)、プラセボ群で 16.3% (82/502 例) であり、重篤な副作用の発現割合は本剤群で 13.0% (66/509 例)、プラセボ群で 1.2% (6/502 例) であった。治験薬の最終投与後 90 日までに発現した重篤な副作用のうち、1%以上に発現した重篤な副作用は、本剤群では大腸炎 (1.6%) 及び肺臓炎 (1.4%) であり、プラセボ群では認められなかった。</p> <p>投与中止に至った副作用はそれぞれ 12.2% (62/509 例)、1.6% (8/502 例) に認められた。また、治験薬の最終投与後 90 日までに発現した副作用による死亡は本剤群 1 例、プラセボ群 0 例であり、本剤群で死亡に至った副作用は「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」であった。しかし、データカットオフ後、治験担当医師は「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」と本剤との因果関係を「因果関係あり」から「因果関係なし」に変更した。</p>				
<p>安全性の要約* (ASaT 集団)</p>				
	<p>本剤 200mg Q3W</p> <p>n (%)</p>		<p>プラセボ</p> <p>n (%)</p>	
患者数	509		502	
有害事象あり	475 (93.3)		453 (90.2)	
有害事象なし	34 (6.7)		49 (9.8)	
副作用†	396 (77.8)		332 (66.1)	
Grade3 以上の有害事象	158 (31.0)		96 (19.1)	
Grade3 以上の副作用	74 (14.5)		17 (3.4)	
重篤な有害事象	128 (25.1)		82 (16.3)	
重篤な副作用	66 (13.0)		6 (1.2)	
死亡	1 (0.2)		0 (0.0)	
副作用による死亡	1 (0.2)		0 (0.0)	
有害事象による中止	70 (13.8)		18 (3.6)	
副作用による中止	62 (12.2)		8 (1.6)	
重篤な有害事象による中止	29 (5.7)		11 (2.2)	
重篤な副作用による中止	22 (4.3)		2 (0.4)	
<p>† 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断された事象</p> <p>* 治験薬の最終投与終了後 30 日までに報告された有害事象を集計した (重篤な有害事象及び非重篤な特に注目すべき有害事象は治験薬最終投与後 90 日まで追跡した)。治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。</p> <p>なお、治験薬の最終投与後 90 日以降に発現した副作用による死亡は、本剤群で 1 例認められ、死亡に至った副作用は「筋炎」であった。</p>				

承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験)

Eggermont AMM. et al. : *N Engl J Med.*, 378 (19) : 1789, 2018

注) 本剤の承認用法・用量は、悪性黒色腫の場合、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。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 ヶ月間までとする。

V. 治療に関する項目

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

併用療法

試験名	国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験） ^{9) 10)}
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検
対象	EGFR 遺伝子変異/ALK 融合遺伝子陰性で未治療の転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者 [PD-L1 発現状況によらない]
目的	転移性非小細胞肺癌の未治療患者を対象に、本剤とシスプラチン/カルボプラチン+ペメトレキセドナトリウム水和物（以下ペメトレキセド）の併用投与と、シスプラチン/カルボプラチン+ペメトレキセドの有効性及び安全性を比較する。
方法	<p>本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）とプラチナ製剤及びペメトレキセド併用群（本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法）、又はプラセボとプラチナ製剤及びペメトレキセド併用群（プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法）のいずれかに、2：1 の割合で無作為割り付けした。無作為割り付けでは、喫煙状況（喫煙歴なし又は喫煙歴あり/現喫煙者）、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）、及び PD-L1 の発現状況（TPS \geq1%又は<1%）を層別因子とした。PD-L1 評価不能例は<1%に含めた。</p> <p>本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群は、本剤 200mg、ペメトレキセド 500mg/m²、シスプラチン 75 mg/m²又はカルボプラチン AUC5（mg/mL/min）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、本剤 200 mg 及びペメトレキセド 500mg/m²を Q3W で投与した。</p> <p>プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群は、プラセボ、ペメトレキセド 500mg/m²、シスプラチン 75mg/m²又はカルボプラチン AUC5（mg/mL/min）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 500mg/m²を Q3W で投与した。</p> <p>疾患進行又は許容できない有害事象の発現等が認められるまで最大 35 サイクルまでの投与継続を可能とした。</p> <p>治療効果を評価するため、最初の 48 週間は、6 週目、12 週目、その後は 9 週間ごとに、48 週以降は 12 週間ごとに画像検査を実施した。RECIST1.1 に基づき BICR が疾患進行確定と判断し、治験実施計画書に規定する基準を満たした場合、盲検解除の上クロスオーバー期に移行し、中止基準に抵触するまで本剤単独療法を受けることを可能とした。</p>
主要評価項目	ITT 集団 ^{*1} における無増悪生存期間 ^{*2} （PFS）、全生存期間（OS） *1 無作為化したすべての患者 *2 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
副次評価項目	ITT 集団 ^{*1} における奏効率 ^{*2} （ORR）及び奏効期間 ^{*2} （DOR）、安全性及び忍容性 *1 無作為化したすべての患者 *2 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価

V. 治療に関する項目

結果	[主要評価項目]																												
	◆無増悪生存期間 (PFS)																												
	PFS 中央値は、本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群が 8.8 カ月 (95%CI : 7.6, 9.2)、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群 4.9 カ月 (95%CI : 4.7, 5.5) であった。プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群の PFS のハザード比は、0.52 (95%CI : 0.43, 0.64) であり、有意に PFS を改善した (P<0.00001、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.008$)。																												
	PFS の解析 (ITT 集団)																												
		本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法 (n=410)	プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法 (n=206)																										
	PFS の中央値 [†] (月) (95%CI)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)																										
	6 カ月 PFS 率 (%) [†] (95%CI)	66.4 (61.5, 70.8)	40.1 (33.3, 46.7)																										
	対照群に対する ハザード比 (95%CI) [‡] P 値 [§]	0.52 (0.43, 0.64) <0.00001	—																										
	中間解析時のデータ：2017年11月8日カットオフ																												
	[†] 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による																												
[‡] 治療を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルによる対照群との比較																													
[§] 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.008$																													
PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>at risk数</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>410</td> <td>322</td> <td>256</td> <td>149</td> <td>60</td> <td>17</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>206</td> <td>141</td> <td>80</td> <td>40</td> <td>16</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>			at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	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	149	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	141	80	40	16	3	1	0
at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21																					
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	149	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	141	80	40	16	3	1	0																					

V. 治療に関する項目

◆全生存期間 (OS)

OSの中央値は、本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群が未到達、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群が 11.3 カ月 (95%CI : 8.7, 15.1) であった。OS のハザード比は 0.49 (95%CI : 0.38, 0.64) であり、有意に OS を改善した (P<0.00001、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.0029$)。

OS の解析 (ITT 集団)

	本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法 (n=410)	プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法 (n=206)
OS の中央値 [†] (月) (95%CI)	未到達 (-, -)	11.3 (8.7, 15.1)
6 カ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	85.3 (81.5, 88.4)	72.3 (65.7, 77.9)
対照群に対する ハザード比 (95%CI) [‡]	0.49 (0.38, 0.64)	—
P 値 [§]	<0.00001	—

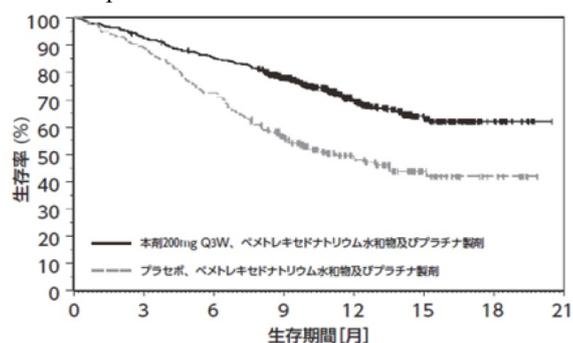
中間解析時のデータ：2017年11月8日カットオフ

† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による

‡ 治療を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルによる対照群との比較

§ 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.0029$

OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



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

[副次評価項目]

◆奏効率 (ORR)

ORR (確定) は本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 47.6% (95%CI : 42.6, 52.5)、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 18.9% (95%CI : 13.8, 25.0) であった。差の推定値 [28.5% (95%CI : 21.1, 35.4)] は、統計的に有意であった (P<0.0001、層別 Miettinen and Nurminen 法 [片側]、有意水準 $\alpha=0.025$)。

V. 治療に関する項目

RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく BICR による奏効の解析 (ITT 集団)		
	本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法 (n=410)	プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法 (n=206)
奏効例数	195	39
ORR (%) (95%CI)	47.6 (42.6, 52.5)	18.9 (13.8, 25.0)

中間解析時のデータ：2017年11月8日カットオフ

◆奏効期間 (DOR)

DOR の中央値は本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 11.2 ヶ月 (範囲：1.1+～18.0+*)、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 7.8 ヶ月 (範囲：2.1+～16.4+*) であった。

*「+」は最後の疾患評価から PD がみられないことを示す。

RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく BICR による 奏効までの期間及び奏効期間 (ITT 集団)		
	本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法 (n=410)	プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法 (n=206)
奏効までの期間 [†] 中央値 (範囲)	2.2 (1.1, 11.1)	1.4 (1.2, 11.1)
DOR (月) [‡] 中央値 (範囲)	11.2 (1.1+～18.0+)	7.8 (2.1+～16.4+)

中間解析時のデータ：2017年11月8日カットオフ

[†] 完全奏効、部分奏効を含む

[‡] 打ち切りデータに対応する積極限推定 (Kaplan-Meier) 法による。

[安全性]

有害事象の発現割合は本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 99.8% (404/405 例)、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 99.0% (200/202 例) であった。

副作用の発現割合は、本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 91.9% (372/405 例)、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 90.6% (183/202 例) であった。

Grade3 以上の有害事象の発現割合は本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 67.2% (272/405 例)、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 65.8% (133/202 例) であった。また、Grade3 以上の副作用の発現割合は本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 48.4% (196/405 例)、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 39.6% (80/202 例) であった。

重篤な有害事象の発現割合は本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 49.9% (202/405 例)、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 47.0% (95/202 例) であり、重篤な副作用の発現割合は本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 26.2% (106/405 例)、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 20.8% (42/202 例) であった。治験薬の最終投与後 90 日までに発現した主な重篤

V. 治療に関する項目

な副作用は本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で発熱性好中球減少症 (5.2%)、血小板減少症 (3.2%)、下痢 (3.0%)、肺臓炎 (2.7%)、貧血 (2.2%)、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で貧血 (5.0%)、好中球減少症及び下痢 (各 2.5%)、発熱性好中球減少症及び嘔吐 (各 2.0%) であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用はそれぞれ 21.0% (85/405 例)、8.4% (17/202 例) に認められた。副作用による死亡は本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群 9 例、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群 2 例にみられ、その内訳は本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で肺臓炎が 3 例、急性腎障害が 2 例、肺炎、好中球減少性敗血症、脳症、死亡が各 1 例、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で肺炎と敗血症性ショックが各 1 例であった。

安全性の要約* (ASaT 集団)

	本剤 200mg Q3W、 ペメトレキセド及び プラチナ製剤併用 化学療法		対照群	
	n	(%)	n	(%)
患者数	405		202	
有害事象あり	404	(99.8)	200	(99.0)
有害事象なし	1	(0.2)	2	(1.0)
副作用†	372	(91.9)	183	(90.6)
Grade3 以上の有害事象	272	(67.2)	133	(65.8)
Grade3 以上の副作用	196	(48.4)	80	(39.6)
重篤な有害事象	202	(49.9)	95	(47.0)
重篤な副作用	106	(26.2)	42	(20.8)
死亡	27	(6.7)	12	(5.9)
副作用による死亡	9	(2.2)	2	(1.0)
有害事象による中止‡	112	(27.7)	30	(14.9)
副作用による中止	85	(21.0)	17	(8.4)
重篤な有害事象による中止	76	(18.8)	19	(9.4)
重篤な副作用による中止	54	(13.3)	7	(3.5)

† 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断された事象

‡ 治験薬投与の中止

治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。

* 有害事象は治験薬最終投与後 30 日まで、重篤な有害事象は治験薬最終投与後 90 日まで追跡した。

承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-189 試験)

Gandhi L. et al. : *N Engl J Med.*, 378 (22) : 2078, 2018

注) カルボプラチンの用法及び用量は以下のとおりである。

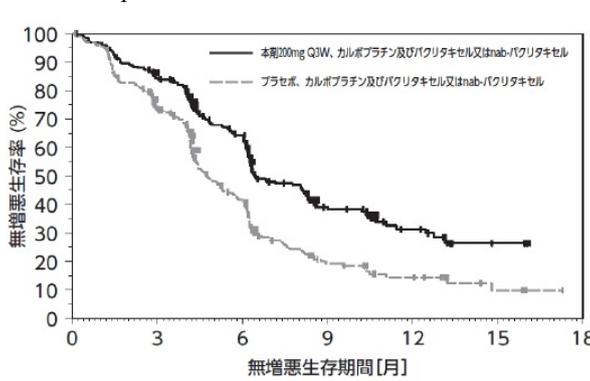
<用法及び用量> (抜粋)

- 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300~400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

V. 治療に関する項目

試験名	国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験） ^{11) 12)}
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検
対象	未治療の転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者（PD-L1 発現状況によらない）
目的	本剤とカルボプラチンとパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下 nab-パクリタキセル）の併用療法と、プラセボとカルボプラチンとパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの有効性と安全性を比較する。
方法	<p>本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）とカルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル併用群（本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群）、又は、プラセボと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（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群）のいずれかに 1：1 の割合で無作為割り付けした。</p> <p>無作為割り付けでは、患者は無作為割り付け前に、PD-L1 の発現状況（TPS\geq1%又は$<$1%）、タキサン系薬剤（パクリタキセル又は nab-パクリタキセル）、実施医療機関の所在地（東アジア又は東アジア以外）によって層別化された。PD-L1 評価不能例は$<$1%に含めた。</p> <p>本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群は、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 AUC6（mg/mL/min）の順に Q3W（本剤、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの 1 日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの 1、8、15 日目に投与）で 4 コース投与後、本剤 200 mg を Q3W で投与した。</p> <p>プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群は、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 AUC6（mg/mL/min）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。疾患進行又は許容できない有害事象の発現等が認められるまで最大 35 サイクルまでの投与継続を可能とした。</p> <p>画像評価は、無作為化日から約 6 週間、12 週間及び 18 週間時点に実施した。以降の腫瘍画像検査は、約 9 週間ごとに、45 週以降は、12 週間ごとに実施した。RECIST1.1 に基づき BICR が疾患進行確定と判断し、治験実施計画書に規定する基準を満たした場合、盲検解除の上クロスオーバー期に移行し、中止基準に抵触するまで本剤単独療法を受けることを可能とした。</p>
主要評価項目	<p>ITT 集団^{*1}における無増悪生存期間^{*2}（PFS）、全生存期間（OS）</p> <p>*1 無作為化したすべての患者</p> <p>*2 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価</p>
副次評価項目	<p>ITT 集団^{*1}における奏効率^{*2}（ORR）及び奏効期間^{*2}（DOR）、安全性及び忍容性</p> <p>*1 無作為化したすべての患者</p> <p>*2 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価</p>

V. 治療に関する項目

<p>結果</p>	<p>[主要評価項目]</p> <p>◆無増悪生存期間 (PFS)</p> <p>PFS 中央値は、本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群が 6.4 カ月 (95%CI : 6.2, 8.3) 、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群 4.8 カ月 (95%CI : 4.3, 5.7) であった。プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群に対する本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群のハザード比は 0.56 (95%CI : 0.45, 0.70) で、有意に PFS を改善した (P<0.0001、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.008$) 。</p> <p style="text-align: center;">PFS の解析 (ITT 集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">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 (n=278)</th> <th style="width: 35%;">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 (n=281)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS の中央値[†] (月) (95%CI)</td> <td style="text-align: center;">6.4 (6.2, 8.3)</td> <td style="text-align: center;">4.8 (4.3, 5.7)</td> </tr> <tr> <td>6 カ月 PFS 率 (%) [†] (95%CI)</td> <td style="text-align: center;">64.3 (58.0, 69.9)</td> <td style="text-align: center;">41.6 (35.3, 47.7)</td> </tr> <tr> <td>プラチナ製剤を含む化学療法群に対するハザード比 (95%CI) [‡] P 値[§]</td> <td style="text-align: center;">0.56 (0.45, 0.70) P<0.0001</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> </tbody> </table> <p>中間解析時のデータ：2018 年 4 月 3 日カットオフ</p> <p>[†] 打ち切りデータに対応する積極限推定 (Kaplan-Meier) 法による。</p> <p>[‡] 治療を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルによる対照群との比較</p> <p>[§] 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.008$</p> <p style="text-align: center;">PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)</p>  <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">at risk数</th> <th style="width: 10%;">0</th> <th style="width: 10%;">3</th> <th style="width: 10%;">6</th> <th style="width: 10%;">9</th> <th style="width: 10%;">12</th> <th style="width: 10%;">15</th> <th style="width: 10%;">18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td style="text-align: center;">278</td> <td style="text-align: center;">223</td> <td style="text-align: center;">142</td> <td style="text-align: center;">57</td> <td style="text-align: center;">23</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td style="text-align: center;">281</td> <td style="text-align: center;">190</td> <td style="text-align: center;">90</td> <td style="text-align: center;">26</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </tbody> </table>		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 (n=278)	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 (n=281)	PFS の中央値 [†] (月) (95%CI)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.3, 5.7)	6 カ月 PFS 率 (%) [†] (95%CI)	64.3 (58.0, 69.9)	41.6 (35.3, 47.7)	プラチナ製剤を含む化学療法群に対するハザード比 (95%CI) [‡] P 値 [§]	0.56 (0.45, 0.70) P<0.0001	—	at risk数	0	3	6	9	12	15	18	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
	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 (n=278)	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 (n=281)																																			
PFS の中央値 [†] (月) (95%CI)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.3, 5.7)																																			
6 カ月 PFS 率 (%) [†] (95%CI)	64.3 (58.0, 69.9)	41.6 (35.3, 47.7)																																			
プラチナ製剤を含む化学療法群に対するハザード比 (95%CI) [‡] P 値 [§]	0.56 (0.45, 0.70) P<0.0001	—																																			
at risk数	0	3	6	9	12	15	18																														
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																														

V. 治療に関する項目

◆全生存期間 (OS)

OSの中央値は、本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群が 15.9 カ月 (95%CI : 13.2, -)、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群が 11.3 カ月 (95%CI : 9.5, 14.8) であった。OS のハザード比は 0.64 (95%CI : 0.49, 0.85) であり、有意に OS を改善した (P=0.0008、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.0029$)

OS の解析 (ITT 集団)

	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 (n=278)	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 (n=281)
OS の中央値 [†] (月) (95%CI)	15.9 (13.2, -)	11.3 (9.5, 14.8)
6 カ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	82.6 (77.4, 86.6)	76.1 (70.5, 80.8)
プラチナ製剤を含む 化学療法群に対する ハザード比 (95%CI) [‡]	0.64 (0.49, 0.85)	—
P 値 [§]	0.0008	—

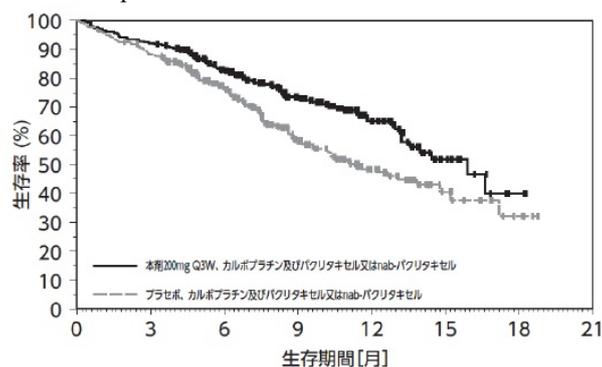
中間解析時のデータ : 2018 年 4 月 3 日カットオフ

[†] 打ち切りデータに対応する積極限推定 (Kaplan-Meier) 法による。

[‡] 層別 Cox 比例ハザードモデルによる対照群との比較

[§] 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.0029$

OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



at risk数

	0	3	6	9	12	15	18	21
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

V. 治療に関する項目

<p>[副次評価項目]</p> <p>◆奏効率 (ORR)</p> <p>ORR (確定) は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群 58.4% (95%CI : 48.2, 68.1) 、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群 35.0% (95%CI : 25.8, 45.0) で、差の推定値は 23.6% (95%CI : 9.9, 36.4) であった (P<0.0004、層別 Miettinen and Nurminen 法 [片側]、有意水準 $\alpha=0.005$)。</p> <p>RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく BICR による奏効の解析 (ITT 集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>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 (n=101)</th> <th>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 (n=103)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>奏効例数</td> <td>59</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>ORR (%) (95%CI)</td> <td>58.4 (48.2, 68.1)</td> <td>35.0 (25.8, 45.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>中間解析時のデータ：2017年10月27日カットオフ</p> <p>◆奏効期間 (DOR)</p> <p>奏効までの時間の中央値は、本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 1.4 カ月 (範囲：1.1～6.1)、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 1.4 カ月 (範囲：1.0～4.5) であった。DOR の中央値は本剤併用群で、7.7 カ月 (範囲：1.1+～14.7+*)、対照群で 4.8 カ月 (範囲：1.3+～15.8+) であった。</p> <p>*「+」は最後の疾患評価から PD がみられないことを示す。</p> <p>RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく BICR による奏効までの期間及び奏効期間 (ITT 集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>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 (n=278)</th> <th>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 (n=281)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>奏効までの期間[†] 中央値 (範囲)</td> <td>1.4 (1.1～6.1)</td> <td>1.4 (1.0～4.5)</td> </tr> <tr> <td>DOR (月)[‡] 中央値 (範囲)</td> <td>7.7 (1.1+～14.7+)</td> <td>4.8 (1.3+～15.8+)</td> </tr> </tbody> </table> <p>中間解析時のデータ：2018年4月3日カットオフ</p> <p>[†] 完全奏効、部分奏効を含む</p> <p>[‡] 打ち切りデータに対応する積極限推定 (Kaplan-Meier) 法による</p>				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 (n=101)	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 (n=103)	奏効例数	59	36	ORR (%) (95%CI)	58.4 (48.2, 68.1)	35.0 (25.8, 45.0)		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 (n=278)	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 (n=281)	奏効までの期間 [†] 中央値 (範囲)	1.4 (1.1～6.1)	1.4 (1.0～4.5)	DOR (月) [‡] 中央値 (範囲)	7.7 (1.1+～14.7+)	4.8 (1.3+～15.8+)
	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 (n=101)	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 (n=103)																		
奏効例数	59	36																		
ORR (%) (95%CI)	58.4 (48.2, 68.1)	35.0 (25.8, 45.0)																		
	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 (n=278)	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 (n=281)																		
奏効までの期間 [†] 中央値 (範囲)	1.4 (1.1～6.1)	1.4 (1.0～4.5)																		
DOR (月) [‡] 中央値 (範囲)	7.7 (1.1+～14.7+)	4.8 (1.3+～15.8+)																		

V. 治療に関する項目

	<p>[安全性]</p> <p>有害事象の発現割合は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 98.2% (273/278 例)、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 97.9% (274/280 例) であった。副作用の発現割合は、本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 95.3% (265/278 例)、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 88.9% (249/280 例) であった。Grade3 以上の有害事象の発現割合は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 69.8% (194/278 例)、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 68.2% (191/280 例) であった。また、Grade3 以上の副作用の発現割合は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 54.7% (152/278 例)、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 55.0% (154/280 例) に発現した。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 40.6% (113/278 例)、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 38.2% (107/280 例) であり、重篤な副作用の発現割合は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 25.2% (70/278 例)、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 18.2% (51/280 例) であった。治験薬の最終投与後 90 日までに発現した主な重篤な副作用は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で発熱性好中球減少症 (5.0%)、肺炎 (2.5%)、大腸炎 (2.2%)、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で発熱性好中球減少症 (3.2%)、好中球減少症 (2.5%) であった。</p> <p>いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用はそれぞれ 18.0% (50/278 例)、7.1% (20/280 例) に認められた。副作用による死亡は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群 10 例、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群 6 例にみられ、その内訳は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で敗血症が 3 例、死亡 2 例、呼吸不全、肝不全、肺出血、壊死性筋膜炎、肺臓炎が各 1 例、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で敗血症性ショックが 2 例、多臓器機能不全症候群、急性腎障害、肺炎及び肺出血が各 1 例であった。</p>
--	---

V. 治療に関する項目

安全性の要約* (ASaT 集団)				
	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		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	
	n	(%)	n	(%)
患者数	278		280	
有害事象あり	273	(98.2)	274	(97.9)
有害事象なし	5	(1.8)	6	(2.1)
副作用†	265	(95.3)	249	(88.9)
Grade3 以上の有害事象	194	(69.8)	191	(68.2)
Grade3 以上の副作用	152	(54.7)	154	(55.0)
重篤な有害事象	113	(40.6)	107	(38.2)
重篤な副作用	70	(25.2)	51	(18.2)
死亡	23	(8.3)	18	(6.4)
副作用による死亡	10	(3.6)	6	(2.1)
有害事象による中止‡	65	(23.4)	33	(11.8)
副作用による中止	50	(18.0)	20	(7.1)
重篤な有害事象による中止	46	(16.5)	23	(8.2)
重篤な副作用による中止	31	(11.2)	11	(3.9)

† 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断された事象
‡ 治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
* 有害事象は治験薬最終投与後 30 日まで、重篤な有害事象は治験薬最終投与後 90 日まで追跡した。

承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）

Paz-Ares L. et al. : *N Engl J Med.*, 379 : 2040, 2018

注) カルボプラチンの用法及び用量は以下のとおりである。

<用法及び用量> (抜粋)

1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300~400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

注) パクリタキセルの用法及び用量は以下のとおりである。

<用法及び用量> (抜粋)

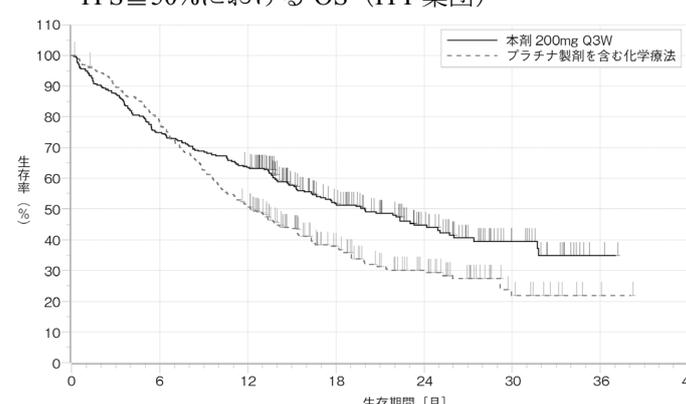
- A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 210mg/m² (体表面積) を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

V. 治療に関する項目

単独療法

試験名	国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-042 試験) ^{13) 14)}
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検
対象	PD-L1 陽性 (TPS \geq 1%) *で <i>EGFR</i> 遺伝子変異/ <i>ALK</i> 融合遺伝子陰性の未治療の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者 * PD-L1 IHC 22C3 pharmDx キットにて検査を実施した。
目的	PD-L1 陽性の未治療の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とし、本剤単独療法とプラチナ製剤を含む化学療法の有効性と安全性を比較する。
方法	本剤 200mg 3 週間間隔投与 (Q3W) 群又は、プラチナ製剤を含む化学療法群 (以下、化学療法群) のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為割り付けした。患者は無作為割り付け前に、ECOG PS (0, 1)、組織型 (非扁平上皮癌、扁平上皮癌)、登録施設の地域 (東アジア、東アジア以外) 及び PD-L1 発現状況 (TPS \geq 50%、TPS=1~49%) によって層別化された。プラチナ製剤併用化学療法は、患者の組織型及び無作為割り付け前の合併症に基づき、治験担当医師がプラチナ製剤併用化学療法 (カルボプラチン/パクリタキセル又はカルボプラチン/ペメトレキセド) を選択した。ペメトレキセド維持療法は任意としたが、非扁平上皮癌の患者には強く推奨した。すべての患者は治療効果を評価するため、最初の 45 週間は 9 週間ごと、45 週以降も投与を継続した患者は 12 週間ごとに画像検査を実施し腫瘍縮小効果を判定。疾患進行又は許容できない有害事象の発現等が認められるまで最大 35 サイクルまで投与継続を可能とした。 本治験ではプラチナ製剤を含む化学療法群から本剤群へのクロスオーバーを規定しなかった。
主要評価項目	ITT 集団 ^{*1} における全生存期間 ^{*2} (OS) *1 無作為化したすべての患者 *2 TPS \geq 50%、TPS \geq 20%及び TPS \geq 1%の集団ごとに評価
副次評価項目	ITT 集団 ^{*1} における無増悪生存期間 ^{*2*3} (PFS) 及び奏効率 ^{*2*3} (ORR)、安全性及び忍容性 *1 無作為化したすべての患者 *2 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会 (BICR) による評価 *3 TPS \geq 50%、TPS \geq 20%及び TPS \geq 1%の集団ごとに評価

V. 治療に関する項目

<p>結果</p>	<p>[主要評価項目]</p> <p>◆全生存期間 (OS)</p> <p><u>TPS\geq50%</u></p> <p>プラチナ製剤を含む化学療法群に対する本剤群のハザード比は 0.69 (95%CI : 0.56, 0.85) であり、統計的に有意かつ臨床的に意味のある延長を示した (P=0.0003、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.0122$)。OS の中央値は、本剤群で 20.0 カ月 (95%CI : 15.4, 24.9)、プラチナ製剤を含む化学療法群で 12.2 カ月 (95%CI : 10.4, 14.2) であった。</p> <p style="text-align: center;">TPS\geq50%における OS (ITT 集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">本剤 200mg Q3W (n=299)</th> <th style="text-align: center;">プラチナ製剤を含む 化学療法 (n=300)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS の中央値[†] (月) (95%CI)</td> <td style="text-align: center;">20.0 (15.4, 24.9)</td> <td style="text-align: center;">12.2 (10.4, 14.2)</td> </tr> <tr> <td>12 カ月 OS 率 (%)[†] (95%CI)</td> <td style="text-align: center;">63.5 (57.8, 68.7)</td> <td style="text-align: center;">50.7 (44.9, 56.2)</td> </tr> <tr> <td>プラチナ製剤を含む 化学療法に対する ハザード比 (95%CI)[‡] P 値[§]</td> <td style="text-align: center;">0.69 (0.56, 0.85) 0.0003</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> </tbody> </table> <p>中間解析時のデータ：2018年2月26日カットオフ [†] 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による [‡] 治療を共変量とした層別 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 [片側]、有意水準 $\alpha=0.0122$</p> <p style="text-align: center;">TPS\geq50%における OS (ITT 集団)</p>  <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>at risk 数</th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> <th>36</th> <th>42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 200mg Q3W</td> <td>299</td> <td>224</td> <td>189</td> <td>107</td> <td>59</td> <td>22</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>プラチナ製剤を含む化学療法</td> <td>300</td> <td>231</td> <td>149</td> <td>75</td> <td>40</td> <td>11</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>TPS\geq20%</u></p> <p>本剤群の OS はプラチナ製剤を含む化学療法群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある延長を示した。OS のハザード比は 0.77 (95%CI : 0.64, 0.92、P=0.0020、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.01198$) であった。OS の中央値は、本剤群で 17.7 カ月 (95%CI : 15.3, 22.1)、プラチナ製剤を含む化学療法群で 13.0 カ月 (95%CI : 11.6, 15.3) であった。</p>		本剤 200mg Q3W (n=299)	プラチナ製剤を含む 化学療法 (n=300)	OS の中央値 [†] (月) (95%CI)	20.0 (15.4, 24.9)	12.2 (10.4, 14.2)	12 カ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	63.5 (57.8, 68.7)	50.7 (44.9, 56.2)	プラチナ製剤を含む 化学療法に対する ハザード比 (95%CI) [‡] P 値 [§]	0.69 (0.56, 0.85) 0.0003	—	at risk 数	0	6	12	18	24	30	36	42	本剤 200mg Q3W	299	224	189	107	59	22	2	0	プラチナ製剤を含む化学療法	300	231	149	75	40	11	1	0
	本剤 200mg Q3W (n=299)	プラチナ製剤を含む 化学療法 (n=300)																																						
OS の中央値 [†] (月) (95%CI)	20.0 (15.4, 24.9)	12.2 (10.4, 14.2)																																						
12 カ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	63.5 (57.8, 68.7)	50.7 (44.9, 56.2)																																						
プラチナ製剤を含む 化学療法に対する ハザード比 (95%CI) [‡] P 値 [§]	0.69 (0.56, 0.85) 0.0003	—																																						
at risk 数	0	6	12	18	24	30	36	42																																
本剤 200mg Q3W	299	224	189	107	59	22	2	0																																
プラチナ製剤を含む化学療法	300	231	149	75	40	11	1	0																																

V. 治療に関する項目

TPS \geq 20%における OS (ITT 集団)		
	本剤 200mg Q3W (n=413)	プラチナ製剤を含む 化学療法 (n=405)
OS の中央値 [†] (月) (95%CI)	17.7 (15.3, 22.1)	13.0 (11.6, 15.3)
12 ヶ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	61.3 (56.4, 65.8)	53.2 (48.1, 57.9)
プラチナ製剤を含む 化学療法に対する ハザード比 (95%CI) [‡] P 値 [§]	0.77 (0.64, 0.92) 0.0020	—

中間解析時のデータ：2018年2月26日カットオフ
[†] 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
[‡] 治療を共変量とした層別 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 [片側]、有意水準 $\alpha=0.01198$

TPS \geq 20%における OS (ITT 集団)

at risk 数	0	6	12	18	24	30	36	42
本剤 200mg Q3W	413	305	251	144	73	24	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	405	313	210	106	53	14	1	0

TPS \geq 1%
 本剤群の OS はプラチナ製剤を含む化学療法群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある延長を示した。OS のハザード比は 0.81 (95%CI : 0.71, 0.93、P=0.0018、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.01238$) であった。OS の中央値は、本剤群で 16.7 ヶ月 (95%CI : 13.9, 19.7)、プラチナ製剤を含む化学療法群で 12.1 ヶ月 (95%CI : 11.3, 13.3) であった。

V. 治療に関する項目

TPS \geq 1%における OS (ITT 集団)		
	本剤 200mg Q3W (n=637)	プラチナ製剤を含む 化学療法 (n=637)
OS の中央値 [†] (月) (95%CI)	16.7 (13.9, 19.7)	12.1 (11.3, 13.3)
12 ヶ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	57.8 (53.8, 61.5)	50.7 (46.7, 54.5)
プラチナ製剤を含む 化学療法に対する ハザード比 (95%CI) [‡] P 値 [§]	0.81 (0.71, 0.93) 0.0018	—

中間解析時のデータ：2018年2月26日カットオフ
[†] 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
[‡] 治療を共変量とした層別 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 [片側]、有意水準 $\alpha=0.01238$

TPS \geq 1%における OS (ITT 集団)

at risk 数	0	6	12	18	24	30	36	42
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

[副次評価項目]
◆無増悪生存期間 (PFS)
 TPS \geq 50%の集団において、PFS の中央値は、本剤群及びプラチナ製剤を含む化学療法群でそれぞれ 7.1 ヶ月 (95%CI : 5.9, 9.0) 及び 6.4 ヶ月 (95%CI : 6.1, 6.9) であった。プラチナ製剤を含む化学療法群と比較して、本剤群の PFS は統計的に有意な改善が認められなかった (P 値の境界値 : 0.01455)。したがって、副次的な有効性の仮説 (TPS \geq 20%及び TPS \geq 1%の集団の PFS、並びに TPS \geq 50%、TPS \geq 20%及び TPS \geq 1%の集団の ORR) の検定は中間解析時には行わなかった。TPS \geq 50%の集団において、プラチナ製剤を含む化学療法群に対する本剤群の PFS のハザード比は、0.81 (95%CI : 0.67, 0.99、P=0.0170) であった。

V. 治療に関する項目

PFS の解析 (ITT 集団)		
	本剤 200mg Q3W TPS \geq 50% (n=299)	プラチナ製剤を含む 化学療法 (n=300)
PFS の中央値 (月) (95%CI)	7.1 (5.9, 9.0)	6.4 (6.1, 6.9)
プラチナ製剤を含む 化学療法に対する ハザード比 (95%CI) †	0.81 (0.67, 0.99)	—
P 値 §	0.0170	

中間解析時のデータ：2018年2月26日カットオフ

PFSは無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする

† 治療を共変量とした層別 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 [片側]

◆奏効率 (ORR)

TPS \geq 50%の集団において、プラチナ製剤を含む化学療法群と比較して本剤群のPFSの統計的に有意な改善が認められなかったため、中間解析時にORRの検定は行わなかった。TPS \geq 50%の集団において、ORRは本剤群39.5% (95%CI: 33.9, 45.3)、プラチナ製剤を含む化学療法群32.0% (95%CI: 26.8, 37.6)であった。

[安全性]

有害事象の発現割合は本剤群で95.9% (610/636例)、プラチナ製剤を含む化学療法群で98.5% (606/615例)であった。副作用の発現割合は、本剤群で62.7% (399/636例)、プラチナ製剤を含む化学療法群で89.9% (553/615例)であった。

Grade3以上の有害事象の発現割合は本剤群で50.0% (318/636例)、プラチナ製剤を含む化学療法群で57.1% (351/615例)であった。また、Grade3以上の副作用の発現割合は本剤群で17.8% (113/636例)、プラチナ製剤を含む化学療法群で41.0% (252/615例)に発現した。

重篤な有害事象の発現割合は本剤群で40.7% (259/636例)、プラチナ製剤を含む化学療法群で30.4% (187/615例)であり、重篤な副作用の発現割合は本剤群で13.7% (87/636例)、プラチナ製剤を含む化学療法群で14.6% (90/615例)であった。治験薬の最終投与後90日までに発現した主な重篤な副作用は、本剤群で肺臓炎 (3.9%)、プラチナ製剤を含む化学療法群で貧血 (2.4%)、肺炎及び発熱性好中球減少症 (各2.1%)であった。

投与中止に至った副作用はそれぞれ9.0% (57/636例)、9.4% (58/615例)に認められた。副作用による死亡は本剤群13例、プラチナ製剤を含む化学療法群14例にみられ、その内訳は本剤群で呼吸不全、脳症、悪性新生物進行、急性心不全、死亡、喀血、腸閉塞、肺臓炎、肺塞栓症、クレブシエラ感染、敗血症、突然死、血液量減少性ショックが各1例、プラチナ製剤を含む化学療法群で肺炎4例、敗血症性ショック、呼吸困難、肺敗血症、汎血球減少症、好中球減少性敗血症、呼吸窮迫、感染、ケトアシドーシス、心不全、肺塞栓症が各1例であった。

V. 治療に関する項目

安全性の要約* (ASaT 集団)				
	本剤 200mg Q3W		プラチナ製剤を含む 化学療法	
	n	(%)	n	(%)
患者数	636		615	
有害事象あり	610	(95.9)	606	(98.5)
有害事象なし	26	(4.1)	9	(1.5)
副作用†	399	(62.7)	553	(89.9)
Grade3 以上の有害事象	318	(50.0)	351	(57.1)
Grade3 以上の副作用	113	(17.8)	252	(41.0)
重篤な有害事象	259	(40.7)	187	(30.4)
重篤な副作用	87	(13.7)	90	(14.6)
死亡	70	(11.0)	46	(7.5)
副作用による死亡	13	(2.0)	14	(2.3)
有害事象による中止‡	122	(19.2)	89	(14.5)
副作用による中止	57	(9.0)	58	(9.4)
重篤な有害事象による中止	102	(16.0)	57	(9.3)
重篤な副作用による中止	39	(6.1)	26	(4.2)

