市販直後調査
販売開始から 6 ヵ月間

使用の制限あり

2026 年 11 月改訂（第 2 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 2018（2019 年更新版）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・ヒアルロン酸分解酵素配合剤
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・
ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）製剤

キイジェクト®配合皮下注395mg
キイジェクト®配合皮下注790mg

KEYJECT® Combination Subcutaneous Injection 395mg, 790mg

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	キイジェクト®配合皮下注 395mg（1 バイアル 2.4 mL 中）： ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）395 mg、 ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）4,800 単位 キイジェクト®配合皮下注 790mg（1 バイアル 4.8 mL 中）： ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）790 mg、 ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）9,600 単位
一般名	和名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Pembrolizumab（Genetical Recombination）（JAN） Berahyaluronidase Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2026 年 9 月 16 日 薬価基準収載年月日：2026 年 11 月 13 日 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD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　https://www.msdconnect.jp/

本 IF は 2026 年 9 月作成の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 4

Ⅱ．名称に関する項目 5

1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

Ⅲ．有効成分に関する項目 7

1. 物理化学的性質 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

Ⅳ．製剤に関する項目 9

1. 剤形 9
2. 製剤の組成 9
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 10
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 11
11. 別途提供される資材類 11
12. その他 11

Ⅴ．治療に関する項目 12

1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 19
4. 用法及び用量に関連する注意 22
5. 臨床成績 28

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 76

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 76
2. 薬理作用 76

Ⅶ．薬物動態に関する項目 79

1. 血中濃度の推移 79
2. 薬物速度論的パラメータ 84
3. 母集団（ポピュレーション）解析 85
4. 吸収 86
5. 分布 86
6. 代謝 87
7. 排泄 87
8. トランスポーターに関する情報 87
9. 透析等による除去率 87
10. 特定の背景を有する患者 88
11. その他 88

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 . . 89

1. 警告内容とその理由 89
2. 禁忌内容とその理由 89
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 89
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 89
5. 重要な基本的注意とその理由 90
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 91
7. 相互作用 93
8. 副作用 93
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 101
10. 過量投与 101

11. 適用上の注意.....101
12. その他の注意.....102
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 103
1. 薬理試験.....103
2. 毒性試験.....104
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 108
1. 規制区分.....108
2. 有効期間.....108
3. 包装状態での貯法.....108
4. 取扱い上の注意.....108
5. 患者向け資材.....108
6. 同一成分・同効薬.....108
7. 国際誕生年月日.....108
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....108
9. 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.....108
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容.....109
11. 再審査期間.....109
12. 投薬期間制限に関する情報.....109
13. 各種コード.....109
14. 保険給付上の注意.....109
Ⅺ. 文献..... 110
1. 引用文献.....110
2. その他の参考文献.....112
Ⅻ. 参考資料..... 113
1. 主な外国での発売状況.....113
2. 海外における臨床支援情報.....120
ⅩⅢ. 備考 123
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報.....123
2. その他の関連資料.....123

略語表

略語	定義	
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
AJCC	American Joint Committee on Cancer	米国がん合同委員会
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
Allo-SCT	－	同種造血幹細胞移植
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (Glutamic pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
APaT	All Participants as Treated	治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (Glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BICR	Blinded Independent Central Review	盲検下独立中央判定委員会
CCRT	Concurrent chemoradiotherapy	同時化学放射線療法
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
C_{max}	Maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
CPS	Combined positive score	PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
C_{trough}	Concentration at the end of the dosing interval	投与間隔終了時濃度／トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DFS	Disease-free survival	無病生存期間
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
dMMR	Mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
DOR	Duration of response	奏効期間
EC_{50}	Half-maximal effective concentration	50%最大有効濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EFS	Event-free survival	無イベント生存期間
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
GD	Gestation day	妊娠日
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GM	Geometric mean	幾何平均
GVHD	Graft-versus-host-disease	移植片対宿主病
HER2	Human epidermal growth factor receptor-2	ヒト上皮成長因子受容体 2 型
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ID	Intradermal	皮内
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intent-to-treat	無作為化されたすべての患者

略語	定義	
IV	Intravenous	静脈内
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMR	Mismatch repair	ミスマッチ修復
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NED	No evidence of disease	無病状態
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PD	Progressive disease	疾患進行
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド 1
PD-L2	Programmed cell death ligand 2	プログラム細胞死リガンド 2
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
pMMR	Mismatch repair proficient	ミスマッチ修復機構保有
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	全身状態の指標
Q1W, QW	Once weekly	1 週間間隔投与
Q2W	Every 2 weeks	2 週間間隔投与
Q3W	Every 3 weeks	3 週間間隔投与
Q6W	Every 6 weeks	6 週間間隔投与
QD	Once daily	1 日 1 回投与
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RFS	Recurrence-free survival	無再発生存期間
RH	Relative humidity	相対湿度
rHuPH20	Recombinant human hyaluronidase PH-20	遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20
ROS1	C-ros oncogene 1	－
RT	Radiotherapy	放射線療法
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Stable disease	安定
TEN	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TMB-High	High tumor mutation burden	腫瘍遺伝子変異量高スコア
TNM	Tumor node metastasis	－
TPS	Tumor proportion score	腫瘍細胞のうち PD-L1 発現陽性細胞の割合
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UICC	Union for International Cancer Control	国際対がん連合
α	Allometric exponent	アロメトリック指数
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

キイジェクト®配合皮下注 395mg 及び 790mg（以下、本剤）は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、ペムブロリズマブ）と Alteogen Inc.により開発・製造されたベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ）を配合した皮下注製剤であり、ペムブロリズマブ点滴静注製剤の代替投与経路の提供と利便性の向上を目的に開発された。

ペムブロリズマブは、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し、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ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。ベラヒアルロニダーゼ　アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20（rHuPH20）の類縁体であり、皮下組織のヒアルロン酸を一時的かつ局所的に分解するエンドグリコシダーゼである。その活性により皮下の分散性及び浸透性が増し、皮下に同時投与されるペムブロリズマブの送達が促進される。

既承認のペムブロリズマブ点滴静注製剤は、投与に 30 分を要し、治療が長期に及ぶため、皮下注製剤の導入により、患者及び医療従事者の投与に要する時間の削減や負担の軽減が期待できる。

本剤の臨床試験として、進行固形がん患者を対象とした国際共同第 I 相試験（MK-3475A-C18 試験、以下 C18 試験）を実施し、本剤の薬物動態、安全性を評価した。その後、未治療の転移性非小細胞肺癌患者を対象としたプラチナ製剤併用化学療法との併用療法におけるペムブロリズマブ静脈内投与に対する本剤皮下投与の非劣性を検証する国際共同第Ⅲ相試験（MK-3475A-D77 試験、以下 D77 試験）を実施した。さらに、複数の固形がん患者を対象にペムブロリズマブ点滴静注製剤に対する本剤の患者選好性を評価する国際共同第Ⅱ相試験（MK-3475A-F11 試験、以下 F11 試験）を実施した。これらの試験の成績に基づき、米国及び欧州で承認申請を行い、米国では 2025 年 9 月、EU では 2025 年 11 月に承認を取得した。

国内における臨床開発では、C18 試験において日本人非小細胞肺癌患者における本剤の忍容性が確認されたことを受け D77 試験へ参加した。また、ペムブロリズマブ点滴静注製剤に対する本剤の患者選好性を評価するため F11 試験に参加した。D77 試験で、日本固有の主要評価項目である客観的奏効率（ORR）においてペムブロリズマブ静脈内投与に対する本剤の非劣性が検証され、薬物動態及び安全性プロファイルの一貫性を検討し、本邦では C18 試験、D77 試験、F11 試験を評価資料として承認申請を行い、2026 年 9 月、製造販売承認を取得した。

皮下注製剤に関する開発アプローチは、有効性の臨床エビデンスに関する FDA ガイダンス [1)] に基づき検討した。様々ながんの種類及び治療レジメンにおいて広範に蓄積されたペムブロリズマブ点滴静注製剤の臨床データから、薬物動態・免疫原性の一貫性、がん種を超えた有効性、曝露－応答関係の一定性が示されている。本剤の臨床成績及びペムブロリズマブの十分確立された曝露－応答関係に基づき、ペムブロリズマブ点滴静注製剤の全ての効能又は効果並びに用法及び用量に対して、ペムブロリズマブ静脈内投与で得られた有効性及び安全性データを本剤（790mg Q6W 及び 395mg Q3W の両投与レジメン）に適用できると考えられた。

2. 製品の治療学的特性

（1）ペムブロリズマブは、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*］（「Ⅵ．2．(1) 作用部位・作用機序」の項参照）

（2）ベラヒアルロニダーゼ　アルファは、皮下組織の細胞外マトリックスに存在するヒアルロン酸を一時的かつ局所的に分解することにより皮下の分散性及び浸透性が増し、同時投与されるペムブロリズマブの送達が促進されると考えられる。（「Ⅵ．2．(1) 作用部位・作用機序」の項参照）

（3）安全性

重大な副作用：

間質性肺疾患、大腸炎、小腸炎[注)]、重度の下痢、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）[注)]、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）[注)]、多形紅斑、類天疱瘡[注)]、神経障害、劇症肝炎[注)]、肝不全、肝機能障害、肝炎[注)]、硬化性胆管炎[注)]、甲状腺機能障害、下垂体機能障害[注)]、副腎機能障害、1 型糖尿病、腎障害、膵炎[注)]、膵外分泌機能不全[注)]、筋炎[注)]、横紋筋融解症[注)]、重症筋無力症[注)]、心筋炎[注)]、脳炎[注)]、髄膜炎[注)]、脊髄炎[注)]、重篤な血液障害[注)]、重度の胃炎、ぶどう膜炎[注)]、血管炎[注)]、血球貪食症候群[注)]、結核[注)]、Infusion reaction があらわれることがある。（「Ⅷ．8．(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

主な副作用：

貧血、好中球減少、血小板減少、白血球減少、悪心、疲労、そう痒症等があらわれることがある。（「Ⅷ．8．(2) その他の副作用」の項参照）

注）本剤の臨床試験では認められていない副作用であり、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の臨床試験における発現割合については、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文を参照すること。

（4）＜点滴静注製剤に対する非劣性＞

国際共同第Ⅲ相試験（MK-3475A-D77 試験）では、化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性又は *ROS1* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 377 例（日本人 23 例を含む）を対象に、本剤とプラチナ製剤を含む化学療法*との併用療法の薬物動態、有効性及び安全性が、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とプラチナ製剤を含む化学療法との併用療法を対照として検討された。日本固有の主要評価項目である奏効率（ORR）について、本剤とプラチナ製剤を含む化学療法との併用療法群は、ペムブロリズマブ点滴静注製剤とプラチナ製剤を含む化学療法との併用療法群と比較して非劣性を示した。（*）非扁平上皮癌ではペメトレキセドナトリウム及びシスプラチン又はカルボプラチン、扁平上皮癌ではカルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルを投与（「Ⅴ．5．(4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

D77 試験全体（国際共同試験）の主要評価項目である、1 コース目のモデルに基づく $AUC_{0\text{-}6wks}$ 及び定常状態（3 コース目）のモデルに基づく C_{trough} について、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤投与に対する本剤投与の非劣性が検証された。本剤投与時の曝露量はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤投与時の曝露量と同程度であった。（「Ⅶ．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

以上の臨床成績に基づき、本剤の効能又は効果は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と同一の効能又は効果を設定した。（点滴静注製剤の適応症に関する臨床試験については「Ⅴ．5．(7) その他」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

（1）本剤は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する製剤である。（「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照）

（2）本剤は、ペムブロリズマブを皮下投与した際に皮下への分散及び浸透を促進することを目的としてベラヒアルロニダーゼ　アルファを配合している。（「Ⅵ．2．(1) 作用部位・作用機序」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド ・患者向け資材：治療ハンドブック「キイジェクト®による治療を受けられる患者さんへ」 （「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 非小細胞肺癌 悪性黒色腫 古典的ホジキンリンパ腫 尿路上皮癌 高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌及び結腸・直腸癌 腎細胞癌 頭頸部癌 食道癌 乳癌 子宮体癌 高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌 子宮頸癌 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 胃癌 胆道癌 悪性胸膜中皮腫 卵巣癌 PMDA　最適使用推進ガイドライン https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0028.html
保険適用上の留意事項通知	有	・「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の一部改正について」（令和 8 年 11 月 12 日　保医発 1112 第 7 号） （「X．14．保険給付上の注意」の項参照） 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。 https://www.mhlw.go.jp/hourei/new/tsuchi/new.html　（保険局参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

<table>
<tr><td colspan="3">安全性検討事項</td></tr>
<tr><td>【重要な特定されたリスク】</td><td>【重要な特定されたリスク】</td><td>【重要な特定されたリスク】</td></tr>
<tr><td>・間質性肺疾患
・大腸炎・小腸炎・重度の下痢
・劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎
・腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）
・内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）
・1 型糖尿病
・ぶどう膜炎
・筋炎・横紋筋融解症
・膵炎・膵外分泌機能不全
・神経障害（ギラン・バレー症候群等）</td><td>・重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）
・脳炎・髄膜炎・脊髄炎
・重症筋無力症
・心筋炎
・重篤な血液障害（免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）
・重度の胃炎
・血管炎
・血球貪食症候群
・Infusion reaction</td><td>・臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用
・結核
【重要な潜在的リスク】
・ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕
・胚・胎児毒性
【重要な不足情報】
なし</td></tr>
<tr><td colspan="3">有効性に関する検討事項</td></tr>
<tr><td colspan="3">なし</td></tr>
</table>

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供

（提出年月日：令和 8 年 9 月 18 日）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　　名

キイジェクト®配合皮下注 395mg
キイジェクト®配合皮下注 790mg

(2) 洋　　名

KEYJECT® Combination Subcutaneous Injection 395mg
KEYJECT® Combination Subcutaneous Injection 790mg

(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）
ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Pembrolizumab（Genetical Recombination）（JAN）
pembrolizumab（INN）
Berahyaluronidase Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
berahyaluronidase alfa（INN）

(3) ステム（stem）

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab
酵素：-ase

3. 構造式又は示性式

＜ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）＞

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。

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）＞

431 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質である。

4. 分子式及び分子量

＜ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）＞

分子式：$C_{6504}H_{10004}N_{1716}O_{2036}S_{46}$（タンパク質部分、4 本鎖）
H 鎖　$C_{2201}H_{3376}N_{578}O_{681}S_{18}$
L 鎖　$C_{1051}H_{1630}N_{280}O_{337}S_{5}$
分子量：約 149,000

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）＞

分子式：$C_{2237}H_{3403}N_{573}O_{647}S_{17}$（タンパク質部分）
分子量：53,000～61,000

5. 化学名（命名法）又は本質

＜ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）＞

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

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）＞

本質：ベラヒアルロニダーゼ　アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 3～433 番目に相当し、304～324 番目のアミノ酸残基がヒトヒアルロニダーゼ 1 の 302～322 番目のアミノ酸残基に置換されている。ベラヒアルロニダーゼ　アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベラヒアルロニダーゼ　アルファは、431 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号

MK-3475：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

MK-5180：ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

MK-3475A：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の配合剤

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

＜ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）＞

無色～微黄色で澄明～乳白色の液

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）＞

無色～微黄色の澄明な液

(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

＜ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）＞

pH：5.3～5.9

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）＞

pH：6.3～7.7

2. 有効成分の各種条件下における安定性

＜ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）＞

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-40℃	プラスチックバッグ	60ヵ月	規格内
加速試験	-20℃		12ヵ月	規格内
	5℃		12ヵ月	一部の測定項目に変化が認められた。

測定項目：性状、pH、純度試験、エンドトキシン、バイオバーデン（微生物限度）、相対力価、定量法（タンパク質濃度）

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）＞

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-70℃	ポリカーボネート製容器及びポリプロピレン製スクリュー・キャップ	48ヵ月	規格内
加速試験	5℃		6ヵ月	規格内
苛酷試験	25℃／60%RH		6ヵ月	一部の測定項目に変化が認められた。

測定項目：性状、pH、純度試験、エンドトキシン、バイオバーデン（微生物限度）、酵素活性、定量法（タンパク質濃度）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

＜ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）＞

確認試験法

ペプチドマップ：液体クロマトグラフィー

定量法

タンパク質濃度：紫外可視吸光度測定法

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）＞

確認試験法

ペプチドマップ：液体クロマトグラフィー

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

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	キイジェクト®配合皮下注 395mg	キイジェクト®配合皮下注 790mg
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色を呈する液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	キイジェクト®配合皮下注 395mg	キイジェクト®配合皮下注 790mg
pH	5.3～5.9	
浸透圧比	1.0～1.3（生理食塩液対比）	