† 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断された事象

‡ 治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。

* 有害事象は治験薬最終投与後 30 日まで、重篤な有害事象は治験薬最終投与後 90 日まで追跡した。

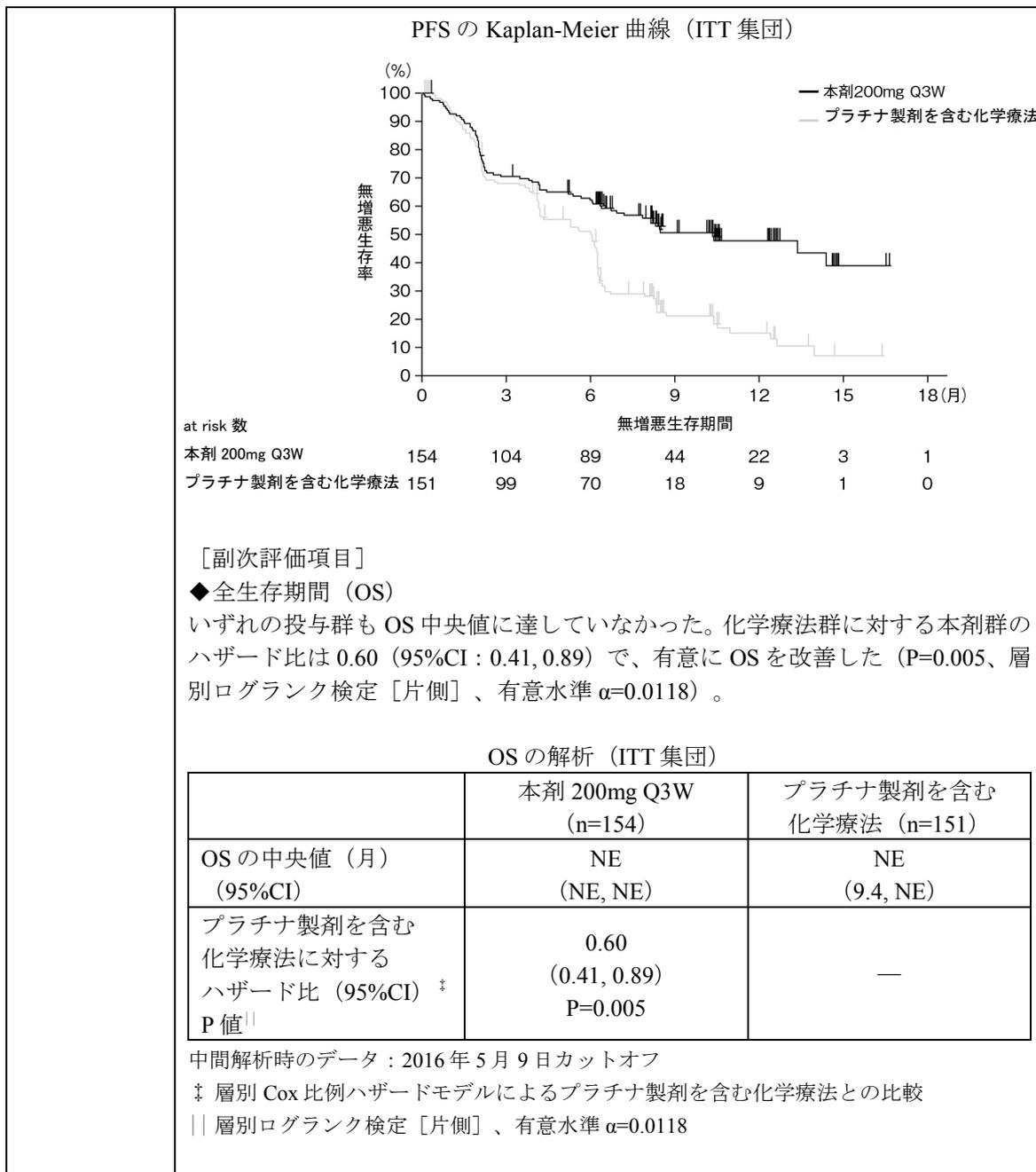
承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-042 試験)

Mok TSK. et al. : *Lancet.*, 393 (10183) : 1819, 2019

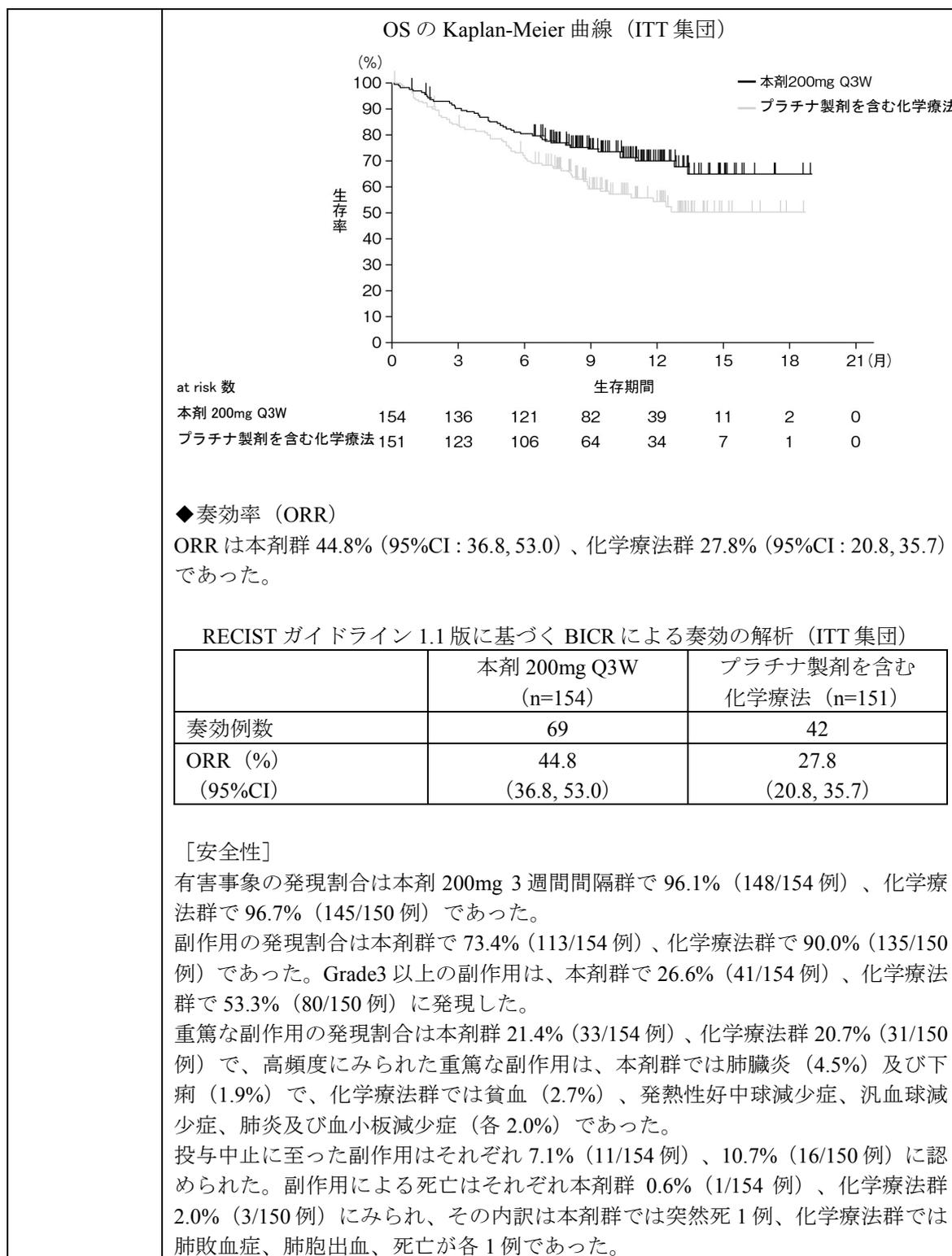
V. 治療に関する項目

試験名	国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験） ^{15) 16)}									
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検									
対象	PD-L1 IHC 22C3pharmDx キットにて PD-L1 高発現（TPS \geq 50%）かつ EGFR 遺伝子変異／ALK 融合遺伝子陰性*で未治療の転移性非小細胞肺癌患者 *：扁平上皮癌患者では、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子の有無を確認する検査は臨床試験時に必須とされていなかった。									
目的	PD-L1 高発現の切除不能な進行又は再発の未治療の非小細胞肺癌患者を対象とし、本剤とプラチナ製剤を含む化学療法の有効性と安全性を比較する。									
方法	本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）群又は、プラチナ製剤を含む化学療法群（以下、化学療法群）のいずれかに 1：1 の割合で無作為割り付けした。無作為割り付けでは、ECOG PS（0, 1）、非小細胞肺癌の組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）及び登録施設の地域（東アジア、東アジア以外）を層別因子とした。9 週ごとに画像診断により腫瘍縮小効果を判定。疾患進行又は許容できない有害事象の発現等が認められるまで最大 35 サイクルまでの投与継続を可能とした。尚、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継続が可能とされた。また、化学療法群に割り付けられた患者は、中央判定により疾患進行と判定された場合、本剤へクロスオーバー投与を可能とした。									
主要評価項目	無増悪生存期間（PFS）									
副次評価項目	全生存期間（OS）、奏効率（ORR）、安全性									
結果	<p>[主要評価項目]</p> <p>◆無増悪生存期間（PFS）</p> <p>PFS 中央値は、本剤群が 10.3 ヶ月（95%CI：6.7, 未到達）、化学療法群 6.0 ヶ月（95%CI：4.2, 6.2）であった。化学療法群に対する本剤群のハザード比は 0.50（95%CI：0.37, 0.68）で、有意に PFS を改善した（$P < 0.001$、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha = 0.02$）。</p> <p style="text-align: center;">PFS の解析（ITT 集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">本剤 200mg Q3W (n=154)</th> <th style="text-align: center;">プラチナ製剤を含む 化学療法 (n=151)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS の中央値（月） (95%CI)</td> <td style="text-align: center;">10.3 (6.7, NE)</td> <td style="text-align: center;">6.0 (4.2, 6.2)</td> </tr> <tr> <td>プラチナ製剤を含む 化学療法に対する ハザード比 (95%CI) ‡ P 値 </td> <td style="text-align: center;">0.50 (0.37, 0.68) $P < 0.001$</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> </tbody> </table> <p>PFS は RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価 ‡ 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 [片側]、有意水準 $\alpha = 0.02$ NE：Not Estimated</p>		本剤 200mg Q3W (n=154)	プラチナ製剤を含む 化学療法 (n=151)	PFS の中央値（月） (95%CI)	10.3 (6.7, NE)	6.0 (4.2, 6.2)	プラチナ製剤を含む 化学療法に対する ハザード比 (95%CI) ‡ P 値	0.50 (0.37, 0.68) $P < 0.001$	—
	本剤 200mg Q3W (n=154)	プラチナ製剤を含む 化学療法 (n=151)								
PFS の中央値（月） (95%CI)	10.3 (6.7, NE)	6.0 (4.2, 6.2)								
プラチナ製剤を含む 化学療法に対する ハザード比 (95%CI) ‡ P 値	0.50 (0.37, 0.68) $P < 0.001$	—								

V. 治療に関する項目



V. 治療に関する項目



V. 治療に関する項目

	安全性の要約* (ASaT 集団)			
	本剤 200mg Q3W		プラチナ製剤を含む 化学療法	
	n	(%)	n	(%)
患者数	154		150	
有害事象あり	148	(96.1)	145	(96.7)
有害事象なし	6	(3.9)	5	(3.3)
副作用†	113	(73.4)	135	(90.0)
Grade3以上の有害事象	82	(53.2)	109	(72.7)
Grade3以上の副作用	41	(26.6)	80	(53.3)
重篤な有害事象	68	(44.2)	66	(44.0)
重篤な副作用	33	(21.4)	31	(20.7)
死亡	9	(5.8)	7	(4.7)
副作用による死亡	1	(0.6)	3	(2.0)
有害事象による中止‡	14	(9.1)	21	(14.0)
副作用による中止	11	(7.1)	16	(10.7)
重篤な有害事象による中止	13	(8.4)	11	(7.3)
重篤な副作用による中止	10	(6.5)	7	(4.7)

† 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断された事象

‡ 治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。

* 有害事象は治験薬最終投与後 30 日まで、重篤な有害事象は治験薬最終投与後 90 日まで追跡した。

承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）

Reck M. et al. : *N Engl J Med.*, 375 (19) : 1823, 2016

V. 治療に関する項目

試験名	国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験） ^{17) 18)}
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、第Ⅱ／Ⅲ相試験
対象	プラチナ製剤併用化学療法が既治療及び <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性又は <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性で、それぞれの分子標的薬による治療で疾患進行を認め、臨床試験用の PD-L1 IHC 22C3 pharmDx キット (Clinical Trial Assay) で腫瘍細胞のうち PD-L1 発現陽性細胞の割合が 1%以上 (TPS \geq 1%) の非小細胞肺癌患者
目的	PD-L1 発現陽性の切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤 2mg/kg 又は 10mg/kg の 3 週間間隔投与 (Q3W)、ドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する。
方法	本剤 2mg/kg 3 週間間隔群、10mg/kg 3 週間間隔群又はドセタキセル群 (ドセタキセル 75mg/m ² 3 週間間隔) のいずれかに 1 : 1 : 1 で無作為割付けした。層別因子は、腫瘍の PD-L1 発現割合 (高発現 : TPS \geq 50%、低発現 : TPS 1~49%)、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) (0、1)、及び治験実施医療機関の地域 (東アジア、東アジア以外) とした。
主要評価項目	PD-L1 高発現 (TPS \geq 50%) 及び PD-L1 発現陽性 (TPS \geq 1%) 患者それぞれの ITT 集団 ^{*1} における全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) ^{*2} 、安全性及び忍容性
副次評価項目	PD-L1 高発現 (TPS \geq 50%) 及び PD-L1 発現陽性 (TPS \geq 1%) 患者それぞれの ITT 集団 ^{*1} における奏効率 (ORR) ^{*2} 、奏効期間 (DOR) ^{*2} ^{*1} 無作為化したすべての患者 ^{*2} 奏効及び疾患進行は、盲検化された独立判定委員会が RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき盲検下で評価した (IRC 評価)
結果	[主要評価項目] ◆全生存期間 (OS) PD-L1 高発現患者 (TPS \geq 50%) における OS の中央値は、本剤 2mg/kg 群 14.9 カ月 (95%CI : 10.4, -)、10mg/kg 群 17.3 カ月 (95%CI : 11.8, -)、及びドセタキセル群 8.2 カ月 (95%CI : 6.4, 10.7) であった。ドセタキセル群に対する OS のハザード比は本剤 2mg/kg 群 0.54 (95%CI : 0.38, 0.77)、10mg/kg 群 0.50 (95%CI : 0.36, 0.70) であり、本剤両群でドセタキセル群と比較して OS の有意な延長が認められた (P=0.00024 及び P=0.00002、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.004125$)。また、本剤 10mg/kg 群に対する 2mg/kg 群の OS のハザード比は 1.12 (95%CI : 0.77, 1.62) であった。

V. 治療に関する項目

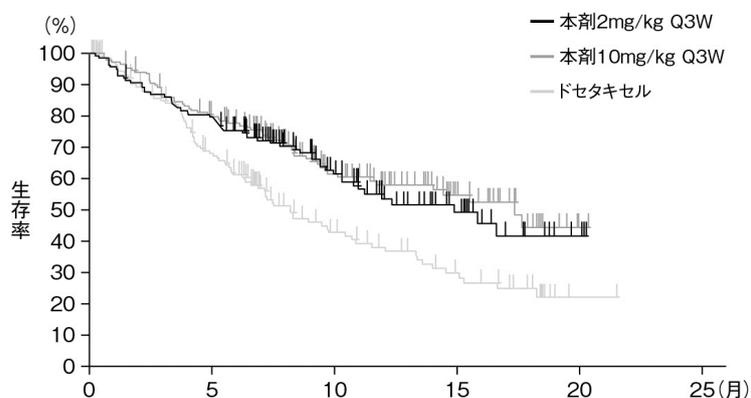
PD-L1 高発現患者 (PD-L1 発現が TPS \geq 50%) における OS (ITT 集団)			
	本剤 2mg/kg Q3W (n=139)	本剤 10mg/kg Q3W (n=151)	ドセタキセル (n=152)
OS 中央値 [†] (月) (95%CI)	14.9 (10.4, -)	17.3 (11.8, -)	8.2 (6.4, 10.7)
9 カ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	68.3 (59.4, 75.6)	66.4 (57.8, 73.7)	46.0 (36.9, 54.7)
12 カ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	53.4 (43.1, 62.6)	58.1 (48.8, 66.3)	38.0 (28.9, 47.1)
ドセタキセルに対する 各群ハザード比 [‡] (95%CI) [‡]	0.54 (0.38, 0.77)	0.50 (0.36, 0.70)	—
P 値 [§]	0.00024	0.00002	—
10mg/kg Q3W に対する ハザード比 [‡] (95%CI) [‡]	1.12 (0.77, 1.62)	—	—

[†] 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による。

[‡] 治療を共変量とし、ECOG PS (0, 1)、地域 (東アジア、東アジア以外)、PD-L1 発現 (高発現、低発現及び不明) を層別因子として適用した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。

[§] 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.004125$

PD-L1 高発現患者 (PD-L1 発現が TPS \geq 50%の患者) における OS (ITT 集団)



at risk数	生存期間					
	0	5	10	15	20	25(月)
本剤2mg/kg Q3W	139	110	51	20	3	0
本剤10mg/kg Q3W	151	115	60	25	1	0
ドセタキセル	152	90	38	19	1	0

PD-L1 発現陽性患者 (TPS \geq 1%) における OS の中央値は、本剤 2mg/kg 群 10.4 カ月 (95%CI : 9.4, 11.9)、10mg/kg 群 12.7 カ月 (95%CI : 10.0, 17.3)、及びドセタキセル群 8.5 カ月 (95%CI : 7.5, 9.8) であった。ドセタキセル群に対する OS のハザード比は本剤 2mg/kg 群 0.71 (95%CI : 0.58, 0.88)、10 mg/kg 群 0.61 (95%CI : 0.49, 0.75) であり、本剤両群でドセタキセル群と比較して OS の有意な延長が認められた (P=0.00076 及び P<0.00001、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.004125$)。また、本剤 10mg/kg 群に対する本剤 2mg/kg 群の OS のハザード比は 1.17 (95%CI : 0.94, 1.45) であった。

V. 治療に関する項目

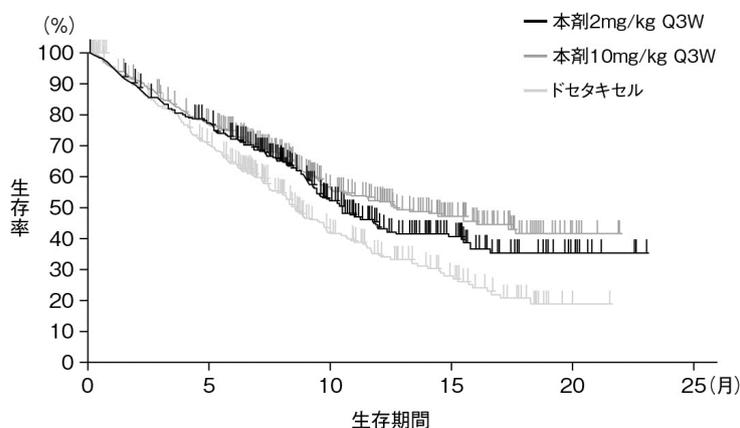
PD-L1 発現陽性患者 (PD-L1 発現が TPS \geq 1%) における OS (ITT 集団)			
	本剤 2mg/kg Q3W (n=344)	本剤 10mg/kg Q3W (n=346)	ドセタキセル (n=343)
OS 中央値 [†] (月) (95%CI)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
9 ヶ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	59.2 (53.5, 64.5)	61.5 (55.7, 66.7)	46.6 (40.5, 52.5)
12 ヶ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	43.2 (37.0, 49.3)	52.3 (46.2, 58.1)	34.6 (28.4, 40.8)
ドセタキセルに対する 各群ハザード比 [‡] (95%CI) [‡]	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	—
P 値 [§]	0.00076	<0.00001	—
10mg/kg Q3W に対する ハザード比 [‡] (95%CI) [‡]	1.17 (0.94, 1.45)	—	—

[†] 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による。

[‡] 治療を共変量とし、ECOG PS (0, 1)、地域 (東アジア、東アジア以外)、PD-L1 発現 (高発現、低発現及び不明) を層別因子として適用した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。

[§] 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.004125$

PD-L1 発現陽性患者 (PD-L1 発現が TPS \geq 1%の患者) における OS (ITT 集団)



at risk数	生存期間					
	0	5	10	15	20	25
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

◆無増悪生存期間 (PFS)

PD-L1 高発現患者 (TPS \geq 50%) における PFS の中央値は、本剤 2mg/kg 群 5.2 ヶ月 (95%CI : 4.0, 6.5)、10mg/kg 群 5.2 ヶ月 (95%CI : 4.1, 8.1)、及びドセタキセル群 4.1 ヶ月 (95%CI : 3.6, 4.3) であった。ドセタキセル群に対する PFS のハザード比は本剤 2mg/kg 群が 0.58 (95%CI : 0.43, 0.77)、本剤 10mg/kg 群が 0.59 (95%CI : 0.45, 0.78) であり、本剤両群でドセタキセル群と比較して PFS の有意な延長が認められた (P=0.00009 及び P=0.00007、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.0005$)。また、本剤 10mg/kg 群に対する 2mg/kg 群の PFS のハザード比は 1.00 (95%CI : 0.74, 1.35) であった。

V. 治療に関する項目

	<p>PD-L1 発現陽性患者 (TPS\geq1%) における PFS の中央値は、本剤 2mg/kg 群 3.9 カ月 (95%CI : 3.1, 4.1) 、10mg/kg 群 4.0 カ月 (95%CI : 2.6, 4.3) 、及びドセタキセル群 4.0 カ月 (95%CI : 3.1, 4.2) であった。ドセタキセル群に対するハザード比は本剤 2mg/kg 群が 0.88 (95%CI : 0.73, 1.04) 、10mg/kg 群が 0.79 (95%CI : 0.66, 0.94) であり、本剤両群でドセタキセル群と比較した結果、PFS に有意差はみられなかった (P=0.06758 及び P=0.00462、層別ログランク検定 [片側] 、有意水準 $\alpha=0.001$ 及び $\alpha=0.0005$) 。また、本剤 10mg/kg 群に対する 2mg/kg 群の PFS のハザード比は 1.09 (95%CI : 0.91, 1.30) であった。</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>◆奏効率 (ORR)</p> <p>PD-L1 高発現患者 (TPS\geq50%) における ORR は、本剤 2mg/kg 群 30.2%、10mg/kg 群 29.1%、ドセタキセル群 7.9%であった。</p> <p>PD-L1 発現陽性患者 (TPS\geq1%) における ORR は、本剤 2mg/kg 群 18.0%、10mg/kg 群 18.5%、ドセタキセル群 9.3%であった。</p> <p>◆奏効期間 (DOR)</p> <p>PD-L1 高発現患者 (TPS\geq50%) における DOR の中央値は、本剤 2mg/kg 群未到達 (範囲 : 20+~512+日^{*3}) 、10mg/kg 群未到達 (範囲 : 64+~542+日^{*3}) 、ドセタキセル群 246 日 (範囲 : 63+~268+日^{*3}) であった。</p> <p>PD-L1 発現陽性患者 (TPS\geq1%) における DOR の中央値は、本剤 2mg/kg 群で未到達 (範囲 : 20+~610+日^{*3}) 、10mg/kg 群で未到達 (範囲 : 64+~542+日^{*3}) 、ドセタキセル群で 189 日 (範囲 : 43+~268+日^{*3}) であった。</p> <p>*3 「+」は最後の疾患評価から PD がみられないことを示す。</p> <p>[安全性]</p> <p>有害事象の発現割合は、本剤 2mg/kg 3 週間間隔群で 97.6% (331/339 例) 、10mg/kg 3 週間間隔群で 96.2% (330/343 例) 、ドセタキセル群で 96.1% (297/309 例) であった。</p> <p>副作用の発現割合は、本剤 2mg/kg 群で 63.4% (215/339 例) 、10mg/kg 群で 65.9% (226/343 例) 、ドセタキセル群で 81.2% (251/309 例) であった。Grade3 以上の副作用は、本剤 2mg/kg 群で 12.7% (43/339 例) 、10mg/kg 群で 16.0% (55/343 例) 、ドセタキセル群で 35.3% (109/309 例) に発現した。</p> <p>重篤な副作用の発現割合は、本剤 2mg/kg 群 9.4% (32/339 例) 、10mg/kg 群 11.4% (39/343 例) 、ドセタキセル群 13.6% (42/309 例) で、高頻度にみられた重篤な副作用は、本剤併合群では肺臓炎 (2.2%) 、ドセタキセル群では発熱性好中球減少症 (3.2%) 及び好中球減少症 (1.3%) であった。</p> <p>投与中止に至った副作用は、本剤 2mg/kg 群、10mg/kg 群及びドセタキセル群でそれぞれ 4.4% (15/339 例) 、5.0% (17/343 例) 、10.0% (31/309 例) に認められた。副作用による死亡はそれぞれ 0.9% (3/339 例) 、0.9% (3/343 例) 、1.6% (5/309 例) であり、その内訳は本剤 2mg/kg 群では肺炎 1 例、肺臓炎 2 例、10mg/kg 群では心筋梗塞、肺炎、肺臓炎 各 1 例、ドセタキセル群では脱水、気道感染、発熱性好中球減少症、間質性肺炎、急性心不全 各 1 例であった。</p>
--	--

V. 治療に関する項目

安全性の要約* (PD-L1 発現陽性)					
	本剤 2mg/kg Q3W		本剤 10mg/kg Q3W		ドセタキセル
	n	(%)	n	(%)	n (%)
患者数	339		343		309
有害事象あり	331	(97.6)	330	(96.2)	297 (96.1)
有害事象なし	8	(2.4)	13	(3.8)	12 (3.9)
副作用 [†]	215	(63.4)	226	(65.9)	251 (81.2)
Grade3以上の有害事象	158	(46.6)	156	(45.5)	173 (56.0)
Grade3以上の副作用	43	(12.7)	55	(16.0)	109 (35.3)
重篤な有害事象	115	(33.9)	131	(38.2)	107 (34.6)
重篤な副作用	32	(9.4)	39	(11.4)	42 (13.6)
死亡	17	(5.0)	26	(7.6)	15 (4.9)
副作用による死亡	3	(0.9)	3	(0.9)	5 (1.6)
有害事象による中止 [‡]	28	(8.3)	26	(7.6)	42 (13.6)
副作用による中止	15	(4.4)	17	(5.0)	31 (10.0)
重篤な有害事象による中止	24	(7.1)	20	(5.8)	19 (6.1)
重篤な副作用による中止	11	(3.2)	13	(3.8)	11 (3.6)

† 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断された事象

‡ 治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。

* 有害事象は治験薬最終投与後 30 日まで、重篤な有害事象は治験薬最終投与後 90 日まで追跡した。

承認時評価資料：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）

Herbst RS. et al. : *Lancet.*, 387 (10027) : 1540, 2016

注) 本剤の承認用法・用量は、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、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。

V. 治療に関する項目

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>

試験名	国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験） ^{20) 21)}
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照、2群比較試験
対象	プラチナ製剤併用化学療法後 ^{*1} に再発又は進行した局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者 *1 一次治療のプラチナ製剤併用化学療法後あるいはプラチナ製剤併用化学療法による術前若しくは術後補助化学療法の治療終了後12ヵ月以内
目的	プラチナ製剤併用化学療法後に再発又は進行した局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者における本剤200mg 3週間間隔（Q3W）と化学療法の有効性及び安全性を比較する。
方法	本剤（200mg Q3W で点滴静注）、若しくは治験担当医師が選択したパクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunineの化学療法群（治験担当医師が無作為化の前に選択）のいずれかに、1：1の比で無作為に割り付けた。なお、vinflunineは承認された国のみで選択可能であることが治験実施計画書で事前に規定されていたため、本邦では未承認のvinflunineを除く、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかが選択された。 無作為割付けでは、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のperformance status（PS）（0/1、2）、肝転移（あり、なし）、ヘモグロビン値（10g/dL未満、10g/dL以上）及び前回の化学療法の最終投与からの期間（3ヵ月（90日間）未満、3ヵ月以上）を層別因子とした。本試験では2回の中間解析が計画されており、2回目の中間解析以降では全患者のintension-to-treat（ITT）集団及びPD-L1高発現患者（CPS ^{*2} ≥10）を対象に有効性評価を行った。初回の画像評価は無作為割付け後9週（±7日）時点に実施し、1年間は6週間（±7日）ごと、以降は12週間（±7日）ごとに画像評価を実施した。本治験では疾患進行、許容できない毒性、最長24ヵ月の投与期間終了等の中止基準を満たさない限り、本剤の投与を継続した。 *2 CPS（Combined Positive Score）=PD-L1陽性細胞数（腫瘍細胞、リンパ球及びマクロファージ）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた数値とする。なお、「CPS≥10」は引用文献13）に記載のCPS≥10%と同義。 vinflunineは国内未承認、パクリタキセル・ドセタキセルは国内適応外
主要評価項目	ITT集団 ^{*3} 及びPD-L1高発現患者（CPS≥10）における無増悪生存期間（PFS） ^{*4} 及び全生存期間（OS） *3 無作為割付けされた患者集団 *4 RECISTガイドライン1.1版に基づいた盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
副次評価項目	APaT集団 ^{*5} における安全性及び忍容性、ITT集団及びPD-L1高発現患者（CPS≥10）における奏効率 ^{*4} （ORR）、奏効期間 ^{*4} （DOR）など *5 無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての患者
結果	[主要評価項目] ◆全生存期間（OS） ITT集団のOSの中央値は本剤群で10.3ヵ月（95%CI：8.0, 11.8）、化学療法群で7.4ヵ月（95%CI：6.1, 8.3）であった。OSのハザード比は0.73（95%CI：0.59, 0.91）であり、化学療法群に対する本剤群の優越性が示された（P=0.00224、層別ログランク検定〔片側〕、有意水準α=0.0123）。 PD-L1高発現患者（CPS≥10）におけるOS中央値は本剤群で8.0ヵ月（95%CI：4.0, 12.3）、化学療法群で5.2ヵ月（95%CI：4.0, 7.4）、ハザード比は0.57（95%CI：0.37, 0.88）であり、ITT集団と同様、化学療法群に対する本剤群の優越性が示された（P=0.005、層別ログランク検定〔片側〕、有意水準α=0.0065）。

V. 治療に関する項目

OS の解析 (ITT 集団)		
	本剤 200mg Q3W (n=270)	化学療法 (n=272)
OS 中央値 [†] (月) (95%CI)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
6 ヶ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	63.9 (57.9, 69.4)	56.7 (50.3, 62.6)
12 ヶ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	43.9 (37.8, 49.9)	30.7 (25.0, 36.7)
化学療法に対するハザード比 [‡] (95%CI) [‡]	0.73 (0.59, 0.91)	—
P 値 [§]	0.00224	

中間解析時のデータ：2016年9月7日カットオフ
[†] 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
[‡] ECOG PS (0/1 vs. 2)、肝転移の有無、ヘモグロビン (≥10g/dL 又は <10g/dL)、前回の化学療法の最終投与からの期間 (<3 ヶ月又は ≥3 ヶ月) を層別し、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく
[§] 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 α=0.0123

OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

at risk数

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
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

◆無増悪生存期間 (PFS)
 ITT 集団の PFS の中央値は、本剤群で 2.1 ヶ月 (95%CI : 2.0, 2.2)、化学療法群で 3.3 ヶ月 (95%CI : 2.3, 3.5) であった。化学療法群に対する本剤群の PFS のハザード比は 0.98 (95%CI : 0.81, 1.19) であり、化学療法群と比較して本剤群で有意差はみられなかった (P=0.416、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 α=0.0151)。
 PD-L1 高発現患者 (CPS ≥ 10) の部分集団における PFS の中央値は、本剤群で 2.1 ヶ月 (95%CI : 1.9, 2.1)、化学療法群で 3.1 ヶ月 (95%CI : 2.2, 3.4)、ハザード比は 0.89 (95%CI : 0.61, 1.28) であり、ITT 集団と同様、化学療法群と比較して本剤群で有意差はみられなかった (P=0.23958、層別ログランク検定 [片側]、有意水準 α=0.0029)。

V. 治療に関する項目

PFS の解析 (ITT 集団)		
	本剤 200mg Q3W (n=270)	化学療法 (n=272)
PFS 中央値 [†] (月) (95%CI)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
6 カ月 PFS 率 (%) [†] (95%CI)	28.8 (23.5, 34.3)	26.8 (21.2, 32.6)
12 カ月 PFS 率 (%) [†] (95%CI)	16.8 (12.3, 22.0)	6.2 (3.3, 10.2)
化学療法に対するハザード比 [‡] (95%CI) [‡]	0.98 (0.81, 1.19)	—
P 値 [§]	0.416	

PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする
[†] 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
[‡] ECOG PS (0/1 vs. 2)、肝転移の有無、ヘモグロビン (≥10g/dL 又は <10g/dL)、前回の化学療法の最終投与からの期間 (<3 カ月又は ≥3 カ月) を層別し、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく
[§] 層別ログランク検定 [片側]、有意水準 α=0.0151

PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
本剤200mg Q3W	270	165	85	73	56	51	23	16	7	0	0	0	0
化学療法	272	188	85	56	27	17	10	5	1	0	0	0	0

[副次評価項目]
◆奏効率 (ORR)
 ITT 集団における RECIST 1.1 に基づき BICR が評価した ORR (確定) は、本剤群 21.1% (95%CI : 16.4, 26.5)、化学療法群 11.4% (95%CI : 7.9, 15.8) であり、化学療法群と比較して本剤群では ORR が有意に高かった (P=0.00106、層別 Miettinen & Nurminen 法[片側]、有意水準 α=0.0170)。
 CR 又は PR が認められた患者の割合は、本剤群でそれぞれ 7.0% (19 例) 及び 14.1% (38 例) であり、化学療法群でそれぞれ 3.3% (9 例) 及び 8.1% (22 例) であった。

V. 治療に関する項目

RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく BICR による奏効の解析 (ITT 集団)		
	本剤 200mg Q3W (n=270)	化学療法 (n=272)
奏効例数	57	31
ORR (%) (95%CI)	21.1 (16.4, 26.5)	11.4 (7.9, 15.8)
差の推定値 (95%CI) †	9.6 (3.5, 15.9)	—
P 値 ‡	0.00106	

† ECOG PS (0/1 vs. 2)、肝転移の有無、ヘモグロビン (≥10g/dL 又は <10g/dL)、前回の化学療法の最終投与からの期間 (<3 ヶ月 又は ≥3 ヶ月) を層別因子とした Miettinen & Nurminen 法に基づく。ある層のいずれかの投与群に患者がない場合、その層は解析から除外する

‡ 層別 Miettinen & Nurminen 法[片側]、有意水準 α=0.0170

◆奏効期間 (DOR)
ITT 集団の奏効例における DOR の中央値は、本剤群で未到達 (範囲: 1.6+~15.6+ ヶ月)、化学療法群で 4.3 ヶ月 (範囲: 1.4+~15.4+ ヶ月) であった。奏効が 6 ヶ月以上持続した患者*は、本剤群で 41 例 (78%)、化学療法群で 7 例 (40%)、12 ヶ月以上持続した患者*は、本剤群で 14 例 (68%)、化学療法群で 3 例 (35%) であった。

* Kaplan-Meier 法に基づく推定値
「+」はデータカットオフ時点で奏効が持続していることを示す

[安全性]
有害事象は本剤群では 93.2% (248/266 例) に、化学療法群では 98.0% (250/255 例) に発現した。副作用は本剤群で 60.9% (162/266 例)、化学療法群では 90.2% (230/255 例) で発現した。Grade3 以上の有害事象の発現割合は本剤群 52.3%、化学療法群 62.7% であり、Grade3 以上の副作用の発現割合は本剤群 15.0%、化学療法群 49.4% であった。重篤な副作用は、本剤群では 10.2% (27/266 例) に、化学療法群では 22.4% (57/255 例) に発現した。発現割合が 1% 以上の重篤な副作用は、本剤群では肺臓炎 (5/266 例、1.9%) 及び大腸炎 (4/266 例、1.5%) であり、化学療法群では発熱性好中球減少症 (15/255 例、5.9%)、便秘 (7/255 例、2.7%)、貧血、好中球減少症、腸閉塞 (各 5/255 例、2.0%)、尿路感染 (4/255 例、1.6%)、好中球数減少 (3/255 例、1.2%) であった。投与中止に至った副作用の発現割合は本剤群 5.6%、化学療法群 11.0% であった。
副作用による死亡は本剤群で 4/266 例 (1.5%) に認められ、その内訳は死亡、肺臓炎、尿路閉塞及び悪性新生物進行 (各 1 例) であった。化学療法群では 4/266 例 (1.6%) が副作用により死亡し、その内訳は敗血症性ショック、死亡 (各 1 例) 及び敗血症 (2 例) であった。

V. 治療に関する項目

安全性の要約* (APaT 集団)				
	本剤 200mg Q3W		化学療法	
	n	(%)	n	(%)
患者数	266		255	
有害事象あり	248	(93.2)	250	(98.0)
有害事象なし	18	(6.8)	5	(2.0)
副作用 [†]	162	(60.9)	230	(90.2)
Grade 3 以上の有害事象	139	(52.3)	160	(62.7)
Grade 3 以上の副作用	40	(15.0)	126	(49.4)
重篤な有害事象	104	(39.1)	104	(40.8)
重篤な副作用	27	(10.2)	57	(22.4)
死亡	13	(4.9)	8	(3.1)
副作用による死亡	4	(1.5)	4	(1.6)
有害事象による中止 [‡]	22	(8.3)	32	(12.5)
副作用による中止	15	(5.6)	28	(11.0)
重篤な有害事象による中止	15	(5.6)	12	(4.7)
重篤な副作用による中止	9	(3.4)	10	(3.9)

[†] 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断された事象
[‡] 治験薬投与の中止
 治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
 * 有害事象は治験薬最終投与後 30 日まで、重篤な有害事象は治験薬最終投与後 90 日まで追跡した。
 化学療法は治験担当医師によりパクリタキセル（国内適応外）、ドセタキセル（国内適応外）又は vinflunine（国内未承認）のいずれかが選択された。

承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験）

Bellmunt J. et al. : *N Engl J Med.*, 376 (11) : 1015, 2017

3) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

4) 患者・病態別試験

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

試験名	国際共同第II相試験（KEYNOTE-087試験） ^{19) 30)}
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、単群、マルチコホート
対象	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（cHL）患者を対象とし、疾患の状態及び前治療歴によって下記の3つのコホートに分類した。 コホート1：自家造血幹細胞移植（Auto-SCT）無効又は移植後に進行が認められ、かつブレンツキシマブ ベドチン（BV）無効又は投与後に再発が認められた患者 コホート2：救援化学療法によるCR又はPRが得られずAuto-SCTが非適応、かつBV無効又は投与後に再発が認められた患者 コホート3：Auto-SCT無効又は移植後に進行が認められ、かつAuto-SCT実施後にBVによる治療歴のない患者（ただし、一次治療又は救援化学療法の一環としてのBVによる前治療は可とする）
目的	再発又は難治性のcHL患者を対象とし、本剤200mg 3週間間隔投与（Q3W）における有効性及び安全性を評価する。
方法	本剤200mgを3週間間隔で点滴静注した。コホート別又は前治療に対する治療反応性のステータス別に部分集団解析を行った。本試験では疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで最長24ヵ月本剤の投与を継続した。
主要評価項目	治験薬を1回以上投与されたすべての患者（ASaT）における奏効率（ORR） ^{*1} 、安全性及び忍容性 ^{*1} IWG評価基準（2007年改訂）による悪性リンパ腫の治療効果判定基準（Cheson, 2007）を用いた盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
副次評価項目	ASaT集団を対象とした完全奏効率（CRR） ^{*1*2*3} 、奏効期間（DOR） ^{*1*2} 、無増悪生存期間（PFS） ^{*1*2} 、全生存期間（OS）、及び奏効率（ORR） ^{*2} ^{*2} IWG評価基準（2007年改訂）による悪性リンパ腫の治療効果判定基準（Cheson, 2007）を用いた治験担当医師による評価 ^{*3} 完全奏効（CR）はPET陰性を含む、疾患の痕跡が認められない状態と定義
結果	〔主要評価項目〕 ◆奏効率（ORR） 追跡期間中央値7.1ヵ月におけるASaT集団のBICR評価によるORRは68.1%（143/210例）（95%CI：61.3, 74.3）であった。コホート1, 2及び3のORRはそれぞれ72.5%（95%CI：60.4, 82.5）、65.4%（95%CI：54.0, 75.7）及び66.7%（95%CI：53.3, 78.3）であり、事前に規定した治療の閾値奏効率*を上回った。また、治験担当医師判定による試験全体のORRは66.7%（95%CI：59.9, 73.0）であった。 [*] 95%CIの下限値が20%

V. 治療に関する項目

IWG 評価基準（2007年改訂）を用いた BICR による最良総合効果（ASaT）								
	コホート 1 Auto-SCT 及び BV 既治療 (n=69)		コホート 2 Auto-SCT 非適応 及び BV 既治療 (n=81)		コホート 3 Auto-SCT 実施後 BV 治療歴無 (n=60)		全体 (N=210)	
	n (%)	95%CI*	n (%)	95%CI*	n (%)	95%CI*	n (%)	95%CI*
奏効率 (ORR)	50 (72.5)	60.4, 82.5	53 (65.4)	54.0, 75.7	40 (66.7)	53.3, 78.3	143 (68.1)	61.3, 74.3
完全 奏効 (CR)	15 (21.7)	12.7, 33.3	18 (22.2)	13.7, 32.8	13 (21.7)	12.1, 34.2	46 (21.9)	16.5, 28.1
部分 奏効 (PR)	35 (50.7)	38.4, 63.0	35 (43.2)	32.2, 54.7	27 (45.0)	32.1, 58.4	97 (46.2)	39.3, 53.2
安定 (SD)	13 (18.8)	10.4, 30.1	9 (11.1)	5.2, 20.0	13 (21.7)	12.1, 34.2	35 (16.7)	11.9, 22.4
進行 (PD)	3 (4.3)	0.9, 12.2	17 (21.0)	12.7, 31.5	7 (11.7)	4.8, 22.6	27 (12.9)	8.6, 18.2
評価 不能 (NE)	3 (4.3)	0.9, 12.2	2 (2.5)	0.3, 8.6	—	—	5 (2.4)	0.8, 5.5

追跡期間中央値：7.1 ヶ月

* 二項分布の確率計算による正確法

[副次評価項目]

◆完全奏効率（CRR）
追跡期間中央値 7.1 ヶ月における ASaT 集団の BICR 評価による CRR は、21.9%（95%CI：16.5, 28.1）であった。

◆奏効期間（DOR）
追跡期間中央値 7.1 ヶ月における ASaT 集団の BICR 評価による奏効までの期間の中央値は、2.8 ヶ月（範囲：2.0～8.1 ヶ月）であり、DOR の中央値は未到達（範囲：0.0+～8.3+ ヶ月）であった。

◆無増悪生存期間（PFS）
追跡期間中央値 7.1 ヶ月における ASaT 集団の BICR 評価による PFS の中央値は 10.8 ヶ月（95%CI：8.3 ヶ月, 未到達）であった。3 ヶ月及び 6 ヶ月時点の PFS 率は、それぞれ 86.3%及び 71.7%であった。

◆全生存期間（OS）
追跡期間中央値 7.1 ヶ月における ASaT 集団の OS の中央値は未到達であり（95%CI：未到達, 未到達）、6 ヶ月時点の OS 率は 99.5%であった。

V. 治療に関する項目

<p>[安全性]</p> <p>有害事象の発現割合は 96.2% (202/210 例) であり、副作用の発現割合は 68.6% (144/210 例) であった。</p> <p>Grade3 以上の有害事象の発現割合は 25.2% (53/210 例) であり、Grade3 以上の副作用は 11.0% (23/210 例) に認められた。1%以上にみられた Grade3 以上の副作用の内訳は好中球減少症 (5 例、2.4%)、呼吸困難、下痢 (各 2 例、1%) であった。</p> <p>重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合はそれぞれ 16.2% (34/210 例)、5.2% (11/210 例) であり、治験薬の最終投与後 90 日までに発現した主な (1%以上) 重篤な副作用は肺臓炎 (3 例、1.4%) であった。治験薬投与中止に至った副作用は 4.3% (9/210 例) に認められた。なお、副作用による死亡は認められなかった。</p>					
安全性の要約* (ASaT)					
	コホート 1	コホート 2	コホート 3	全体	
	n (%)	n (%)	n (%)	N	(%)
患者数	69	81	60	210	
有害事象あり	68 (98.6)	79 (97.5)	55 (91.7)	202	(96.2)
有害事象なし	1 (1.4)	2 (2.5)	5 (8.3)	8	(3.8)
副作用 [†]	52 (75.4)	50 (61.7)	42 (70.0)	144	(68.6)
Grade3 以上の有害事象	18 (26.1)	21 (25.9)	14 (23.3)	53	(25.2)
Grade3 以上の副作用	10 (14.5)	9 (11.1)	4 (6.7)	23	(11.0)
非重篤な有害事象	68 (98.6)	78 (96.3)	55 (91.7)	201	(95.7)
重篤な有害事象	9 (13.0)	13 (16.0)	12 (20.0)	34	(16.2)
重篤な副作用	4 (5.8)	3 (3.7)	4 (6.7)	11	(5.2)
死亡	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.7)	2	(1.0)
副作用による死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止 [‡]	5 (7.2)	4 (4.9)	2 (3.3)	11	(5.2)
副作用による中止	4 (5.8)	3 (3.7)	2 (3.3)	9	(4.3)
重篤な有害事象による中止	3 (4.3)	3 (3.7)	2 (3.3)	8	(3.8)
重篤な副作用による中止	2 (2.9)	2 (2.5)	2 (3.3)	6	(2.9)
<p>† 治験担当医師によって治験薬との因果関係がありと判断された事象</p> <p>‡ 治験薬投与の中止</p> <p>* 非重篤な有害事象は治験薬の最終投与終了後 30 日まで、重篤な有害事象は治験薬最終投与後 90 日までに報告された有害事象を集計した。 治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。</p>					

承認時評価資料：国際共同第II相試験 (KEYNOTE-087 試験)

Chen R. et al. : *J Clin Oncol.*, 35 (19) : 2125, 2017

再発又は難治性の cHL 患者を対象に、本剤 200mg Q3W を投与した KEYNOTE-087 試験において、ORR は 68.1% (95%CI : 61.3, 74.3) であり、本剤 10mg/kg Q2W を投与した KEYNOTE-013 試験における ORR (58.1%、95%CI : 39.1, 75.5) と比較して類似していた。腫瘍サイズのベースラインからの変化率についても、本剤 200mg Q3W 及び 10mg/kg Q2W では、類似していた。上記の結果に基づき、本剤 200mg Q3W の適切性が示された。

注) 本剤の承認用法・用量は、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の場合、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。

V. 治療に関する項目

＜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）＞

試験名	国際共同第II相試験（KEYNOTE-164 試験） ²²⁾
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、単群、マルチコホート
対象	治療歴*のある切除不能な局所進行又は転移性（Stage IV）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（コホート A） * 標準治療（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塩酸塩水和物）を過去に受けた患者
目的	治療歴*のある切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とし、本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）における有効性及び安全性を評価する。 * 標準治療（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塩酸塩水和物）を過去に受けた患者
方法	本剤 200mg を 3 週間間隔で点滴静注した。治療の奏効は画像検査で評価した。初回の画像検査は、割り付け日から起算して 9 週間後に実施し、その後も 9 週間ごとに、臨床的に必要であればより頻回に疾患進行となるまで実施した。本試験では、疾患進行などが認められるまで、最大約 2 年間本剤の投与を継続することとした。
主要評価項目	治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者（ASaT）における奏効率（ORR）* * RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立判定委員会（IRC）による評価
副次評価項目	ASaT 集団を対象とした病勢コントロール率（DCR） ^{*1*2} 、奏効期間（DOR） ^{*1} 、無増悪生存期間（PFS） ^{*1} 及び全生存期間（OS） ^{*1} 、安全性及び忍容性 *1 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立判定委員会（IRC）による評価 *2 完全奏効、部分奏効又は疾患進行となる前に 24 週間以上安定を示した患者の割合

V. 治療に関する項目

結果	[主要評価項目]		
	◆奏効率 (ORR) 追跡期間中央値 13.2 ヶ月におけるコホート A の ASaT 集団の IRC 評価による ORR は 27.9% (17/61 例) (95%CI : 17.1, 40.8) であった。IRC 評価に基づく標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの縮小は、34 例 (55.7%) で認められた。		
	RECIST1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約 (コホート A) (ASaT)		
		本剤 200mg Q3W (N=61)	
		n (%)	95%CI [†]
	奏効率 (ORR)	17 (27.9)	17.1, 40.8
	完全奏効 (CR)	0 (0.0)	0.0, 5.9
	部分奏効 (PR)	17 (27.9)	17.1, 40.8
	安定 (SD)	14 (23.0)	13.2, 35.5
	疾患進行 (PD)	28 (45.9)	33.1, 59.2
評価不能 (NE)	2 (3.3)	0.4, 11.3	
中間解析時のデータ : 2017 年 2 月 10 日カットオフ † 二項分布に基づく正確法			
[副次評価項目]			
◆病勢コントロール率 (DCR) 追跡期間中央値 13.2 ヶ月における ASaT 集団の IRC 評価による DCR は、50.8% (31/61 例) (95%CI ^{*1} : 37.7, 63.9) であった。 *1 二項分布に基づく正確法			
◆奏効期間 (DOR) 追跡期間中央値 13.2 ヶ月における ASaT 集団の IRC 評価による奏効までの期間の中央値は、4.0 ヶ月 (範囲 : 1.8~10.4 ヶ月) であり、DOR の中央値 ^{*2} は未到達 (範囲 : 2.9+~12.5+ ヶ月) ^{*3} であった。 *2 打ち切りデータに対応する積極限推定 (Kaplan-Meier) 法による *3 「+」は最終の画像評価において疾患進行がないことを示す			
◆無増悪生存期間 (PFS) ^{*2} 追跡期間中央値 13.2 ヶ月における ASaT 集団の IRC 評価による PFS の中央値は 2.3 ヶ月 (95%CI : 2.1, 8.1) であった。6 ヶ月及び 12 ヶ月時点の PFS 率は、それぞれ 42.6%及び 34.3%であった。			
◆全生存期間 (OS) ^{*2} 追跡期間中央値 13.2 ヶ月における ASaT 集団の IRC 評価による OS の中央値は、未到達 (95%CI : -, -) であった。6 ヶ月及び 12 ヶ月時点の OS 率は、それぞれ 86.8%及び 71.7%であった。			

V. 治療に関する項目

<p>[安全性]</p> <p>有害事象の発現割合は 98.4% (60/61 例) であった。副作用の発現割合は、57.4% (35/61 例) であった。Grade3 以上の有害事象の発現割合は 59.0% (36/61 例)、Grade3 以上の副作用の発現割合は 14.8% (9/61 例) であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は 47.5% (29/61 例)、重篤な副作用の発現割合は 6.6% (4/61 例) であった。治験薬の最終投与後 90 日までに発現した重篤な副作用は、脱水、扁平上皮癌、麻痺及び多形紅斑 (各 1.6%) であった。</p> <p>投与中止に至った副作用は 1.6% (1/61 例) に認められた。副作用による死亡は認められなかった。</p>		
<p>安全性の要約* (ASaT)</p>		
	n	(%)
患者数	61	
有害事象あり	60	(98.4)
有害事象なし	1	(1.6)
副作用 [†]	35	(57.4)
Grade3 以上の有害事象	36	(59.0)
Grade3 以上の副作用	9	(14.8)
重篤な有害事象	29	(47.5)
重篤な副作用	4	(6.6)
死亡	1	(1.6)
副作用による死亡	0	(0.0)
有害事象による中止 [‡]	4	(6.6)
副作用による中止	1	(1.6)
重篤な有害事象による中止	1	(1.6)
重篤な副作用による中止	0	(0.0)
<p>[†] 治験担当医師によって治験薬との因果関係がありと判断された事象</p> <p>[‡] 治験薬投与の中止</p> <p>* 有害事象は治験薬最終投与後 30 日まで、重篤な有害事象は治験薬最終投与後 90 日までに報告された有害事象を集計した。治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。</p>		

承認時評価資料：国際共同第 II 相試験 (KEYNOTE-164 試験)

V. 治療に関する項目

試験名	国際共同第II相試験（KEYNOTE-158 試験） ²³⁾
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、単群、マルチコホート
対象	<p>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 MMR 欠損又は MSI-High^{*1*2}を有する進行性固形癌患者</p> <p>*1 10 種類の希少がん（グループ A～J）のいずれかに罹患し、3 種類 [腫瘍プログラム細胞死リガンド 1 (PD-L1) 発現状況、腫瘍 RNA 解析による遺伝子発現プロファイル (GEP) スコア、MSI ステータス] すべての主要バイオマーカー解析が可能であることが確認された腫瘍組織検体を有する患者。グループ K は MSI-High を有する進行性固形癌患者。本試験に登録された 94 例のうち 83 例が MSI-High と診断された後にグループ K として登録された。一方、グループ K 以外に登録された 11 例は、レトロスペクティブな解析で MSI-High であることが判明した患者である。</p> <p>A. 肛門癌（扁平上皮癌）</p> <p>B. 胆道癌 [腺癌：胆嚢又は胆道系（肝内又は肝外胆管癌）、ただしファーター膨大部腫瘍は除く]</p> <p>C. 肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び睪臓由来の神経内分泌腫瘍（高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍）</p> <p>D. 子宮内膜癌（肉腫又は間葉性腫瘍を除く）</p> <p>E. 子宮頸癌（扁平上皮癌）</p> <p>F. 外陰癌（扁平上皮癌）</p> <p>G. 小細胞肺癌</p> <p>H. 中皮腫</p> <p>I. 甲状腺癌</p> <p>J. 唾液腺癌（肉腫又は間葉性腫瘍を除く）</p> <p>K. MSI-High を有する進行性固形癌（結腸・直腸癌を除く）</p> <p>*2 MMR 欠損及び MSI-High の判定には、それぞれ IHC 法及び PCR 法を用いて検査された。</p>
目的	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 MMR 欠損又は MSI-High を有する進行性固形癌患者を対象とし、本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）における有効性及び安全性を評価する。
方法	本剤 200mg を 3 週間間隔で点滴静注した。治療の奏効は画像検査で評価した。初回の画像検査は、割り付け日から起算して 9 週間後に実施し、その後も 9 週間ごとに、臨床的に必要であればより頻回に疾患進行となるまで実施した。治験薬投与開始後 12 ヶ月以降は、12 週間ごとに画像検査を実施した。本治験では、疾患進行などが認められるまで最大約 2 年間本剤の投与を継続することとした。
主要評価項目	<p>治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者（ASaT）における奏効率（ORR）[*]</p> <p>[*] RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立判定委員会（IRC）による評価</p>
副次評価項目	<p>ASaT 集団を対象とした奏効期間（DOR）[*]、無増悪生存期間（PFS）[*]及び全生存期間（OS）[*]、安全性及び忍容性</p> <p>[*] RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立判定委員会（IRC）による評価</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p>[主要評価項目]</p> <p>◆奏効率 (ORR)</p> <p>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 IRC 評価に基づく ORR は 34.9% (29/83 例) (95%CI : 24.8, 46.2) であった。 本試験(グループ A~K)に組み入れられた MSI-High を有する固形癌患者の IRC 評価に基づく ORR は 37.2% (35/94 例) (95%CI : 27.5, 47.8) であった。少なくとも 1 回は治験薬投与後の画像評価を実施した患者 84 例のうち 56 例 (66.7%) で、標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの縮小がみられた。</p> <p>RECIST1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約 (MSI-High 癌[‡]患者) (ASaT)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">本剤 200mg Q3W (N=94)</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>95%CI[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>奏効率 (ORR)</td> <td>35 (37.2)</td> <td>27.5, 47.8</td> </tr> <tr> <td>完全奏効 (CR)</td> <td>4 (4.3)</td> <td>1.2, 10.5</td> </tr> <tr> <td>部分奏効 (PR)</td> <td>31 (33.0)</td> <td>23.6, 43.4</td> </tr> <tr> <td>安定 (SD)</td> <td>20 (21.3)</td> <td>13.5, 30.9</td> </tr> <tr> <td>疾患進行 (PD)</td> <td>29 (30.9)</td> <td>21.7, 41.2</td> </tr> <tr> <td>評価データなし</td> <td>10 (10.6)</td> <td>5.2, 18.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>中間解析時のデータ : 2017 年 4 月 28 日カットオフ [†] 二項分布に基づく正確法 [‡] 癌腫 (n) : 子宮内膜癌 (24)、胃癌 (13)、小腸癌 (13)、膵癌 (10)、胆道癌 (9)、中皮腫 (3)、小細胞肺癌 (3)、副腎皮質癌 (3)、子宮頸癌 (2)、神経内分泌腫瘍 (2)、甲状腺癌 (2)、尿路上皮癌 (2)、脳腫瘍 (1)、卵巣癌 (1)、前立腺癌 (1)、後腹膜腫瘍 (1)、唾液腺癌 (1)、肉腫 (1)、精巣腫瘍 (1)、扁桃癌 (1)</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>◆奏効期間 (DOR) ^{*1}</p> <p>追跡期間中央値 8.4 カ月における ASaT 集団の IRC 評価による奏効までの期間の中央値は、2.1 カ月 (範囲 : 1.3~10.2 カ月) であり、DOR の中央値^{*2}は未到達 (範囲 : 2.1+~10.7+ カ月) ^{*3}であった。</p> <p>^{*1} 本試験 (グループ A~K) に登録された MSI-High を有する固形癌患者 94 例の結果 ^{*2} 打ち切りデータに対応する積極限推定 (Kaplan-Meier) 法による ^{*3} 「+」は最終の画像評価において疾患進行がないことを示す。</p> <p>◆無増悪生存期間 (PFS) ^{*1*2}</p> <p>追跡期間中央値 8.4 カ月における ASaT 集団の IRC 評価による PFS の中央値は 5.4 カ月 (95%CI : 3.7, 10.0) であった。6 カ月及び 12 カ月時点の PFS 率は、それぞれ 48.1%及び 34.4%であった。</p> <p>◆全生存期間 (OS) ^{*1*2}</p> <p>追跡期間中央値 8.4 カ月における ASaT 集団の IRC 評価による OS の中央値は 13.4 (95%CI : 10.0, -) であった。6 カ月及び 12 カ月時点の OS 率は、それぞれ 74.9% 及び 55.7%であった。</p>		本剤 200mg Q3W (N=94)		n (%)	95%CI [†]	奏効率 (ORR)	35 (37.2)	27.5, 47.8	完全奏効 (CR)	4 (4.3)	1.2, 10.5	部分奏効 (PR)	31 (33.0)	23.6, 43.4	安定 (SD)	20 (21.3)	13.5, 30.9	疾患進行 (PD)	29 (30.9)	21.7, 41.2	評価データなし	10 (10.6)	5.2, 18.7
	本剤 200mg Q3W (N=94)																							
	n (%)	95%CI [†]																						
奏効率 (ORR)	35 (37.2)	27.5, 47.8																						
完全奏効 (CR)	4 (4.3)	1.2, 10.5																						
部分奏効 (PR)	31 (33.0)	23.6, 43.4																						
安定 (SD)	20 (21.3)	13.5, 30.9																						
疾患進行 (PD)	29 (30.9)	21.7, 41.2																						
評価データなし	10 (10.6)	5.2, 18.7																						

V. 治療に関する項目

<p>[安全性]</p> <p>有害事象の発現割合は 96.8% (91/94 例) であった。副作用の発現割合は、61.7% (58/94 例) であった。Grade3 以上の有害事象の発現割合は 43.6% (41/94 例)、Grade3 以上の副作用の発現割合は 12.8% (12/94 例) であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は 34.0% (32/94 例)、重篤な副作用の発現割合は 7.4% (7/94 例) であった。治験薬の最終投与後 90 日までに発現した重篤な副作用は、肺臓炎 (2.1%)、甲状腺機能亢進症、下痢、肝酵素上昇、劇症 1 型糖尿病及びギラン・バレー症候群 (各 1.1%) であった。</p> <p>投与中止に至った副作用は 6.4% (6/94 例) に認められた。副作用による死亡は認められなかった。</p>																																														
<p>安全性の要約* (ASaT)</p>																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">n</th> <th style="text-align: center;">(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数</td> <td style="text-align: center;">94</td> <td></td> </tr> <tr> <td>有害事象あり</td> <td style="text-align: center;">91</td> <td style="text-align: center;">(96.8)</td> </tr> <tr> <td>有害事象なし</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">(3.2)</td> </tr> <tr> <td>副作用†</td> <td style="text-align: center;">58</td> <td style="text-align: center;">(61.7)</td> </tr> <tr> <td>Grade3 以上の有害事象</td> <td style="text-align: center;">41</td> <td style="text-align: center;">(43.6)</td> </tr> <tr> <td>Grade3 以上の副作用</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">(12.8)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td style="text-align: center;">32</td> <td style="text-align: center;">(34.0)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">(7.4)</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">(6.4)</td> </tr> <tr> <td>副作用による死亡</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">(0.0)</td> </tr> <tr> <td>有害事象による中止‡</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">(13.8)</td> </tr> <tr> <td>副作用による中止</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">(6.4)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象による中止</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">(9.6)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用による中止</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">(2.1)</td> </tr> </tbody> </table>		n	(%)	患者数	94		有害事象あり	91	(96.8)	有害事象なし	3	(3.2)	副作用†	58	(61.7)	Grade3 以上の有害事象	41	(43.6)	Grade3 以上の副作用	12	(12.8)	重篤な有害事象	32	(34.0)	重篤な副作用	7	(7.4)	死亡	6	(6.4)	副作用による死亡	0	(0.0)	有害事象による中止‡	13	(13.8)	副作用による中止	6	(6.4)	重篤な有害事象による中止	9	(9.6)	重篤な副作用による中止	2	(2.1)
	n	(%)																																												
患者数	94																																													
有害事象あり	91	(96.8)																																												
有害事象なし	3	(3.2)																																												
副作用†	58	(61.7)																																												
Grade3 以上の有害事象	41	(43.6)																																												
Grade3 以上の副作用	12	(12.8)																																												
重篤な有害事象	32	(34.0)																																												
重篤な副作用	7	(7.4)																																												
死亡	6	(6.4)																																												
副作用による死亡	0	(0.0)																																												
有害事象による中止‡	13	(13.8)																																												
副作用による中止	6	(6.4)																																												
重篤な有害事象による中止	9	(9.6)																																												
重篤な副作用による中止	2	(2.1)																																												
<p>† 治験担当医師によって治験薬との因果関係があると判断された事象</p> <p>‡ 治験薬投与の中止</p> <p>* 非重篤な有害事象は治験薬の最終投与終了後 30 日まで、重篤な有害事象は治験薬最終投与後 90 日までに報告された有害事象を集計した。 治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。</p>																																														

承認時評価資料：国際共同第 II 相試験 (KEYNOTE-158 試験)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

＜根治切除不能な悪性黒色腫＞

本剤使用患者全例を対象とした使用成績調査・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）を実施

＜PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

本剤使用患者全例を対象とした使用成績調査・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）を実施

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

本剤使用患者全例を対象とした使用成績調査・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）を実施予定

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

本剤使用患者全例を対象とした使用成績調査・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）を実施予定

＜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り）＞

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を対象とした使用成績調査を実施予定

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

「根治切除不能な悪性黒色腫」承認時（2016年9月）、「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果追加時（2016年12月）、「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の効能・効果追加時（2017年11月）、「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・効果追加時（2017年12月）に次の承認条件が付された。

「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限り）」の効能・効果追加時（2018年12月）に次の承認条件が付された。

「1. 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。

2. 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。」

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体：ニボルマブ（遺伝子組換え）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンド（PD-L1 及び PD-L2）との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられる³¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 結合親和性及びリガンド結合阻害 (*in vitro*)³²⁾

ヒト PD-1 に対するペムブロリズマブの結合親和性を、固相干渉法、表面プラズモン共鳴法及び結合平衡除外法と異なる方法を用いて検討した。いずれの結果からもペムブロリズマブは PD-1 に対し高い親和性を有する抗体であることが示された。

固相干渉法を用いて算出したヒト及びカニクイザルの PD-1 に対するペムブロリズマブの解離定数 (K_d) はそれぞれ 29 及び 118pM で、結合親和性は同程度であった。

表面プラズモン共鳴法による試験では、 K_d 値は約 50pM であり、結合平衡除外法による試験では、 K_d 値は 0.4~1.9pM の範囲であった。

固相干渉法による PD-1-Fc に対する結合親和性

	濃度	K_d (pM)
ヒト	10、20、40 及び 80nM	29
カニクイザル		118

ヒト及びカニクイザルとも 1 試験の値を示す。

K_d =解離定数

測定したヒト及びカニクイザルの PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 との結合に対するペムブロリズマブの作用を競合的結合アッセイにより評価した。50%阻害濃度 (IC_{50}) から、PD-L1 及び PD-L2 に対して同程度のリガンド結合阻害能が示された。

PD-1 及び PD-L1/PD-L2 に対する結合阻害

	PD-L1 IC_{50} (pM) (±SEM)	PD-L2 IC_{50} (pM) (±SEM)
ヒト	625 (130)	695 (360)
カニクイザル	721 (150)	762 (200)

独立した 3 試験の平均値を示す。

IC_{50} =50%阻害濃度；SEM=標準誤差

VI. 薬効薬理に関する項目

2) T細胞機能調節能への影響 (*in vitro*)³³⁾

T細胞活性調節能を、カニクイザル及びヒト（健康成人ドナー）の末梢血を用いたブドウ球菌エンテロトキシン B (SEB) アッセイにより評価した。ペムブロリズマブは最高濃度 (25 μ g/mL) で IL-2 産生をカニクイザルの血液では 2~3 倍、ヒト血液では 3~4 倍増強した。

また、進行性転移性黒色腫 (IV期) 患者及び前立腺癌患者の末梢血を用いた SEB アッセイにおいても、ペムブロリズマブは最高濃度 (25 μ g/mL) で IL-2 産生を 3~4 倍増強し、健康成人ドナーと同程度であった。

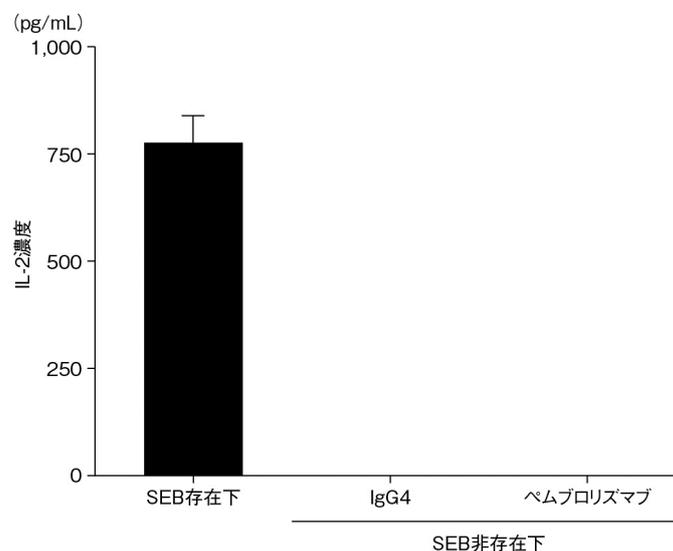
さらに、抗原特異的な T細胞受容体の活性化に対する本剤の影響を評価するため、健康成人ドナーの末梢血を用いて破傷風トキソイド (TT) によるヒト T細胞リコール応答についてのアッセイを行った。

ペムブロリズマブは TT 誘発 IFN γ 産生を濃度依存的に増強した。

3) 免疫系に対する直接的な刺激作用 (*in vitro*)³⁴⁾

SEB 存在下又は非存在下におけるペムブロリズマブの作用を検討した。健康成人ドナーの末梢血を希釈し、ペムブロリズマブ (25 μ g/mL) 又はヒト IgG4 アイソタイプ対照抗体 (25 μ g/mL) でプレインキュベーション後、ブドウ球菌エンテロトキシン (SEB) 存在下又は非存在下で 4 日間放置し、上清中 IL-2 の濃度を ELISA 法で測定した結果、ペムブロリズマブは SEB 存在下でのみ IL-2 産生を増強し、SEB 非存在下では IL-2 濃度に影響を及ぼさなかった。

ヒト血液の IL-2 産生への影響



IgG4 : ヒト IgG4 アイソタイプ対照抗体

ドナー3例の平均値 \pm SEMを示す。

さらに、ペムブロリズマブによる急激なサイトカイン放出のリスクを評価した。ペムブロリズマブ、抗 CD28 抗体 (陽性対照) 又はヒト IgG4 抗体を 96 ウェルポリスチレンプレートのウェル壁面で風乾 (固定化) し、ヒト PBMC をこのウェルで 48 時間培養後、上清中 IL-2 の濃度を測定した。

その結果、追加刺激の無い状態で抗 CD28 抗体が強力に IL-2 を産生させたのに対し、ペムブロリズマブは IL-2 を産生させなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 補体成分及び Fc 受容体との結合性 (*in vitro*)³⁵⁾

ペムブロリズマブのエフェクター機能を検討するため、ペムブロリズマブと C1q、CD64 (FcγRI) 及び CD16a (FcγRIIIa) との結合性を評価した。C1q 及び CD64 との結合ではヒト IgG1 及び IgG4 抗体を対照として用い、CD16a との結合ではヒト IgG1 抗体を対照として用いた。

その結果、C1q 及び CD64 との結合はヒト IgG4 抗体と同程度であったが、ヒト IgG1 抗体よりは大幅に弱かった。

C1q、CD64 (FcγRI) 及び CD16a (FcγRIIIa) との結合性

抗体	C1q		CD64 (FcγRI)		CD16a (FcγRIIIa)
	EC ₅₀ (nM) 平均値±SD	n	EC ₅₀ (pM) 平均値±SD	n	K _d (μM)
ペムブロリズマブ	12±1	8	237±57	9	35
IgG1	0.5±0	8	24±4	10	4
IgG4	11 ^a	2	345±142	3	ND

ペムブロリズマブと C1q 及び CD64 (FcγRI) との結合は ELISA 法で、CD16a (FcγRIIIa) との結合は Biacore 社の表面プラズモン共鳴法で評価した。ペムブロリズマブ (ロット番号 09U-900475P-09001) での評価。

a : n=2 (14nM、9nM)

EC₅₀=50%効果濃度 ; K_d=解離定数 ; n=試験回数 ; ND=測定せず ; SD=標準偏差

5) マウスでの各種同系腫瘍に対する抗マウス PD-1 代替抗体の有効性 (*in vivo*)³⁶⁾

ペムブロリズマブはヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体であり、マウス PD-1 とは交差しない。このため、PD-1 阻害による抗腫瘍効果を *in vivo* で検証することを目的に、ペムブロリズマブの代替抗体として抗マウス PD-1 抗体 (J43) を作製し、マウス担癌モデルを用いて評価した。

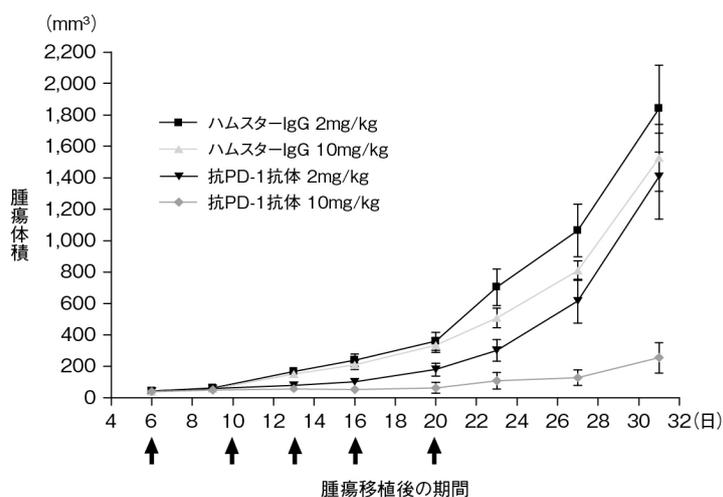
マウス担癌モデルとして C57Bl/6 マウスの MC38 結腸腺癌同系担癌モデルを用い、J43 単独療法による有効性を腫瘍体積及び生存率を指標に評価した。

J43 又はハムスターIgG 対照抗体を 2 及び 10mg/kg で合計 5 回腹腔内投与した。その結果、J43 は 10mg/kg の用量で MC38 同系腫瘍の増殖を阻害し、J43 の 10mg/kg 投与群とハムスターIgG の 10mg/kg 対照群との増殖には有意差が認められた (P 値≤0.05、One-way ANOVA 及び Bonferroni の多重比較検定)。

さらに、10mg/kg 群の 50%及び 2mg/kg 群の 20%は試験終了まで生存したが、ハムスターIgG 対照抗体投与動物で試験終了まで生存したものはいなかった。

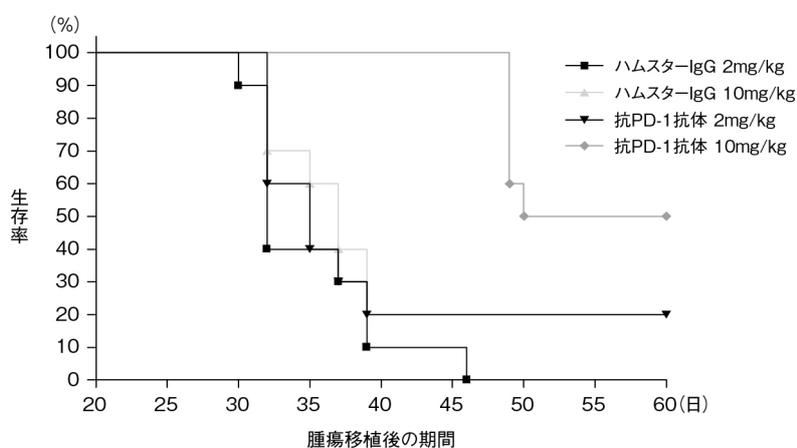
VI. 薬効薬理に関する項目

MC38 同系腫瘍モデルでの J43 単独療法の阻害効果



MC38 結腸腺癌細胞はマウスに皮下移植した。J43（図中では抗 PD-1 抗体と表示）又はhamster-IgG 対照抗体は第 6、10、13、16 及び 20 日に腹腔内投与した（黒矢印）。腫瘍体積を 3～4 日ごとに測定し、平均値±SEM で示した。

MC38 同系腫瘍モデルでの J43 単独療法による生存率



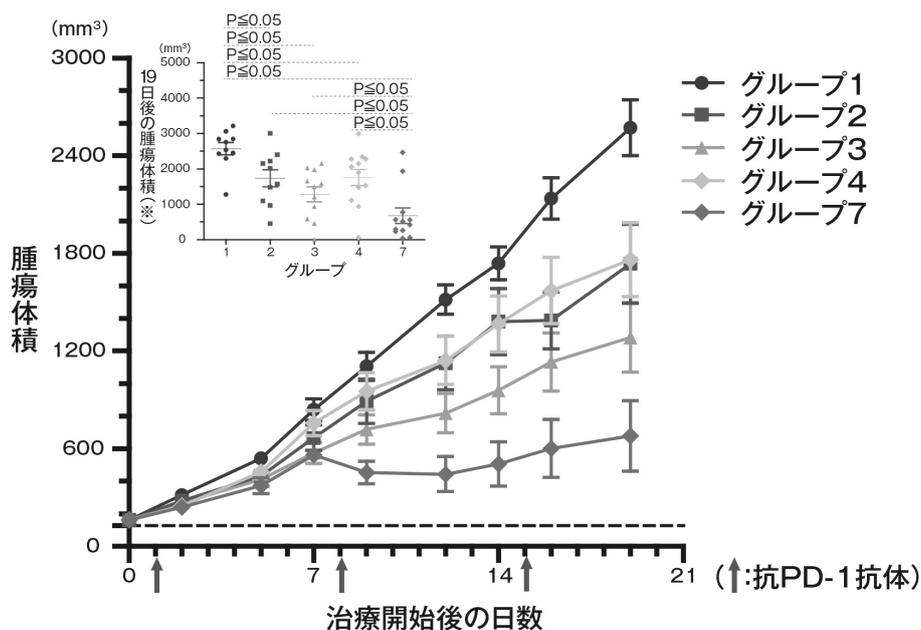
MC38 結腸腺癌細胞はマウスに皮下移植した。J43（図中では抗 PD-1 抗体と表示）又はhamster-IgG 対照抗体は第 6、10、13、16 及び 20 日に腹腔内投与した。GraphPad Prism 6 を用いてログランク（Mantel-Cox）検定により生存曲線を解析した。ログランク（Mantel-Cox）検定では P 値=0.0046 であったことから、4 つの投与群間の生存率に差はないとする帰無仮説の棄却が確認された。

なお、J43 単独療法は C1498（C57Bl/6 マウスの急性骨髄性白血病）、PDV6（C57Bl/6 マウスの扁平上皮癌）及び A20（BALB/c マウスの B 細胞リンパ腫）の同系腫瘍モデルに対しても抗腫瘍効果が認められた。

VI. 薬効薬理に関する項目

6) 担癌モデルでの非小細胞肺癌標準治療に対する抗マウス PD-1 代替抗体の有効性 (*in vivo*)³⁷⁾
 ペムブロリズマブの代替抗体として抗マウス PD-1 抗体 (muDX400) を作製し、非小細胞肺癌の標準治療に対する影響を腎癌を免疫機能正常マウスに移植したマウス担癌モデルで検討した。
 muDX400 (図中では抗 PD-1 抗体と表示) と標準治療の併用による抗腫瘍効果を腫瘍体積を指標に評価した。

腎癌のマウス担癌モデルにおける muDX400 の併用療法による抗腫瘍効果



平均値±SEM

グループ1 アイソタイプ対照抗体+シスプラチン/ペメトレキセド溶媒+デキサメタゾン溶媒

グループ2 抗 PD-1 抗体+シスプラチン/ペメトレキセド溶媒+デキサメタゾン溶媒

グループ3 アイソタイプ対照抗体+シスプラチン+ペメトレキセド+デキサメタゾン溶媒

グループ4 アイソタイプ対照抗体+シスプラチン+ペメトレキセド+デキサメタゾン 0.5mg/kg

グループ7 抗 PD-1 抗体+シスプラチン+ペメトレキセド+デキサメタゾン 0.5mg/kg

(※) 比較グループを点線で示した。

シスプラチン、ペメトレキセド及びデキサメタゾン (0.5mg/kg) による標準治療のみ (グループ 4) と比較して、muDX400 と標準治療の併用 (グループ 7) により有意に高い抗腫瘍効果が認められた ($P \leq 0.05$)。

また、カルボプラチン、パクリタキセル及びデキサメタゾン (5mg/kg) による標準治療との比較では、標準治療のみと比較して、muDX400 と標準治療の併用により有意に高い抗腫瘍効果が認められた ($P \leq 0.05$)。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

日本人進行性固形がん患者（3例）を対象に本剤 2mg/kg を 30 分間かけて単回点滴静注したときの最高血中濃度到達時間は 0.223 日（中央値）であった³⁸⁾。

注）本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

<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 ヶ月間までとする。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）>

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。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

① 単独投与时

国内第 I 相試験（KEYNOTE-011 試験 パート A）

日本人進行性固形がん患者を対象に本剤 2mg/kg 又は 10mg/kg を 30 分間かけて反復点滴静注したときの初回投与时の薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移を以下に示す。

2mg/kg 又は 10mg/kg 投与群でいずれも $t_{1/2}$ の幾何平均値は 18 日であり、血清中濃度は緩やかに減少した。クリアランス（CL）及び分布容積（Vz）の幾何平均値は用量間で概して同様の値を示した³⁸⁾。