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	キイジェクト®配合皮下注 395mg	キイジェクト®配合皮下注 790mg
有効成分[注 1)]	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）	
分量／容量[注 2)]	（1 バイアル 2.4 mL 中） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）395 mg、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）4,800 単位	（1 バイアル 4.8 mL 中） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）790 mg、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）9,600 単位
添加剤	L-ヒスチジン（0.7 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（4.1 mg）、L-メチオニン（3.6 mg）、精製白糖（168 mg）、ポリソルベート 80（0.5 mg）	L-ヒスチジン（1.4 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（8.2 mg）、L-メチオニン（7.2 mg）、精製白糖（336 mg）、ポリソルベート 80（1.0 mg）

注 1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のマスター・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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤の含量は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（タンパク質量）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（酵素活性）で表示している。
また、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の力価は、濁度法で測定している。

5. 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

6. 製剤の各種条件下における安定性

＜キイジェクト®配合皮下注 395mg＞

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		5℃	ガラスバイアル及びクロロブチルエラストマーゴム栓	12 ヵ月	規格内
加速試験		25℃		6 ヵ月	不純物及び一部の測定項目に変化が認められた。
苛酷試験	温度	40℃		3 ヵ月	不純物及び一部の測定項目に変化が認められた。
	光	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		―	不純物及び一部の測定項目に変化が認められた。

測定項目：性状、ペムブロリズマブ相対力価（ELISA 法）、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ酵素活性（濁度法）、浸透圧、pH、純度試験、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（タンパク質濃度）

＜キイジェクト®配合皮下注 790mg＞

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		5℃	ガラスバイアル及びクロロブチルエラストマーゴム栓	36 ヵ月	規格内
加速試験		25℃		6 ヵ月	不純物に変化が認められた。
苛酷試験	温度	40℃		3 ヵ月	不純物及び一部の測定項目に変化が認められた。
	光	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		―	不純物及び一部の測定項目に変化が認められた。

測定項目：性状、ペムブロリズマブ相対力価（ELISA 法）、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ酵素活性（濁度法）、浸透圧、pH、純度試験、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（タンパク質濃度）

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈キイジェクト®配合皮下注 395mg〉

1バイアル（2.4 mL）

〈キイジェクト®配合皮下注 790mg〉

1バイアル（4.8 mL）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：透明ガラスバイアル

ゴム栓：クロロブチルエラストマーゴム栓

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〇悪性黒色腫
〇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
〇非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
〇再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
〇根治切除不能な尿路上皮癌
〇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）
〇根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
〇腎細胞癌における術後補助療法
〇再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
〇局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法
〇根治切除不能な進行・再発の食道癌
〇治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
〇PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
〇ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
〇進行・再発の子宮体癌
〇がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
〇進行又は再発の子宮頸癌
〇局所進行子宮頸癌
〇再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
〇治癒切除不能な進行・再発の胃癌
〇治癒切除不能な胆道癌
〇切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
〇白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈悪性黒色腫〉
5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.5、17.1.6 参照］
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
5.2 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
［17.1.9-17.1.11 参照］
5.3 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.7、17.1.9-17.1.11 参照］

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12 参照］

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.13、17.1.14 参照］

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

5.6 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.7 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応とならない化学療法未治療患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

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

5.8 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等による MSI 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.9 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.10 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.11 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.18、17.1.19 参照］

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

5.12 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.22 参照］

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5.13 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）単独投与の延命効果は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.23 参照］

5.14 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.23 参照］

〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉

5.15 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.24 参照］

5.16 臨床試験に組み入れられた患者の病期及び病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.24 参照］

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

5.18 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌〉

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

5.20 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

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

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

5.22 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.29 参照］

〈進行・再発の子宮体癌〉

5.23 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.24 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.30、17.1.31 参照］

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

5.25 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、TMB-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等による TMB 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.26 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.27 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.28 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.32 参照］

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

5.29 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.33 参照］

5.30 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈局所進行子宮頸癌〉

5.31 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.34 参照］

5.32 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

5.33 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.35、17.1.36 参照］

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.34 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.35 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。

5.35.1 HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、CPS について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.37 参照］

5.35.2 HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、CPS について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
［17.1.38 参照］

〈治癒切除不能な胆道癌〉

5.36 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

5.37 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。

〈白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌〉

5.38 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間、前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.42 参照］

5.39 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

5.1 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。また、術後補助療法として実施した KEYNOTE-716 試験†は、完全切除後のステージⅡB 又はⅡC の悪性黒色腫患者を対象としている。本剤の電子添文「17.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。

5.2 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1 の発現が確認された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≧1%）患者、KEYNOTE-024 試験†では PD-L1 高発現患者（TPS≧50%）を対象に実施している。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の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用医薬品又は医療機器を用い、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。

5.3 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。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認すること。

5.4 KEYNOTE-671 試験†では、臨床病期Ⅱ期、ⅢA 期又はⅢB 期*の周術期の患者を対象とし、ⅢB 期は T3N2M0、T4N2M0 に該当する患者が対象とされた。*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者を含んでいる。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認すること。

*：臨床病期は AJCC/UICC 病期分類（第 8 版）に基づく

5.5 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。

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

KEYNOTE-204 試験†では、1 レジメン以上の化学療法歴を有する患者*（ブレンツキシマブ ベドチンを含むレジメンによる前治療で奏効が得られた患者も組入れ可能）を対象としている。

本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認し、適応患者の選択を行うこと。

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

5.6、5.10、5.18、5.27、5.37、5.39 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。

5.7 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 ヵ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する際には、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。また、一次治療において、KEYNOTE-A39／EV-302 試験†ではプラチナ製剤を含む化学療法に適格の局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象としたエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法、KEYNOTE-052 試験†ではシスプラチンを含む化学療法に不適格な局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者を対象とした単独療法を実施している。白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応とならない化学療法未治療患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

5.8 KEYNOTE-164 試験† コホート A 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。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認し、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用医薬品又は医療機器を

用いること。なお、悪性神経膠腫患者ではテモゾロミドがMSI検査結果に影響を及ぼし得ることが報告されているが、テモゾロミド等の先行の化学療法とMSI検査結果との関連に関する情報は限定的である。検査にあたっては、最新の情報等を参考に、MSI 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について検討すること。

5.9 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.11 KEYNOTE-164 試験†コホートAではMSI-Highを有する結腸・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。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認し、適切な患者に投与すること。

5.12 KEYNOTE-564 試験†では腎摘除術又は腎部分切除術後の再発リスクが高い淡明細胞型腎細胞癌患者が組み入れられている。腎細胞癌における術後補助療法として投与する際には、KEYNOTE-564 試験†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。

5.13 KEYNOTE-048 試験†では探索的な解析を含むPD-L1発現状況別の有効性の結果として、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独投与の延命効果がCPSにより異なる傾向が示唆されている。CPSについて本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認すること。

5.14 KEYNOTE-048 試験†では再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌*の一次治療患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法若しくはペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及び 5-FU を投与するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤併用療法を実施している。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認し、適切な患者の選択を行うこと。

*：頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭

5.15 KEYNOTE-689 試験†では探索的な解析を含むPD-L1発現状況別の結果として、術前補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法、及び術後補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と放射線療法±シスプラチンとの併用療法、その後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法の有効性がCPSにより異なる傾向が示唆されている。CPS について本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認すること。

5.16 KEYNOTE-689 試験†は、臨床病期Ⅲ又はⅣA*の切除可能な局所進行頭頸部扁平上皮癌の未治療患者を対象に実施している。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認し、適切な患者の選択を行うこと。

*：臨床病期はAJCC/UICC病期分類（第8版）に基づく

5.17 KEYNOTE-181 試験†では、一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者を対象として、PD-L1 CPS≧10集団、食道扁平上皮癌患者集団及び全集団の OS におけるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の優越性の検証を実施している。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の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用医薬品又は医療機器を用い、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。

5.19 KEYNOTE-177 試験†では、MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象に実施している。また、検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

5.20、5.23、5.30、5.32、5.34、5.36 術後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。

5.21 KEYNOTE-355 試験†では、PD-L1 CPS≧10 集団、PD-L1 CPS≧1 集団及び全集団においてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法による PFS の優越性の検証を実施し、CPS により有効性の異なる結果が示されている。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の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用医薬品又は医療機器を用い、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。

5.22 KEYNOTE-522 試験†は、ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者を対象に実施している。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認し、適切な患者に投与すること。

5.24 KEYNOTE-775／E7080-309 試験†では、プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者が、NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験†では化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者［測定可能病変を有する FIGO 分類（2009 年版）Ⅲ期若しくはⅣA 期、又は測定可能病変の有無を問わない FIGO 分類（2009 年版）ⅣB 期若しくは再発の子宮体癌］がそれぞれ組み入れられている。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認し、適切な患者の選択を行うこと。

5.25 KEYNOTE-158 試験†では、TMB スコア別の有効性、及び TMB-High 集団の安全性を検討している。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認し、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用医薬品又は医療機器を用いること。なお、悪性神経膠腫患者ではテモゾロミドが TMB に影響を及ぼし得ることが報告されているが、テモゾロミド等の先行の化学療法と TMB スコアとの関連に関する情報は限定的である。検査にあたっては、最新の情報等を参考に、TMB 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について検討すること。

5.26 化学療法未治療の患者における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.28 KEYNOTE-158 試験†（グループ A～J）では肛門癌、胆道癌、神経内分泌腫瘍、子宮内膜癌、子宮頸癌、外陰癌、小細胞肺癌、中皮腫、甲状腺癌、唾液腺癌の TMB-High を有する固形癌患者を対象に実施している。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認し、適切な患者に投与すること。

5.29 KEYNOTE-826 試験†では探索的な解析を含む PD-L1 発現状況別の結果として、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用療法の有効性が CPS により異なる傾向が示唆されている。CPS について本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認すること。

5.31 KEYNOTE-A18 試験†は、未治療の FIGO 2014 進行期分類のⅠB2～ⅡB 期（リンパ節転移陽性）又はⅢ～ⅣA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）の局所進行子宮頸癌患者を対象に実施している。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認し、適切な患者に投与すること。

5.33 KEYNOTE-A33 試験†及び 170 試験†では、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者が組み入れられている。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認し、適応患者の選択を行うこと。

5.35.1 KEYNOTE-859 試験†では探索的な解析を含む PD-L1 発現状況別の結果として、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用療法の有効性が CPS により異なる傾向が示唆されている。CPS について本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の記載内容を確認すること。

5.35.2 KEYNOTE-811 試験†では、全集団（グローバルコホート）においてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法による OS 及び PFS の優越性の検証を実施している。PD-L1 発現状況別の探索的な解析結果を含め、本剤の電子添文「17.臨床成績」

の項の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用医薬品又は医療機器を用い、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。

5.38 KEYNOTE-B96 試験†は、1 又は 2 レジメンの化学療法歴を有するプラチナ製剤抵抗性*の卵巣癌患者を対象に実施している。本剤の電子添文「17. 臨床成績」の項の記載内容を確認し、適応患者の選択を行うこと。

*：卵巣癌の治療として過去に 1 レジメン以上のプラチナ製剤を含む化学療法を受け、最終投与後 6 ヵ月以内に画像上の疾患進行が認められていること。

†：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による臨床試験

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 ヵ月間までとする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 4 回まで、術後補助療法は 13 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 7 回までとする。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌、進行・再発の子宮体癌、進行又は再発の子宮頸癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。投与期間は 12 ヵ月間までとする。

〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。その後、術後補助療法では、放射線療法又はシスプラチンを用いた化学放射線療法との併用において、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 15 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 1 回まで、術後補助療法は 8 回までとする。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。

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

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。

〈局所進行子宮頸癌〉

シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。投与期間は 24 ヵ月間までとする。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤皮下投与時の用法及び用量である 790 mg 6 週間間隔（Q6W）及び 395 mg 3 週間間隔（Q3W）は、MK-3475A-C18 試験（C18 試験）及び MK-3475A-D77 試験（D77 試験）より得られたデータによる本剤皮下投与時とペムブロリズマブ静脈内投与時の曝露量が類似していたことから、ペムブロリズマブ点滴静注製剤のすべての効能又は効果、並びに治療レジメンに対して適用可能と考えられた。

本剤 Q6W 投与時の用法及び用量

Q6W のレジメンでは、第 I 相試験である C18 試験（第 1 群及び第 2 群の中間データ）より得られた本剤 650 mg Q6W 皮下投与時の薬物動態データ及びこれまでに得られているペムブロリズマブ静脈内投与時の薬物動態データを用いて、ペムブロリズマブの皮下投与後及び静脈内投与後の薬物動態が説明可能な母集団薬物動態モデルを構築した。このモデルを用い、皮下投与時の目標曝露量として、既承認の用法及び用量であるペムブロリズマブ 400 mg Q6W 静脈内投与時にて得られている曝露量とほぼ同程度の曝露量が得られる第Ⅲ相試験（D77 試験）の用法及び用量を検討した。その結果、本剤 790 mg Q6W を選択した。

国際共同試験の統計解析計画に基づく D77 試験の最終解析の結果、全体集団において、ペムブロリズマブ 400 mg Q6W 静脈内投与に対する本剤 790 mg Q6W 皮下投与の非劣性が、ペムブロリズマブのサイクル 1 のモデルに基づく $AUC_{0\text{-}6wks}$ 及び定常状態（サイクル 3）のモデルに基づく C_{trough} により示された。

さらに、本剤 790 mg Q6W 皮下投与時のサイクル 1 及び定常状態（サイクル 3）のモデルに基づく C_{trough} は、ペムブロリズマブ 200 mg Q3W 静脈内投与時のサイクル 2 及び定常状態（サイクル 6）のモデルに基づく C_{trough} と類似していた。

また本剤 790 mg Q6W 皮下投与時の曝露量の範囲は、これまでにペムブロリズマブ静脈内投与時、2 mg/kg Q3W～10 mg/kg Q2W で検討した有効性及び安全性が一定である曝露－応答関係の範囲に含まれた。

以上より、本剤 790 mg Q6W 皮下投与時の曝露量は、ペムブロリズマブ点滴静注製剤において既承認の用法及び用量であるペムブロリズマブ 400 mg Q6W 静脈内投与時及びペムブロリズマブ 200 mg Q3W 静脈内投与時と類似していることから、本剤 790 mg Q6W は適切な用法及び用量であると考えられた。さらに、本剤 790 mg Q6W 投与は、ペムブロリズマブ静脈内投与と同様の有効性を維持しつつ、既知の臨床安全域の範囲内である用法及び用量であることが示唆された。

（「Ⅶ．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回及び反復投与」の項参照）

本剤 Q3W 投与時の用法及び用量

Q3W レジメンは、D77 試験における本剤 Q6W の用法及び用量設定に使用した皮下投与時及び静脈内投与時のデータを併合した母集団薬物動態モデルを用い、本剤 790 mg Q6W 皮下投与時とほぼ同程度となる曝露量をシミュレーションにて確認し、本剤 395 mg Q3W を選択した。この結果に基づき C18 試験の第 4 群として、本剤 395 mg Q3W を皮下投与した。モデルに基づく本剤 395 mg Q3W 皮下投与時の予測曝露量を、C18 試験第 4 群の実測値と比較し、検証した。さらに、この本剤 395 mg Q3W 皮下投与時の曝露量は、本剤 790 mg Q6W 皮下投与時及びペムブロリズマブ 200 mg Q3W 静脈内投与時における曝露量と類似していた。よって、本剤 395 mg Q3W 皮下投与は適切な用法及び用量であり、本剤 790 mg Q6W 皮下投与時と同様の有効性及び安全性を有することが示唆された。

（「Ⅶ．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回及び反復投与」の項参照）

また、ペムブロリズマブ静脈内投与時のデータより、ペムブロリズマブの曝露量は、がんの種類によって臨床的に意味のある相違はないと考えられた。さらに、本剤 790 mg Q6W 皮下投与時及び本剤 395 mg Q3W 皮下投与時の曝露量の範囲は、様々ながんにおいて確立された有効性及び安全性に関する曝露－応答関係が一定である 5 倍を超える曝露量の範囲（ペムブロリズマブ 2 mg/kg Q3W～10 mg/kg Q2W 静脈内投与時）に含まれた。したがって、これまでに確立したペムブロリズマブ静脈内投与時における曝露－応答関係を本剤皮下投与時に適用することは可能と考える。このように、本剤皮下投与時の曝露量とペムブロリズマブ静脈内投与時の曝露量との類似性は、ペムブロリズマブ静脈内 投与時の薬物動態及び曝露－応答関係が、がんの種類及び治療レジメンを通じて一貫していることから、がん種にかかわらず同一の用法及び用量を適用することは妥当であると考えられた。

注）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.1、17.1.7、17.1.8 参照］

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.12 参照］

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

7.3 エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.4 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応となる化学療法未治療患者に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7.5 本剤の用法及び用量は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。また、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.23 参照］

〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉

7.6 本剤と併用する放射線療法又は化学放射線療法は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.24 参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.7 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.20、17.1.21 参照］