日本人進行性固形がん患者における初回投与後の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max}^a (day)	$AUC_{0-28\text{day}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
2mg/kg	3	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208~0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1) ^b	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
10mg/kg	7	250 (23.2)	0.00903 (0.000694~0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4) ^b	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

KEYNOTE-011 試験パート A において、日本人の進行性固形がん患者に本剤 2mg/kg 又は 10mg/kg を初回点滴静注した際のサイクル 1 の薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）

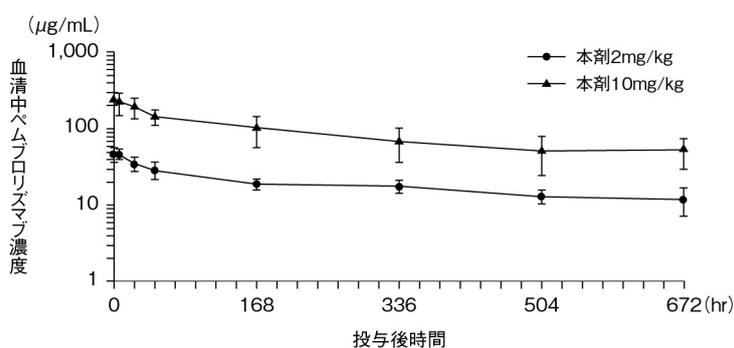
$AUC_{0-28\text{day}}$ =投与開始後 28 日までの濃度 - 時間曲線下面積、Vz=分布容積

a : T_{max} : 中央値（範囲）

b : T_{last} を超える $t_{1/2}$ を有する患者 1 例を平均値に含む

VII. 薬物動態に関する項目

日本人進行性固形がん患者における初回投与後の平均血清中濃度推移



算術平均±標準偏差、投与後時間は投与開始後の規定採血時間を示す

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

<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週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）>

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。

②併用投与時

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

国内第 I 相試験（KEYNOTE-011 試験 パート B）

日本人未治療非扁平上皮癌患者を対象に本剤 200mg をペメトレキセド及びプラチナ製剤との併用にて反復点滴静注したときの初回投与時の薬物動態パラメータを以下に示す。コホート 1 は本剤 200mg Q3W とペメトレキセド及びシスプラチンとの併用投与、コホート 2 は本剤 200mg Q3W とペメトレキセド及びカルボプラチンとの併用投与を行った。

コホート 1 及びコホート 2 における C_{max} 、 AUC_{last} 、 C_{last} の幾何平均値（幾何変動係数）の結果から、コホート 1 及びコホート 2 において本剤の曝露量はおおむね類似していることが示された³⁹⁾。

日本人未治療非扁平上皮癌患者における初回投与後の薬物動態パラメータ

コホート	例数	C_{max} (µg/mL)	T_{max}^a (day)	AUC_{last} (µg·day/mL)	C_{last}^b (µg/mL)	T_{last}^a (day)
1	6	52.5 (24.4)	1.98 (0.94~4.94)	634 (25.5)	19.9 (46.6)	20.93 (20.89~28.84)
2	6	47.5 (17.0)	2.52 (0.033~13.91)	567 (24.5)	15.8 (33.2)	20.99 (20.88~34.93)

KEYNOTE-011 試験パート B において、日本人の未治療非扁平上皮癌患者を対象に本剤 200mg とペメトレキセド及びプラチナ製剤を点滴静注した際の初回投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）

AUC_{last} = 投与後 0 時間から測定可能な最終時点までの濃度-時間曲線下面積

a : T_{max} 、 T_{last} : 中央値（範囲）

b : サイクル 2 の投与前値（測定可能な最終時点の血清中濃度）

VII. 薬物動態に関する項目

国内第 I 相試験 (KEYNOTE-011 試験 パート C)

日本人未治療扁平上皮癌患者を対象に、本剤 200mg をパクリタキセル又は nab-パクリタキセル及びカルボプラチンの併用にて反復点滴静注したときの初回投与時の薬物動態パラメータを以下に示す。コホート 1 は本剤 200mg Q3W とパクリタキセル及びカルボプラチンとの併用投与、コホート 2 は本剤 200mg Q3W と nab-パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用投与を行った。コホート 1 及びコホート 2 における C_{max} 、 C_{last} の幾何平均値 (幾何変動係数) の結果から、コホート 1 及びコホート 2 において本剤の曝露量はおおむね類似していることが示された³⁹⁾。

日本人未治療扁平上皮癌患者における初回投与後の薬物動態パラメータ

コホート	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max}^a (day)	C_{last}^b ($\mu\text{g/mL}$)	T_{last}^a (day)
1	8	56.4 (18.9)	0.028 (0.025~1.08)	11.6 (37.4)	20.96 (4.04~26.00)
2	6	53.8 (14.2)	0.027 (0.022~1.02)	11.0 (17.2)	26.89 (20.99~31.88)

KEYNOTE-011 試験パート C において、日本人の未治療扁平上皮癌患者に本剤 200mg とパクリタキセル又は nab-パクリタキセル及びカルボプラチンを点滴静注した際の初回投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値 (%CV)

a : T_{max} 、 T_{last} : 中央値 (範囲)

b : サイクル 2 の投与前値 (測定可能な最終時点の血清中濃度)

2) 反復投与

① 単独投与时

< 悪性黒色腫 >

国内第 I 相試験 (KEYNOTE-041 試験)

日本人の根治切除不能な進行性悪性黒色腫患者に本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で 30 分かけて反復点滴静注したときの、初回 (サイクル 1) 及び投与後 21 週 (サイクル 8) の薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移並びに血清中トラフ濃度推移を下記に示す。

サイクル 8 における、本剤の平均トラフ濃度は 24.5µg/mL、平均 AUC_{0-21day} は 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⁴⁰⁾。

日本人進行性悪性黒色腫患者に本剤 2mg/kg 3 週間間隔で反復投与した際の薬物動態パラメータ

投与サイクル	例数	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	AUC _{0-21day} (µg·day/mL)	CL (mL/day/kg)
1	42	40.9 (28.1)	11.3 (19.0) ^{a,c}	393 (18.2) ^a	—
8	28	61.8 (24.5)	24.5 (48.8) ^{b,d}	797 (32.4) ^b	2.51 (32.4) ^b

KEYNOTE-041 試験において、日本人の進行性悪性黒色腫患者に本剤を 2mg/kg 3 週間間隔で反復点滴静注した際のサイクル 1 及び 8 の薬物動態パラメータの幾何平均値 (%CV)

AUC_{0-21day}=投与開始後 21 日までの濃度 - 時間曲線下面積

a : 41 例

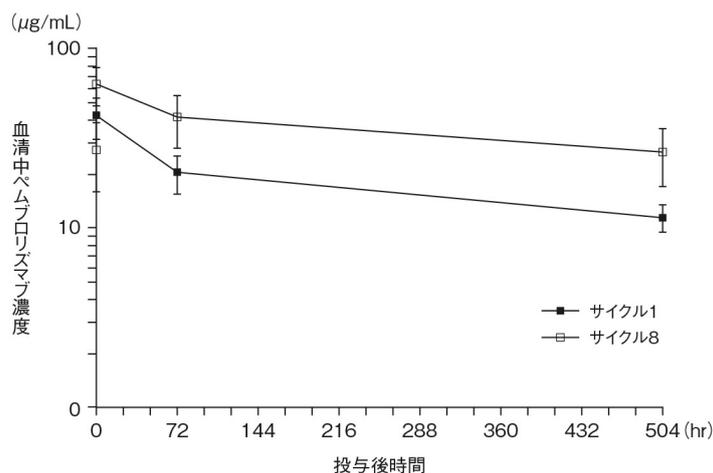
b : 25 例

c : サイクル 2 投与前の血清中濃度

d : サイクル 9 投与前の血清中濃度

— : 該当なし

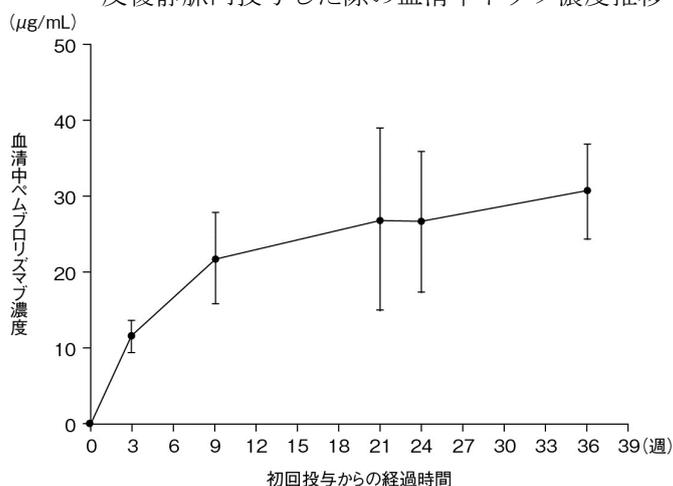
日本人進行性悪性黒色腫患者に本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で反復点滴静注した際の初回 (サイクル 1) 及び投与後 21 週 (サイクル 8) の血清中濃度推移



算術平均±標準偏差、投与後時間は投与開始後の規定採血時間を示す

VII. 薬物動態に関する項目

日本人進行性悪性黒色腫患者に本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で
反復静脈内投与した際の血清中トラフ濃度推移



算術平均±標準偏差、投与後時間は投与開始後の規定採血時間を示す

注) 本剤の承認用法・用量は、悪性黒色腫の場合、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。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 ヶ月間までとする。

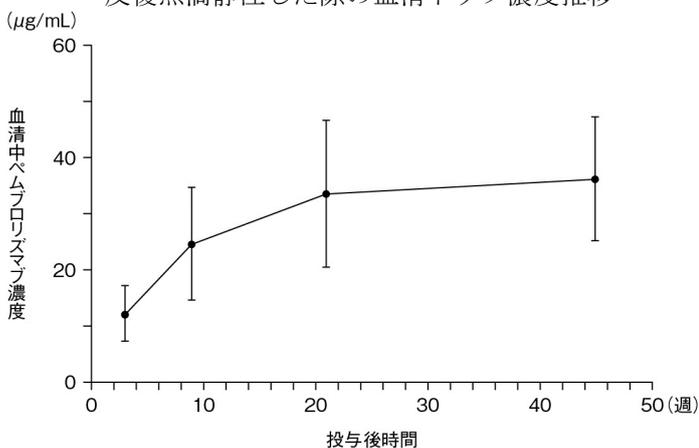
<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）

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以下に示す。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。日本人患者における血清中トラフ濃度推移も同様な傾向を示した。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⁴¹⁾。

†：サイクル 8 投与前の血清中濃度

日本人及び外国人非小細胞肺癌患者に本剤 200mg を 3 週間間隔で
反復点滴静注した際の血清トラフ濃度推移



算術平均±標準偏差、投与後時間は投与開始後の規定採血時間を示す

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）>

海外第 I 相試験（KEYNOTE-013 試験）、国際共同第 II 相試験（KEYNOTE-087 試験）、国際共同第 III 相試験（KEYNOTE-045 試験）及び国際共同第 II 相試験（KEYNOTE-164 試験及び KEYNOTE-158 試験）

本剤の薬物動態は、古典的ホジキンリンパ腫患者、尿路上皮癌患者及び MSI-High 固形癌患者において日本人と非日本人で概ね類似していた。さらに悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌及び MSI-High 固形癌の各種がん腫間で、本剤の薬物動態に違いは認められなかった^{42)~44)}。

②併用投与時

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

国内第 I 相試験（KEYNOTE-011 試験 パート B）

日本人未治療非扁平上皮癌患者を対象に本剤 200mg をペメトレキセド及びプラチナ製剤との併用にて反復点滴静注したときの薬物動態パラメータを以下に示す。コホート 1 は本剤 200mg Q3W とペメトレキセド及びシスプラチンとの併用投与、コホート 2 は本剤 200mg Q3W とペメトレキセド及びカルボプラチンとの併用投与を行った。

コホート 1 及びコホート 2 における C_{max} 、 C_{min} の幾何平均値（幾何変動係数）の結果より、コホート 1 及びコホート 2 において本剤の曝露量はおおむね類似していることが示された³⁹⁾。

日本人未治療非扁平上皮癌患者における反復投与時の薬物動態パラメータ（サイクル 8）

コホート	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (day)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)
1	2	124 ^a	0.024 ^b	39.3 ^a
2	3	95.5 (17.4)	0.026 (0.025~0.026)	37.4 (8.87)

KEYNOTE-011 試験パート B において、日本人の未治療非扁平上皮癌患者を対象に本剤 200mg とペメトレキセド及びプラチナ製剤を反復点滴静注した際の薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）

a：幾何平均値、b：中央値

C_{min} ：サイクル 8 の投与前値（トラフ血清中濃度）

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 単独投与時

本剤は静脈内投与される IgG 抗体であり、異化作用によって消失することから、食事又は薬物との相互作用によって曝露量は影響を受けないと推察される。特に、CYP 及びその他の代謝酵素に影響を与える薬物が免疫グロブリンの異化作用を阻害する可能性はほとんどなく、本剤が薬物動態学的薬物相互作用を受ける可能性は考えにくいことから、薬物相互作用の検討を目的とした試験は実施していない。

2) 併用投与時

本剤の単独投与試験における曝露量と本剤とペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用投与試験における曝露量、並びに本剤の単独投与試験における曝露量と本剤とパクリタキセル又は nab-パクリタキセル及びカルボプラチンの併用投与試験における曝露量を比較し、薬剤の消失メカニズムを考慮した結果、併用療法は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

1) 用法・用量調節

内因性要因（患者背景）及び外因性要因（併用薬等）における用量調整の必要性を検討するため、悪性黒色腫を含む各種固形がん患者（外国人 2,188 例：KEYNOTE-001、002 及び 006 試験）データを統合して母集団薬物動態解析を実施した。人口統計学的要因（年齢、人種、性別）、臓器機能障害、がん腫及び腫瘍のサイズ、並びに関連する臨床検査値（アルブミンなど）は、本剤の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を与えなかった。したがって、内因性要因に基づく用法・用量調節の必要はない⁴⁵⁾。

2) 腎機能障害患者（外国人データ）

抗体薬の消失における腎クリアランスの寄与は限られているため、本剤の薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価する臨床試験は実施していない。

KEYNOTE-001、002 及び 006 試験の母集団薬物動態解析により、軽度（937 例）、中等度（201 例）、重度（4 例）腎機能障害及び正常腎機能（1,027 例）を含む、様々な腎機能の患者を対象とし、腎機能が本剤の曝露量に及ぼす影響を検討したところ、軽度・中等度の腎機能障害による临床上重要な影響はないと考えられた。なお、重度の腎機能障害患者については、患者数が極めて少なく、十分な臨床成績は得られていない。

3) 肝機能障害患者（外国人データ）

抗体薬の消失への肝クリアランスの寄与は限られているため、本剤の薬物動態に対する肝機能障害の影響を評価する臨床試験は実施していない。

KEYNOTE-001、002 及び 006 試験の母集団薬物動態解析により、National Cancer Institute の Organ Dysfunction Working Group の基準により分類した正常肝機能（1,871 例）又は軽度肝機能障害（269 例）の患者を対象とし、肝機能障害が本剤の曝露量に及ぼす影響を検討したところ、AST 及びビリルビンは本剤の曝露量に対して影響を及ぼさないと考えられた。なお、中等度又は重度肝機能障害については、曝露量に対する影響を検討できる十分な患者を対象とした検討が行われていない。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

日本人進行性固形がん患者を対象に本剤2mg/kg又は10mg/kgを30分間かけて点滴静注したときのクリアランス (CL) は2.46~2.93mL/day/kg (幾何平均値) であった³⁸⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

<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週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限り)>

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。

(6) 分布容積

日本人進行性固形がん患者を対象に本剤2mg/kg又は10mg/kgを30分間かけて点滴静注したときの分布容積 (V_z) は65.3~76.5mL/kg (幾何平均値) であった³⁸⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

<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週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限り)>

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。

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考)

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、妊娠中の婦人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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考)

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。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(参考)

本剤は蛋白製剤であるため、一般的な蛋白質分解過程によりアミノ酸に分解される。低分子化合物に典型的な代謝経路 (CYP、UGT など) は本剤のクリアランスに寄与しない。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(参考)

本剤は免疫グロブリンであるため、ほとんどのヒト細胞に備わるリソソーム系においてアミノ酸への分解により消失する。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

- (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。
- (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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕

(解説)

- (1) 本剤の使用に際して治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師が使用すべきであること、また、本剤での治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用の発現の可能性を含め、本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得る必要があることから注意を喚起した。
- (2) 海外の臨床試験において死亡例を含む重篤な間質性肺疾患が認められていることから、特に注意を喚起すべき事象として記載した。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

(解説)

過敏症に対する一般的な注意事項である。本剤の有効成分であるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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している。本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことのある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられることから、これらの患者には本剤を投与しないこと。なお、本剤には有効成分ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のほかに、添加物としてL-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖、ポリソルベート 80 が含有されている。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項（p.13）参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項（p.15）参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕
- (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。（「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）〕
- (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。〕
- (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。（「副作用」の項参照）〕

（解説）

- (1) 国内及び海外臨床試験において免疫関連の副作用が認められている。一般的に自己免疫疾患の合併症及び既往歴を有する患者では十分注意する必要があることから、慎重投与とした。
- (2) 国内及び海外臨床試験において重篤な間質性肺疾患が認められており、本剤の投与に際しては間質性肺疾患の合併症及び既往歴に十分注意する必要があることから、慎重投与とした。
- (3) 海外において臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者で移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が認められている。本剤の投与に際して臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者では十分注意する必要があることから、慎重投与とした。
- (4) 海外において結核が認められており、本剤の投与に際しては結核の感染及び既往を有する患者に十分注意する必要があることから、慎重投与とした。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕
- (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。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕
- (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、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕
- (4) AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕
- (5) ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。〔「副作用」の項参照〕
- (6) Infusion reaction があらわれることがある。Infusion reaction が認められた場合には、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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- (1) 本剤の投与により、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り、複数の器官で同時に発現する可能性もある。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可能性を念頭に置いて適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。本剤は半減期が長く、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ため、本剤投与終了後も観察を十分に行う必要があることから設定した。
- (2) 本剤の投与後に重篤な間質性肺疾患が発現することがある。間質性肺疾患は致命的な転帰に至る場合があり、本剤の投与に際しては間質性肺疾患の初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認や胸部 X 線検査の実施等により観察を十分に行う必要があることから設定した。
- (3) 本剤の投与後に甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害が発現することがある。これらの事象は重大な転帰に至る場合がある。本剤の投与に際しては定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を行い、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も念頭に置きながら、観察を十分に行う必要があることから設定した。
- (4) 本剤の投与後に AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害及び硬化性胆管炎が発現することがある。定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。
- (5) 本剤の投与後にぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害が発現することがある。定期的に眼の異常の有無を確認し、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必要があることから設定した。
- (6) 本剤の投与後に Infusion reaction が発現することがある。Infusion reaction は重大な転帰に至る場合がある。Infusion reaction を認めた場合には、適切な処置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必要があることから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<悪性黒色腫>

1) 国内臨床試験

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041 試験）で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で投与され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。（承認時）

2) 海外臨床試験

海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 178 例中 121 例（68.0%）、及び本剤 10mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 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。

海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）で、本剤 10mg/kg を 2 週間間隔で投与された安全性解析対象例 278 例中 221 例（79.5%）、及び本剤 10mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 277 例中 202 例（72.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤 10mg/kg の 2 週間間隔投与で疲労 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%）、本剤 10mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 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%）であった。（承認時）

3) 国際共同臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 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。（承認時）

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

併用投与时

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 405 例中 372 例（91.9%）（日本人 4 例中 3 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心 187 例（46.2%）、貧血 154 例（38.0%）、疲労 134 例（33.1%）、好中球減少症 101 例（24.9%）及び食欲減退 84 例（20.7%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）で、本剤 200 mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 278 例中 265 例（95.3%）（日本人 22 例中 22 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症 126 例（45.3%）、貧血 123 例（44.2%）、好中球減少症 97 例（34.9%）、悪心 85 例（30.6%）、血小板減少症 81 例（29.1%）及び下痢 61 例（21.9%）であった。（承認時）

単独投与时

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042 試験）で、本剤 200 mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 636 例中 399 例（62.7%）（日本人 47 例中 34 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症 69 例（10.8%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 154 例中 113 例（73.4%）（日本人 21 例中 20 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢 22 例（14.3%）、疲労 16 例（10.4%）及び発熱 16 例（10.4%）であった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 339 例中 215 例（63.4%）（日本人 28 例中 22 例を含む）、及び本剤 10mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 343 例中 226 例（65.9%）（日本人 34 例中 30 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤 2mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 46 例（13.6%）、食欲減退 46 例（13.6%）及び悪心 37 例（10.9%）、本剤 10mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 49 例（14.3%）及び発疹 44 例（12.8%）であった。（承認時）

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 210 例中 144 例（68.6%）（日本人 10 例中 8 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症 26 例（12.4%）及び発熱 22 例（10.5%）であった。（承認時）

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 266 例中 162 例（60.9%）（日本人 30 例中 16 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症 52 例（19.5%）、疲労 37 例（13.9%）及び悪心 29 例（10.9%）であった。（承認時）

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

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 61 例中 35 例（57.4%）（日本人 7 例中 5 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛 10 例（16.4%）、悪心 9 例（14.8%）、下痢 8 例（13.1%）、無力症 7 例（11.5%）及びそう痒症 7 例（11.5%）であった。

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 94 例中 58 例（61.7%）（日本人 7 例中 5 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労 11 例（11.7%）及びそう痒症 11 例（11.7%）であった。（承認時）

（解説）

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に実施した国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 試験及び 006 試験）、悪性黒色腫患者（術後補助療法）を対象とした国際共同臨床試験（EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験）、PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に実施した国際共同臨床試験（KEYNOTE-010 試験、024 試験及び 042 試験）、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-087 試験）、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を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-045 試験）及び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した国際共同臨床試験（KEYNOTE-158 試験及び 164 試験）で 10%以上、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に実施した国際共同臨床試験（KEYNOTE-189 試験及び 407 試験）で 20%以上に発現した副作用（臨床検査値異常を含む）を記載した。

また、根治切除不能な悪性黒色腫患者（KEYNOTE-041 試験、002 試験及び 006 試験）、悪性黒色腫患者（術後補助療法）（EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験）、PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（KEYNOTE-010 試験、024 試験及び 042 試験）、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（KEYNOTE-189 試験及び 407 試験）、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（KEYNOTE-087 試験）、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（KEYNOTE-045 試験）及び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（KEYNOTE-158 試験及び 164 試験）を対象に実施した臨床試験で発現した副作用（臨床検査値異常を含む）の詳細を「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) 間質性肺疾患

間質性肺疾患（4.0%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 大腸炎、小腸炎、重度の下痢

大腸炎（1.8%）、小腸炎（頻度不明）、重度の下痢（1.4%）があらわれることがあり、腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。観察を十分に行い、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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%）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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 類天疱瘡

類天疱瘡（0.1%未満）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

5) 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.9%）、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ので、観察を十分に行い、異常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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（9.2%）、肝炎（0.9%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

7) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（8.7%）、甲状腺機能亢進症（4.9%）、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ので、観察を十分に行い、異常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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

8) 下垂体機能障害

下垂体炎（0.4%）、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ので、観察を十分に行い、異常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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

9) 副腎機能障害

副腎機能不全（0.4%）等の副腎機能障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

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。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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11) 腎障害

腎不全（0.9%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

12) 膵炎

膵炎（0.3%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

13) 筋炎、横紋筋融解症

筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）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い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) 重症筋無力症

重症筋無力症（0.1%未満）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い、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。また、重症筋無力症によるクレ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。

15) 心筋炎

心筋炎（0.1%）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

16) 脳炎、髄膜炎

脳炎（0.1%未満）、髄膜炎（0.1%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18) 血球貪食症候群

血球貪食症候群（頻度不明）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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19) 結核

結核（頻度不明）を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕

20) Infusion reaction

Infusion reaction（1.6%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

（解説）

重大な副作用の項では、特に注意を要すると考えられる本剤に特徴的な間質性肺疾患、大腸炎をはじめとする免疫関連の副作用及び Infusion reaction について、国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 試験及び 006 試験）、国際共同臨床試験（KEYNOTE-010 試験、024 試験、042 試験、045 試験、054 試験、087 試験、158 試験、164 試験、189 試験及び 407 試験）における発現割合、副作用の徴候及び症状の確認に関する注意、副作用発現時の処置方法に加えて、国内及び海外臨床試験結果並びに製造販売後での発現状況を踏まえて記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

その他の副作用				
以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。				
	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、好中球減少、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	
内分泌障害		血中 TSH 増加、血中 TSH 減少		
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎、上腹部痛	消化不良、腹部膨満	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、悪寒、倦怠感	疼痛、胸痛	
感染症及び寄生虫症			結膜炎、肺炎、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	低ナトリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖、低カリウム血症、脱水、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	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮	筋骨格痛、関節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直	
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	不眠症、嗜眠	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	しゃっくり、鼻出血、胸水、鼻漏、労作性呼吸困難	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、尋常性白斑、紅斑、湿疹	ざ瘡様皮膚炎、皮膚色素減少、そう痒性皮疹、皮膚炎、蕁麻疹、全身性そう痒症、寝汗、皮膚病変、斑状皮疹、光線過敏性反応、多汗症、乾癬、丘疹、毛髪変色	
血管障害			高血圧、ほてり、潮紅	
その他		体重減少	体重増加、サルコイドーシス	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

頻度は、悪性黒色腫患者、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者及び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）患者を対象とし、本剤 2 mg/kg 若しくは 200mg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した国内試験（KEYNOTE-041 試験）、海外試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158 及び 164 試験）、本剤 200mg とペメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189 試験）、本剤 200mg と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）の併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407 試験）で発現した副作用の併合解析結果に基づく。その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。

（解説）

その他の副作用の項では、国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 試験及び 006 試験）又は国際共同臨床試験（KEYNOTE-010 試験、024 試験、042 試験、045 試験、054 試験、087 試験、158 試験、164 試験、189 試験及び 407 試験）で発現した 0.5%以上の副作用を記載した。

なお、併合集計の結果、0.5%未満であっても、尿路上皮癌承認時に注意喚起が必要な事象として記載されていた事象はそのまま記載している。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

悪性黒色腫患者を対象とした国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）並びに海外臨床試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades3-4		Grades5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades3-4		Grades5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	954		954		954								
副作用あり	731	76.6	142	14.9	3	0.3							
副作用なし	223	23.4	812	85.1	951	99.7							
血液およびリンパ系障害	43	4.5	8	0.8	0	0.0							
貧血	27	2.8	5	0.5	0	0.0	眼瞼発疹	2	0.2	0	0.0	0	0.0
好酸球増加症	6	0.6	0	0.0	0	0.0	眼瞼そう痒症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
白血球増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	眼の異物感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	眼瞼色素減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ節痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	虹彩毛様体炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ節炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	虹彩炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
リンパ球減少症	5	0.5	2	0.2	0	0.0	涙液増加	4	0.4	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	2	0.2	1	0.1	0	0.0	眼部不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	6	0.6	2	0.2	0	0.0	眼充血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心臓障害	5	0.5	2	0.2	0	0.0	視神経乳頭浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心房細動	1	0.1	1	0.1	0	0.0	光視症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
チアノーゼ	1	0.1	0	0.0	0	0.0	強膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
動悸	1	0.1	0	0.0	0	0.0	ぶどう膜炎	7	0.7	0	0.0	0	0.0
心嚢液貯留	2	0.2	1	0.1	0	0.0	霧視	6	0.6	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	8	0.8	0	0.0	0	0.0	視力障害	5	0.5	0	0.0	0	0.0
外耳痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	胃腸障害	290	30.4	38	4.0	0	0.0
聴力低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0	腹部不快感	4	0.4	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	6	0.6	0	0.0	0	0.0	腹部膨満	7	0.7	0	0.0	0	0.0
頭位性回転性めまい	1	0.1	0	0.0	0	0.0	腹痛	30	3.1	1	0.1	0	0.0
内分泌障害	117	12.3	9	0.9	0	0.0	上腹部痛	13	1.4	0	0.0	0	0.0
副腎機能不全	4	0.4	2	0.2	0	0.0	空気嚥下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	2	0.2	0	0.0	0	0.0	アフタ性潰瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	36	3.8	0	0.0	0	0.0	唾液欠乏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	6	0.6	3	0.3	0	0.0	腹水	1	0.1	1	0.1	0	0.0
下垂体機能低下症	3	0.3	3	0.3	0	0.0	自己免疫性大腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	82	8.6	0	0.0	0	0.0	自己免疫性膵炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
原発性甲状腺機能低下症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	大腸炎	21	2.2	14	1.5	0	0.0
続発性副腎皮質機能不全	1	0.1	1	0.1	0	0.0	頸微鏡的大腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	3	0.3	0	0.0	0	0.0	便秘	30	3.1	0	0.0	0	0.0
眼障害	52	5.5	1	0.1	0	0.0	便意切迫	2	0.2	0	0.0	0	0.0
眼の異常感	1	0.1	0	0.0	0	0.0	下痢	138	14.5	15	1.6	0	0.0
眼精疲労	1	0.1	0	0.0	0	0.0	口内乾燥	44	4.6	0	0.0	0	0.0
眼瞼炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	十二指腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
結膜出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	消化不良	4	0.4	0	0.0	0	0.0
結膜充血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	嚥下障害	4	0.4	1	0.1	0	0.0
複視	1	0.1	0	0.0	0	0.0	小腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼乾燥	8	0.8	0	0.0	0	0.0	軟便	5	0.5	0	0.0	0	0.0
眼瞼湿疹	3	0.3	0	0.0	0	0.0	鼓腸	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0	排便回数増加	3	0.3	0	0.0	0	0.0
眼の障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	胃炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼の炎症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	胃腸障害	2	0.2	0	0.0	0	0.0
眼刺激	1	0.1	0	0.0	0	0.0	歯肉出血	2	0.2	0	0.0	0	0.0
眼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	歯肉痛	3	0.3	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	3	0.3	0	0.0	0	0.0	舌炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼部腫脹	2	0.2	0	0.0	0	0.0	痔核	1	0.1	0	0.0	0	0.0
睫毛変色	4	0.4	0	0.0	0	0.0	イレウス	1	0.1	1	0.1	0	0.0
眼瞼落屑	1	0.1	0	0.0	0	0.0	過敏性腸症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	口腔内白斑症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
							口唇障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
							口唇浮腫	2	0.2	0	0.0	0	0.0
							口唇腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
							口腔内潰瘍形成	2	0.2	0	0.0	0	0.0
							悪心	100	10.5	2	0.2	0	0.0

*国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）並びに海外臨床試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した患者の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades3-4		Grades5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	290	30.4	38	4.0	0	0.0
食道炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
口腔粘膜水疱形成	1	0.1	0	0.0	0	0.0
膵炎	3	0.3	1	0.1	0	0.0
慢性膵炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯周病	1	0.1	0	0.0	0	0.0
直腸出血	2	0.2	0	0.0	0	0.0
吐き戻し	1	0.1	0	0.0	0	0.0
唾液腺障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯の知覚過敏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
小腸穿孔	1	0.1	1	0.1	0	0.0
口内炎	3	0.3	0	0.0	0	0.0
舌変色	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯の脱灰	1	0.1	0	0.0	0	0.0
嘔吐	34	3.6	3	0.3	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	381	39.9	12	1.3	2	0.2
医薬品副作用	1	0.1	0	0.0	0	0.0
無力症	85	8.9	4	0.4	0	0.0
腋窩痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0
胸部不快感	2	0.2	0	0.0	0	0.0
胸痛	4	0.4	1	0.1	0	0.0
悪寒	21	2.2	0	0.0	0	0.0
死亡	1	0.1	0	0.0	1	0.1
顔面浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
疲労	235	24.6	4	0.4	0	0.0
冷感	4	0.4	0	0.0	0	0.0
熱感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
線維症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歩行障害	2	0.2	0	0.0	0	0.0
全身健康状態低下	1	0.1	0	0.0	1	0.1
全身性浮腫	3	0.3	2	0.2	0	0.0
高熱	3	0.3	0	0.0	0	0.0
炎症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	20	2.1	0	0.0	0	0.0
注入部位血管外漏出	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注入部位腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注射部位漏出	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	2	0.2	0	0.0	0	0.0
倦怠感	11	1.2	0	0.0	0	0.0
粘膜変色	1	0.1	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	8	0.8	0	0.0	0	0.0
浮腫	2	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	16	1.7	0	0.0	0	0.0
疼痛	7	0.7	0	0.0	0	0.0
活動状態低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
発熱	34	3.6	0	0.0	0	0.0
全身性炎症反応症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0
温度変化不耐症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
口渇	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾燥症	4	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades3-4		Grades5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	16	1.7	12	1.3	0	0.0
自己免疫性肝炎	6	0.6	5	0.5	0	0.0
胆管閉塞	1	0.1	1	0.1	0	0.0
胆管炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胆汁うっ滞	1	0.1	0	0.0	0	0.0
薬物性肝障害	2	0.2	2	0.2	0	0.0
肝機能異常	1	0.1	1	0.1	0	0.0
肝炎	3	0.3	3	0.3	0	0.0
肝細胞損傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
免疫系障害	15	1.6	3	0.3	0	0.0
動物アレルギー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アナフィラキシー反応	1	0.1	1	0.1	0	0.0
アナフィラキシー様反応	1	0.1	1	0.1	0	0.0
造影剤アレルギー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
サイトカイン放出症候群	2	0.2	0	0.0	0	0.0
薬物過敏症	2	0.2	1	0.1	0	0.0
過敏症	5	0.5	0	0.0	0	0.0
サルコイドーシス	1	0.1	0	0.0	0	0.0
季節性アレルギー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	44	4.6	7	0.7	0	0.0
細菌性敗血症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
カンジダ感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
慢性副鼻腔炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
結膜炎	6	0.6	0	0.0	0	0.0
脳炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
丹毒	1	0.1	1	0.1	0	0.0
毛包炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝膿瘍	1	0.1	1	0.1	0	0.0
肺感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ節感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
髄膜炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
鼻ヘルペス	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪真菌症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	2	0.2	0	0.0	0	0.0
中耳炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
気道感染	3	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻炎	3	0.3	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	3	0.3	1	0.1	0	0.0
ブドウ球菌感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌皮膚感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
癬風	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯膿瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上気道感染	3	0.3	0	0.0	0	0.0
尿路感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰部炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0

* 国内臨床試験 (KEYNOTE-041 試験) 並びに海外臨床試験 (KEYNOTE-002 及び 006 試験) で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した患者の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades3-4		Grades5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	13	1.4	0	0.0	0	0.0
凍瘡	1	0.1	0	0.0	0	0.0
挫傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0
切開部位合併症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	7	0.7	0	0.0	0	0.0
処置による疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
放射線皮膚損傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯牙破折	1	0.1	0	0.0	0	0.0
臨床検査	146	15.3	18	1.9	0	0.0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	37	3.9	7	0.7	0	0.0
アミラーゼ増加	2	0.2	0	0.0	0	0.0
大動脈雑音	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42	4.4	5	0.5	0	0.0
抱合ビリルビン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	16	1.7	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	14	1.5	1	0.1	0	0.0
血中コレステロール増加	8	0.8	0	0.0	0	0.0
血中コルチコトロピン減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血中コルチコトロピン増加	2	0.2	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	0.5	2	0.2	0	0.0
血中クレアチニン増加	11	1.2	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	6	0.6	1	0.1	0	0.0
血中黄体形成ホルモン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中プロラクチン増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	8	0.8	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	11	1.2	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	2	0.2	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	3	0.3	0	0.0	0	0.0
尿中血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
コルチゾール減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	4	0.4	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	0.8	1	0.1	0	0.0
握力低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	2	0.2	1	0.1	0	0.0
眼圧低下	1	0.1	1	0.1	0	0.0
リパーゼ増加	4	0.4	1	0.1	0	0.0
肝機能検査異常	1	0.1	1	0.1	0	0.0
リンパ球数減少	14	1.5	1	0.1	0	0.0
好中球数減少	7	0.7	0	0.0	0	0.0
好中球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
便潜血陽性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	3	0.3	0	0.0	0	0.0
総蛋白増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades3-4		Grades5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
QOL 低下	2	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能検査異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0
サイロキシン減少	2	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	3	0.3	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロン減少	2	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロン増加	2	0.2	0	0.0	0	0.0
体重減少	10	1.0	0	0.0	0	0.0
体重増加	5	0.5	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	2	0.2	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	120	12.6	16	1.7	0	0.0
細胞死	1	0.1	0	0.0	0	0.0
食欲減退	65	6.8	2	0.2	0	0.0
脱水	5	0.5	0	0.0	0	0.0
糖尿病	2	0.2	0	0.0	0	0.0
電解質失調	2	0.2	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
高血糖	7	0.7	1	0.1	0	0.0
高カリウム血症	3	0.3	0	0.0	0	0.0
高マグネシウム血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	11	1.2	1	0.1	0	0.0
高尿酸血症	7	0.7	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	3	0.3	2	0.2	0	0.0
低カルシウム血症	13	1.4	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	8	0.8	4	0.4	0	0.0
低マグネシウム血症	6	0.6	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	6	0.6	4	0.4	0	0.0
低リン酸血症	9	0.9	1	0.1	0	0.0
鉄欠乏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ラクトース不耐性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
代謝障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
1型糖尿病	1	0.1	1	0.1	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	184	19.3	11	1.2	0	0.0
強直性脊椎炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節痛	93	9.7	3	0.3	0	0.0
関節炎	8	0.8	0	0.0	0	0.0
関節障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
背部痛	19	2.0	0	0.0	0	0.0
骨痛	5	0.5	0	0.0	0	0.0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
線維筋痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
成長痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節滲出液	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節可動域低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節硬直	6	0.6	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	2	0.2	0	0.0	0	0.0
四肢不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	13	1.4	0	0.0	0	0.0
筋緊張	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋攣縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋力低下	3	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0