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

7.8 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.28 参照］

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

7.9 本剤の用法は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。また、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.29 参照］

〈進行・再発の子宮体癌〉

7.10 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.30、17.1.31 参照］

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

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

7.12 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.33 参照］

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.13 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.37、17.1.38 参照］

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

7.14 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.40、17.1.41 参照］

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

〈白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌〉

7.16 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.42 参照］

7.17 パクリタキセルと併用する場合、通常、成人には、1 週間間隔で、パクリタキセルは 1 日 1 回 80 mg/m^2 を 1 時間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、腎細胞癌における術後補助療法、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

7.18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈効能共通〉

7.19 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を中止する。
大腸炎／下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。

	・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 10 倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満の場合	12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST 又は ALT が治療開始時に Grade 2 で、かつベースラインから 50%以上の増加が 1 週間以上持続する場合 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍以上、又は 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・Grade 2 以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3 以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3 以上の高血糖 ・1 型糖尿病	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2 の場合	本剤の投与を中断する（投与が未完了の場合）。 1 時間以内に回復する場合には、本剤の投与を継続できる。
	Grade 3 以上の場合又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	・Grade 4 又は再発性の Grade 3 の副作用 ・Grade 3 以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 ・12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者において Grade 4 の血液毒性が発現した場合は、Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

7.1 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、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、本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で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。

7.2 KEYNOTE-671 試験†では、臨床病期Ⅱ期、ⅢA 期又はⅢB 期（T3N2M0、T4N2M0）の周術期の非小細胞肺癌患者を対象に、術前補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法（シスプラチン＋ゲムシタビン又はシスプラチン＋ペメトレキセド）との併用療法及び術後補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の単独療法が実施された。本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で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。

7.3 エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は示されていないことから、エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していないことを明記した。

7.4 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応となる化学療法未治療患者に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

7.5 KEYNOTE-048 試験†では、再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌*の一次治療患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独投与若しくはペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及び 5-FU の併用投与が実施された。本剤の用法及び用量は、本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切に選択すること。また、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で併用する抗悪性腫瘍剤について適切に選択すること。

*：頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭

7.6 KEYNOTE-689 試験†では、切除可能な臨床病期Ⅲ又はⅣA*の局所進行頭頸部扁平上皮癌の未治療患者を対象に、術前補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独投与、及び術後補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と放射線療法±シスプラチンとの併用療法、その後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独投与が実施された。本剤と併用する放射線療法又は放射線療法と化学療法は、本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で適切に選択すること。

*：臨床病期は AJCC/UICC 病期分類（第 8 版）に基づく

7.7 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対し、KEYNOTE-426 試験†では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とアキシチニブ併用投与、KEYNOTE-581 試験†では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とレンバチニブ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、本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で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。

7.8 KEYNOTE-355 試験†では、転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子

組換え）点滴静注製剤とゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用投与が実施された。ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）をその他の抗悪性腫瘍剤と併用する際の有効性及び安全性は検討されていないため、本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で併用する抗悪性腫瘍剤について適切に選択すること。

7.9 KEYNOTE-522 試験†では、ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者を対象に、術前薬物療法としてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセルを 4 コース、その後ドキソルビシン又はエピルビシン＋シクロホスファミドを 4 コース）との併用療法、及び術後薬物療法としてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の単独投与が実施された。本剤の用法は、本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、適切に選択すること。また、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で併用する抗悪性腫瘍剤について適切に選択すること。

7.10 NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験†では、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル及びカルボプラチン）との併用療法、及びその後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法が実施された。KEYNOTE-775／E7080-309 試験†では、プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とレンバチニブの併用療法が実施された。ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）をその他の抗悪性腫瘍剤と併用する際の有効性及び安全性は検討されていないため、本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、併用する抗悪性腫瘍剤について適切に選択すること。

7.11 KEYNOTE-775／E7080-309 試験†では、プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とレンバチニブの併用療法が実施された。ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とレンバチニブとの併用について、一次治療における有効性及び安全性は確立していないことを明記した。

7.12 KEYNOTE-826 試験†では、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行又は再発の子宮頸癌患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤［パクリタキセル及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）±ベバシズマブ］との併用投与が実施された。ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）をその他の抗悪性腫瘍剤と併用する際の有効性及び安全性は検討されていないため、本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、併用する抗悪性腫瘍剤について適切に選択すること。

7.13 KEYNOTE-859 試験†では、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤（FP[*1] 又は CAPOX[*2]）との併用投与が実施された。また、KEYNOTE-811 試験†では、化学療法歴のない HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤［トラスツズマブ＋化学療法（グローバルコホート：FP 又は CAPOX、日本人追加コホート：SOX[*3]）］と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、本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で併用する抗悪性腫瘍剤について適切に選択すること。

*1：5-FU＋シスプラチン

*2：カペシタビン＋オキサリプラチン

*3：S-1＋オキサリプラチン

7.14 KEYNOTE-A17 試験†及び KEYNOTE-483 試験†では、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤（ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤*）との併用投与が実施された。ペムブロ

リズマブ（遺伝子組換え）をその他の抗悪性腫瘍剤と併用する際の有効性及び安全性は検討されていないため、本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、併用する抗悪性腫瘍剤について適切に選択すること。

*：KEYNOTE-A17 試験ではシスプラチンのみ投与可能であった

7.15 悪性胸膜中皮腫患者に対してペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤/カルボプラチン/ペメトレキセドナトリウムを投与する際のカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムの用法及び用量について、「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」（令和 6 年 5 月 31 日付け医薬薬審発 0531 第 1 号、医薬機審発 0531 第 3 号、医薬安発 0531 第 1 号）に基づき、KEYNOTE-483 試験†における設定等を参考に、本剤の用法及び用量に関連する注意の項に明記した。

7.16 KEYNOTE-B96 試験†では、プラチナ製剤抵抗性の卵巣癌患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル±ベバシズマブ）との併用投与が実施された。本剤の電子添文「17.臨床成績」の項の内容を確認し、併用する抗悪性腫瘍剤について適切に選択すること。

7.17 白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対してペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤/パクリタキセル±ベバシズマブを投与する際のパクリタキセルの用法及び用量について、「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」（令和 6 年 5 月 31 日付け医薬薬審発 0531 第 1 号、医薬機審発 0531 第 3 号、医薬安発 0531 第 1 号）に基づき、KEYNOTE-B96 試験†における設定等を参考に、本剤の用法及び用量に関連する注意の項に明記した。

7.18 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。

7.19 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。

†：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による臨床試験

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床試験一覧

Phase・試験番号	対象	用法及び用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）配合剤						
国際共同第Ⅲ相試験 MK-3475A-D77	化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性又は *ROS1* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 国際共同試験 377 例（日本人 23 例を含む） 日本における継続試験 日本人 16 例[*1]	本剤 790mg SC 投与 Q6W（最大 18 コース）＋プラチナ製剤併用化学療法[*2] ペムブロリズマブ 400mg IV 投与 Q6W（最大 18 コース）＋プラチナ製剤併用化学療法[*2]	◎[*1]	◎[*1]	◎	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、非盲検
国際共同第Ⅰ相試験 MK-3475A-C18	切除不能又は進行悪性黒色腫、転移性非小細胞肺癌、進行又は転移性腎細胞癌患者 第 1 群：46 例 第 2 群：44 例 第 3 群：日本人 6 例 第 4 群：44 例	第 1 群： 1, 3 コース：本剤 650mg（165 mg/mL）SC 投与 Q6W ±標準療法[*2、*3] 2, 4～18 コース：ペムブロリズマブ 400mg IV 投与 Q6W±標準療法[*2、*3] 第 2 群： 1, 3 コース：本剤 650mg（130 mg/mL）SC 投与 Q6W ±標準療法[*2、*3] 2, 4～18 コース：ペムブロリズマブ 400mg IV 投与 Q6W±標準療法[*2、*3] 第 3 群： 1 コース：本剤 650mg（165 mg/mL）SC 投与＋標準療法[*2] 2～18 コース：ペムブロリズマブ 400mg IV 投与 Q6W＋標準療法[*2] 第 4 群： 1～35 コース：本剤 395mg（165 mg/mL）SC 投与 Q3W	－	◎	◎	非無作為化、多施設共同、非盲検

Phase・試験番号	対象	用法及び用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
国際共同第Ⅱ相試験 MK-3475A-F11	切除後のⅡB期、ⅡC期又はⅢ期の悪性黒色腫、切除後の再発リスクが intermediate-high リスク又は high リスクの腎細胞癌、新たに診断された未治療のⅣ期の非小細胞肺癌（PD-L1 TPS が50%以上）患者147例（日本人 7 例を含む）	クロスオーバー期 本剤 395mg SC 投与 Q3W 3 コース後、ペムブロリズマブ 200mg IV 投与 Q3W 3 コース ペムブロリズマブ 200mg IV 投与 Q3W 3 コース後、本剤 395mg SC 投与 Q3W 3 コース 継続期 いずれか好みの治験薬の投与を最大 17 コース（悪性黒色腫又は腎細胞癌の術後補助療法の場合）又は 35 コース（転移性非小細胞肺癌の治療の場合）	－ 主要評価項目：本剤投与に対する患者選好性	◎	－	無作為化、クロスオーバー、多施設共同、2 群、非盲検
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のみを含む皮下注製剤（ペムブロリズマブ SC）						
国際共同第Ⅲ相試験 MK-3475-A86	未治療の転移性非小細胞肺癌患者 531 例（日本人 61 例を含む）	ペムブロリズマブ SC 380mg SC 投与 Q3W（最大 35 コース）＋プラチナ製剤併用化学療法[*2] ペムブロリズマブ 200mg IV 投与 Q3W（最大 35 コース）＋プラチナ製剤併用化学療法[*2]	○	○	○	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、非盲検
海外第Ⅰ相試験 MK-3475-555 コホート A	進行悪性黒色腫患者 36 例	1～3 コース：ペムブロリズマブ SC 285mg（130 mg/mL 及び 165 mg/mL） SC 投与及びペムブロリズマブ 200mg IV 投与を異なる順序で実施（Q3W） 4～35 コース：ペムブロリズマブ 200mg IV 投与 Q3W	－	○	○	無作為化、クロスオーバー、多施設共同、非盲検
ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）						
海外第Ⅰ相試験 MK-5180-001（ALT-BB4-01）	健康被験者 パートⅠ：290 例 パートⅡ-A：23 例 パートⅡ-B：259 例	パートⅠ： ベラヒアルロニダーゼ　アルファ 0.02mL[*4] ID 単回投与及びプラセボ パートⅡ-A： ベラヒアルロニダーゼ　アルファ 1mL[*4] SC 単回投与 パートⅡ-B： ベラヒアルロニダーゼ　アルファ 1mL[*4] SC 単回投与又はプラセボ	－	○	○	パートⅠ：無作為化、プラセボ対照、多施設共同、2 群、二重盲検 パートⅡ-A：単群、非盲検 パートⅡ-B：無作為化、プラセボ対照、多施設共同、2 群、二重盲検

◎：評価資料　○：参考資料

Q6W：6 週間間隔投与、Q3W：3 週間間隔投与　SC：皮下、IV：静脈内、ID：皮内

*1 D77 試験の国際共同試験に含まれた日本人 23 例と、日本における継続試験に含まれた日本人 16 例を含むすべての日本人集団 39 例の追加解析の結果は参考資料とした。
*2 非扁平上皮癌に対するプラチナ製剤併用化学療法としてシスプラチン又はカルボプラチン（治験担当医師が選択）及びペメトレキセドを Q3W で 4 コース点滴静注し、ペメトレキセド維持療法を投与中止基準に合致するまで Q3W で継続した。扁平上皮癌に対するプラチナ製剤併用化学療法としてカルボプラチン及びパクリタキセル（21 日間コースの 1 日目）又は nab-パクリタキセル（21 日間コースの 1、8、15 日目）（治験担当医師が選択）を 4 コース点滴静注した。
*3 腎細胞癌の標準治療にはアキシチニブが含まれた。
*4 ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の含量は 1,500 U/mL

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。」である。

(2) 臨床薬理試験

国際共同第Ⅰ相試験（MK-3475A-C18 試験 第 3 群：日本人）[2)]

日本人の転移性非小細胞肺癌患者を対象に、標準治療*の併用下で 1 コース目に本剤 650mg（165 mg/mL）を Q6W で皮下投与し、2～18 コース目にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 400mg を Q6W で投与した。用量制限毒性（DLT）評価期間を 1 コースの 1 日目から 21 日目とした。その結果、第 3 群に組み入れられた 6 例に DLT の発現は認められなかった。

* 非扁平上皮癌に対するプラチナ製剤併用化学療法としてシスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg· min/mL（治験担当医師が選択）及びペメトレキセド 500 mg/m^2 を Q3W で 4 コース点滴静注し、ペメトレキセド維持療法を投与中止基準に合致するまで Q3W で継続した。扁平上皮癌に対するプラチナ製剤併用化学療法としてカルボプラチン AUC 6 mg· min/mL 及びパクリタキセル 200 mg/m^2（21 日間コースの 1 日目）又は nab-パクリタキセル 100 mg/m^2（21 日間コースの 1、8、15 日目）（治験担当医師が選択）を 4 コース点滴静注した。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（MK-3475A-D77 試験）（jRCT2031230049）[3) 4)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間

対象：化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性又は *ROS1* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 377 例（日本人 23 例を含む）

目的：化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性又は *ROS1* 融合遺伝子陰性切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤と化学療法との併用療法（キイジェクト配合皮下注群）[*1] と、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とプラチナ製剤を含む化学療法との併用療法（ペムブロリズマブ点滴静注製剤群）[*2] の薬物動態、有効性及び安全性を比較検討する。

方法：治験参加者をキイジェクト配合皮下注群又はペムブロリズマブ点滴静注製剤群のいずれかに 2：1 の比で無作為に割り付けた。無作為割付けでは、ECOG PS（0、1）、組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）、PD-L1 TPS［50%未満、50%以上（PD-L1 が評価不能な治験参加者は TPS が 50%未満の集団に含める）］及び地域（東アジア、北米／西欧／オーストラリア／ニュージーランド、その他）により層別した。

日本固有の評価項目[*3]

主要評価項目：奏効率（ORR）[*4]

副次評価項目：無増悪生存期間（PFS）[*4]、全生存期間（OS）、奏効期間（DOR）[*4]、薬物動態（1 コース目の $AUC_{0\text{-}6wks}$、定常状態（3 コース目）の C_{trough} 含む）、安全性　等

（参考）

試験全体（国際共同試験）の評価項目

主要評価項目：1 コース目の $AUC_{0\text{-}6wks}$、定常状態（3 コース目）の C_{trough}

副次評価項目：ORR[*4]、PFS[*4]、OS、DOR[*4]、薬物動態、安全性　等

解析方法：

解析対象集団：有効性は ITT 集団[*5]、安全性は APaT 集団[*6] を解析対象とした。

有効性解析の統計手法：2 つの投与群間の ORR の比は、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法により算出した。ORR の非劣性の基準は Synthesis Method を用いて規定し、キイジェクト配合皮下注群はペムブロリズマブ点滴静注製剤群と化学療法の治療効果の違いのうちの 50%を保持する必要があると計画した。Synthesis Method では、過去の試験[*7] 及び本試験から得られたデータを統合した。

PFS、OS は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。PFS 及び OS の群間差は、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデル（タイデータには Efron 法で対応する）を用いて、ハザード比及び 95%信頼区間（95%CI）を算出した。層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法及び層別 Cox 比例ハザードモデルの層別因子には、無作為割り付けに用いた層別因子を用いた。また、Kaplan-Meier 法による中央値及び四分位値を用いて DOR を記述的に要約した。

*1 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔投与（Q6W）（各コースの 1 日目に皮下投与）と以下の化学療法（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した［非扁平上皮非小細胞肺癌：ペメトレキセドナトリウム 500 mg/m^2、プラチナ製剤（シスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg· min/mL 相当量）を 3 週間間隔（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、ペメトレキセドナトリウム 500 mg/m^2 を Q3W で投与。扁平上皮非小細胞肺癌：カルボプラチン AUC 6 mg · min/mL 相当量 Q3W（各コースの 1 日目に投与）、パクリタキセル 200 mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）又は nab-パクリタキセル 100 mg/m^2（1 コース 21 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）を 4 コース投与］。なお、本剤の投与は最大 18 コースとした。

*2 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 400 mg Q6W（各コースの 1 日目に投与）と*1 と同一の化学療法を併用した。なお、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与は最大 18 コースとした。
*3 日本においては、日本固有の統計解析計画書を作成し、盲検下独立中央判定委員会（BICR）が RECIST ガイドライン 1.1 版に基づいて評価した ORR を主要評価項目として、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群に対するキイジェクト配合皮下注群の非劣性を検証した。（「Ⅶ．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
*4 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく BICR による評価
*5 無作為化されたすべての患者
*6 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
*7 KEYNOTE-189 試験及び KEYNOTE-407 試験［非小細胞肺癌患者を対象としたペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による無作為化二重盲検試験］（「Ⅴ．5．(7) その他」の項参照）