* 国内臨床試験 (KEYNOTE-041 試験) 並びに海外臨床試験 (KEYNOTE-002 及び 006 試験) で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した患者の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades3-4		Grades5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades3-4		Grades5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	184	19.3	11	1.2	0	0.0	錯感覚	5	0.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0	嗅覚錯誤	2	0.2	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	7	0.7	1	0.1	0	0.0	末梢性運動ニューロパチー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	7	0.7	0	0.0	0	0.0	末梢性感覚ニューロパチー	3	0.3	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	50	5.2	4	0.4	0	0.0	多発ニューロパチー	3	0.3	0	0.0	0	0.0
筋炎	2	0.2	0	0.0	0	0.0	睡眠の質低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
頸部痛	4	0.4	0	0.0	0	0.0	失神寸前の状態	3	0.3	1	0.1	0	0.0
結節性変形性関節症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	下肢静止不能症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
変形性関節症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	振戦	4	0.4	0	0.0	0	0.0
四肢痛	16	1.7	2	0.2	0	0.0	精神障害	27	2.8	1	0.1	0	0.0
足底筋膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	激越	2	0.2	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	3	0.3	0	0.0	0	0.0	不安	3	0.3	0	0.0	0	0.0
リウマチ性多発筋痛	3	0.3	0	0.0	0	0.0	無感情	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節リウマチ	1	0.1	0	0.0	0	0.0	錯乱状態	4	0.4	1	0.1	0	0.0
シュエーグレン症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0	うつ病	2	0.2	0	0.0	0	0.0
滑膜炎	2	0.2	1	0.1	0	0.0	不快気分	2	0.2	0	0.0	0	0.0
腱炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	不眠症	9	0.9	0	0.0	0	0.0
斜頸	1	0.1	0	0.0	0	0.0	易刺激性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびボリープを含む）	12	1.3	0	0.0	0	0.0	中期不眠症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
癌疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	気分変化	1	0.1	0	0.0	0	0.0
感染性新生物	1	0.1	0	0.0	0	0.0	人格変化	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ケラトアカントーマ	1	0.1	0	0.0	0	0.0	恐怖症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
メラノサイト性母斑	2	0.2	0	0.0	0	0.0	睡眠障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腫瘍合併症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	腎および尿路障害	14	1.5	2	0.2	0	0.0
脂漏性角化症	2	0.2	0	0.0	0	0.0	急性腎障害	3	0.3	1	0.1	0	0.0
皮膚乳頭腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	着色尿	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腫瘍疼痛	3	0.3	0	0.0	0	0.0	慢性腎臓病	1	0.1	0	0.0	0	0.0
神経系障害	113	11.8	9	0.9	1	0.1	非感染性膀胱炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
味覚消失	1	0.1	0	0.0	0	0.0	排尿困難	1	0.1	0	0.0	0	0.0
健忘	3	0.3	1	0.1	0	0.0	血尿	2	0.2	0	0.0	0	0.0
運動失調	1	0.1	0	0.0	0	0.0	頻尿	2	0.2	0	0.0	0	0.0
平衡障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	腎不全	2	0.2	1	0.1	0	0.0
脳出血	1	0.1	0	0.0	1	0.1	尿細管間質性腎炎	2	0.2	0	0.0	0	0.0
脳血管発作	1	0.1	0	0.0	0	0.0	尿臭異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0
認知障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	生殖系および乳房障害	8	0.8	0	0.0	0	0.0
注意力障害	2	0.2	0	0.0	0	0.0	無月経	1	0.1	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	15	1.6	0	0.0	0	0.0	乳房圧痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
異常感覚	1	0.1	0	0.0	0	0.0	月経困難症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
構語障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	勃起不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0
味覚異常	20	2.1	0	0.0	0	0.0	前立腺閉塞	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脳症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	陰囊紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
てんかん	3	0.3	2	0.2	0	0.0	外陰腔乾燥	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ギラン・バレー症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0	外陰腔そう痒症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
頭痛	36	3.8	0	0.0	0	0.0	呼吸器、胸郭および縦隔障害	98	10.3	11	1.2	0	0.0
知覚過敏	1	0.1	0	0.0	0	0.0	喘息	1	0.1	0	0.0	0	0.0
過眠症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	気管支反応性亢進	1	0.1	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	1	0.1	0	0.0	0	0.0	咳嗽	41	4.3	0	0.0	0	0.0
味覚減退	2	0.2	0	0.0	0	0.0	発声障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
筋緊張低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0	呼吸困難	26	2.7	3	0.3	0	0.0
嗜眠	5	0.5	0	0.0	0	0.0	労作性呼吸困難	5	0.5	0	0.0	0	0.0
意識消失	1	0.1	0	0.0	0	0.0	鼻出血	2	0.2	0	0.0	0	0.0
記憶障害	5	0.5	0	0.0	0	0.0	間質性肺疾患	2	0.2	1	0.1	0	0.0
非感染性髄膜炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	喉頭不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋無力症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0	喉頭の炎症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
神経痛	3	0.3	0	0.0	0	0.0	肺障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	6	0.6	0	0.0	0	0.0	鼻閉	3	0.3	0	0.0	0	0.0
視神経炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	鼻粘膜潰瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
							口腔咽頭痛	5	0.5	0	0.0	0	0.0
							呼吸時疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0

* 国内臨床試験 (KEYNOTE-041 試験) 並びに海外臨床試験 (KEYNOTE-002 及び 006 試験) で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した患者の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades3-4		Grades5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	98	10.3	11	1.2	0	0.0
胸水	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	16	1.7	7	0.7	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺うっ血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺水腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
呼吸不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	4	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻漏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
くしゃみ	1	0.1	0	0.0	0	0.0
咽喉刺激感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
喘鳴	6	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	437	45.8	11	1.2	0	0.0
ざ瘡	3	0.3	0	0.0	0	0.0
光線角化症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脱毛症	12	1.3	0	0.0	0	0.0
血管浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
水疱	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	8	0.8	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	8	0.8	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾癬様皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
薬疹	2	0.2	1	0.1	0	0.0
皮膚乾燥	40	4.2	0	0.0	0	0.0
湿疹	18	1.9	0	0.0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
貨幣状湿疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
紅斑	18	1.9	0	0.0	0	0.0
剥脱性発疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
毛髪変色	9	0.9	0	0.0	0	0.0
多汗症	8	0.8	0	0.0	0	0.0
過角化	1	0.1	0	0.0	0	0.0
多毛症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
後天性魚鱗癬	1	0.1	0	0.0	0	0.0
毛孔性角化症	3	0.3	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	2	0.2	1	0.1	0	0.0
硬化性苔癬	1	0.1	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
リニア IgA 病	1	0.1	0	0.0	0	0.0
斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚粘膜発疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪の障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪ジストロフィー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪線状隆起	1	0.1	0	0.0	0	0.0
寝汗	8	0.8	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4	0.4	0	0.0	0	0.0
MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades3-4		Grades5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脂肪織炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
丘疹	9	0.9	0	0.0	0	0.0
類乾癬	1	0.1	0	0.0	0	0.0
類天疱瘡	2	0.2	2	0.2	0	0.0
点状出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	7	0.7	0	0.0	0	0.0
痒疹	4	0.4	0	0.0	0	0.0
そう痒症	195	20.4	0	0.0	0	0.0
アレルギー性そう痒症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
全身性そう痒症	4	0.4	0	0.0	0	0.0
乾癬	4	0.4	1	0.1	0	0.0
発疹	132	13.8	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮膚疹	5	0.5	0	0.0	0	0.0
毛孔性皮膚疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
全身性皮膚疹	5	0.5	0	0.0	0	0.0
斑状皮膚疹	6	0.6	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮膚疹	45	4.7	4	0.4	0	0.0
丘疹性皮膚疹	4	0.4	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮膚疹	11	1.2	0	0.0	0	0.0
脂腺障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚灼熱感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚色素脱失	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	3	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	3	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	21	2.2	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	8	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚腫瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚局面	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
日光皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ステーヴンス・ジョンソン症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0
化学療法時の中毒性紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
中毒性皮膚疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	6	0.6	0	0.0	0	0.0
丘疹状蕁麻疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	92	9.6	0	0.0	0	0.0
黄色板腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾皮症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
血管障害	29	3.0	4	0.4	0	0.0
動脈血栓症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
潮紅	6	0.6	0	0.0	0	0.0
血腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ほてり	9	0.9	0	0.0	0	0.0
高血圧	5	0.5	3	0.3	0	0.0
低血圧	1	0.1	0	0.0	0	0.0
間欠性跛行	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢冷感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高血圧前症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
レイノー現象	4	0.4	0	0.0	0	0.0
静脈瘤性静脈炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血管炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
静脈血栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0

*国内臨床試験 (KEYNOTE-041 試験) 並びに海外臨床試験 (KEYNOTE-002 及び 006 試験) で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した患者の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

悪性黒色腫患者を対象とした国際共同臨床試験（EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験）

における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	509		509		509		腹部膨満	1	0.2	0	0.0	0	0.0
副作用あり	396	77.8	74	14.5	1	0.2	腹痛	20	3.9	0	0.0	0	0.0
副作用なし	113	22.2	435	85.5	508	99.8	上腹部痛	9	1.8	1	0.2	0	0.0
血液およびリンパ系障害	17	3.3	1	0.2	0	0.0	異常便	1	0.2	0	0.0	0	0.0
貧血	1	0.2	0	0.0	0	0.0	肛門失禁	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好酸球増加症	5	1.0	0	0.0	0	0.0	肛門そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リンパ節症	1	0.2	0	0.0	0	0.0	アフタ性潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	5	1.0	1	0.2	0	0.0	唾液欠乏	2	0.4	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	2	0.4	0	0.0	0	0.0	自己免疫性大腸炎	5	1.0	3	0.6	0	0.0
血小板減少症	3	0.6	0	0.0	0	0.0	大腸炎	13	2.6	6	1.2	0	0.0
心臓障害	7	1.4	2	0.4	0	0.0	顕微鏡的大腸炎	2	0.4	1	0.2	0	0.0
狭心症	1	0.2	0	0.0	0	0.0	便秘	12	2.4	0	0.0	0	0.0
自己免疫性心膜炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0	下痢	94	18.5	4	0.8	0	0.0
心障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0	口内乾燥	23	4.5	0	0.0	0	0.0
心筋炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0	消化不良	8	1.6	0	0.0	0	0.0
動悸	4	0.8	0	0.0	0	0.0	小腸炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0	心窩部不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ポイツ・イエガース症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0	軟便	3	0.6	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	6	1.2	0	0.0	0	0.0	胃炎	5	1.0	1	0.2	0	0.0
耳痛	3	0.6	0	0.0	0	0.0	胃腸の炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
耳そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0	消化管運動障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
耳鳴	2	0.4	0	0.0	0	0.0	胃食道逆流性疾患	1	0.2	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	1	0.2	0	0.0	0	0.0	歯肉痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
前庭障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0	痔核	1	0.2	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	115	22.6	4	0.8	0	0.0	口唇乾燥	1	0.2	0	0.0	0	0.0
副腎機能不全	4	0.8	0	0.0	0	0.0	口唇潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
急性副腎皮質機能不全	1	0.2	1	0.2	0	0.0	口腔内潰瘍形成	3	0.6	0	0.0	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0	悪心	58	11.4	0	0.0	0	0.0
グルココルチコイド欠乏症	1	0.2	0	0.0	0	0.0	嚥下痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	49	9.6	1	0.2	0	0.0	口腔内不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	8	1.6	2	0.4	0	0.0	口腔扁平苔癬	2	0.4	1	0.2	0	0.0
下垂体機能低下症	3	0.6	1	0.2	0	0.0	口腔内痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	73	14.3	0	0.0	0	0.0	腭炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
甲状腺障害	2	0.4	0	0.0	0	0.0	急性腭炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
甲状腺炎	12	2.4	0	0.0	0	0.0	小腸穿孔	1	0.2	0	0.0	0	0.0
亜急性甲状腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0	口内炎	4	0.8	0	0.0	0	0.0
眼障害	24	4.7	0	0.0	0	0.0	舌腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
白内障	1	0.2	0	0.0	0	0.0	臍ヘルニア	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0	嘔吐	17	3.3	0	0.0	0	0.0
眼乾燥	7	1.4	0	0.0	0	0.0	一般・全身障害および投与部位の状態	205	40.3	7	1.4	0	0.0
眼刺激	1	0.2	0	0.0	0	0.0	無力症	48	9.4	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0	胸痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼部腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0	悪寒	6	1.2	0	0.0	0	0.0
虹彩毛様体炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0	顔面浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
流涙増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0	疲労	143	28.1	4	0.8	0	0.0
眼充血	1	0.2	0	0.0	0	0.0	冷感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0	肉芽腫	1	0.2	1	0.2	0	0.0
羞明	2	0.4	0	0.0	0	0.0	炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
光視症	1	0.2	0	0.0	0	0.0	インフルエンザ様疾患	14	2.8	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0	注射部位過敏反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
霧視	2	0.4	0	0.0	0	0.0	注射部位反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
視力障害	2	0.4	0	0.0	0	0.0	限局性浮腫	2	0.4	0	0.0	0	0.0
硝子体浮遊物	1	0.2	0	0.0	0	0.0	倦怠感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	183	36.0	17	3.3	0	0.0	非心臓性胸痛	3	0.6	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0	浮腫	2	0.4	0	0.0	0	0.0
							末梢性浮腫	4	0.8	0	0.0	0	0.0

* 国際共同臨床試験（EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	205	40.3	7	1.4	0	0.0
疼痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
乳頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発熱	6	1.2	1	0.2	0	0.0
全身性炎症反応症候群	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肝胆道系障害	10	2.0	6	1.2	0	0.0
自己免疫性肝炎	3	0.6	3	0.6	0	0.0
胆汁うっ滞	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝炎	4	0.8	3	0.6	0	0.0
高ビリルビン血症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	6	1.2	0	0.0	0	0.0
サルコイドーシス	6	1.2	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	28	5.5	1	0.2	0	0.0
気管支炎	2	0.4	1	0.2	0	0.0
結膜炎	4	0.8	0	0.0	0	0.0
憩室炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
丹毒	1	0.2	0	0.0	0	0.0
毛包炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	2	0.4	0	0.0	0	0.0
肺感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
乳腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	4	0.8	0	0.0	0	0.0
鼻炎	3	0.6	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	4	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
白癬感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膣感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	2	0.4	0	0.0	0	0.0
臨床検査	95	18.7	10	2.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26	5.1	3	0.6	0	0.0
アミラーゼ増加	4	0.8	1	0.2	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19	3.7	1	0.2	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	6	1.2	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	7	1.4	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	1.2	2	0.4	0	0.0
血中クレアチニン増加	6	1.2	0	0.0	0	0.0
血中ゴナドトロピン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	7	1.4	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4	0.8	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	3	0.6	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	5	1.0	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	1.8	2	0.4	0	0.0
リパーゼ増加	7	1.4	4	0.8	0	0.0
リンパ球数減少	5	1.0	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	2	0.4	0	0.0	0	0.0
総蛋白増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.2	0	0.0	0	0.0
体重減少	12	2.4	0	0.0	0	0.0
体重増加	15	2.9	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	47	9.2	12	2.4	0	0.0
食欲減退	25	4.9	1	0.2	0	0.0
脱水	2	0.4	0	0.0	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	2	0.4	2	0.4	0	0.0
食物嫌悪	1	0.2	0	0.0	0	0.0
痛風	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高アマラーゼ血症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
高クレアチニン血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高血糖	4	0.8	1	0.2	0	0.0
高カリウム血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
低ナトリウム血症	2	0.4	2	0.4	0	0.0
低リン酸血症	5	1.0	1	0.2	0	0.0
1型糖尿病	5	1.0	5	1.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	86	16.9	5	1.0	0	0.0
関節痛	51	10.0	3	0.6	0	0.0
関節炎	5	1.0	0	0.0	0	0.0
背部痛	4	0.8	0	0.0	0	0.0
滑液包炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋痙攣	5	1.0	0	0.0	0	0.0
筋力低下	2	0.4	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	5	1.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	26	5.1	0	0.0	0	0.0
筋炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
頸部痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
四肢痛	7	1.4	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リウマチ性多発筋痛	1	0.2	1	0.2	0	0.0
関節リウマチ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
シェーグレン症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脊椎痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
滑膜炎	1	0.2	0	0.0	0	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）	4	0.8	0	0.0	0	0.0
異形成母斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
メラノサイト性母斑	2	0.4	0	0.0	0	0.0
脂漏性角化症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経系障害	74	14.5	1	0.2	0	0.0
味覚消失	1	0.2	0	0.0	0	0.0
健忘	2	0.4	0	0.0	0	0.0
平衡障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	10	2.0	0	0.0	0	0.0
味覚異常	9	1.8	0	0.0	0	0.0
頭痛	37	7.3	0	0.0	0	0.0
味覚減退	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嗅覚減退	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嗜眠	4	0.8	0	0.0	0	0.0
記憶障害	4	0.8	0	0.0	0	0.0
重症筋無力症	1	0.2	0	0.0	0	0.0

* 国際共同臨床試験（EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	74	14.5	1	0.2	0	0.0
神経痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
錯感覚	4	0.8	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	4	0.8	1	0.2	0	0.0
傾眠	1	0.2	0	0.0	0	0.0
振動覚亢進	1	0.2	0	0.0	0	0.0
精神障害	12	2.4	0	0.0	0	0.0
感情障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
激越	1	0.2	0	0.0	0	0.0
うつ病	1	0.2	0	0.0	0	0.0
不眠症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
易刺激性	2	0.4	0	0.0	0	0.0
リビドー減退	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経過敏	2	0.4	0	0.0	0	0.0
睡眠障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	3	0.6	2	0.4	0	0.0
急性腎障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
自己免疫性腎炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
尿管間質性腎炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
生殖系および乳房障害	7	1.4	0	0.0	0	0.0
射精障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
勃起不全	3	0.6	0	0.0	0	0.0
陰茎障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
陰部そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰腔そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55	10.8	5	1.0	0	0.0
喘息クリーゼ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
気管支痙攣	1	0.2	0	0.0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	1	0.2	0	0.0	0	0.0
咳嗽	17	3.3	0	0.0	0	0.0
発声障害	2	0.4	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	27	5.3	1	0.2	0	0.0
労作性呼吸困難	3	0.6	0	0.0	0	0.0
肺障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	15	2.9	3	0.6	0	0.0
湿性咳嗽	3	0.6	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	2	0.4	2	0.4	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻漏	2	0.4	0	0.0	0	0.0
副鼻腔うっ血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	205	40.3	5	1.0	1	0.2
光線角化症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脱毛症	10	2.0	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	8	1.6	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
乾癬様皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1	0.2	1	0.2	1	0.2

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚乾燥	20	3.9	0	0.0	0	0.0
異汗性湿疹	2	0.4	0	0.0	0	0.0
湿疹	11	2.2	0	0.0	0	0.0
紅斑	6	1.2	0	0.0	0	0.0
汗腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	2	0.4	1	0.2	0	0.0
苔癬化	1	0.2	1	0.2	0	0.0
苔癬様角化症	5	1.0	1	0.2	0	0.0
爪の障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪ジストロフィー	1	0.2	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	0.6	0	0.0	0	0.0
脂肪織炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
丘疹	2	0.4	0	0.0	0	0.0
点状出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	3	0.6	0	0.0	0	0.0
そう痒症	85	16.7	0	0.0	0	0.0
全身性そう痒症	6	1.2	0	0.0	0	0.0
乾癬	2	0.4	0	0.0	0	0.0
紫斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発疹	49	9.6	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮膚疹	3	0.6	0	0.0	0	0.0
斑状皮膚疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮膚疹	24	4.7	1	0.2	0	0.0
丘疹性皮膚疹	3	0.6	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮膚疹	4	0.8	0	0.0	0	0.0
小水疱性皮膚疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
酒さ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脂漏	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	8	1.6	0	0.0	0	0.0
皮膚硬結	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	2	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
うっ滞性皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	23	4.5	0	0.0	0	0.0
血管障害	14	2.8	2	0.4	0	0.0
深部静脈血栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
潮紅	2	0.4	0	0.0	0	0.0
ほてり	2	0.4	0	0.0	0	0.0
高血圧	5	1.0	1	0.2	0	0.0
低血圧	1	0.2	1	0.2	0	0.0
リンパ浮腫	2	0.4	0	0.0	0	0.0
レイノー現象	1	0.2	0	0.0	0	0.0
表在性血栓性静脈炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0

* 国際共同臨床試験（EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-189 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	405		405		405								
副作用あり	372	91.9	193	47.7	9	2.2							
副作用なし	33	8.1	212	52.3	396	97.8							
血液およびリンパ系障害	221	54.6	113	27.9	0	0.0							
貧血	154	38.0	55	13.6	0	0.0	アフタ性潰瘍	3	0.7	0	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	25	6.2	24	5.9	0	0.0	慢性胃炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	1	0.2	0	0.0	0	0.0	大腸炎	5	1.2	2	0.5	0	0.0
白血球減少症	22	5.4	8	2.0	0	0.0	便秘	67	16.5	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	3	0.7	0	0.0	0	0.0	下痢	78	19.3	15	3.7	0	0.0
好中球減少症	101	24.9	59	14.6	0	0.0	口内乾燥	7	1.7	0	0.0	0	0.0
汎血球減少症	6	1.5	6	1.5	0	0.0	十二指腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	69	17.0	31	7.7	0	0.0	消化不良	15	3.7	0	0.0	0	0.0
心臓障害	6	1.5	5	1.2	0	0.0	嚥下障害	3	0.7	0	0.0	0	0.0
心不全	1	0.2	1	0.2	0	0.0	小腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
うっ血性心不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0	腸炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
心筋梗塞	1	0.2	1	0.2	0	0.0	好酸球性結腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心嚢液貯留	1	0.2	1	0.2	0	0.0	おくび	2	0.5	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	1	0.2	1	0.2	0	0.0	胃炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上室性頻脈	1	0.2	1	0.2	0	0.0	胃十二指腸炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
耳および迷路障害	19	4.7	1	0.2	0	0.0	消化器痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
難聴	4	1.0	0	0.0	0	0.0	胃食道逆流性疾患	2	0.5	0	0.0	0	0.0
両耳難聴	1	0.2	0	0.0	0	0.0	歯肉痛	3	0.7	0	0.0	0	0.0
聴力低下	3	0.7	1	0.2	0	0.0	舌痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
聴器毒性	2	0.5	0	0.0	0	0.0	痔核	1	0.2	0	0.0	0	0.0
耳鳴	9	2.2	0	0.0	0	0.0	胃酸過多	1	0.2	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	1	0.2	0	0.0	0	0.0	口腔腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	35	8.6	3	0.7	0	0.0	口腔内潰瘍形成	3	0.7	0	0.0	0	0.0
アジソン病	1	0.2	0	0.0	0	0.0	悪心	187	46.2	12	3.0	0	0.0
副腎機能不全	1	0.2	1	0.2	0	0.0	嚥下痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
クッシング様症状	1	0.2	0	0.0	0	0.0	食道炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	13	3.2	0	0.0	0	0.0	口腔粘膜紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0	口腔内痛	4	1.0	0	0.0	0	0.0
下垂体機能低下症	1	0.2	0	0.0	0	0.0	膝炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	22	5.4	2	0.5	0	0.0	急性肺炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
甲状腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0	直腸しぶり	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼障害	69	17.0	1	0.2	0	0.0	レッチング	2	0.5	0	0.0	0	0.0
結膜上皮侵入	1	0.2	0	0.0	0	0.0	小腸出血	1	0.2	1	0.2	0	0.0
複視	1	0.2	0	0.0	0	0.0	口内炎	26	6.4	2	0.5	0	0.0
眼乾燥	10	2.5	0	0.0	0	0.0	舌苔	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼脂	1	0.2	0	0.0	0	0.0	上部消化管出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼刺激	2	0.5	0	0.0	0	0.0	嘔吐	74	18.3	7	1.7	0	0.0
眼球浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0	一般・全身障害および投与部位の状態	220	54.3	45	11.1	1	0.2
眼痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0	無力症	53	13.1	16	4.0	0	0.0
眼そう痒症	5	1.2	0	0.0	0	0.0	腋窩痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼部腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0	胸痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
眼瞼浮腫	3	0.7	0	0.0	0	0.0	死亡	1	0.2	0	0.0	1	0.2
角膜炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0	不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
流涙増加	51	12.6	0	0.0	0	0.0	早期満腹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼部不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0	顔面浮腫	4	1.0	2	0.5	0	0.0
眼充血	3	0.7	0	0.0	0	0.0	疲労	134	33.1	20	4.9	0	0.0
眼窩周囲浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0	冷感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
霧視	5	1.2	0	0.0	0	0.0	歩行障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
視力障害	3	0.7	0	0.0	0	0.0	全身健康状態低下	7	1.7	4	1.0	0	0.0
胃腸障害	261	64.4	35	8.6	0	0.0	インフルエンザ様疾患	3	0.7	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0	倦怠感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	2	0.5	0	0.0	0	0.0	粘膜の炎症	30	7.4	3	0.7	0	0.0
腹痛	10	2.5	1	0.2	0	0.0	粘膜潰瘍	1	0.2	1	0.2	0	0.0
下腹部痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0	浮腫	7	1.7	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	9	2.2	0	0.0	0	0.0	末梢性浮腫	27	6.7	0	0.0	0	0.0
							疼痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
							末梢腫脹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
							発熱	24	5.9	1	0.2	0	0.0
							漿膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-189 試験）で、本剤 200mg とペメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を 3 週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	220	54.3	45	11.1	1	0.2
温度変化不耐症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
乾燥症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	10	2.5	6	1.5	0	0.0
自己免疫性肝炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
硬化性胆管炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肝臓痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脂肪肝	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝炎	4	1.0	3	0.7	0	0.0
肝細胞損傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝毒性	1	0.2	1	0.2	0	0.0
免疫系障害	2	0.5	1	0.2	0	0.0
サイトカイン放出症候群	1	0.2	1	0.2	0	0.0
薬物過敏症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	75	18.5	18	4.4	2	0.5
カンジダ性亀頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	3	0.7	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	7	1.7	5	1.2	0	0.0
結膜炎	20	4.9	1	0.2	0	0.0
膀胱炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心内膜炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
毛包炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
真菌性咽頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	4	1.0	0	0.0	0	0.0
感染	2	0.5	1	0.2	0	0.0
インフルエンザ	1	0.2	1	0.2	0	0.0
腎感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肺感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
粘膜感染	2	0.5	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好中球減少性敗血症	1	0.2	0	0.0	1	0.2
口腔カンジダ症	11	2.7	1	0.2	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腹膜炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肺炎	7	1.7	3	0.7	1	0.2
膿疱性皮疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻炎	3	0.7	0	0.0	0	0.0
敗血症	2	0.5	1	0.2	0	0.0
副鼻腔炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上気道感染	6	1.5	2	0.5	0	0.0
尿路感染	5	1.2	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	6	1.5	1	0.2	0	0.0
転倒	2	0.5	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	3	0.7	0	0.0	0	0.0
上肢骨折	1	0.2	1	0.2	0	0.0
臨床検査	115	28.4	28	6.9	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38	9.4	2	0.5	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28	6.9	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	6	1.5	0	0.0	0	0.0
血中クレアチン増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	32	7.9	1	0.2	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中リン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	1	0.2	1	0.2	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9	2.2	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5	1.2	0	0.0	0	0.0
体温上昇	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	2.0	3	0.7	0	0.0
糸球体濾過率減少	3	0.7	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	3	0.7	2	0.5	0	0.0
リンパ球数減少	8	2.0	1	0.2	0	0.0
好中球数減少	11	2.7	7	1.7	0	0.0
血小板数減少	10	2.5	5	1.2	0	0.0
網状赤血球数減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	3	0.7	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
ビタミンD減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
体重減少	15	3.7	2	0.5	0	0.0
体重増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	22	5.4	7	1.7	0	0.0
代謝および栄養障害	124	30.6	19	4.7	0	0.0
食欲減退	84	20.7	4	1.0	0	0.0
脱水	8	2.0	3	0.7	0	0.0
痛風	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
高血糖	3	0.7	2	0.5	0	0.0
高カリウム血症	4	1.0	0	0.0	0	0.0
高マグネシウム血症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
高尿酸血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	6	1.5	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	9	2.2	2	0.5	0	0.0
低マグネシウム血症	22	5.4	5	1.2	0	0.0
低ナトリウム血症	5	1.2	2	0.5	0	0.0
低リン酸血症	8	2.0	3	0.7	0	0.0
鉄欠乏	1	0.2	0	0.0	0	0.0
栄養障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
1型糖尿病	1	0.2	1	0.2	0	0.0
2型糖尿病	1	0.2	1	0.2	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	49	12.1	3	0.7	0	0.0
関節痛	15	3.7	1	0.2	0	0.0
関節炎	3	0.7	0	0.0	0	0.0
背部痛	4	1.0	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肥厚性骨関節障害	1	0.2	1	0.2	0	0.0
関節腫脹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
筋痙攣	2	0.5	0	0.0	0	0.0
筋力低下	7	1.7	1	0.2	0	0.0
筋骨格系胸痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	3	0.7	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	10	2.5	1	0.2	0	0.0
頸部痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
四肢痛	4	1.0	0	0.0	0	0.0
シェーグレン症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
全身性エリテマトーデス	1	0.2	0	0.0	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-189試験）で、本剤200mgとベメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を3週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	95	23.5	5	1.2	1	0.2	閉塞性気道障害	1	0.2	1	0.2	0	0.0
味覚消失	3	0.7	0	0.0	0	0.0	口腔咽頭不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
失語症	1	0.2	0	0.0	0	0.0	口腔咽頭痛	5	1.2	0	0.0	0	0.0
脳浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0	呼吸時疼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	10	2.5	0	0.0	0	0.0	咽頭の炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
味覚異常	37	9.1	1	0.2	0	0.0	胸水	3	0.7	0	0.0	0	0.0
脳症	1	0.2	0	0.0	1	0.2	肺臓炎	16	4.0	8	2.0	3	0.7
頭痛	9	2.2	0	0.0	0	0.0	湿性咳嗽	3	0.7	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	5	1.2	0	0.0	0	0.0	肺塞栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嗜眠	7	1.7	0	0.0	0	0.0	肺水腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
記憶障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0	アレルギー性鼻炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0	鼻漏	12	3.0	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	10	2.5	0	0.0	0	0.0	上気道咳症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経毒性	2	0.5	0	0.0	0	0.0	喘鳴	2	0.5	0	0.0	0	0.0
錯感覚	12	3.0	0	0.0	0	0.0	皮膚および皮下組織障害	128	31.6	7	1.7	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	7	1.7	0	0.0	0	0.0	脱毛症	20	4.9	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	3	0.7	0	0.0	0	0.0	皮膚炎	3	0.7	0	0.0	0	0.0
ヘルペス後神経痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0	ざ瘡様皮膚炎	7	1.7	0	0.0	0	0.0
失神寸前の状態	1	0.2	0	0.0	0	0.0	皮膚乾燥	11	2.7	0	0.0	0	0.0
失神	3	0.7	3	0.7	0	0.0	斑状出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
振戦	1	0.2	0	0.0	0	0.0	湿疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脳血管炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0	紅斑	10	2.5	0	0.0	0	0.0
精神障害	6	1.5	0	0.0	0	0.0	毛質異常	1	0.2	0	0.0	0	0.0
不安	1	0.2	0	0.0	0	0.0	苔癬様角化症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	3	0.7	0	0.0	0	0.0	睫毛眉毛脱落症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
抑うつ気分	1	0.2	0	0.0	0	0.0	爪変色	1	0.2	0	0.0	0	0.0
うつ病	1	0.2	0	0.0	0	0.0	爪線状隆起	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	36	8.9	13	3.2	2	0.5	爪破損	1	0.2	0	0.0	0	0.0
急性腎障害	14	3.5	5	1.2	2	0.5	皮膚疼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
自己免疫性腎炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
慢性腎臓病	3	0.7	1	0.2	0	0.0	痒疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
排尿困難	1	0.2	0	0.0	0	0.0	そう痒症	37	9.1	0	0.0	0	0.0
糖尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0	全身性そう痒症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
血尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0	発疹	51	12.6	5	1.2	0	0.0
腎炎	3	0.7	3	0.7	0	0.0	全身性皮疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
頻尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0	斑状皮疹	3	0.7	0	0.0	0	0.0
腎前性腎不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0	斑状丘疹状皮疹	8	2.0	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	2	0.5	1	0.2	0	0.0	丘疹性皮疹	2	0.5	1	0.2	0	0.0
腎不全	9	2.2	2	0.5	0	0.0	そう痒性皮疹	5	1.2	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0	脂漏	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	3	0.7	2	0.5	0	0.0	皮膚障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿路痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0	皮膚剥脱	2	0.5	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	3	0.7	0	0.0	0	0.0	皮膚亀裂	1	0.2	0	0.0	0	0.0
亀頭包皮炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0	皮膚色素過剰	3	0.7	0	0.0	0	0.0
膣出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0	皮膚色素減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74	18.3	12	3.0	3	0.7	皮膚潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	1	0.2	1	0.2	0	0.0	顔面腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
咳嗽	8	2.0	0	0.0	0	0.0	中毒性皮疹	1	0.2	1	0.2	0	0.0
発声障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0	毛髪痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	16	4.0	4	1.0	0	0.0	蕁麻疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
労作性呼吸困難	2	0.5	0	0.0	0	0.0	尋常性白斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻出血	10	2.5	0	0.0	0	0.0	血管障害	10	2.5	2	0.5	0	0.0
喀血	1	0.2	0	0.0	0	0.0	塞栓症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
しゃっくり	12	3.0	0	0.0	0	0.0	潮紅	2	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻閉	2	0.5	0	0.0	0	0.0	高血圧	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	1	0.2	0	0.0	0	0.0	低血圧	3	0.7	1	0.2	0	0.0
							起立性低血圧	1	0.2	0	0.0	0	0.0
							静脈炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-189試験）で、本剤200mgとペメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を3週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-407 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	278		278		278								
副作用あり	265	95.3	151	54.3	10	3.6							
副作用なし	13	4.7	127	45.7	268	96.4							
血液およびリンパ系障害	191	68.7	99	35.6	0	0.0							
貧血	123	44.2	38	13.7	0	0.0							
大球性貧血	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
凝血異常	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
発熱性好中球減少症	14	5.0	14	5.0	0	0.0							
低フィブリノゲン血症	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
鉄欠乏性貧血	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
白血球減少症	23	8.3	12	4.3	0	0.0							
リンパ球減少症	5	1.8	2	0.7	0	0.0							
好中球減少症	97	34.9	59	21.2	0	0.0							
血小板減少症	81	29.1	18	6.5	0	0.0							
心臓障害	7	2.5	4	1.4	0	0.0							
不整脈	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
心房粗動	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
房室ブロック	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
心筋梗塞	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
心嚢液貯留	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
洞性頻脈	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
頻脈	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
内分泌障害	33	11.9	3	1.1	0	0.0							
自己免疫性甲状腺炎	2	0.7	1	0.4	0	0.0							
甲状腺機能亢進症	17	6.1	1	0.4	0	0.0							
下垂体炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
下垂体機能低下症	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
甲状腺機能低下症	16	5.8	0	0.0	0	0.0							
甲状腺障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
眼障害	4	1.4	0	0.0	0	0.0							
眼乾燥	2	0.7	0	0.0	0	0.0							
流涙増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
網膜剥離	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
胃腸障害	154	55.4	17	6.1	0	0.0							
腹部不快感	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
腹部膨満	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
腹痛	4	1.4	0	0.0	0	0.0							
上腹部痛	4	1.4	0	0.0	0	0.0							
口唇炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
大腸炎	6	2.2	6	2.2	0	0.0							
便秘	31	11.2	1	0.4	0	0.0							
下痢	61	21.9	8	2.9	0	0.0							
血性下痢	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
口内乾燥	4	1.4	0	0.0	0	0.0							
十二指腸炎	2	0.7	1	0.4	0	0.0							
排便困難	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
消化不良	2	0.7	0	0.0	0	0.0							
嚥下障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
軟便	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
鼓腸	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
胃炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0							
胃食道逆流性疾患	3	1.1	0	0.0	0	0.0							
痔核	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
口唇腫脹	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
口腔内潰瘍形成	2	0.7	0	0.0	0	0.0							
悪心	85	30.6	2	0.7	0	0.0							
食道痙攣	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
一般・全身障害および投与部位の状態	124	44.6	14	5.0	2	0.7							
無力症	46	16.5	3	1.1	0	0.0							
胸痛	2	0.7	0	0.0	0	0.0							
死亡	2	0.7	0	0.0	2	0.7							
顔面浮腫	2	0.7	0	0.0	0	0.0							
疲労	54	19.4	7	2.5	0	0.0							
冷感	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
歩行障害	2	0.7	0	0.0	0	0.0							
全身健康状態低下	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
低体温	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
インフルエンザ様疾患	2	0.7	0	0.0	0	0.0							
注入部位血管外漏出	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
倦怠感	10	3.6	0	0.0	0	0.0							
粘膜の炎症	8	2.9	1	0.4	0	0.0							
浮腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
末梢性浮腫	7	2.5	0	0.0	0	0.0							
疼痛	3	1.1	1	0.4	0	0.0							
発熱	8	2.9	2	0.7	0	0.0							
肝胆道系障害	6	2.2	5	1.8	1	0.4							
自己免疫性肝炎	5	1.8	5	1.8	0	0.0							
胆汁うっ滞	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
肝不全	1	0.4	0	0.0	1	0.4							
免疫系障害	2	0.7	1	0.4	0	0.0							
アナフィラキシー反応	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
薬物過敏症	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
感染症および寄生虫症	34	12.2	12	4.3	4	1.4							
胆道感染	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
気管支炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
毛包炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
胃腸炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
単純ヘルペス	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
肺膿瘍	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
肺感染	1	0.4	1	0.4	0	0.0							
上咽頭炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
壊死性筋膜炎	1	0.4	0	0.0	1	0.4							
口腔カンジダ症	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
口腔真菌感染	2	0.7	0	0.0	0	0.0							
肺炎	9	3.2	8	2.9	0	0.0							
膿尿	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
膿疱性皮疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
気道感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0							
鼻炎	3	1.1	0	0.0	0	0.0							
敗血症	4	1.4	0	0.0	3	1.1							
上気道感染	3	1.1	0	0.0	0	0.0							
尿路感染	4	1.4	0	0.0	0	0.0							
尿路性敗血症	1	0.4	1	0.4	0	0.0							

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-407 試験）で、本剤 200mg と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）の併用療法を 3 週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	4	1.4	3	1.1	0	0.0
注入に伴う反応	4	1.4	3	1.1	0	0.0
臨床検査	78	28.1	25	9.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	4.0	1	0.4	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	5.0	0	0.0	0	0.0
抱合ビリルビン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	6	2.2	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	3	1.1	0	0.0	0	0.0
血中クロール減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	9	3.2	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水酵素増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
好酸球数減少	1	0.4	1	0.4	0	0.0
好酸球数増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.7	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
リンパ球数減少	3	1.1	2	0.7	0	0.0
好中球数減少	24	8.6	17	6.1	0	0.0
血小板数減少	23	8.3	5	1.8	0	0.0
総蛋白減少	2	0.7	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	2	0.7	0	0.0	0	0.0
甲状腺ホルモン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
トランスアミンナーゼ上昇	2	0.7	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
体重減少	10	3.6	1	0.4	0	0.0
白血球数減少	30	10.8	11	4.0	0	0.0
代謝および栄養障害	65	23.4	12	4.3	0	0.0
食欲減退	47	16.9	5	1.8	0	0.0
脱水	4	1.4	2	0.7	0	0.0
痛風	1	0.4	0	0.0	0	0.0
高血糖	3	1.1	0	0.0	0	0.0
高カリウム血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
低血糖	1	0.4	1	0.4	0	0.0
低カリウム血症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	15	5.4	1	0.4	0	0.0
低ナトリウム血症	6	2.2	5	1.8	0	0.0
低リン酸血症	4	1.4	1	0.4	0	0.0
低蛋白血症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鉄欠乏	1	0.4	0	0.0	0	0.0
代謝性アシドーシス	1	0.4	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	75	27.0	3	1.1	0	0.0
関節痛	36	12.9	1	0.4	0	0.0
骨痛	4	1.4	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	2	0.7	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	5	1.8	1	0.4	0	0.0
筋肉痛	32	11.5	2	0.7	0	0.0
四肢痛	8	2.9	0	0.0	0	0.0
滑膜炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
神経系障害	142	51.1	9	3.2	0	0.0
健忘	1	0.4	0	0.0	0	0.0
脳血管発作	1	0.4	1	0.4	0	0.0
浮動性めまい	6	2.2	0	0.0	0	0.0
異常感覚	2	0.7	0	0.0	0	0.0
味覚異常	23	8.3	0	0.0	0	0.0
脳症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
てんかん	1	0.4	0	0.0	0	0.0
頭痛	7	2.5	0	0.0	0	0.0
知覚過敏	1	0.4	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	6	2.2	0	0.0	0	0.0
嗜眠	4	1.4	0	0.0	0	0.0
神経痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	55	19.8	3	1.1	0	0.0
神経毒性	7	2.5	0	0.0	0	0.0
錯感覚	15	5.4	1	0.4	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	3	1.1	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	31	11.2	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	6	2.2	1	0.4	0	0.0
下肢静止不能症候群	1	0.4	0	0.0	0	0.0
失神	2	0.7	2	0.7	0	0.0
一過性脳虚血発作	1	0.4	0	0.0	0	0.0
振戦	1	0.4	0	0.0	0	0.0
精神障害	7	2.5	0	0.0	0	0.0
不安	2	0.7	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	1	0.4	0	0.0	0	0.0
不眠症	4	1.4	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	13	4.7	4	1.4	0	0.0
急性腎障害	5	1.8	1	0.4	0	0.0
排尿困難	2	0.7	0	0.0	0	0.0
血尿	2	0.7	0	0.0	0	0.0
腎炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
蛋白尿	2	0.7	1	0.4	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
尿閉	1	0.4	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	2	0.7	0	0.0	0	0.0
勃起不全	1	0.4	0	0.0	0	0.0
性器発疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44	15.8	7	2.5	3	1.1
咳嗽	2	0.7	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	4	1.4	0	0.0	0	0.0
鼻出血	11	4.0	0	0.0	0	0.0
咯血	1	0.4	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	11	4.0	0	0.0	0	0.0
低酸素症	2	0.7	2	0.7	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-407 試験）で、本剤 200mg と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）の併用療法を 3 週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44	15.8	7	2.5	3	1.1
間質性肺疾患	3	1.1	0	0.0	0	0.0
咽頭の炎症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胸水	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	11	4.0	4	1.4	1	0.4
湿性咳嗽	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
肺出血	1	0.4	0	0.0	1	0.4
呼吸不全	1	0.4	0	0.0	1	0.4
鼻漏	1	0.4	0	0.0	0	0.0
頻呼吸	1	0.4	0	0.0	0	0.0
上気道の炎症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	151	54.3	3	1.1	0	0.0
脱毛症	126	45.3	1	0.4	0	0.0
皮膚炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
剥脱性皮膚炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	9	3.2	0	0.0	0	0.0
紅斑	2	0.7	1	0.4	0	0.0
斑	1	0.4	0	0.0	0	0.0
爪床出血	1	0.4	0	0.0	0	0.0
爪色素沈着	1	0.4	0	0.0	0	0.0
爪毒性	1	0.4	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.4	0	0.0	0	0.0
そう痒症	29	10.4	0	0.0	0	0.0
全身性そう痒症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
乾癬	1	0.4	1	0.4	0	0.0
紫斑	1	0.4	0	0.0	0	0.0
発疹	28	10.1	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	2	0.7	0	0.0	0	0.0
全身性皮疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	6	2.2	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	3	1.1	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.4	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血管障害	12	4.3	3	1.1	0	0.0
深部静脈血栓症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ほてり	3	1.1	0	0.0	0	0.0
高血圧	1	0.4	0	0.0	0	0.0
低血圧	5	1.8	2	0.7	0	0.0
血管炎	2	0.7	1	0.4	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-407 試験）で、本剤 200mg と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）の併用療法を 3 週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-024 及び 042 試験）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	790		790		790		胃腸障害	150	19.0	21	2.7	1	0.1
副作用あり	512	64.8	144	18.2	14	1.8	腹部不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
副作用なし	278	35.2	646	81.8	776	98.2	腹部膨満	2	0.3	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	62	7.8	8	1.0	0	0.0	腹痛	6	0.8	0	0.0	0	0.0
貧血	43	5.4	7	0.9	0	0.0	下腹部痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
好酸球増加症	4	0.5	0	0.0	0	0.0	上腹部痛	6	0.8	2	0.3	0	0.0
白血球増加症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	肛門潰瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	11	1.4	0	0.0	0	0.0	口唇炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ節痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	大腸炎	7	0.9	5	0.6	0	0.0
リンパ球減少症	3	0.4	0	0.0	0	0.0	便秘	14	1.8	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	6	0.8	1	0.1	0	0.0	下痢	56	7.1	11	1.4	0	0.0
好中球増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	口内乾燥	11	1.4	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	3	0.4	1	0.1	0	0.0	消化不良	5	0.6	0	0.0	0	0.0
血小板増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	嚥下障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0
心臓障害	13	1.6	9	1.1	1	0.1	腸炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
心房細動	2	0.3	0	0.0	0	0.0	鼓腸	2	0.3	0	0.0	0	0.0
急性心不全	2	0.3	1	0.1	1	0.1	胃潰瘍	1	0.1	1	0.1	0	0.0
心筋炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	胃炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
発作性不整脈	1	0.1	1	0.1	0	0.0	歯肉痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心嚢液貯留	6	0.8	4	0.5	0	0.0	イレウス	1	0.1	0	0.0	1	0.1
心膜炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	過敏性腸症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0	大腸出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上室性期外収縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0	口腔内潰瘍形成	1	0.1	0	0.0	0	0.0
頻脈性不整脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0	悪心	46	5.8	0	0.0	0	0.0
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0	食道瘻	1	0.1	1	0.1	0	0.0
耳および迷路障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0	食道炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	2	0.3	0	0.0	0	0.0	口腔粘膜水疱形成	1	0.1	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	120	15.2	8	1.0	0	0.0	睇炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0
副腎機能不全	3	0.4	2	0.3	0	0.0	流涎過多	1	0.1	0	0.0	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	5	0.6	0	0.0	0	0.0	口内炎	11	1.4	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能正常症候群	2	0.3	0	0.0	0	0.0	腸の軸捻転	1	0.1	1	0.1	0	0.0
甲状腺腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	嘔吐	19	2.4	1	0.1	0	0.0
甲状腺機能亢進症	48	6.1	1	0.1	0	0.0	一般・全身障害および投与部位の状態	162	20.5	14	1.8	3	0.4
性腺機能低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0	無力症	32	4.1	4	0.5	0	0.0
下垂体炎	3	0.4	3	0.4	0	0.0	胸部不快感	2	0.3	1	0.1	0	0.0
下垂体機能低下症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	胸痛	5	0.6	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	81	10.3	1	0.1	0	0.0	悪寒	7	0.9	0	0.0	0	0.0
甲状腺障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0	死亡	1	0.1	0	0.0	1	0.1
甲状腺炎	8	1.0	0	0.0	0	0.0	早期満腹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼障害	18	2.3	0	0.0	0	0.0	顔面浮腫	3	0.4	0	0.0	0	0.0
複視	1	0.1	0	0.0	0	0.0	疲労	66	8.4	5	0.6	0	0.0
眼乾燥	7	0.9	0	0.0	0	0.0	高熱	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼の炎症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	インフルエンザ様疾患	3	0.4	0	0.0	0	0.0
眼刺激	1	0.1	0	0.0	0	0.0	注射部位反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0	限局性浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	倦怠感	5	0.6	1	0.1	0	0.0
眼部腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0	粘膜の炎症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
流涙増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0	浮腫	2	0.3	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	末梢性浮腫	13	1.6	2	0.3	0	0.0
眼窩周囲浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	疼痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
霧視	1	0.1	0	0.0	0	0.0	末梢腫脹	3	0.4	0	0.0	0	0.0
視力低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0	発熱	40	5.1	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	突然死	2	0.3	0	0.0	2	0.3
眼球乾燥症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	恥骨上痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
							腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-024 及び 042 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与した患者の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	162	20.5	14	1.8	3	0.4	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0
温度変化不耐症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	血中クレアチニン増加	7	0.9	0	0.0	0	0.0
乾燥症	3	0.4	0	0.0	0	0.0	血中卵胞刺激ホルモン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	20	2.5	10	1.3	0	0.0	血中ブドウ糖増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
急性肝不全	1	0.1	1	0.1	0	0.0	血中成長ホルモン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
自己免疫性肝炎	5	0.6	4	0.5	0	0.0	血中乳酸脱水素酵素増加	3	0.4	0	0.0	0	0.0
胆管炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	血中黄体形成ホルモン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝機能異常	8	1.0	2	0.3	0	0.0	血中マグネシウム減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0	血中リン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
中毒性肝炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	血中リン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高ビリルビン血症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	血中カリウム増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0
免疫系障害	3	0.4	1	0.1	0	0.0	血中ナトリウム減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アナフィラキシー反応	1	0.1	1	0.1	0	0.0	血中甲状腺刺激ホルモン減少	15	1.9	0	0.0	0	0.0
過敏症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	血中甲状腺刺激ホルモン増加	19	2.4	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	36	4.6	8	1.0	2	0.3	血中尿素増加	6	0.8	0	0.0	0	0.0
口角口唇炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0	血中尿酸増加	4	0.5	0	0.0	0	0.0
気管支炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	尿中血陽性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
慢性副鼻腔炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	体温上昇	2	0.3	0	0.0	0	0.0
結膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	C-反応性蛋白増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
感染性小腸結腸炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	好酸球数増加	5	0.6	0	0.0	0	0.0
眼感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11	1.4	3	0.4	0	0.0
単純ヘルペス	1	0.1	0	0.0	0	0.0	糸球体濾過率減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0
感染性皮膚嚢腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	ヘモグロビン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
クレブシエラ感染	1	0.1	0	0.0	1	0.1	肝酵素上昇	2	0.3	1	0.1	0	0.0
下気道感染	3	0.4	2	0.3	0	0.0	眼圧上昇	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺膿瘍	1	0.1	1	0.1	0	0.0	リンパ球数減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	リンパ球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	単球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	好中球数減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0
中耳炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	好中球数増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0	血小球数減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0
胸膜感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0	尿中赤血球陽性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺炎	6	0.8	1	0.1	0	0.0	サイロキシン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
細菌性肺炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	遊離サイロキシン減少	3	0.4	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮膚疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0	遊離サイロキシン増加	4	0.5	0	0.0	0	0.0
気道感染	2	0.3	1	0.1	0	0.0	サイロキシン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
鼻炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0	総胆汁酸増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
敗血症	1	0.1	0	0.0	1	0.1	トランスアミナーゼ上昇	4	0.5	3	0.4	0	0.0
気管気管支炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	トリヨードチロニン減少	9	1.1	0	0.0	0	0.0
上気道感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	遊離トリヨードチロニン増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
尿路感染	3	0.4	0	0.0	0	0.0	トリヨードチロニン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	8	1.0	0	0.0	0	0.0	尿中ビリルビン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	7	0.9	0	0.0	0	0.0	尿中ウロビリノーゲン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
各種物質毒性	1	0.1	0	0.0	0	0.0	体重減少	22	2.8	2	0.3	0	0.0
臨床検査	147	18.6	24	3.0	0	0.0	体重増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	55	7.0	9	1.1	0	0.0	白血球数減少	4	0.5	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	49	6.2	6	0.8	0	0.0	白血球数増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
抱合ビリルビン増加	4	0.5	0	0.0	0	0.0	代謝および栄養障害	85	10.8	16	2.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	18	2.3	2	0.3	0	0.0	食欲減退	54	6.8	5	0.6	0	0.0
血中ビリルビン増加	13	1.6	0	0.0	0	0.0	糖尿病	3	0.4	3	0.4	0	0.0
血中非抱合ビリルビン増加	3	0.4	0	0.0	0	0.0	糖尿病性ケトアシドーシス	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血中カルシウム増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0							
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0							

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-024 及び 042 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与した患者の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	85	10.8	16	2.0	0	0.0	多発ニューロパチー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脂質異常症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	痙攣発作	1	0.1	0	0.0	0	0.0
耐糖能障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	傾眠	2	0.3	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	3	0.4	1	0.1	0	0.0	緊張性頭痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高クロール血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	振戦	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高血糖	5	0.6	1	0.1	0	0.0	精神障害	9	1.1	0	0.0	0	0.0
高カリウム血症	8	1.0	2	0.3	0	0.0	無為	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高マグネシウム血症	2	0.3	1	0.1	0	0.0	激越	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高ナトリウム血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	不安	1	0.1	0	0.0	0	0.0
過食	1	0.1	0	0.0	0	0.0	うつ病	2	0.3	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	不眠症	4	0.5	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	4	0.5	2	0.3	0	0.0	腎および尿路障害	17	2.2	4	0.5	0	0.0
低カルシウム血症	6	0.8	1	0.1	0	0.0	急性腎障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
低血糖	2	0.3	1	0.1	0	0.0	排尿困難	2	0.3	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	膜性糸球体腎炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	3	0.4	1	0.1	0	0.0	血尿	2	0.3	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	8	1.0	1	0.1	0	0.0	ヘモグロビン尿	1	0.1	0	0.0	0	0.0
低リン酸血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	白血球尿	1	0.1	0	0.0	0	0.0
低蛋白血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	腎炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0
血液量減少症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	蛋白尿	4	0.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	85	10.8	2	0.3	0	0.0	腎不全	2	0.3	0	0.0	0	0.0
関節痛	40	5.1	0	0.0	0	0.0	腎機能障害	3	0.4	1	0.1	0	0.0
関節炎	3	0.4	0	0.0	0	0.0	尿管間質性腎炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
背部痛	6	0.8	0	0.0	0	0.0	生殖系および乳房障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
骨痛	5	0.6	0	0.0	0	0.0	乳房痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高クレアチン血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	呼吸器、胸郭および縦隔障害	105	13.3	34	4.3	4	0.5
関節滲出液	1	0.1	0	0.0	0	0.0	慢性気管支炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
関節硬直	1	0.1	0	0.0	0	0.0	咳嗽	14	1.8	0	0.0	0	0.0
筋萎縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0	発声障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0	呼吸困難	20	2.5	3	0.4	0	0.0
筋攣縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0	咯血	8	1.0	0	0.0	1	0.1
筋力低下	5	0.6	0	0.0	0	0.0	しゃっくり	3	0.4	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0	過換気	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	5	0.6	1	0.1	0	0.0	低酸素症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	2	0.3	0	0.0	0	0.0	間質性肺疾患	7	0.9	2	0.3	0	0.0
筋肉痛	23	2.9	1	0.1	0	0.0	下気道の炎症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	器質性肺炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0
四肢痛	4	0.5	0	0.0	0	0.0	胸水	11	1.4	4	0.5	0	0.0
多発性関節炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0	胸膜炎	1	0.1	0	0.0	0	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	0.1	0	0.0	1	0.1	胸膜痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
悪性新生物進行	1	0.1	0	0.0	1	0.1	肺臓炎	51	6.5	23	2.9	1	0.1
神経系障害	39	4.9	1	0.1	1	0.1	湿性咳嗽	3	0.4	0	0.0	0	0.0
意識変容状態	1	0.1	0	0.0	0	0.0	肺塞栓症	4	0.5	3	0.4	1	0.1
健忘	1	0.1	0	0.0	0	0.0	呼吸不全	1	0.1	0	0.0	1	0.1
脳血管発作	1	0.1	1	0.1	0	0.0	アレルギー性鼻炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
注意力障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	いびき	1	0.1	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	4	0.5	0	0.0	0	0.0	喘鳴	1	0.1	0	0.0	0	0.0
味覚異常	8	1.0	0	0.0	0	0.0	皮膚および皮下組織障害	170	21.5	16	2.0	0	0.0
脳症	1	0.1	0	0.0	1	0.1	脱毛症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
頭痛	5	0.6	0	0.0	0	0.0	頭部粗糠疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
不全片麻痺	1	0.1	0	0.0	0	0.0	皮膚炎	6	0.8	0	0.0	0	0.0
嗜眠	4	0.5	0	0.0	0	0.0	ざ瘡様皮膚炎	4	0.5	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	3	0.4	0	0.0	0	0.0	アレルギー性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
錯感覚	4	0.5	0	0.0	0	0.0	アトピー性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
嗅覚錯誤	1	0.1	0	0.0	0	0.0	水疱性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	3	0.4	0	0.0	0	0.0	剥脱性皮膚炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
							皮膚乾燥	19	2.4	1	0.1	0	0.0
							湿疹	6	0.8	0	0.0	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-024 及び 042 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与した患者の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	170	21.5	16	2.0	0	0.0							
皮膚欠乏性湿疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0	丘疹性皮膚疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
紅斑	5	0.6	0	0.0	0	0.0	そう痒性皮膚疹	3	0.4	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	0.1	1	0.1	0	0.0	脂漏性皮膚炎	3	0.4	0	0.0	0	0.0
多汗症	3	0.4	0	0.0	0	0.0	皮膚変色	1	0.1	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	皮膚剥脱	5	0.6	0	0.0	0	0.0
寝汗	3	0.4	0	0.0	0	0.0	皮膚色素過剰	3	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	皮膚病変	4	0.5	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0	皮膚腫瘤	1	0.1	0	0.0	0	0.0
天疱瘡	1	0.1	0	0.0	0	0.0	うっ滞性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
点状出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	蕁麻疹	8	1.0	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	2	0.3	0	0.0	0	0.0	尋常性白斑	2	0.3	0	0.0	0	0.0
そう痒症	58	7.3	2	0.3	0	0.0	乾皮症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アレルギー性そう痒症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	血管障害	14	1.8	2	0.3	1	0.1
全身性そう痒症	6	0.8	1	0.1	0	0.0	深部静脈血栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾癬	2	0.3	1	0.1	0	0.0	静脈塞栓症	2	0.3	1	0.1	0	0.0
発疹	57	7.2	4	0.5	0	0.0	ほてり	1	0.1	0	0.0	0	0.0
全身性皮膚疹	2	0.3	1	0.1	0	0.0	高血圧	7	0.9	1	0.1	0	0.0
斑状皮膚疹	4	0.5	0	0.0	0	0.0	血液量減少性ショック	1	0.1	0	0.0	1	0.1
斑状丘疹状皮膚疹	17	2.2	5	0.6	0	0.0	リンパ浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
							骨盤静脈血栓症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
							血管痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-024 及び 042 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与した患者の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-010 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	682		682		682								
副作用あり	441	64.7	94	13.8	6	0.9							
副作用なし	241	35.3	588	86.2	676	99.1							
血液およびリンパ系障害	41	6.0	7	1.0	0	0.0							
貧血	24	3.5	4	0.6	0	0.0							
好酸球増加症	2	0.3	0	0.0	0	0.0							
類白血病反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
白血球増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
白血球減少症	4	0.6	1	0.1	0	0.0							
リンパ節痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
リンパ球減少症	6	0.9	0	0.0	0	0.0							
小球性貧血	1	0.1	1	0.1	0	0.0							
好中球減少症	2	0.3	0	0.0	0	0.0							
好中球増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
血小板減少症	4	0.6	1	0.1	0	0.0							
心臓障害	8	1.2	2	0.3	1	0.1							
不整脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
完全房室ブロック	1	0.1	1	0.1	0	0.0							
チアノーゼ	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
心筋梗塞	1	0.1	0	0.0	1	0.1							
動悸	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
心嚢液貯留	2	0.3	1	0.1	0	0.0							
頻脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
耳および迷路障害	3	0.4	1	0.1	0	0.0							
聴力低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
耳鳴	1	0.1	1	0.1	0	0.0							
回転性めまい	2	0.3	1	0.1	0	0.0							
内分泌障害	71	10.4	4	0.6	0	0.0							
副腎機能不全	3	0.4	1	0.1	0	0.0							
自己免疫性甲状腺炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
甲状腺機能亢進症	25	3.7	1	0.1	0	0.0							
下垂体機能低下症	2	0.3	2	0.3	0	0.0							
視床下部一下垂体障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
甲状腺機能低下症	48	7.0	0	0.0	0	0.0							
甲状腺炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0							
眼障害	18	2.6	0	0.0	0	0.0							
白内障	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
眼乾燥	10	1.5	0	0.0	0	0.0							
眼刺激	2	0.3	0	0.0	0	0.0							
眼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
角膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
流涙増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
光視症	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
霧視	2	0.3	0	0.0	0	0.0							
視力障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
胃腸障害	153	22.4	11	1.6	0	0.0							
腹部不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
腹部膨満	2	0.3	0	0.0	0	0.0							
腹痛	7	1.0	0	0.0	0	0.0							
下腹部痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
上腹部痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
大腸炎	5	0.7	4	0.6	0	0.0							
便秘	23	3.4	0	0.0	0	0.0							
下痢	46	6.7	2	0.3	0	0.0							
口内乾燥	8	1.2	0	0.0	0	0.0							
消化不良	2	0.3	0	0.0	0	0.0							
嚥下障害	3	0.4	1	0.1	0	0.0							
鼓腸	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
胃炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0							
胃腸障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
消化器痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
胃食道逆流性疾患	2	0.3	0	0.0	0	0.0							
舌炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
悪心	68	10.0	3	0.4	0	0.0							
嚥下痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
口腔内痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
腭炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
口内炎	20	2.9	1	0.1	0	0.0							
嘔吐	25	3.7	1	0.1	0	0.0							
一般・全身障害および投与部位の状態	180	26.4	13	1.9	0	0.0							
無力症	39	5.7	3	0.4	0	0.0							
胸部不快感	2	0.3	0	0.0	0	0.0							
胸痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0							
悪寒	6	0.9	0	0.0	0	0.0							
粘膜疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
疲労	95	13.9	10	1.5	0	0.0							
冷感	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
全身健康状態低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
全身性浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
インフルエンザ様疾患	7	1.0	0	0.0	0	0.0							
注射部位反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
限局性浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
倦怠感	14	2.1	0	0.0	0	0.0							
粘膜乾燥	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
粘膜の炎症	2	0.3	0	0.0	0	0.0							
小結節	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
非心臓性胸痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
末梢性浮腫	9	1.3	0	0.0	0	0.0							
疼痛	4	0.6	0	0.0	0	0.0							
末梢腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
発熱	24	3.5	1	0.1	0	0.0							
漿膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
乾燥症	2	0.3	0	0.0	0	0.0							
肝胆道系障害	7	1.0	2	0.3	0	0.0							
自己免疫性肝炎	3	0.4	1	0.1	0	0.0							
胆汁うっ滞	2	0.3	1	0.1	0	0.0							
肝機能異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
肝毒性	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
免疫系障害	3	0.4	0	0.0	0	0.0							
アナフィラキシー反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
薬物過敏症	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
過敏症	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
感染症および寄生虫症	30	4.4	5	0.7	2	0.3							
肛門膿瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
気管支炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
カンジダ感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
結膜炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0							
膀胱炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
皮膚糸状菌症	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
眼感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0							
真菌感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0							

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-010 試験）で、本剤2mg/kg 又は10mg/kg を3週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	30	4.4	5	0.7	2	0.3	血小板数減少	4	0.6	1	0.1	0	0.0
せつ	1	0.1	0	0.0	0	0.0	血小板数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
喉頭炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	総蛋白減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
下気道感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	尿中蛋白陽性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	遊離サイロキシン増加	5	0.7	0	0.0	0	0.0
粘膜感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	サイロキシン増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
爪感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	トランスアミナーゼ上昇	1	0.1	1	0.1	0	0.0
上咽頭炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	トリヨードチロニン減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	遊離トリヨードチロニン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.1	0	0.0	0	0.0	遊離トリヨードチロニン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
急性中耳炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	トリヨードチロニン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
軟骨膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	体重減少	15	2.2	1	0.1	0	0.0
肺炎	10	1.5	4	0.6	2	0.3	体重増加	3	0.4	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	2	0.3	1	0.1	0	0.0	白血球数減少	3	0.4	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0	白血球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上気道感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	代謝および栄養障害	119	17.4	21	3.1	0	0.0
尿路感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	食欲減退	79	11.6	4	0.6	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	9	1.3	2	0.3	0	0.0	脱水	2	0.3	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	5	0.7	0	0.0	0	0.0	糖尿病	1	0.1	1	0.1	0	0.0
注射に伴う反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0	糖尿病性ケトアシドーシス	1	0.1	1	0.1	0	0.0
化学性肺炎	2	0.3	2	0.3	0	0.0	高アマラーゼ血症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
皮膚擦過傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0	高カルシウム血症	2	0.3	1	0.1	0	0.0
臨床検査	88	12.9	11	1.6	0	0.0	高コレステロール血症	4	0.6	0	0.0	0	0.0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	0.3	0	0.0	0	0.0	高血糖	3	0.4	1	0.1	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24	3.5	3	0.4	0	0.0	高カリウム血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アマラーゼ増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0	高トリグリセリド血症	10	1.5	4	0.6	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1	0.1	0	0.0	0	0.0	高尿酸血症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17	2.5	2	0.3	0	0.0	低アルブミン血症	6	0.9	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0	低カルシウム血症	3	0.4	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	11	1.6	2	0.3	0	0.0	低カリウム血症	4	0.6	1	0.1	0	0.0
血中ビリルビン増加	5	0.7	0	0.0	0	0.0	低マグネシウム血症	6	0.9	0	0.0	0	0.0
血中クロール減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0	低ナトリウム血症	4	0.6	4	0.6	0	0.0
血中コレステロール増加	3	0.4	0	0.0	0	0.0	低リン酸血症	3	0.4	2	0.3	0	0.0
血中クレアチニン増加	13	1.9	0	0.0	0	0.0	低蛋白血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0	1型糖尿病	3	0.4	2	0.3	0	0.0
血中リン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0	2型糖尿病	2	0.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0	筋骨格系および結合組織障害	77	11.3	4	0.6	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7	1.0	0	0.0	0	0.0	関節痛	32	4.7	2	0.3	0	0.0
血中トリグリセリド増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0	関節炎	6	0.9	1	0.1	0	0.0
血中尿素増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0	背部痛	9	1.3	1	0.1	0	0.0
血中尿酸増加	3	0.4	0	0.0	0	0.0	骨痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0
C-反応性蛋白増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0	滑液包炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0	関節可動域低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシンインデックス増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0	関節硬直	2	0.3	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	0.7	1	0.1	0	0.0	関節腫脹	2	0.3	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0	筋壊死	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0	筋痙攣	5	0.7	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	4	0.6	2	0.3	0	0.0	筋力低下	2	0.3	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0	筋骨格系胸痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
好中球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0	筋骨格不快感	2	0.3	0	0.0	0	0.0
							筋骨格痛	8	1.2	0	0.0	0	0.0
							筋骨格硬直	1	0.1	0	0.0	0	0.0
							筋肉痛	19	2.8	0	0.0	0	0.0
							ミオパチー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
							頸部痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
							四肢痛	6	0.9	0	0.0	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-010 試験）で、本剤2mg/kg又は10mg/kgを3週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	77	11.3	4	0.6	0	0.0
関節周囲炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
滑膜炎	1	0.1	0	0.0	0	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）	4	0.6	2	0.3	0	0.0
癌疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
悪性新生物進行	1	0.1	1	0.1	0	0.0
腫瘍合併症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腫瘍随伴症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0
神経系障害	60	8.8	3	0.4	0	0.0
運動失調	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脳血管発作	1	0.1	1	0.1	0	0.0
浮動性めまい	11	1.6	0	0.0	0	0.0
味覚異常	11	1.6	0	0.0	0	0.0
頭痛	14	2.1	0	0.0	0	0.0
過眠症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	3	0.4	0	0.0	0	0.0
嗜眠	3	0.4	0	0.0	0	0.0
横断性脊髄炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
末梢性ニューロパチー	5	0.7	0	0.0	0	0.0
錯感覚	6	0.9	0	0.0	0	0.0
嗅覚錯誤	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	2	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	6	0.9	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
下肢静止不能症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
傾眠	1	0.1	0	0.0	0	0.0
中毒性白質脳症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
中毒性ニューロパチー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
精神障害	11	1.6	2	0.3	0	0.0
錯乱状態	1	0.1	1	0.1	0	0.0
失見当識	1	0.1	1	0.1	0	0.0
不眠症	6	0.9	0	0.0	0	0.0
リビドー減退	1	0.1	0	0.0	0	0.0
落ち着きのなさ	2	0.3	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	11	1.6	2	0.3	0	0.0
急性腎障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
慢性腎臓病	1	0.1	0	0.0	0	0.0
排尿困難	1	0.1	0	0.0	0	0.0
尿意切迫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	2	0.3	0	0.0	0	0.0
腎不全	2	0.3	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
生殖系および乳房障害	4	0.6	1	0.1	0	0.0
勃起不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0
女性化乳房	2	0.3	0	0.0	0	0.0
陰部そう痒症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74	10.9	14	2.1	3	0.4
気管支痙攣	1	0.1	0	0.0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	2	0.3	1	0.1	0	0.0
咳嗽	11	1.6	0	0.0	0	0.0
発声障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	21	3.1	4	0.6	0	0.0
労作性呼吸困難	2	0.3	0	0.0	0	0.0
MedDRA/J Ver.20.1	All Grades	Grades 3-4	Grade 5			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
喀血	3	0.4	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	1	0.1	0	0.0	0	0.0
低酸素症	3	0.4	1	0.1	0	0.0
間質性肺疾患	3	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻閉	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胸水	5	0.7	1	0.1	0	0.0
肺臓炎	26	3.8	9	1.3	3	0.4
肺塞栓症	2	0.3	1	0.1	0	0.0
アレルギー性鼻炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻漏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
頻呼吸	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上気道うっ血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	148	21.7	6	0.9	0	0.0
ざ瘡	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脱毛症	5	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
水疱性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾癬様皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
薬疹	1	0.1	1	0.1	0	0.0
皮膚乾燥	18	2.6	0	0.0	0	0.0
湿疹	4	0.6	0	0.0	0	0.0
紅斑	3	0.4	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
多汗症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	1	0.1	1	0.1	0	0.0
斑	2	0.3	0	0.0	0	0.0
爪変色	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪の障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪毒性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
寝汗	4	0.6	0	0.0	0	0.0
爪痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪甲脱落症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
天疱瘡	1	0.1	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0
そう痒症	57	8.4	0	0.0	0	0.0
全身性そう痒症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
乾癬	4	0.6	1	0.1	0	0.0
発疹	73	10.7	2	0.3	0	0.0
斑状皮疹	2	0.3	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	9	1.3	1	0.1	0	0.0
そう痒性皮疹	5	0.7	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	2	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	2	0.3	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血管障害	16	2.3	4	0.6	0	0.0
深部静脈血栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
塞栓症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
潮紅	3	0.4	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	0.1	0	0.0	0	0.0
充血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高血圧	5	0.7	2	0.3	0	0.0
低血圧	3	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性虚血	1	0.1	1	0.1	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-010試験）で、本剤2mg/kg又は10mg/kgを3週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-087 試験）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	210		210		210								
副作用あり	144	68.6	23	11.0	0	0.0	倦怠感	1	0.5	0	0.0	0	0.0
副作用なし	66	31.4	187	89.0	210	100.0	末梢性浮腫	1	0.5	1	0.5	0	0.0
血液およびリンパ系障害	14	6.7	6	2.9	0	0.0	疼痛	3	1.4	0	0.0	0	0.0
貧血	1	0.5	0	0.0	0	0.0	末梢腫脹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
リンパ節痛	2	1.0	0	0.0	0	0.0	発熱	22	10.5	1	0.5	0	0.0
リンパ節症	1	0.5	0	0.0	0	0.0	肝胆道系障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	11	5.2	5	2.4	0	0.0	高ビリルビン血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	3	1.4	1	0.5	0	0.0	免疫系障害	9	4.3	1	0.5	0	0.0
心臓障害	4	1.9	2	1.0	0	0.0	サイトカイン放出症候群	6	2.9	1	0.5	0	0.0
心筋炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0	過敏症	2	1.0	0	0.0	0	0.0
動悸	3	1.4	0	0.0	0	0.0	サルコイドーシス	1	0.5	0	0.0	0	0.0
心膜炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0	感染症および寄生虫症	24	11.4	4	1.9	0	0.0
頻脈	1	0.5	0	0.0	0	0.0	急性副鼻腔炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0	口角口唇炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
聴覚過敏	1	0.5	0	0.0	0	0.0	気管支炎	2	1.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	29	13.8	1	0.5	0	0.0	カンジダ感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	5	2.4	0	0.0	0	0.0	カテーテル留置部位感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	26	12.4	1	0.5	0	0.0	結膜炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
眼障害	6	2.9	0	0.0	0	0.0	耳感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0	胃腸炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
眼刺激	1	0.5	0	0.0	0	0.0	ヘルペス眼感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	1	0.5	0	0.0	0	0.0	単純ヘルペス	1	0.5	1	0.5	0	0.0
虹彩毛様体炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0	帯状疱疹	1	0.5	1	0.5	0	0.0
虹彩炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0	下気道感染	1	0.5	1	0.5	0	0.0
流涙増加	2	1.0	0	0.0	0	0.0	肺感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.5	0	0.0	0	0.0	脊髄炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
視力障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0	上咽頭炎	2	1.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	41	19.5	3	1.4	0	0.0	口腔カンジダ症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	1	0.5	0	0.0	0	0.0	口腔ヘルペス	3	1.4	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	1	0.5	0	0.0	0	0.0	咽頭炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
腹痛	4	1.9	0	0.0	0	0.0	肺炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0	気道感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	1	0.5	0	0.0	0	0.0	鼻炎	2	1.0	0	0.0	0	0.0
大腸炎	2	1.0	1	0.5	0	0.0	副鼻腔炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
便秘	6	2.9	0	0.0	0	0.0	上気道感染	7	3.3	0	0.0	0	0.0
下痢	15	7.1	2	1.0	0	0.0	傷害、中毒および処置合併症	10	4.8	0	0.0	0	0.0
口内乾燥	2	1.0	0	0.0	0	0.0	注入に伴う反応	10	4.8	0	0.0	0	0.0
消化不良	2	1.0	0	0.0	0	0.0	臨床検査	23	11.0	2	1.0	0	0.0
胃炎	2	1.0	0	0.0	0	0.0	アラニニアミノトランスフェラーゼ増加	3	1.4	0	0.0	0	0.0
消化器痛	1	0.5	1	0.5	0	0.0	アミラーゼ増加	1	0.5	1	0.5	0	0.0
悪心	12	5.7	0	0.0	0	0.0	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	1.0	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0	血中アルカリホスファターゼ増加	2	1.0	0	0.0	0	0.0
直腸炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0	血中クレアチニン増加	2	1.0	0	0.0	0	0.0
口内炎	3	1.4	0	0.0	0	0.0	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
舌潰瘍	1	0.5	0	0.0	0	0.0	血中乳酸増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
嘔吐	8	3.8	0	0.0	0	0.0	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	1.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	48	22.9	3	1.4	0	0.0	ヘマトクリット減少	1	0.5	0	0.0	0	0.0
無力症	3	1.4	0	0.0	0	0.0	リパーゼ増加	1	0.5	1	0.5	0	0.0
胸痛	4	1.9	0	0.0	0	0.0	肝機能検査値上昇	1	0.5	0	0.0	0	0.0
悪寒	5	2.4	0	0.0	0	0.0	血小板数減少	5	2.4	0	0.0	0	0.0
粘膜疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0	甲状腺ホルモン増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
疲労	19	9.0	1	0.5	0	0.0							
インフルエンザ様疾患	2	1.0	0	0.0	0	0.0							

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-087 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	23	11.0	2	1.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	2	1.0	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
体重減少	5	2.4	1	0.5	0	0.0
体重増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	3	1.4	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	10	4.8	1	0.5	0	0.0
食欲減退	4	1.9	1	0.5	0	0.0
高カルシウム血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	2	1.0	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
低リン酸血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	35	16.7	3	1.4	0	0.0
関節痛	9	4.3	1	0.5	0	0.0
関節炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
背部痛	4	1.9	0	0.0	0	0.0
骨痛	4	1.9	1	0.5	0	0.0
関節腫脹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	8	3.8	0	0.0	0	0.0
筋力低下	1	0.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	5	2.4	0	0.0	0	0.0
筋炎	2	1.0	1	0.5	0	0.0
頸部痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
四肢痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
顎痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
関節リウマチ	1	0.5	1	0.5	0	0.0
シェーグレン症候群	1	0.5	0	0.0	0	0.0
神経系障害	21	10.0	1	0.5	0	0.0
異痛症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
認知障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	1	0.5	0	0.0	0	0.0
異常感覚	1	0.5	0	0.0	0	0.0
味覚異常	1	0.5	0	0.0	0	0.0
てんかん	1	0.5	1	0.5	0	0.0
頭痛	13	6.2	0	0.0	0	0.0
神経痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	0.5	0	0.0	0	0.0
錯感覚	2	1.0	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	2	1.0	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	1	0.5	0	0.0	0	0.0
精神障害	3	1.4	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	1	0.5	0	0.0	0	0.0
不眠症	2	1.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	1	0.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	3	1.4	0	0.0	0	0.0
乳房痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
女性化乳房	1	0.5	0	0.0	0	0.0
乳頭痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	11.4	3	1.4	0	0.0
咳嗽	12	5.7	1	0.5	0	0.0
発声障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	7	3.3	2	1.0	0	0.0
労作性呼吸困難	2	1.0	0	0.0	0	0.0
鼻閉	3	1.4	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭不快感	1	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	6	2.9	0	0.0	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻漏	1	0.5	0	0.0	0	0.0
変色痰	2	1.0	0	0.0	0	0.0
上気道うっ血	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	39	18.6	2	1.0	0	0.0
ざ瘡	1	0.5	0	0.0	0	0.0
脱毛症	4	1.9	0	0.0	0	0.0
褥瘡性潰瘍	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
乾癬様皮膚炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
皮膚乾燥	6	2.9	0	0.0	0	0.0
湿疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	2	1.0	0	0.0	0	0.0
紅斑	2	1.0	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.5	1	0.5	0	0.0
斑	1	0.5	0	0.0	0	0.0
爪の障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.5	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	2	1.0	0	0.0	0	0.0
痒疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
そう痒症	8	3.8	0	0.0	0	0.0
発疹	16	7.6	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	2	1.0	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	1	0.5	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	2	1.0	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	1	0.5	0	0.0	0	0.0
血管障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
潮紅	1	0.5	0	0.0	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-087 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