結果（データカットオフ：2024 年 7 月 12 日）：

［主要評価項目］

◆奏効率（ORR）

プラチナ製剤併用化学療法との併用において、本剤皮下投与はペムブロリズマブ静脈内投与で示された治療効果の少なくとも 50%を保持するという日本固有の主要仮説について、判定基準を満たし、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群に対するキイジェクト配合皮下注群の非劣性が検証された。

ORR の解析（ITT 集団）

		キイジェクト配合皮下注群（251 例）	ペムブロリズマブ点滴静注製剤群（126 例）
例数（%）	完全奏効（CR）	8（3.2）	2（1.6）
	部分奏効（PR）	106（42.2）	51（40.5）
奏効率（CR＋PR）† （%）（95%CI）		45.4（39.1, 51.8）	42.1（33.3, 51.2）
奏効率の比‡（95%CI）P 値§		1.08（0.85, 1.37）0.00051	－

†：最良総合効果で CR 又は PR が確定された患者の割合
‡：Mantel-Haenszel 法を用いた共通奏効率の比の推定
§：Synthesis Method を用いた非劣性の仮説検定、有意水準（片側）0.025

［副次評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

ITT 集団において、PFS の中央値は、キイジェクト配合皮下注群で 8.1 ヵ月（95%CI：6.3, 8.3）、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で 7.8 ヵ月（95%CI：6.2, 9.7）、ハザード比は 1.05（95%CI：0.78, 1.43）であった。

◆全生存期間（OS）

ITT 集団において、OS の中央値はいずれの投与群でも未到達（95%CI：NE, NE）であった。データカットオフ時点でのフォローアップ期間の中央値は 8.6 ヵ月（範囲：0.2, 16.4）で、キイジェクト配合皮下注群で 61 例（24.3%）、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で 37 例（29.4%）の死亡が認められ、ハザード比は 0.81（95%CI：0.53, 1.22）であった。

◆奏効期間（DOR）
データカットオフ時点での ITT 集団における DOR の中央値は、キイジェクト配合皮下注群で 9.1 ヵ月（範囲：1.2＋～11.5 ヵ月*）、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で 8.0 ヵ月（範囲：1.4＋～9.2＋ヵ月*）であった。

* 「＋」は最後の疾患評価まで PD がみられないことを示す。

［安全性］
副作用の発現割合は、キイジェクト配合皮下注群で 90.0%（226/251 例）（日本人 18 例中 18 例を含む）、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で 96.0%（121/126 例）（日本人 5 例中 5 例を含む）であった。主な副作用（10%以上）は、キイジェクト配合皮下注群で貧血 52.2%（131/251 例）、好中球減少症 41.8%（105/251 例）、血小板減少症 28.3%（71/251 例）、白血球減少症 27.9%（70/251 例）、悪心 22.3%（56/251 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労 各 13.1%（33/251 例）、甲状腺機能低下症 12.4%（31/251 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 11.6%（29/251 例）及びそう痒症 10.4%（26/251 例）、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で貧血 64.3%（81/126 例）、好中球減少症 31.0%（39/126 例）、血小板減少症 27.0%（34/126 例）、白血球減少症 25.4%（32/126 例）、悪心 21.4%（27/126 例）、食欲減退 15.9%（20/126 例）、疲労 11.9%（15/126 例）、甲状腺機能低下症 11.1%（14/126 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、脱毛症 各 10.3%（13/126 例）であった。
重篤な副作用の発現割合は、キイジェクト配合皮下注群で 21.1%（53/251 例）、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で 19.8%（25/126 例）であった。主な重篤な副作用（2 例以上）は、キイジェクト配合皮下注群で血小板減少症 4.0%（10/251 例）、発熱性好中球減少症 3.6%（9/251 例）、好中球減少症 2.8%（7/251 例）、肺炎 2.0%（5/251 例）、貧血、肺臓炎 各 1.2%（3/251 例）、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で貧血 4.0%（5/126 例）、血小板減少症 2.4%（3/126 例）、発熱性好中球減少症、好中球減少症、肺炎、副腎機能不全、敗血症性ショック、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労 各 1.6%（2/126 例）であった。
いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、キイジェクト配合皮下注群で 17.5%（44/251 例）、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で 15.1%（19/126 例）であった。内訳はキイジェクト配合皮下注群で貧血、血小板減少症 各 2.0%（5/251 例）、発熱性好中球減少症、好中球減少症、肺臓炎 各 1.6%（4/251 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.2%（3/251 例）、難聴、甲状腺機能亢進症、腸炎、悪心、好中球減少性大腸炎、口内炎、末梢性浮腫、腹部感染、肺膿瘍、好中球減少性敗血症、耳下腺炎、肺炎、細菌性肺炎、敗血症性ショック、注入に伴う反応、血中クレアチニン増加、腎機能障害、免疫性肺疾患、間質性肺疾患、剥脱性皮膚炎、発疹、動脈血栓症 各 0.4%（1/251 例）、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で貧血 3.2%（4/126 例）、血小板減少症、敗血症性ショック、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 各 1.6%（2/126 例）、免疫性下垂体炎、大腸炎、下痢、免疫性腸炎、疲労、多臓器機能不全症候群、腎クレアチニンクリアランス減少、心筋壊死マーカー上昇、急性腎障害、腎炎 各 0.8%（1/126 例）であった。
副作用による死亡は、キイジェクト配合皮下注群で 9 例、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で 3 例に認められた。内訳はキイジェクト配合皮下注群で発熱性好中球減少症 3 例並びに好中球減少性大腸炎、好中球減少性敗血症、耳下腺炎、肺炎、肺臓炎、敗血症性ショック各 1 例、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で敗血症性ショック 2 例及び多臓器機能不全症候群 1 例であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

参考：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤における臨床成績

（キイジェクト®配合皮下注電子添文 17 項参照）

各適応症における効能又は効果に関連する注意、用法及び用量に関連する注意は「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」及び「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項参照。

〈悪性黒色腫〉

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041 試験）（参考）：点滴静注製剤

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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 2 mg/kg 3 週間間隔投与[注3)] 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ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、24%（95%信頼区間：12～41）であった。

安全性解析対象例 42 例中 34 例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症 6 例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹 6 例（14.3%）及び倦怠感 5 例（11.9%）であった。

海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）（参考）：点滴静注製剤

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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 2 mg/kg 3 週間間隔投与[注3)] 及び 10 mg/kg 3 週間間隔投与[注3)] 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ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤は化学療法と比較して、PFS を有意に延長した（表 2、図 1 及び図 2）[5)]。

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 2 mg/kg 3 週間間隔投与[注3)] の安全性解析対象例 178 例中 121 例（68.0%）、及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10 mg/kg 3 週間間隔投与[注3)] の安全性解析対象例 179 例中 133 例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 2 mg/kg の 3 週間間隔投与[注3)] で疲労 40 例（22.5%）、そう痒症 37 例（20.8%）及び発疹 21 例（11.8%）、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10 mg/kg の 3 週間間隔投与[注3)] で疲労 52 例（29.1%）、そう痒症 42 例（23.5%）、下痢 19 例（10.6%）及び発疹 18 例（10.1%）であった。

表 2　有効性成績（KEYNOTE-002 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 2 mg/kg Q3W（180 例）	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10 mg/kg Q3W（181 例）	化学療法（179 例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	13.4（11.0, 16.4）	14.7（11.3, 19.5）	11.0（8.9, 13.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.86（0.67, 1.10） 0.1173	0.74（0.57, 0.96） 0.0106	－
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	2.9（2.8, 3.8）	2.9（2.8, 4.7）	2.7（2.5, 2.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.57（0.45, 0.73） <0.0001	0.50（0.39, 0.64） <0.0001	－