尿路上皮癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-045 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	266		266		266	
副作用あり	162	60.9	38	14.3	4	1.5
副作用なし	104	39.1	228	85.7	262	98.5
血液およびリンパ系障害	10	3.8	2	0.8	0	0.0
貧血	9	3.4	2	0.8	0	0.0
好酸球増加症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	2	0.8	0	0.0	0	0.0
耳痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
耳鳴	1	0.4	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	24	9.0	1	0.4	0	0.0
副腎機能不全	1	0.4	1	0.4	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	10	3.8	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	15	5.6	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼障害	4	1.5	0	0.0	0	0.0
眼乾燥	1	0.4	0	0.0	0	0.0
流涙増加	2	0.8	0	0.0	0	0.0
強膜炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
霧視	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	68	25.6	5	1.9	0	0.0
腹部膨満	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腹痛	4	1.5	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0
肛門そう痒症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
大腸炎	5	1.9	2	0.8	0	0.0
便秘	6	2.3	0	0.0	0	0.0
下痢	24	9.0	3	1.1	0	0.0
口内乾燥	4	1.5	0	0.0	0	0.0
消化不良	2	0.8	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼓腸	3	1.1	0	0.0	0	0.0
排便回数増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
消化器痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
舌炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
悪心	29	10.9	1	0.4	0	0.0
口内炎	4	1.5	1	0.4	0	0.0
嘔吐	12	4.5	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	68	25.6	5	1.9	1	0.4
無力症	15	5.6	1	0.4	0	0.0
胸部不快感	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胸痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
悪寒	3	1.1	0	0.0	0	0.0
死亡	1	0.4	0	0.0	1	0.4
顔面浮腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
疲労	37	13.9	3	1.1	0	0.0
異常高熱	1	0.4	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	3	1.1	0	0.0	0	0.0
倦怠感	4	1.5	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	3	1.1	1	0.4	0	0.0
非心臓性胸痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
浮腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
発熱	17	6.4	0	0.0	0	0.0
乾燥症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	14	5.3	1	0.4	0	0.0
肛門膿瘍	1	0.4	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
結膜炎	2	0.8	0	0.0	0	0.0
毛包炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
陰部ヘルペス	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ジアルジア症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺感染	1	0.4	1	0.4	0	0.0
爪真菌症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮膚疹	2	0.8	0	0.0	0	0.0
気道感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
上気道感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0
尿路感染	3	1.1	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	1	0.4	0	0.0	0	0.0
臨床検査	30	11.3	9	3.4	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	3.4	2	0.8	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	2.6	3	1.1	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	3	1.1	1	0.4	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
血中クレアチニン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	0.8	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3	1.1	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
胸部コンピュータ断層撮影異常	1	0.4	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	1.1	2	0.8	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肝酵素異常	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	0.4	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	2	0.8	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	1	0.4	1	0.4	0	0.0
血小板数減少	3	1.1	1	0.4	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.4	1	0.4	0	0.0
トリヨードチロニン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
体重減少	4	1.5	0	0.0	0	0.0
体重増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	1	0.4	1	0.4	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-045 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	35	13.2	6	2.3	0	0.0
悪液質	1	0.4	1	0.4	0	0.0
食欲減退	23	8.6	0	0.0	0	0.0
脱水	2	0.8	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
高血糖	3	1.1	1	0.4	0	0.0
高尿酸血症	2	0.8	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	2	0.8	2	0.8	0	0.0
低リン酸血症	2	0.8	2	0.8	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	27	10.2	1	0.4	0	0.0
関節痛	8	3.0	0	0.0	0	0.0
関節炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
背部痛	3	1.1	0	0.0	0	0.0
骨痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肩径部痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	3	1.1	0	0.0	0	0.0
筋力低下	1	0.4	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	3	1.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	8	3.0	1	0.4	0	0.0
四肢痛	3	1.1	0	0.0	0	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）	2	0.8	0	0.0	1	0.4
悪性新生物進行	1	0.4	0	0.0	1	0.4
皮膚乳頭腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
神経系障害	16	6.0	1	0.4	0	0.0
健忘	1	0.4	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	6	2.3	0	0.0	0	0.0
体位性めまい	1	0.4	0	0.0	0	0.0
味覚異常	3	1.1	0	0.0	0	0.0
脳症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
頭痛	4	1.5	1	0.4	0	0.0
知覚過敏	1	0.4	0	0.0	0	0.0
記憶障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	2	0.8	0	0.0	0	0.0
痙攣発作	1	0.4	1	0.4	0	0.0
振戦	1	0.4	0	0.0	0	0.0
精神障害	3	1.1	0	0.0	0	0.0
うつ病	1	0.4	0	0.0	0	0.0
不眠症	3	1.1	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	5	1.9	2	0.8	1	0.4
急性腎障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
自己免疫性腎炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
腎炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
腎損傷	1	0.4	0	0.0	0	0.0
尿路閉塞	1	0.4	0	0.0	1	0.4
生殖系および乳房障害	2	0.8	1	0.4	0	0.0
女性生殖器瘻	1	0.4	1	0.4	0	0.0
膣分泌物	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30	11.3	5	1.9	1	0.4
慢性閉塞性肺疾患	1	0.4	1	0.4	0	0.0
咳嗽	7	2.6	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	7	2.6	0	0.0	0	0.0
労作性呼吸困難	5	1.9	0	0.0	0	0.0
鼻出血	2	0.8	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	1	0.4	0	0.0	0	0.0
上気道分泌増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	1	0.4	1	0.4	0	0.0
鼻乾燥	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻の炎症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻閉塞	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0
起坐呼吸	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胸水	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	9	3.4	3	1.1	1	0.4
湿性咳嗽	2	0.8	0	0.0	0	0.0
呼吸障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻漏	2	0.8	0	0.0	0	0.0
副鼻腔痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
喀痰増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	79	29.7	1	0.4	0	0.0
皮膚炎	2	0.8	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	3	1.1	0	0.0	0	0.0
剥脱性皮膚炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	6	2.3	0	0.0	0	0.0
湿疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
紅斑	4	1.5	0	0.0	0	0.0
多汗症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
寝汗	2	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
そう痒症	52	19.5	0	0.0	0	0.0
全身性そう痒症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
発疹	22	8.3	1	0.4	0	0.0
斑丘疹状皮疹	6	2.3	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	2	0.8	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚萎縮	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	1	0.4	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	5	1.9	0	0.0	0	0.0
血管障害	6	2.3	1	0.4	0	0.0
潮紅	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ほてり	2	0.8	0	0.0	0	0.0
高血圧	3	1.1	1	0.4	0	0.0
起立性低血圧	1	0.4	0	0.0	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-045 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与した患者を対象とする

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MSI-High 固形癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-158 及び 164 試験）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	155		155		155		血中クレアチニン増加	2	1.3	0	0.0	0	0.0
副作用あり	93	60.0	21	13.5	0	0.0	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	1.3	0	0.0	0	0.0
副作用なし	62	40.0	134	86.5	155	100.0	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	1.3	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	7	4.5	0	0.0	0	0.0	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	1.9	3	1.9	0	0.0
貧血	3	1.9	0	0.0	0	0.0	ヘモグロビン減少	2	1.3	1	0.6	0	0.0
白血球減少症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	肝酵素上昇	1	0.6	1	0.6	0	0.0
リンパ節症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	リパーゼ増加	2	1.3	2	1.3	0	0.0
リンパ球減少症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	肝機能検査値上昇	1	0.6	1	0.6	0	0.0
好中球減少症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	リンパ球数減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0
正色素性正球性貧血	1	0.6	0	0.0	0	0.0	好中球数減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0
心臓障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	遊離トリヨードチロニン減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0
動悸	1	0.6	0	0.0	0	0.0	体重減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	白血球数減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	1	0.6	0	0.0	0	0.0	代謝および栄養障害	12	7.7	2	1.3	0	0.0
内分泌障害	10	6.5	1	0.6	0	0.0	食欲減退	7	4.5	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	6	3.9	1	0.6	0	0.0	脱水	1	0.6	1	0.6	0	0.0
甲状腺機能低下症	6	3.9	0	0.0	0	0.0	劇症1型糖尿病	1	0.6	1	0.6	0	0.0
眼障害	3	1.9	0	0.0	0	0.0	高カルシウム血症	2	1.3	0	0.0	0	0.0
眼乾燥	1	0.6	0	0.0	0	0.0	高血糖	1	0.6	0	0.0	0	0.0
眼痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0	高尿酸血症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
光視症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	低カリウム血症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
霧視	1	0.6	0	0.0	0	0.0	低マグネシウム血症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	44	28.4	4	2.6	0	0.0	筋骨格系および結合組織障害	21	13.5	2	1.3	0	0.0
腹痛	3	1.9	0	0.0	0	0.0	関節痛	13	8.4	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0	背部痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腹壁障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	関節腫脹	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腹水	1	0.6	0	0.0	0	0.0	筋痙縮	3	1.9	0	0.0	0	0.0
大腸炎	3	1.9	0	0.0	0	0.0	筋力低下	1	0.6	1	0.6	0	0.0
便秘	3	1.9	0	0.0	0	0.0	筋骨格系胸痛	1	0.6	1	0.6	0	0.0
下痢	17	11.0	1	0.6	0	0.0	筋肉痛	3	1.9	0	0.0	0	0.0
口内乾燥	4	2.6	0	0.0	0	0.0	ミオパチー	1	0.6	0	0.0	0	0.0
十二指腸炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	頸部痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	1	0.6	0	0.0	0	0.0	四肢痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0
悪心	17	11.0	0	0.0	0	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	0.6	1	0.6	0	0.0
口腔知覚不全	1	0.6	0	0.0	0	0.0	扁平上皮癌	1	0.6	1	0.6	0	0.0
口腔内痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0	神経系障害	11	7.1	2	1.3	0	0.0
腭炎	3	1.9	3	1.9	0	0.0	健忘	1	0.6	0	0.0	0	0.0
脂肪便	1	0.6	1	0.6	0	0.0	浮動性めまい	1	0.6	0	0.0	0	0.0
口内炎	2	1.3	0	0.0	0	0.0	味覚異常	2	1.3	0	0.0	0	0.0
嘔吐	10	6.5	0	0.0	0	0.0	ギラン・バレー症候群	1	0.6	1	0.6	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	34	21.9	6	3.9	0	0.0	頭痛	4	2.6	0	0.0	0	0.0
無力症	15	9.7	2	1.3	0	0.0	髄膜炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0
胸痛	1	0.6	1	0.6	0	0.0	末梢性ニューロパチー	1	0.6	0	0.0	0	0.0
疲労	17	11.0	2	1.3	0	0.0	麻痺	1	0.6	1	0.6	0	0.0
炎症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	精神障害	2	1.3	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	1	0.6	0	0.0	0	0.0	不眠症	2	1.3	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	腎および尿路障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	1	0.6	0	0.0	0	0.0	膀胱痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0
臨床検査	20	12.9	9	5.8	0	0.0	生殖系および乳房障害	2	1.3	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	2.6	1	0.6	0	0.0	勃起不全	1	0.6	0	0.0	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.6	1	0.6	0	0.0	月経過多	1	0.6	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	3.2	1	0.6	0	0.0							
血中アルブミン減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0							
血中アルカリホスファターゼ増加	4	2.6	3	1.9	0	0.0							

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-158 及び 164 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与した患者の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	3.9	1	0.6	0	0.0
高酸素症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	5	3.2	1	0.6	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	33	21.3	2	1.3	0	0.0
皮膚乾燥	3	1.9	0	0.0	0	0.0
湿疹	2	1.3	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	0.6	1	0.6	0	0.0
そう痒症	18	11.6	0	0.0	0	0.0
全身性そう痒症	1	0.6	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発疹	7	4.5	0	0.0	0	0.0
全身性皮疹	2	1.3	1	0.6	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	6	3.9	0	0.0	0	0.0
皮膚反応	1	0.6	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1	0.6	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	1	0.6	0	0.0	0	0.0
乾皮症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血管障害	2	1.3	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	0.6	0	0.0	0	0.0
高血圧	1	0.6	0	0.0	0	0.0

* 国際共同臨床試験（KEYNOTE-158 及び 164 試験）で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与した患者の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

悪性黒色腫患者、非小細胞肺癌患者、古典的ホジキンリンパ腫患者、尿路上皮癌患者及び MSI-High 固形癌患者を対象とした国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）並びに国際共同臨床試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158、164、189 及び 407 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	4,249		4,249		4,249	
副作用あり	3,116	73.3	880	20.7	47	1.1
副作用なし	1,133	26.7	3,369	79.3	4,202	98.9

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1	0.0	1	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ポイツ・イエガース症候群	1	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	42	1.0	2	0.0	0	0.0
難聴	4	0.1	0	0.0	0	0.0
両耳難聴	1	0.0	0	0.0	0	0.0
耳痛	4	0.1	0	0.0	0	0.0
耳そう痒症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
外耳痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
聴覚過敏	1	0.0	0	0.0	0	0.0
聴力低下	5	0.1	1	0.0	0	0.0
聴器毒性	2	0.0	0	0.0	0	0.0
耳鳴	13	0.3	1	0.0	0	0.0
回転性めまい	13	0.3	1	0.0	0	0.0
頭位性回転性めまい	1	0.0	0	0.0	0	0.0
前庭障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	554	13.0	34	0.8	0	0.0
アジソン病	1	0.0	0	0.0	0	0.0
副腎機能不全	16	0.4	7	0.2	0	0.0
急性副腎皮質機能不全	1	0.0	1	0.0	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	13	0.3	1	0.0	0	0.0
クッシング様症状	1	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能正常症候群	2	0.0	0	0.0	0	0.0
グルココルチコイド欠乏症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	209	4.9	5	0.1	0	0.0
性腺機能低下	1	0.0	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	19	0.4	8	0.2	0	0.0
下垂体機能低下症	11	0.3	8	0.2	0	0.0
視床下部-下垂体障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	369	8.7	4	0.1	0	0.0
原発性甲状腺機能低下症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
続発性副腎皮質機能不全	1	0.0	1	0.0	0	0.0
甲状腺障害	5	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	27	0.6	0	0.0	0	0.0
亜急性甲状腺炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	198	4.7	2	0.0	0	0.0
眼の異常感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼精疲労	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
白内障	2	0.0	0	0.0	0	0.0
結膜出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
結膜充血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
結膜上皮侵入	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
複視	3	0.1	0	0.0	0	0.0
眼乾燥	46	1.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼湿疹	3	0.1	0	0.0	0	0.0

*国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）並びに国際共同臨床試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158、164、189 及び 407 試験）で、本剤 2mg/kg 若しくは 200mg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した国内試験（KEYNOTE-041 試験）、海外試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158 及び 164 試験）、本剤 200mg とパメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189 試験）、本剤 200mg とカルボプラチン及びバクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407 試験）の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	198	4.7	2	0.0	0	0.0	便秘	192	4.5	1	0.0	0	0.0
眼瞼紅斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0	便意切迫	2	0.0	0	0.0	0	0.0
眼脂	1	0.0	0	0.0	0	0.0	下痢	529	12.4	61	1.4	0	0.0
眼の障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0	血性下痢	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼の炎症	2	0.0	0	0.0	0	0.0	口内乾燥	107	2.5	0	0.0	0	0.0
眼刺激	8	0.2	0	0.0	0	0.0	十二指腸炎	5	0.1	1	0.0	0	0.0
眼球浮腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0	排便困難	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼痛	7	0.2	0	0.0	0	0.0	消化不良	40	0.9	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	11	0.3	0	0.0	0	0.0	嚔下障害	14	0.3	2	0.0	0	0.0
眼部腫脹	5	0.1	0	0.0	0	0.0	小腸炎	3	0.1	1	0.0	0	0.0
睫毛変色	4	0.1	0	0.0	0	0.0	腸炎	4	0.1	1	0.0	0	0.0
眼瞼落屑	1	0.0	0	0.0	0	0.0	好酸球性結腸炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼浮腫	4	0.1	0	0.0	0	0.0	心窩部不快感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼発疹	2	0.0	0	0.0	0	0.0	おくび	2	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼そう痒症	1	0.0	0	0.0	0	0.0	軟便	9	0.2	0	0.0	0	0.0
眼の異物感	1	0.0	0	0.0	0	0.0	鼓腸	8	0.2	0	0.0	0	0.0
眼瞼色素減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0	排便回数増加	4	0.1	0	0.0	0	0.0
虹彩毛様体炎	3	0.1	0	0.0	0	0.0	胃潰瘍	1	0.0	1	0.0	0	0.0
虹彩炎	2	0.0	1	0.0	0	0.0	胃炎	15	0.4	2	0.0	0	0.0
角膜炎	2	0.0	1	0.0	0	0.0	胃十二指腸炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
流涙増加	64	1.5	0	0.0	0	0.0	胃腸障害	3	0.1	0	0.0	0	0.0
眼部不快感	2	0.0	0	0.0	0	0.0	胃腸の炎症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼充血	7	0.2	0	0.0	0	0.0	消化管運動障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
視神経乳頭浮腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0	消化器痛	4	0.1	1	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	3	0.1	0	0.0	0	0.0	胃食道逆流性疾患	8	0.2	0	0.0	0	0.0
羞明	2	0.0	0	0.0	0	0.0	歯肉出血	2	0.0	0	0.0	0	0.0
光視症	4	0.1	0	0.0	0	0.0	歯肉痛	8	0.2	0	0.0	0	0.0
網膜剥離	1	0.0	0	0.0	0	0.0	舌炎	3	0.1	0	0.0	0	0.0
強膜炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0	舌痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	8	0.2	0	0.0	0	0.0	痔核	4	0.1	0	0.0	0	0.0
霧視	18	0.4	0	0.0	0	0.0	胃酸過多	1	0.0	0	0.0	0	0.0
視力低下	1	0.0	0	0.0	0	0.0	イレウス	2	0.0	1	0.0	1	0.0
視力障害	13	0.3	0	0.0	0	0.0	過敏性腸症候群	2	0.0	0	0.0	0	0.0
硝子体浮遊物	1	0.0	0	0.0	0	0.0	大腸出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼球乾燥症	1	0.0	0	0.0	0	0.0	口腔内白斑症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	1,344	31.6	151	3.6	1	0.0	口唇障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	10	0.2	0	0.0	0	0.0	口唇乾燥	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	17	0.4	0	0.0	0	0.0	口唇浮腫	2	0.0	0	0.0	0	0.0
腹痛	88	2.1	2	0.0	0	0.0	口唇腫脹	2	0.0	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	3	0.1	0	0.0	0	0.0	口唇潰瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	46	1.1	3	0.1	0	0.0	口腔腫脹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腹壁障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0	口腔内潰瘍形成	12	0.3	0	0.0	0	0.0
異常便	1	0.0	0	0.0	0	0.0	悪心	602	14.2	20	0.5	0	0.0
空気嚔下	1	0.0	0	0.0	0	0.0	嚔下痛	4	0.1	0	0.0	0	0.0
肛門失禁	1	0.0	0	0.0	0	0.0	食道瘻	1	0.0	1	0.0	0	0.0
肛門そう痒症	2	0.0	0	0.0	0	0.0	食道痙攣	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肛門潰瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0	食道炎	4	0.1	1	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	6	0.1	0	0.0	0	0.0	口腔内不快感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
唾液欠乏	3	0.1	0	0.0	0	0.0	口腔知覚不全	2	0.0	0	0.0	0	0.0
腹水	2	0.0	1	0.0	0	0.0	口腔扁平苔癬	2	0.0	1	0.0	0	0.0
自己免疫性大腸炎	6	0.1	3	0.1	0	0.0	口腔粘膜水疱形成	2	0.0	0	0.0	0	0.0
自己免疫性膵炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0	口腔粘膜疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
口唇炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0	口腔粘膜紅斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性胃炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0	口腔内痛	11	0.3	0	0.0	0	0.0
大腸炎	67	1.6	40	0.9	0	0.0	膵炎	12	0.3	5	0.1	0	0.0
顕微鏡的大腸炎	3	0.1	1	0.0	0	0.0	急性膵炎	2	0.0	2	0.0	0	0.0

*国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）並びに国際共同臨床試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158、164、189 及び 407 試験）で、本剤 2mg/kg 若しくは 200mg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した国内試験（KEYNOTE-041 試験）、海外試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158 及び 164 試験）、本剤 200mg とパメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189 試験）、本剤 200mg と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）の併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407 試験）の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	1,344	31.6	151	3.6	1	0.0	限局性浮腫	6	0.1	0	0.0	0	0.0
慢性膵炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0	倦怠感	47	1.1	1	0.0	0	0.0
口の錯感覚	2	0.0	0	0.0	0	0.0	粘膜変色	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯周病	1	0.0	0	0.0	0	0.0	粘膜乾燥	1	0.0	0	0.0	0	0.0
直腸炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0	粘膜の炎症	52	1.2	6	0.1	0	0.0
直腸出血	3	0.1	0	0.0	0	0.0	粘膜潰瘍	1	0.0	1	0.0	0	0.0
直腸しぶり	1	0.0	0	0.0	0	0.0	小結節	1	0.0	0	0.0	0	0.0
吐き戻し	1	0.0	0	0.0	0	0.0	非心臓性胸痛	5	0.1	0	0.0	0	0.0
レッチング	5	0.1	0	0.0	0	0.0	浮腫	16	0.4	0	0.0	0	0.0
唾液腺障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0	末梢性浮腫	81	1.9	4	0.1	0	0.0
流涎過多	1	0.0	0	0.0	0	0.0	疼痛	25	0.6	1	0.0	0	0.0
歯の知覚過敏	1	0.0	0	0.0	0	0.0	乳頭炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
小腸出血	1	0.0	1	0.0	0	0.0	活動状態低下	1	0.0	0	0.0	0	0.0
小腸穿孔	2	0.0	1	0.0	0	0.0	末梢腫脹	9	0.2	0	0.0	0	0.0
脂肪便	1	0.0	1	0.0	0	0.0	発熱	178	4.2	6	0.1	0	0.0
口内炎	82	1.9	4	0.1	0	0.0	漿膜炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
舌腫脹	2	0.0	0	0.0	0	0.0	突然死	2	0.0	0	0.0	2	0.0
舌苔	1	0.0	0	0.0	0	0.0	恥骨上痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
舌変色	1	0.0	0	0.0	0	0.0	腫脹	2	0.0	0	0.0	0	0.0
舌潰瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0	全身性炎症反応症候群	2	0.0	2	0.0	0	0.0
歯の脱灰	1	0.0	0	0.0	0	0.0	温度変化不耐症	4	0.1	0	0.0	0	0.0
臍ヘルニア	1	0.0	0	0.0	0	0.0	口渇	1	0.0	0	0.0	0	0.0
上部消化管出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0	乾燥症	14	0.3	0	0.0	0	0.0
腸の軸捻転	1	0.0	1	0.0	0	0.0	肝胆道系障害	71	1.7	42	1.0	1	0.0
嘔吐	235	5.5	13	0.3	0	0.0	急性肝不全	1	0.0	1	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1,422	33.5	119	2.8	9	0.2	自己免疫性肝炎	24	0.6	20	0.5	0	0.0
医薬品副作用	1	0.0	0	0.0	0	0.0	胆管閉塞	1	0.0	1	0.0	0	0.0
無力症	336	7.9	33	0.8	0	0.0	胆管炎	2	0.0	1	0.0	0	0.0
腋窩痛	2	0.0	1	0.0	0	0.0	硬化性胆管炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
胸部不快感	7	0.2	1	0.0	0	0.0	胆汁うっ滞	5	0.1	2	0.0	0	0.0
胸痛	22	0.5	2	0.0	0	0.0	薬物性肝障害	2	0.0	2	0.0	0	0.0
悪寒	48	1.1	0	0.0	0	0.0	肝不全	1	0.0	0	0.0	1	0.0
死亡	6	0.1	0	0.0	6	0.1	肝機能異常	10	0.2	3	0.1	0	0.0
不快感	1	0.0	0	0.0	0	0.0	肝臓痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
早期満腹	2	0.0	0	0.0	0	0.0	脂肪肝	1	0.0	0	0.0	0	0.0
粘膜疹	2	0.0	0	0.0	0	0.0	肝炎	13	0.3	10	0.2	0	0.0
顔面浮腫	12	0.3	2	0.0	0	0.0	中毒性肝炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
疲労	800	18.8	56	1.3	0	0.0	肝細胞損傷	2	0.0	0	0.0	0	0.0
冷感	8	0.2	0	0.0	0	0.0	肝毒性	2	0.0	1	0.0	0	0.0
熱感	1	0.0	0	0.0	0	0.0	高ビリルビン血症	5	0.1	0	0.0	0	0.0
線維症	1	0.0	0	0.0	0	0.0	肝障害	1	0.0	1	0.0	0	0.0
歩行障害	5	0.1	0	0.0	0	0.0	免疫系障害	40	0.9	7	0.2	0	0.0
全身健康状態低下	10	0.2	5	0.1	1	0.0	動物アレルギー	1	0.0	0	0.0	0	0.0
全身性浮腫	4	0.1	2	0.0	0	0.0	アナフィラキシー反応	4	0.1	3	0.1	0	0.0
肉芽腫	1	0.0	1	0.0	0	0.0	アナフィラキシー様反応	1	0.0	1	0.0	0	0.0
異常高熱	1	0.0	0	0.0	0	0.0	造影剤アレルギー	1	0.0	0	0.0	0	0.0
高熱	4	0.1	0	0.0	0	0.0	サイトカイン放出症候群	9	0.2	2	0.0	0	0.0
低体温	1	0.0	0	0.0	0	0.0	薬物過敏症	5	0.1	1	0.0	0	0.0
炎症	4	0.1	0	0.0	0	0.0	過敏症	10	0.2	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	55	1.3	0	0.0	0	0.0	サルコイドーシス	8	0.2	0	0.0	0	0.0
注入部位血管外漏出	2	0.0	0	0.0	0	0.0	季節性アレルギー	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注入部位腫脹	1	0.0	0	0.0	0	0.0	感染症および寄生虫症	293	6.9	56	1.3	10	0.2
注射部位漏出	1	0.0	0	0.0	0	0.0	急性副鼻腔炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位過敏反応	1	0.0	0	0.0	0	0.0	肛門膿瘍	2	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	4	0.1	0	0.0	0	0.0	口角口唇炎	3	0.1	0	0.0	0	0.0
							細菌性敗血症	1	0.0	1	0.0	0	0.0

*国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）並びに国際共同臨床試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158、164、189 及び 407 試験）で、本剤 2mg/kg 若しくは 200mg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した国内試験（KEYNOTE-041 試験）、海外試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158 及び 164 試験）、本剤 200mg とパメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189 試験）、本剤 200mg と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）の併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407 試験）の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	293	6.9	56	1.3	10	0.2
カンジダ性龟头炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
胆道感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0
気管支炎	7	0.2	2	0.0	0	0.0
カンジダ感染	6	0.1	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	8	0.2	5	0.1	0	0.0
慢性副鼻腔炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
結膜炎	38	0.9	1	0.0	0	0.0
膀胱炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚糸状菌症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
憩室炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
耳感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
脳炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
心内膜炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
感染性小腸結腸炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
丹毒	2	0.0	1	0.0	0	0.0
眼感染	2	0.0	0	0.0	0	0.0
毛包炎	7	0.2	1	0.0	0	0.0
真菌感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
真菌性咽頭炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	2	0.0	0	0.0	0	0.0
せつ	1	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	3	0.1	0	0.0	0	0.0
陰部ヘルペス	2	0.0	0	0.0	0	0.0
ジアルジア症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルペス眼感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	4	0.1	1	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	6	0.1	1	0.0	0	0.0
感染性皮膚膿腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
感染	3	0.1	1	0.0	0	0.0
インフルエンザ	5	0.1	1	0.0	0	0.0
腎感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0
クレブシエラ感染	1	0.0	0	0.0	1	0.0
喉頭炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肝膿瘍	1	0.0	1	0.0	0	0.0
下気道感染	5	0.1	3	0.1	0	0.0
肺膿瘍	2	0.0	2	0.0	0	0.0
肺感染	8	0.2	2	0.0	0	0.0
リンパ節感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
乳腺炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
髄膜炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
粘膜感染	3	0.1	0	0.0	0	0.0
脊髄炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
爪感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻ヘルペス	1	0.0	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	6	0.1	0	0.0	0	0.0
壊死性筋膜炎	1	0.0	0	0.0	1	0.0
好中球減少性敗血症	1	0.0	0	0.0	1	0.0
爪真菌症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	19	0.4	1	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	3	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	8	0.2	0	0.0	0	0.0
中耳炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
急性中耳炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
爪囲炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
軟骨膜炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腹膜炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
咽頭炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
胸膜感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0
肺炎	35	0.8	17	0.4	3	0.1
細菌性肺炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
膿尿	1	0.0	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	12	0.3	1	0.0	0	0.0
気道感染	8	0.2	1	0.0	0	0.0
鼻炎	17	0.4	0	0.0	0	0.0
敗血症	7	0.2	1	0.0	4	0.1
副鼻腔炎	13	0.3	1	0.0	0	0.0
皮膚感染	2	0.0	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌皮膚感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
白癬感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
癬風	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯膿瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
気管気管支炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
上気道感染	22	0.5	2	0.0	0	0.0
尿路感染	18	0.4	0	0.0	0	0.0
尿路性敗血症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
腔感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰部炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	54	1.3	6	0.1	0	0.0
凍瘡	1	0.0	0	0.0	0	0.0
挫傷	1	0.0	0	0.0	0	0.0
転倒	2	0.0	0	0.0	0	0.0
切開部位合併症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	40	0.9	3	0.1	0	0.0
注射に伴う反応	1	0.0	0	0.0	0	0.0
化学性肺炎	2	0.0	2	0.0	0	0.0
処置による疼痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
放射線皮膚損傷	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚擦過傷	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯牙破折	1	0.0	0	0.0	0	0.0
各種物質毒性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
上肢骨折	1	0.0	1	0.0	0	0.0
臨床検査	742	17.5	136	3.2	0	0.0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3	0.1	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	207	4.9	28	0.7	0	0.0
アミラーゼ増加	11	0.3	5	0.1	0	0.0
大動脈雑音	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	183	4.3	18	0.4	0	0.0
抱合ビリルビン増加	6	0.1	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン増加	1	0.0	1	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	72	1.7	8	0.2	0	0.0
血中ビリルビン増加	43	1.0	2	0.0	0	0.0

*国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）並びに国際共同臨床試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158、164、189 及び 407 試験）で、本剤 2mg/kg 若しくは 200mg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した国内試験（KEYNOTE-041 試験）、海外試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158 及び 164 試験）、本剤 200mg とパメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189 試験）、本剤 200mg とカルボプラチン及びバクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407 試験）の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	742	17.5	136	3.2	0	0.0	握力低下	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中非結合ビリルビン増加	3	0.1	0	0.0	0	0.0	ヘマトクリット減少	3	0.1	0	0.0	0	0.0
血中カルシウム増加	1	0.0	1	0.0	0	0.0	ヘモグロビン減少	6	0.1	1	0.0	0	0.0
血中クロール減少	2	0.0	0	0.0	0	0.0	肝酵素異常	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	11	0.3	0	0.0	0	0.0	肝酵素上昇	8	0.2	5	0.1	0	0.0
血中コルチコトロピン減少	1	0.0	1	0.0	0	0.0	眼圧低下	1	0.0	1	0.0	0	0.0
血中コルチコトロピン増加	2	0.0	0	0.0	0	0.0	眼圧上昇	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチン増加	2	0.0	0	0.0	0	0.0	リパーゼ増加	15	0.4	9	0.2	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0	肝機能検査異常	1	0.0	1	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12	0.3	5	0.1	0	0.0	肝機能検査値上昇	3	0.1	1	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	83	2.0	1	0.0	0	0.0	リンパ球数減少	38	0.9	6	0.1	0	0.0
血中卵胞刺激ホルモン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0	リンパ球数増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	2	0.0	1	0.0	0	0.0	単球数増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ゴナドトロピン減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0	好中球数減少	50	1.2	25	0.6	0	0.0
血中成長ホルモン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0	好中球数増加	4	0.1	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	13	0.3	1	0.0	0	0.0	便潜血陽性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中乳酸増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0	血小板数減少	52	1.2	12	0.3	0	0.0
血中黄体形成ホルモン減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0	血小板数増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中黄体形成ホルモン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0	総蛋白減少	3	0.1	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	5	0.1	0	0.0	0	0.0	総蛋白増加	2	0.0	0	0.0	0	0.0
血中リン減少	3	0.1	0	0.0	0	0.0	尿中蛋白陽性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中リン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0	QOL 低下	2	0.0	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	2	0.0	1	0.0	0	0.0	赤血球数減少	2	0.0	0	0.0	0	0.0
血中カリウム増加	1	0.0	1	0.0	0	0.0	尿中赤血球陽性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中プロラクチン増加	1	0.0	1	0.0	0	0.0	網状赤血球数減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	2	0.0	0	0.0	0	0.0	甲状腺機能検査異常	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	45	1.1	0	0.0	0	0.0	甲状腺ホルモン増加	2	0.0	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	54	1.3	0	0.0	0	0.0	サイロキシン減少	3	0.1	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	3	0.1	0	0.0	0	0.0	遊離サイロキシン減少	5	0.1	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	11	0.3	0	0.0	0	0.0	遊離サイロキシン増加	11	0.3	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	9	0.2	1	0.0	0	0.0	サイロキシン増加	7	0.2	0	0.0	0	0.0
尿中血	1	0.0	0	0.0	0	0.0	総胆汁酸増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中血陽性	1	0.0	0	0.0	0	0.0	トランスアミナーゼ上昇	14	0.3	5	0.1	0	0.0
体温上昇	3	0.1	0	0.0	0	0.0	トリヨードチロニン減少	17	0.4	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	7	0.2	0	0.0	0	0.0	遊離トリヨードチロニン減少	4	0.1	0	0.0	0	0.0
胸部コンピュータ断層撮影異常	1	0.0	0	0.0	0	0.0	遊離トリヨードチロニン増加	4	0.1	0	0.0	0	0.0
コルチゾール減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0	トリヨードチロニン増加	5	0.1	0	0.0	0	0.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	0.0	0	0.0	0	0.0	尿中ビリルビン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
好酸球数減少	1	0.0	1	0.0	0	0.0	尿中ウロビリノーゲン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	16	0.4	0	0.0	0	0.0	ビタミンD減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシンインデックス増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0	体重減少	94	2.2	7	0.2	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	49	1.2	15	0.4	0	0.0	体重増加	28	0.7	0	0.0	0	0.0
糸球体濾過率減少	5	0.1	0	0.0	0	0.0	白血球数減少	66	1.6	19	0.4	0	0.0
							白血球数増加	4	0.1	0	0.0	0	0.0
							代謝および栄養障害	617	14.5	105	2.5	0	0.0
							悪液質	1	0.0	1	0.0	0	0.0
							細胞死	1	0.0	0	0.0	0	0.0
							食欲減退	388	9.1	22	0.5	0	0.0
							脱水	24	0.6	6	0.1	0	0.0
							糖尿病	6	0.1	4	0.1	0	0.0
							糖尿病性ケトアシドーシス	4	0.1	4	0.1	0	0.0
							脂質異常症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
							電解質失調	2	0.0	0	0.0	0	0.0
							食物嫌悪	1	0.0	0	0.0	0	0.0

*国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）並びに国際共同臨床試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158、164、189 及び 407 試験）で、本剤 2mg/kg 若しくは 200mg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した国内試験（KEYNOTE-041 試験）、海外試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158 及び 164 試験）、本剤 200mg とパメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189 試験）、本剤 200mg と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）の併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407 試験）の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5		MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	617	14.5	105	2.5	0	0.0	筋緊張	1	0.0	0	0.0	0	0.0
劇症1型糖尿病	1	0.0	1	0.0	0	0.0	筋攣縮	2	0.0	0	0.0	0	0.0
耐糖能障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0	筋力低下	22	0.5	2	0.0	0	0.0
痛風	3	0.1	0	0.0	0	0.0	筋骨格系胸痛	11	0.3	1	0.0	0	0.0
高アマラーゼ血症	2	0.0	2	0.0	0	0.0	筋骨格不快感	3	0.1	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	11	0.3	2	0.0	0	0.0	筋骨格痛	36	0.8	3	0.1	0	0.0
高クロール血症	1	0.0	0	0.0	0	0.0	筋骨格硬直	11	0.3	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	8	0.2	0	0.0	0	0.0	筋肉痛	176	4.1	9	0.2	0	0.0
高クレアチニン血症	1	0.0	0	0.0	0	0.0	ミオパチー	2	0.0	0	0.0	0	0.0
高血糖	29	0.7	7	0.2	0	0.0	筋炎	6	0.1	2	0.0	0	0.0
高カリウム血症	18	0.4	2	0.0	0	0.0	頸部痛	11	0.3	0	0.0	0	0.0
高マグネシウム血症	4	0.1	2	0.0	0	0.0	結節性変形性関節症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
高ナトリウム血症	1	0.0	0	0.0	0	0.0	変形性関節症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
過食	1	0.0	0	0.0	0	0.0	四肢痛	50	1.2	2	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	21	0.5	5	0.1	0	0.0	顎痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	17	0.4	0	0.0	0	0.0	関節周囲炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	19	0.4	4	0.1	0	0.0	足底筋膜炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	30	0.7	1	0.0	0	0.0	多発性関節炎	8	0.2	0	0.0	0	0.0
低血糖	3	0.1	2	0.0	0	0.0	リウマチ性多発筋痛	4	0.1	1	0.0	0	0.0
低カリウム血症	28	0.7	8	0.2	0	0.0	関節リウマチ	3	0.1	1	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	54	1.3	7	0.2	0	0.0	シェーグレン症候群	4	0.1	1	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	34	0.8	20	0.5	0	0.0	脊椎痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
低リン酸血症	33	0.8	10	0.2	0	0.0	滑膜炎	5	0.1	1	0.0	0	0.0
低蛋白血症	4	0.1	0	0.0	0	0.0	全身性エリテマトーデス	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血液量減少症	1	0.0	0	0.0	0	0.0	腱炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏	3	0.1	0	0.0	0	0.0	斜頸	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ラクトース不耐性	1	0.0	0	0.0	0	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）	24	0.6	3	0.1	2	0.0
栄養障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0	癌疼痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝性アシドーシス	1	0.0	0	0.0	0	0.0	異形成母斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝障害	1	0.0	1	0.0	0	0.0	感染性新生物	1	0.0	0	0.0	0	0.0
1型糖尿病	10	0.2	9	0.2	0	0.0	ケラトアカントーマ	1	0.0	0	0.0	0	0.0
2型糖尿病	3	0.1	1	0.0	0	0.0	悪性新生物進行	3	0.1	1	0.0	2	0.0
筋骨格系および結合組織障害	639	15.0	34	0.8	0	0.0	メラノサイト性母斑	4	0.1	0	0.0	0	0.0
強直性脊椎炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0	腫瘍合併症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
関節痛	297	7.0	11	0.3	0	0.0	腫瘍随伴症候群	1	0.0	1	0.0	0	0.0
関節炎	27	0.6	2	0.0	0	0.0	脂漏性角化症	3	0.1	0	0.0	0	0.0
関節障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0	皮膚乳頭腫	2	0.0	0	0.0	0	0.0
背部痛	50	1.2	1	0.0	0	0.0	扁平上皮癌	1	0.0	1	0.0	0	0.0
骨痛	20	0.5	2	0.0	0	0.0	腫瘍疼痛	3	0.1	0	0.0	0	0.0
滑液包炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0	神経系障害	571	13.4	32	0.8	3	0.1
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	0.0	0	0.0	0	0.0	味覚消失	5	0.1	0	0.0	0	0.0
線維筋痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0	異痛症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0	意識変容状態	1	0.0	0	0.0	0	0.0
峯径部痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0	健忘	9	0.2	1	0.0	0	0.0
成長痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0	失語症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
高クレアチン血症	1	0.0	0	0.0	0	0.0	運動失調	2	0.0	0	0.0	0	0.0
肥厚性骨関節障害	1	0.0	1	0.0	0	0.0	平衡障害	2	0.0	0	0.0	0	0.0
関節滲出液	2	0.0	0	0.0	0	0.0	脳浮腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
関節可動域低下	2	0.0	0	0.0	0	0.0	脳出血	1	0.0	0	0.0	1	0.0
関節硬直	9	0.2	0	0.0	0	0.0	脳血管発作	4	0.1	3	0.1	0	0.0
関節腫脹	8	0.2	0	0.0	0	0.0	認知障害	2	0.0	1	0.0	0	0.0
四肢不快感	1	0.0	0	0.0	0	0.0	注意力障害	3	0.1	0	0.0	0	0.0
筋萎縮	1	0.0	0	0.0	0	0.0	浮動性めまい	64	1.5	0	0.0	0	0.0
筋壊死	1	0.0	0	0.0	0	0.0	体位性めまい	1	0.0	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	42	1.0	0	0.0	0	0.0	異常感覚	4	0.1	0	0.0	0	0.0

*国内臨床試験（KEYNOTE-041試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002及び006試験）並びに国際共同臨床試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158、164、189及び407試験）で、本剤2mg/kg若しくは200mgを3週間間隔又は10mg/kgを2週間若しくは3週間間隔で投与した国内試験（KEYNOTE-041試験）、海外試験（KEYNOTE-002及び006試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158及び164試験）、本剤200mgとパメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を3週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189試験）、本剤200mgとカルボプラチン及びバクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用療法を3週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407試験）の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	571	13.4	32	0.8	3	0.1
構語障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
味覚異常	114	2.7	1	0.0	0	0.0
脳症	5	0.1	3	0.1	2	0.0
てんかん	5	0.1	3	0.1	0	0.0
ギラン・バレー症候群	2	0.0	2	0.0	0	0.0
頭痛	129	3.0	1	0.0	0	0.0
不全片麻痺	1	0.0	0	0.0	0	0.0
知覚過敏	3	0.1	0	0.0	0	0.0
過眠症	3	0.1	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	15	0.4	0	0.0	0	0.0
味覚減退	3	0.1	0	0.0	0	0.0
嗅覚減退	1	0.0	0	0.0	0	0.0
筋緊張低下	1	0.0	0	0.0	0	0.0
嗜眠	27	0.6	0	0.0	0	0.0
意識消失	1	0.0	0	0.0	0	0.0
記憶障害	11	0.3	0	0.0	0	0.0
髄膜炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
非感染性髄膜炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
重症筋無力症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
筋無力症候群	1	0.0	1	0.0	0	0.0
横断性脊髄炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
神経痛	8	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	82	1.9	3	0.1	0	0.0
神経毒性	9	0.2	0	0.0	0	0.0
視神経炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
錯感覚	48	1.1	1	0.0	0	0.0
麻痺	1	0.0	1	0.0	0	0.0
嗅覚錯誤	4	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	6	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	58	1.4	1	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	15	0.4	1	0.0	0	0.0
睡眠の質低下	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルペス後神経痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
失神寸前の状態	4	0.1	1	0.0	0	0.0
下肢静止不能症候群	3	0.1	0	0.0	0	0.0
痙攣発作	2	0.0	1	0.0	0	0.0
傾眠	4	0.1	0	0.0	0	0.0
失神	5	0.1	5	0.1	0	0.0
緊張性頭痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
中毒性白質脳症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
中毒性ニューロパチー	1	0.0	0	0.0	0	0.0
一過性脳虚血発作	1	0.0	0	0.0	0	0.0
振戦	8	0.2	0	0.0	0	0.0
脳血管炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
振動覚亢進	1	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	80	1.9	3	0.1	0	0.0
無為	1	0.0	0	0.0	0	0.0
感情障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
激越	4	0.1	0	0.0	0	0.0
不安	7	0.2	0	0.0	0	0.0
無感情	1	0.0	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	10	0.2	2	0.0	0	0.0
抑うつ気分	1	0.0	0	0.0	0	0.0
うつ病	7	0.2	0	0.0	0	0.0
失見当識	1	0.0	1	0.0	0	0.0
不快気分	2	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
不眠症	33	0.8	0	0.0	0	0.0
易刺激性	3	0.1	0	0.0	0	0.0
リビドー減退	2	0.0	0	0.0	0	0.0
中期不眠症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
気分変化	1	0.0	0	0.0	0	0.0
神経過敏	2	0.0	0	0.0	0	0.0
人格変化	1	0.0	0	0.0	0	0.0
恐怖症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
落ち着きのなさ	2	0.0	0	0.0	0	0.0
睡眠障害	2	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	101	2.4	29	0.7	3	0.1
急性腎障害	26	0.6	9	0.2	2	0.0
自己免疫性腎炎	3	0.1	3	0.1	0	0.0
膀胱痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
着色尿	1	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性腎臓病	5	0.1	1	0.0	0	0.0
非感染性膀胱炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
排尿困難	7	0.2	0	0.0	0	0.0
膜性糸球体腎炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
糖尿	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血尿	7	0.2	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン尿	1	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球尿	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尿意切迫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腎炎	7	0.2	6	0.1	0	0.0
頻尿	3	0.1	0	0.0	0	0.0
腎前性腎不全	1	0.0	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	11	0.3	2	0.0	0	0.0
腎不全	15	0.4	3	0.1	0	0.0
腎機能障害	6	0.1	1	0.0	0	0.0
腎損傷	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尿管管間質性腎炎	9	0.2	6	0.1	0	0.0
尿閉	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尿路閉塞	1	0.0	0	0.0	1	0.0
尿路痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尿臭異常	1	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	32	0.8	2	0.0	0	0.0
無月経	1	0.0	0	0.0	0	0.0
亀頭包皮炎症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房圧痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
月経困難症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
射精障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
勃起不全	7	0.2	0	0.0	0	0.0
女性生殖器瘻	1	0.0	1	0.0	0	0.0
性器発疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
女性化乳房	3	0.1	0	0.0	0	0.0
月経過多	1	0.0	0	0.0	0	0.0
乳頭痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
陰茎障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
前立腺閉塞	1	0.0	0	0.0	0	0.0
陰部そう痒症	2	0.0	1	0.0	0	0.0
陰囊紅斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
膣分泌物	1	0.0	0	0.0	0	0.0
膣出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰陰乾燥	1	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰陰そう痒症	2	0.0	0	0.0	0	0.0

*国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）並びに国際共同臨床試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158、164、189 及び 407 試験）で、本剤 2mg/kg 若しくは 200mg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した国内試験（KEYNOTE-041 試験）、海外試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158 及び 164 試験）、本剤 200mg とパメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189 試験）、本剤 200mg とカルボプラチン及びバクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407 試験）の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	510	12.0	92	2.2	14	0.3
喘息	1	0.0	0	0.0	0	0.0
喘息クリーゼ	1	0.0	0	0.0	0	0.0
気管支反応性亢進	1	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性気管支炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
気管支痙攣	2	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	5	0.1	3	0.1	0	0.0
咳嗽	112	2.6	1	0.0	0	0.0
発声障害	10	0.2	1	0.0	0	0.0
呼吸困難	128	3.0	17	0.4	0	0.0
労作性呼吸困難	19	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻出血	25	0.6	0	0.0	0	0.0
咯血	13	0.3	0	0.0	1	0.0
しゃっくり	28	0.7	0	0.0	0	0.0
高酸素症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
過換気	1	0.0	0	0.0	0	0.0
低酸素症	6	0.1	3	0.1	0	0.0
上気道分泌増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	16	0.4	4	0.1	0	0.0
喉頭不快感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
喉頭の炎症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
下気道の炎症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肺障害	2	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻閉	9	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	2	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻の炎症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻粘膜潰瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻閉塞	1	0.0	0	0.0	0	0.0
閉塞性気道障害	1	0.0	1	0.0	0	0.0
器質性肺炎	2	0.0	1	0.0	0	0.0
口腔咽頭不快感	2	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	14	0.3	0	0.0	0	0.0
起坐呼吸	1	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸時疼痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭の炎症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
胸水	22	0.5	5	0.1	0	0.0
胸膜炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
胸膜痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	155	3.6	58	1.4	9	0.2
湿性咳嗽	14	0.3	0	0.0	0	0.0
肺うっ血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	11	0.3	7	0.2	1	0.0
肺出血	1	0.0	0	0.0	1	0.0
肺水腫	2	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸不全	3	0.1	0	0.0	2	0.0
アレルギー性鼻炎	10	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻漏	20	0.5	0	0.0	0	0.0
副鼻腔うっ血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
くしゃみ	1	0.0	0	0.0	0	0.0
いびき	1	0.0	0	0.0	0	0.0
変色痰	2	0.0	0	0.0	0	0.0
喀痰増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
頻呼吸	2	0.0	0	0.0	0	0.0
咽喉刺激感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1,390	32.7	53	1.2	1	0.0
ざ瘡	5	0.1	0	0.0	0	0.0
光線角化症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
脱毛症	179	4.2	1	0.0	0	0.0
血管浮腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
水疱	1	0.0	0	0.0	0	0.0
頭部粗糠疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
褥瘡性潰瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	25	0.6	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	32	0.8	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	4	0.1	0	0.0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	3	0.1	0	0.0	0	0.0
水疱性皮膚炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
剥脱性皮膚炎	4	0.1	0	0.0	0	0.0
乾癬様皮膚炎	4	0.1	1	0.0	0	0.0
皮膚症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
薬疹	3	0.1	2	0.0	0	0.0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1	0.0	1	0.0	1	0.0
皮膚乾燥	132	3.1	1	0.0	0	0.0
異汗性湿疹	2	0.0	0	0.0	0	0.0
斑状出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
湿疹	44	1.0	0	0.0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	4	0.1	0	0.0	0	0.0
貨幣状湿疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
紅斑	50	1.2	1	0.0	0	0.0
多形紅斑	3	0.1	2	0.0	0	0.0
剥脱性発疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
毛髪変色	9	0.2	0	0.0	0	0.0
毛質異常	1	0.0	0	0.0	0	0.0
汗腺炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
多汗症	13	0.3	0	0.0	0	0.0
過角化	1	0.0	0	0.0	0	0.0
多毛症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
後天性魚鱗癬	1	0.0	0	0.0	0	0.0
毛孔性角化症	3	0.1	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	5	0.1	3	0.1	0	0.0
硬化性苔癬	1	0.0	0	0.0	0	0.0
苔癬化	1	0.0	1	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	10	0.2	4	0.1	0	0.0
リニア IgA 病	1	0.0	0	0.0	0	0.0
斑	5	0.1	0	0.0	0	0.0
睫毛眉毛脱落症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚粘膜発疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪床出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪変色	2	0.0	0	0.0	0	0.0
爪の障害	4	0.1	0	0.0	0	0.0
爪ジストロフィー	2	0.0	0	0.0	0	0.0
爪色素沈着	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪線状隆起	2	0.0	0	0.0	0	0.0
爪毒性	2	0.0	0	0.0	0	0.0
寝汗	19	0.4	0	0.0	0	0.0

*国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）並びに国際共同臨床試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158、164、189 及び 407 試験）で、本剤 2mg/kg 若しくは 200mg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した国内試験（KEYNOTE-041 試験）、海外試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158 及び 164 試験）、本剤 200mg とパメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189 試験）、本剤 200mg とカルボプラチン及びバクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407 試験）の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	1,390	32.7	53	1.2	1	0.0
爪痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪破損	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	3	0.1	0	0.0	0	0.0
爪甲脱落症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	6	0.1	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10	0.2	0	0.0	0	0.0
脂肪織炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
丘疹	11	0.3	0	0.0	0	0.0
類乾癬	1	0.0	0	0.0	0	0.0
類天疱瘡	2	0.0	2	0.0	0	0.0
天疱瘡	2	0.0	0	0.0	0	0.0
点状出血	3	0.1	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	16	0.4	0	0.0	0	0.0
痒疹	6	0.1	0	0.0	0	0.0
そう痒症	539	12.7	2	0.0	0	0.0
アレルギー性そう痒症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
全身性そう痒症	24	0.6	1	0.0	0	0.0
乾癬	13	0.3	4	0.1	0	0.0
紫斑	2	0.0	0	0.0	0	0.0
発疹	435	10.2	12	0.3	0	0.0
紅斑性皮疹	11	0.3	0	0.0	0	0.0
毛孔性皮疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
全身性皮疹	12	0.3	2	0.0	0	0.0
斑状皮疹	17	0.4	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	123	2.9	11	0.3	0	0.0
丘疹性皮疹	16	0.4	1	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	30	0.7	0	0.0	0	0.0
小水疱性皮疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
酒さ	1	0.0	0	0.0	0	0.0
脂腺障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
脂漏	2	0.0	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	8	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚萎縮	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚灼熱感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚色素脱失	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚障害	2	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	13	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚亀裂	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	9	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	32	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚硬結	1	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.20.1	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚病変	18	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚腫瘍	2	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚局面	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚反応	2	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	5	0.1	0	0.0	0	0.0
日光皮膚炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
うっ滞性皮膚炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
ステイブンス・ジョンソン症候群	1	0.0	1	0.0	0	0.0
顔面腫脹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
化学療法時の中毒性紅斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
中毒性皮疹	2	0.0	1	0.0	0	0.0
毛髪痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	25	0.6	0	0.0	0	0.0
丘疹状蕁麻疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	121	2.8	0	0.0	0	0.0
黄色板腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
乾皮症	4	0.1	0	0.0	0	0.0
血管障害	104	2.4	18	0.4	1	0.0
動脈血栓症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
深部静脈血栓症	4	0.1	0	0.0	0	0.0
塞栓症	2	0.0	2	0.0	0	0.0
静脈塞栓症	2	0.0	1	0.0	0	0.0
潮紅	15	0.4	0	0.0	0	0.0
血腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ほてり	19	0.4	0	0.0	0	0.0
充血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
高血圧	28	0.7	8	0.2	0	0.0
低血圧	13	0.3	4	0.1	0	0.0
血液量減少性ショック	1	0.0	0	0.0	1	0.0
間欠性跛行	1	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ浮腫	3	0.1	0	0.0	0	0.0
起立性低血圧	2	0.0	0	0.0	0	0.0
骨盤静脈血栓症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
末梢冷感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢性虚血	1	0.0	1	0.0	0	0.0
静脈炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
高血圧前症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
レイノー現象	5	0.1	0	0.0	0	0.0
表在性血栓性静脈炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
静脈瘤性静脈炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血管痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血管炎	3	0.1	1	0.0	0	0.0
静脈血栓症	1	0.0	0	0.0	0	0.0

*国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）並びに国際共同臨床試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158、164、189 及び 407 試験）で、本剤 2mg/kg 若しくは 200mg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した国内試験（KEYNOTE-041 試験）、海外試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158 及び 164 試験）、本剤 200mg とペメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189 試験）、本剤 200mg と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）の併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407 試験）の併合解析

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項（p.121）参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

（解説）

高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられることから、設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔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。〕
- (2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。〔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。〕

（解説）

本剤の作用機序である PD-1-PD-L1/L2 経路の阻害から明らかにリスクが予想されるため、生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の臨床試験における妊婦に対する使用経験がなく安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことを原則としているが、やむを得ず投与する場合には、以下の点を十分に理解した上で、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。

・本剤投与により流産等のリスクがあること。

・本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されておらず、本剤の催奇形性のリスクは不明であること。

妊娠する可能性のある女性に対する使用については、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間の避妊についての注意喚起を記載した。

本剤のヒト母乳中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが報告されており、本剤も同様に移行する可能性が考えられる。また、本剤の臨床試験において授乳中の女性に対する使用経験がなく安全性は確立していないことから、本剤投与中の授乳に関する注意を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

（解説）

本剤の臨床試験における低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がなく安全性及び有効性は確立していないことから記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

本剤の過量投与に関する情報はない。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。

（解説）

本剤の過量投与に関する情報はない。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察したうえ、必要な対症療法を実施する必要があることから設定した。

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 調製前

- ・凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。
- ・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。
- ・投与前に、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、廃棄すること。

(2) 調製時

- ・必要量（20mg バイアルの場合は0.8mL以内、100mg バイアルの場合は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。バイアル中の残液は廃棄すること。
- ・希釈液は凍結させないこと。
- ・本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で合計24時間以内に使用すること。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。

(3) 投与时

- ・本剤は、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用して、30分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕
- ・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。

（解説）

本剤は高分子の抗体製剤であることから、調製前、調製時及び投与时における取扱い上の注意を臨床試験における注意喚起内容に基づき設定した。また、激しい振盪による微粒子生成の可能性に関する注意、調製前後の製剤及び希釈液の保管環境に関する注意及び調製前の確認に関する注意を、臨床試験における注意喚起内容に基づき設定した。

15. その他の注意

その他の注意

- (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。
- (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。

（解説）

- (1) 本剤に対する抗体の産生による安全性及び有効性への影響は認められていないが、国内外の臨床試験及び国際共同試験において、本剤に対する抗体の産生が 32 例に報告されたことから設定した。
一般的にモノクローナル抗体を含む蛋白製剤は免疫原性を有する可能性があるが、ヒト化抗体ではその可能性が低減する。臨床薬理を検討した国内外の臨床試験及び国際共同試験の 12 試験では本剤の投与前及び投与後の血清検体中の抗ペムブロリズマブ抗体（ADA）を測定し、総合的に免疫原性を評価した。本剤を投与した患者のうち、免疫原性の判定が可能であった 1,724 例中、本剤の初回投与以降に陽性となった患者は 32 例であった。承認用法・用量である 200mg を 3 週間間隔で投与した患者では、本剤の投与により陽性となった患者は 10 例であった。また、日本人患者では、本剤の投与により陽性となった患者は 5 例であった。
- (2) 本剤の臨床試験（KEYNOTE-013 試験及び 087 試験）において、本剤投与終了後に同種造血幹細胞移植（Allo-SCT）を受けた患者は 23 例であった。これら 23 例のうち、6 例（26.1%）に急性移植片対宿主病（GVHD）が発現し 1 例が死亡した。また、Allo-SCT を受けたこれら 23 例のうち、2 例（8.7%、1 例は急性 GVHD との重複発現）に肝静脈塞栓症が発現し 1 例が死亡した。しかしながら全 7 例中 5 例で本剤による治療後（Allo-SCT 前）に多種の化学療法剤が投与されており、これらの事象の発現に関して交絡因子となっていた。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」(p.106) 参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{46) 47)}

ペムブロリズマブの独立した安全性薬理試験は実施していない。

ただし、ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に基づき、4ヵ月間の回復期間を設定したカニクイザルの1ヵ月間及び6ヵ月間投与毒性及びトキシコキネティクス（TK）試験で安全性薬理を評価した。その結果、心電図、体温及び血圧を含む全般的な獣医学的及び身体的検査、一般状態の観察（投与後1～3時間）、並びに心血管系、呼吸器系、腎臓及び神経系組織の病理組織学的検査におけるいずれのパラメータにも本剤に関連した影響は認められなかった。

最大臨床用量（10mg/kgを2週間に1回投与）でのAUC_{0-tau}の予測値（3,607.3µg·day/mL）に基づく、これらの非臨床試験で評価した最高用量（200mg/kg）の曝露比は約19倍であった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

独立した試験は実施せず、反復投与毒性試験^{46) 47)}の一部として評価した。

(2) 反復投与毒性試験

1) 1ヵ月間反復投与毒性試験⁴⁶⁾

カニクイザルにペムブロリズマブを6、40又は200mg/kgの用量で週1回、合計5回静脈内投与し、4ヵ月間の回復期間を設けて評価した。その結果、忍容性は良好であり、試験期間中の全身曝露量（AUC_{0-7day}）は最大で約170,000µg·day/mLであった。ペムブロリズマブに関連した死亡は認められなかった。ペムブロリズマブ投与に関連した変化は200mg/kg群の雄における鼠径部腫脹の発現頻度の増加及び脾臓重量の増加がみられたが、いずれも病理組織学的変化は認められず、毒性ではないと考えられた。脾臓重量は回復期間終了後に実施された剖検では異常は認められなかった。無毒性量は200mg/kg（試験した最高用量）以上であり、この無毒性量における曝露量は、ヒトに2週に1回投与したときの最高予想曝露量AUC_{0-tau}の47倍に相当した。

2) 6ヵ月間反復投与毒性試験⁴⁷⁾

カニクイザルにペムブロリズマブを6、40又は200mg/kgの用量で2週に1回、約6ヵ月間（合計12回）静脈内投与した後、4ヵ月間の回復期間を設けて評価した。その結果、忍容性はすべての用量で良好であり、試験期間中の全身曝露量（AUC_{0-14day}）は最大で67,500µg·day/mLであった。ペムブロリズマブに関連した検査所見、心電図変化、眼科的所見、及び投与部位の変化はいずれも認められず、中間及び最終剖検ではペムブロリズマブとの関連性が特定された病理検査所見は確認されなかった。

無毒性量は200mg/kg（試験した最高用量）以上であり、この無毒性量における曝露量は、ヒトに2週に1回投与したときの最高予想曝露量AUC_{0-tau}の19倍に相当した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

カニクイザルの1ヵ月間及び6ヵ月間反復投与毒性試験^{46) 47)}において、雌雄受胎能に対する影響について評価した。性成熟又は若齢成獣のカニクイザルいずれにおいても、ペムブロリズマブに関連した雄及び雌の生殖機能に関する臓器/組織の肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。特に精細管の病理組織学的評価では、いずれの成熟段階の精子にも形態学的異常は認められず、精子形成の規則的パターンの破綻も認められなかった。さらに、6ヵ月間静脈内投与試験の投与終了後及び回復期間終了後では、すべての雌の卵巣、子宮頸部、膣及び乳腺に異常は認められなかった。

なお、出生前及び出生後の発生に関する試験は、本剤の作用機序に基づいた妊娠に対する有害な影響のリスクを示す情報があることから、実施していない。PD-1/PD-L1経路は母体胎児間免疫寛容に重要な役割を担っており、妊娠に伴い子宮胎盤接合部でPD-L1の発現が増加し、PD-1/PD-L1経路により胎児が母体T細胞性免疫から効果的に保護される。この経路が阻害されることで母体胎児間免疫寛容が無効となり、流産率が著しく増加することが同種異系交配のマウスモデルで示されている。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

ペムブロリズマブはヒトIgG4を骨格に持つヒト化モノクローナル抗体で、その作用機序は細胞表面上に発現する受容体への結合であり、細胞の遺伝物質への影響を及ぼす懸念はないため、ICH S6 (R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従い、遺伝毒性試験は実施していない。

2) がん原性試験

ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」では進行がん患者の治療を目的とする医薬品については要求されていないため、がん原性試験は実施していない。

3) 局所刺激性試験

ペムブロリズマブの独立した局所刺激性試験は実施していないが、カニクイザルの1ヵ月及び6ヵ月間反復投与毒性試験^{46) 47)}において、投与部位に関する症状、肉眼所見及び病理組織学的所見を局所刺激性の評価とした。その結果、投与部位にはペムブロリズマブに関連した変化はなく、静脈内投与部位における忍容性は良好であることが示された。

4) 抗原性試験

カニクイザルの1ヵ月及び6ヵ月間反復投与毒性試験^{46) 47)}の一部として評価した。その結果、抗薬物抗体が複数の動物で検出されたが、抗薬物反応に関連した毒性学的な観察所見や変化はなく、抗薬物抗体のTKパラメータへの影響はほとんどなかった。

通常の反復投与毒性試験では、ペムブロリズマブによって誘発された抗原性に起因すると考えられる観察所見や変化は認められなかった。

5) 免疫毒性試験⁴⁸⁾

「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」(ICH S8)で推奨された方法に準拠して、カニクイザルの1ヵ月及び6ヵ月間反復投与毒性試験において免疫毒性を評価した結果、自己免疫性又は炎症性の毒性やリンパ組織に対する毒性は示されなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

さらに、ペムブロリズマブの作用機序に関連して、ワクチン接種後に免疫反応が変化する可能性を検討するために、代替抗体である抗マウス PD-1 抗体を用いて、マウスモデルでの T 細胞依存性抗体産生 (TDAR) 試験を実施した。この試験では、マウス抗 PD-1 代替抗体を用い、B 型肝炎ワクチンに対する初回抗体反応 (初回接種) 及びリコール抗体反応 (第 2 回目接種) の強度と動態への影響について評価するとともに、免疫毒性を死亡数、一般状態、体重、血液、サイトカイン及び肉眼的病理評価、脾臓細胞の免疫フェノタイピングを基に評価した。その結果、マウス抗 PD-1 代替抗体は B 型肝炎ワクチンに対する初回及びリコール抗体反応の強度及び動態に影響せず、毒性的に意義のある所見も認められなかった。

6) 交差反応性試験⁴⁹⁾

ヒト及びカニクイザルの組織を用いた交差反応性試験の結果、両種の単核白血球膜に標的分子との結合を示す染色性が認められた。

なお、両試験で標的分子以外 (細胞質及び間質) との結合を示す染色も認められたが、これは実験方法 (免疫組織化学染色における組織処理) によるアーティファクトと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：キイトルーダ®点滴静注 20mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

キイトルーダ®点滴静注 100mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)：注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期間：20mg バイアル：15 箇月、100mg バイアル：24 箇月

使用期限：外箱に表示

3. 貯法・保存条件

貯法：遮光、2～8℃保存、凍結を避けること

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項（p.167）参照

5. 承認条件等

〈承認条件〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1 陽性の切除不能な進行・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〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

1. 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。
2. 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。

X. 管理的事項に関する項目

〈医薬品リスク管理計画について〉

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）について」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>

〈希少疾病用医薬品について〉

本剤は予定される効能・効果「悪性黒色腫」について、2014年9月17日に希少疾病用医薬品指定を受けている〔指定番号：（26薬）第350号〕。

〈流通管理等について〉

本剤は使用成績調査（全例調査）の契約締結医療機関に対して納品されるよう納入管理を行う。

6. 包装

キイトルーダ[®]点滴静注 20mg 0.8mL : 1バイアル

キイトルーダ[®]点滴静注 100mg 4mL : 1バイアル

7. 容器の材質

バイアル：透明ガラスバイアル

ゴム栓：クロロブチルゴム栓

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ニボルマブ（遺伝子組換え）、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、デュルバルマブ（遺伝子組換え）

9. 国際誕生年月日

2014年9月4日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

キイトルーダ[®]点滴静注 20mg

製造販売承認年月日：2016年9月28日

承認番号：22800AMX00697000

キイトルーダ[®]点滴静注 100mg

製造販売承認年月日：2016年9月28日

承認番号：22800AMX00696000

11. 薬価基準収載年月日

キイトルーダ[®]点滴静注 20mg : 2017年2月15日

キイトルーダ[®]点滴静注 100mg : 2017年2月15日

X. 管理的事項に関する項目

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：2016年12月19日

効能・効果：PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

用法・用量：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。

追加年月日：2017年11月30日

効能・効果：再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

用法・用量：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。

追加年月日：2017年12月25日

効能・効果：がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

用法・用量：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。

追加及び変更年月日：2018年12月21日

<追加>

効能・効果：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）

用法・用量：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。

<変更>

効能・効果：悪性黒色腫

用法・用量：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。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。

効能・効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

用法・用量：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。

（下線部を変更）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

14. 再審査期間

<根治切除不能な悪性黒色腫>

10年：2016年9月28日～2026年9月27日（希少疾病用医薬品）

<悪性黒色腫>

残余期間：2018年12月21日～2026年9月27日（希少疾病用医薬品）

<PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

5年10ヵ月：2016年12月19日～2022年10月18日

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

残余期間：2018年12月21日～2022年10月18日

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

残余期間：2017年11月30日～2022年10月18日

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>

残余期間：2017年12月25日～2022年10月18日

<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）>

4年：2018年12月21日～2022年12月20日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
キイトルーダ [®] 点滴静注 20mg	125157901	4291435A1029	622515701
キイトルーダ [®] 点滴静注 100mg	125158601	4291435A2025	622515801

17. 保険給付上の注意

本剤は薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること（平成29年2月14日付 保医発0214第4号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について；その他の関連資料）。

なお、最適使用推進ガイドラインが新たに発行された場合、厚生労働省保険局より保険給付上の注意に関して通知が発出される可能性があるため、最新情報を確認すること

（<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/new/tsuchi/newindex.html> 保険局参照）。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 承認時評価資料：国内第 I 相試験 (KEYNOTE-041試験)
- 2) Yamazaki N. et al. : *Cancer Chemother Pharmacol.*, 79 (4) : 651, 2017
- 3) 承認時評価資料：海外第 II 相試験 (KEYNOTE-002試験)
- 4) Ribas A. et al. : *Lancet Oncol.*, 16 : 908, 2015
- 5) 承認時評価資料：海外第 III 相試験 (KEYNOTE-006試験)
- 6) Robert C. et al. : *N Engl J Med.*, 372 (26) : 2521, 2015
- 7) 承認時評価資料：国際共同第 III 相試験 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054試験)
- 8) Eggermont AMM. et al. : *N Engl J Med.*, 378 (19) : 1789, 2018
- 9) 承認時評価資料：国際共同第 III 相試験 (KEYNOTE-189試験)
- 10) Gandhi L. et al. : *N Engl J Med.*, 378 (22) : 2078, 2018
- 11) 承認時評価資料：国際共同第 III 相試験 (KEYNOTE-407試験)
- 12) Paz-Ares L. et al. : *N Engl J Med.*, 379 : 2040, 2018
- 13) 承認時評価資料：国際共同第 III 相試験 (KEYNOTE-042試験)
- 14) Mok TSK. et al. : *Lancet.*, 393 (10183) : 1819, 2019
- 15) 承認時評価資料：国際共同第 III 相試験 (KEYNOTE-024試験)
- 16) Reck M. et al. : *N Engl J Med.*, 375 (19) : 1823, 2016
- 17) 承認時評価資料：国際共同第 II / III 相試験 (KEYNOTE-010試験)
- 18) Herbst RS. et al. : *Lancet.*, 387 (10027) : 1540, 2016
- 19) 承認時評価資料：国際共同第 II 相試験 (KEYNOTE-087試験)
- 20) 承認時評価資料：国際共同第 III 相試験 (KEYNOTE-045試験)
- 21) Bellmunt J. et al. : *N Engl J Med.*, 376 (11) : 1015, 2017
- 22) 承認時評価資料：国際共同第 II 相試験 (KEYNOTE-164試験)
- 23) 承認時評価資料：国際共同第 II 相試験 (KEYNOTE-158試験)
- 24) 承認時評価資料：国内第 I 相試験 (KEYNOTE-011試験)
- 25) 承認時評価資料：海外第 I 相試験 (KEYNOTE-001試験)
- 26) 承認時評価資料：国内第 I 相試験 (KEYNOTE-025試験)
- 27) 承認時評価資料：海外第 I 相試験 (KEYNOTE-013試験)
- 28) 承認時評価資料：海外第 I 相試験 (KEYNOTE-012試験)
- 29) Plimack ER. et al. : *Lancet Oncol.*, 18 (2) : 212, 2017
- 30) Chen R. et al. : *J Clin Oncol.*, 35 (19) : 2125, 2017
- 31) 社内資料：作用機序
- 32) 社内資料：結合親和性及びリガンド結合阻害
- 33) 社内資料：T細胞機能調整能への影響
- 34) 社内資料：免疫系に対する直接的刺激作用
- 35) 社内資料：補体成分及びFc受容体との結合性
- 36) 社内資料：マウスでの各種同系腫瘍に対する抗マウスPD-1代替抗体の有効性
- 37) 社内資料：担癌モデルでの非小細胞肺癌標準治療に対する抗マウスPD-1代替抗体の有効性
- 38) 社内資料：初回静脈内投与 (KEYNOTE-011試験)
- 39) 社内資料：静脈内併用投与 (KEYNOTE-011試験)
- 40) 社内資料：反復静脈内持続投与 (KEYNOTE-041試験)
- 41) 社内資料：反復静脈内持続投与 (KEYNOTE-024試験)
- 42) 社内資料：古典的ホジキンリンパ腫患者の薬物動態解析
- 43) 社内資料：KEYNOTE-045試験の薬物動態解析
- 44) 社内資料：国際共同第 II 相試験 (KEYNOTE-164/158試験)

X I. 文献

- 45) 社内資料：母集団薬物動態解析
- 46) 社内資料：カニクイザルの1ヵ月間静脈内投与毒性試験
- 47) 社内資料：カニクイザルの6ヵ月間静脈内投与毒性試験
- 48) 社内資料：免疫毒性試験
- 49) 社内資料：交差反応性試験

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 (2019年6月現在)

本邦における効能・効果、用法・用量は、外国での承認状況とは異なる。

本邦における効能・効果、用法・用量：「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項 (p.13)

及び「2. 用法及び用量」の項 (p.15) 参照

国名	効能・効果 [各適応症における最初の承認年月]	用法・用量
米国	<p>悪性黒色腫 [2014年9月4日]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・切除不能又は転移性の悪性黒色腫 ・完全切除後のリンパ節転移を伴う悪性黒色腫に対する術後補助療法 <p>非小細胞肺癌 [2016年10月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない、転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌のペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用による一次治療 ・転移性の扁平上皮非小細胞肺癌のカルボプラチン及びパクリタキセル又はアルブミン結合パクリタキセルとの併用による一次治療 ・FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1 発現陽性 [Tumor Proportion Score : TPS\geq1%] が確認され、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない非小細胞肺癌の単剤投与による一次治療 <ul style="list-style-type: none"> ○外科的切除又は根治的放射線照射の対象とならないステージⅢの非小細胞肺癌 ○転移性の非小細胞肺癌 ・プラチナ製剤併用化学療法による治療中及び治療後に疾患進行が認められ、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1 発現陽性 (TPS\geq1%) が確認された転移性の非小細胞肺癌の単剤投与 <ul style="list-style-type: none"> EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者については、本剤投与前にこれらの変異に対して FDA が承認した治療後に疾患進行が認められた患者 <p>小細胞肺癌 [2019年6月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラチナ製剤ベースの化学療法並びに少なくとも1レジメン以上の治療中及び治療後に疾患進行が認められた転移性の小細胞肺癌^{*2} <p>頭頸部癌 [2016年8月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・転移性又は切除不能な再発性頭頸部扁平上皮癌のプラチナ製剤及びフルオロウラシルとの併用による一次治療 ・FDA が承認した診断薬により確認された PD-L1 発現陽性 [Combined Positive Score : CPS\geq1] の転移性又は切除不能な再発性頭頸部扁平上皮癌の単剤投与による一次治療 ・プラチナ製剤を含む化学療法による治療中及び治療後に疾患進行が認められた再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌の単剤投与 <p>古典的ホジキンリンパ腫 [2017年3月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小児及び成人の難治性又は3レジメン以上の治療後に再発した古典的ホジキンリンパ腫^{*2} <p>原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 [2018年6月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小児及び成人の難治性又は2レジメン以上の治療後に再発した原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫^{*2}^{*3} 	<p>200mg 3 週間間隔投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・悪性黒色腫^{*1} ・非小細胞肺癌 ・小細胞肺癌 ・頭頸部癌 ・古典的ホジキンリンパ腫 ・原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 ・尿路上皮癌 ・高頻度マイクロサテライト不安定性の固形がん ・胃癌 ・子宮頸癌 ・肝細胞癌 ・メルケル細胞癌 ・腎細胞癌 <p>(小児)</p> <p>2mg/kg (最大投与量 200mg) 3 週間間隔投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・古典的ホジキンリンパ腫 ・原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 ・高頻度マイクロサテライト不安定性の固形がん ・メルケル細胞癌

<p>尿路上皮癌 [2017年5月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シスプラチン不耐容で FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性 [Combined Positive Score : CPS\geq10] が確認された、又は PD-L1 の発現状況にかかわらずプラチナ製剤併用化学療法不耐容の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌^{※2} ・プラチナ製剤併用化学療法中若しくは治療後に進行した、又はプラチナ製剤併用化学療法による術前／術後療法から 12 ヶ月以内に進行した局所進行性又は転移性の尿路上皮癌 <p>高頻度マイクロサテライト不安定性の固形がん [2017年5月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小児及び成人の切除不能又は転移性の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) 又はミスマッチ修復機能欠損の固形がん <ul style="list-style-type: none"> ○前治療後に進行し、代替治療が十分期待できない固形がん^{※2※4} ○フルオロピリミジン、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療後に進行した結腸・直腸癌^{※2} <p>胃癌 [2017年9月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フッ化ピリミジン及びプラチナ製剤を含む 2 レジメン以上の化学療法 (HER-2/neu 陽性の患者については、HER2/neu 標的療法を含む) による治療中及び治療後に疾患進行が認められ、FDA が承認した診断薬により確認された PD-L1 発現陽性 [Combined Positive Score : CPS\geq1] の再発局所進行性又は転移性の胃又は胃食道接合部腺癌^{※2} <p>子宮頸癌 [2018年6月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・化学療法による治療中又は治療後に疾患進行が認められ、FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性 [Combined Positive Score : CPS\geq1] が確認された再発又は転移性の子宮頸癌^{※2} <p>肝細胞癌 [2018年11月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ソラフェニブによる治療歴のある肝細胞癌^{※2} <p>メルケル細胞癌 [2018年12月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小児及び成人の再発局所進行性又は転移性のメルケル細胞癌^{※2} <p>腎細胞癌 [2019年4月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・進行腎細胞癌のアキシチニブとの併用による一次治療 	
--	--

<p>EU</p>	<p>悪性黒色腫 [2015年7月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人の進行性悪性黒色腫（切除不能又は転移性）に対する単独療法^{※1} ・完全切除後のリンパ節転移を伴うステージⅢ悪性黒色腫成人患者に対する術後補助療法としての単独療法 <p>非小細胞肺癌 [2016年8月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍細胞に PD-L1 高発現 [Tumor Proportion Score : TPS ≥ 50%] が確認され、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない、転移性の非小細胞肺癌の成人患者に対する一次治療としての単独療法 ・EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない、転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者に対するペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用による一次治療 ・転移性の扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者に対するカルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルとの併用による一次治療 ・腫瘍細胞に PD-L1 発現陽性 (TPS ≥ 1%) が確認された局所進行又は転移性の非小細胞肺癌を有し、化学療法による治療歴が1つ以上ある成人患者への単独療法^{※1} <p>EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者については、本剤投与前に分子標的薬の投与を受けた患者とする</p> <p>古典的ホジキンリンパ腫 [2017年5月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自家造血幹細胞移植 (ASCT) 無効かつブレンツキシマブ ベドチン (BV) 無効、又は自家造血幹細胞移植非適応かつブレンツキシマブ ベドチン無効な再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫に対する単独療法 <p>尿路上皮癌 [2017年9月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラチナ製剤併用化学療法後の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌を有する成人患者に対する単独療法 ・シスプラチン不耐容で PD-L1 発現陽性 [Combined Positive Score : CPS ≥ 10] の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌を有する成人患者に対する単独療法 <p>頭頸部癌 [2018年9月]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍細胞に PD-L1 高発現 (TPS ≥ 50%) が確認され、プラチナ製剤併用化学療法中又は治療後に進行が認められた再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) の成人患者に対する単独療法 	<p>200mg 3 週間間隔又は 400mg 6 週間間隔投与</p> <p>下記における単独療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・悪性黒色腫 ・非小細胞肺癌 ・古典的ホジキンリンパ腫 ・尿路上皮癌 ・頭頸部癌 <p>200mg 3 週間間隔投与</p> <p>下記における併用療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非小細胞肺癌
-----------	---	---

※1 用法・用量が1回 2mg/kg (体重) から1回 200mg に改訂された。

※2 この適応は腫瘍縮小効果と治療効果の持続に基づき、迅速承認された。本適応の承認継続には、検証試験における臨床上的効果の確認が条件となる。

※3 緊急の細胞減少療法を要する原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫には推奨されない。

※4 小児の高頻度マイクロサテライト不安定性の中樞神経系腫瘍に対する有効性と安全性は確立していない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。米国添付文書の記載とは異なる。

使用上の注意 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔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。〕
- (2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。〔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。〕

(参考情報)

- FDA 分類：該当なし。

FDA は、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類 (A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー) を記述型の記載に変更したため。

- オーストラリア分類 (TGA 分類)：「カテゴリーD (*)」(2019 年 6 月)

(*) カテゴリーD: ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発生頻度を増す、又は、増すと疑われる、又はその原因と推測される薬。これらの薬にはまた、有害な薬理作用があるかもしれない。

米国添付文書 (2019 年 6 月) の記載内容

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, KEYTRUDA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available human data informing the risk of embryo-fetal toxicity. In animal models, the PD-1/PD-L1 signaling pathway is important in the maintenance of pregnancy through induction of maternal immune tolerance to fetal tissue [see Data]. Human IgG4 (immunoglobulins) are known to cross the placenta; therefore, pembrolizumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Animal reproduction studies have not been conducted with KEYTRUDA to evaluate its effect on reproduction and fetal development. A literature-based assessment of the effects of the PD-1 pathway on reproduction demonstrated that a central function of the PD-1/PD-L1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. Blockade of PD-L1 signaling has been shown in murine models of pregnancy to disrupt tolerance to the fetus and to result in an increase in fetal loss; therefore, potential risks of administering KEYTRUDA during pregnancy include increased rates of abortion or stillbirth. As reported in

the literature, there were no malformations related to the blockade of PD-1 signaling in the offspring of these animals; however, immune-mediated disorders occurred in PD-1 knockout mice. Based on its mechanism of action, fetal exposure to pembrolizumab may increase the risk of developing immune-mediated disorders or of altering the normal immune response.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of pembrolizumab in either animal or human milk or its effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with KEYTRUDA and for 4 months after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating KEYTRUDA [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Contraception

KEYTRUDA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Warnings and Precautions (5.11)*, *Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with KEYTRUDA and for at least 4 months following the final dose.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書の記載とは異なる。

使用上の注意 6. 小児への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

米国添付文書（2019年6月）の記載内容

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of KEYTRUDA have been established in pediatric patients with cHL, PMBCL, and MSI-H cancer. Use of KEYTRUDA in pediatric patients with cHL, PMBCL, and MSI-H cancers is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of KEYTRUDA in adults with additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients [see *Adverse Reactions (6.1)*, *Clinical Studies (14.5, 14.6, 14.8)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

There is limited experience with KEYTRUDA in pediatric patients. In a trial (NCT02332668), 40 pediatric patients (16 children ages 2 years to less than 12 years and 24 adolescents ages 12 years to 18 years) with various cancers, including unapproved usages, were administered KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks. Patients received KEYTRUDA for a median of 3 doses (range : 1-17 doses), with 34 patients (85%) receiving KEYTRUDA for 2 doses or more.

The safety profile in these pediatric patients was similar to that seen in adults; adverse reactions that occurred at a higher rate ($\geq 15\%$ difference) in pediatric patients when compared to adults <65 years of age were fatigue (45%), vomiting (38%), abdominal pain (28%), increased transaminases (28%) and hyponatremia (18%).

The concentrations of pembrolizumab in pediatric patients were comparable to those observed in adult patients at the same dose regimen of 2 mg/kg every 3 weeks.

The safety and effectiveness of KEYTRUDA in pediatric patients have not been established in the other approved indications [see *Indications and Usage (1)*].

XIII. 備考

その他の関連資料

特になし

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

販売提携
 **大鵬薬品工業株式会社**
東京都千代田区神田錦町1-27

2019年7月改訂
X19IYAK020-0000