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

‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§：層別ログランク検定

Q3W：3 週間間隔投与

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

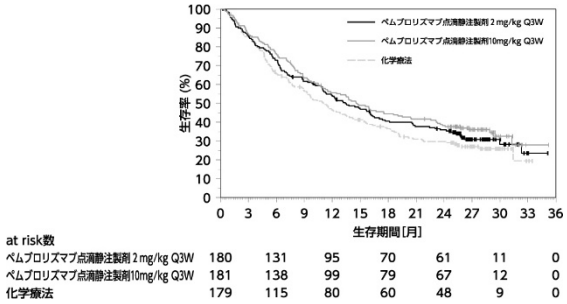
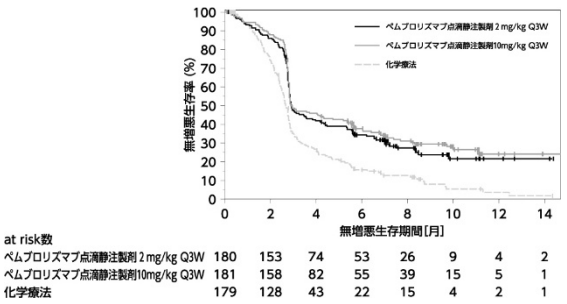


図 2　PFS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-002 試験）



海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）（参考）：点滴静注製剤

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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10 mg/kg 3 週間間隔投与[注 3)] 及び 10 mg/kg 2 週間間隔投与[注 3)] 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ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤はイピリムマブと比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表 3、図 3 及び図 4）[6)]。

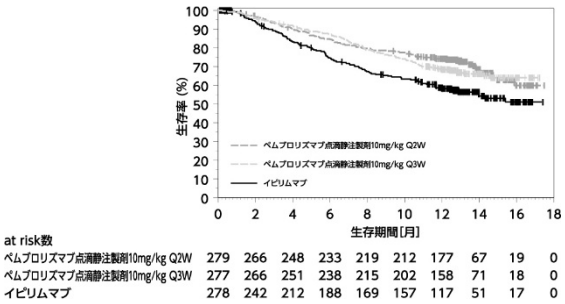
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10 mg/kg 3 週間間隔投与[注 3)] の安全性解析対象例 277 例中 202 例（72.9%）、及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与[注 3)] の安全性解析対象例 278 例中 221 例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10 mg/kg 3 週間間隔投与[注 3)] で疲労 53 例（19.1%）、下痢 40 例（14.4%）、そう痒症 39 例（14.1%）、発疹 37 例（13.4%）、関節痛 32 例（11.6%）、悪心 31 例（11.2%）、無力症 31 例（11.2%）及び尋常性白斑 31 例（11.2%）、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与[注 3)] で疲労 58 例（20.9%）、下痢 47 例（16.9%）、発疹 41 例（14.7%）、そう痒症 40 例（14.4%）、無力症 32 例（11.5%）及び悪心 28 例（10.1%）であった。

表 3　有効性成績（KEYNOTE-006 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10 mg/kg Q3W（277 例）	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10 mg/kg Q2W（279 例）	イピリムマブ（278 例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）	NE（13, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.69（0.52, 0.90） 0.00358	0.63（0.47, 0.83） 0.00052	－
PFS‖¶	中央値［月］（95%信頼区間）	4.1（2.9, 6.9）	5.5（3.4, 6.9）	2.8（2.8, 2.9）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.58（0.47, 0.72） <0.00001	0.58（0.46, 0.72） <0.00001	－

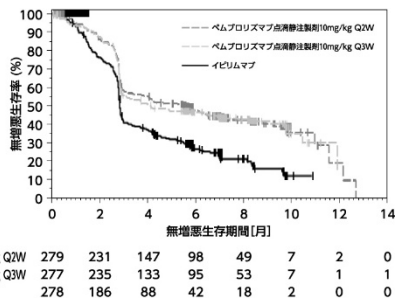
†：中間解析時のデータ：2015 年 3 月 3 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014 年 9 月 3 日カットオフ
Q3W：3 週間間隔投与、Q2W：2 週間間隔投与、NE：Not Estimated

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



at risk数										
ペムブロリズマブ点滴静注製剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
ペムブロリズマブ点滴静注製剤10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

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



at risk数										
ペムブロリズマブ点滴静注製剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0		
ペムブロリズマブ点滴静注製剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1		
イピリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0		

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

国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）（参考）：点滴静注製剤

完全切除後のステージⅢ［ⅢA 期（リンパ節転移 1 mm 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ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表 4 及び図 5）。

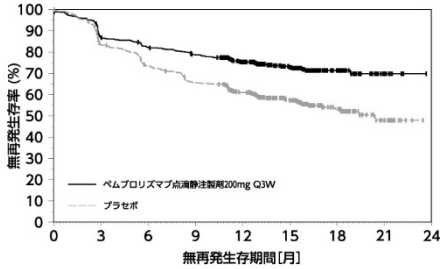
安全性解析対象例 509 例中 396 例（77.8%）（日本人 9 例中 5 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労 143 例（28.1%）、下痢 94 例（18.5%）、そう痒症 85 例（16.7%）、甲状腺機能低下症 73 例（14.3%）、悪心 58 例（11.4%）及び関節痛 51 例（10.0%）であった。

表 4　有効性成績（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W （514 例）	プラセボ （505 例）
RFS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	NE （NE, NE）	20.4 （16.2, NE）
	ハザード比‡ （98%信頼区間） 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

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



at risk数								
ペムブロリズマブ点滴静注製剤200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験）（参考）：点滴静注製剤

完全切除後のステージⅡB 期又はⅡC 期の悪性黒色腫患者（日本人 3 例を含む）を対象に、術後補助療法としてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照とした二重盲検試験で検討された。1 回目の中間解析（2020 年 12 月 4 日データカットオフ）において、全患者集団で、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表 5 及び図 6）。

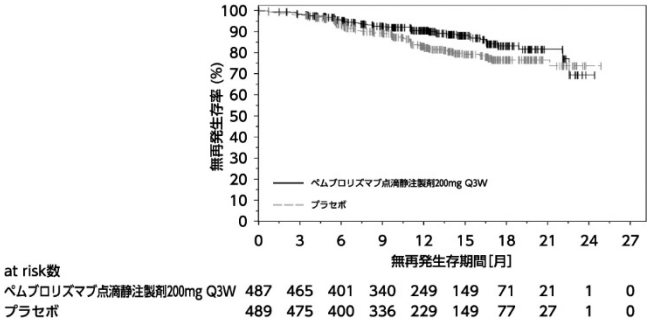
安全性解析対象例 483 例中 400 例（82.8%）（日本人 2 例中 2 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症 117 例（24.2%）、疲労 102 例（21.1%）、下痢 90 例（18.6%）、関節痛 78 例（16.1%）、発疹 76 例（15.7%）及び甲状腺機能低下症 75 例（15.5%）であった（2 回目の中間解析、2021 年 6 月 21 日データカットオフ）。

表 5　有効性成績（KEYNOTE-716 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W （487 例）	プラセボ （489 例）
RFS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	NE （22.6, NE）	NE （NE, NE）
	1 年 RFS 率［%］ （95%信頼区間）	90.5 （87.1, 93.0）	83.1 （79.0, 86.5）
	ハザード比‡ （98%信頼区間） P 値§	0.65 （0.46, 0.92） 0.00658	－

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

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



〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験）（参考）：点滴静注製剤

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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大 4 コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法はプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表 6、図 7 及び図 8）[7)]。

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。

表 6　有効性成績（KEYNOTE-189 試験）

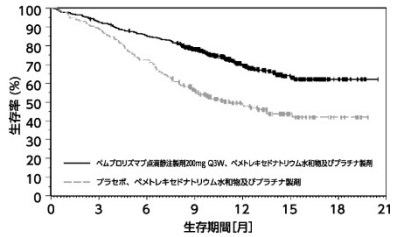
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注 4)]（410 例）	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注 5)]（206 例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	11.3（8.7, 15.1）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.49（0.38, 0.64） <0.00001	―
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	8.8（7.6, 9.2）	4.9（4.7, 5.5）
	ハザード比‡（98%信頼区間） P 値§	0.52（0.43, 0.64） <0.00001	―

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

注 4）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg、ペメトレキセドナトリウム水和物 500 mg/m^2、シスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg･ min/mL 相当量の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 及びペメトレキセドナトリウム水和物 500 mg/m^2 を Q3W で投与した。

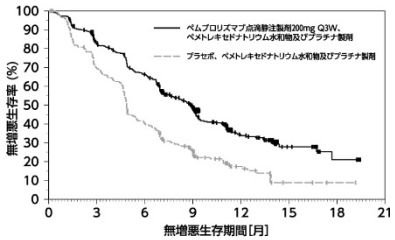
注 5）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物 500 mg/m^2、シスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg･ min/mL 相当量の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物 500 mg/m^2 を Q3W で投与した。

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



at risk数								
ペムブロリズマブ点滴静注製剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	377	347	278	163	71	18	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	183	149	104	59	25	8	0

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



at risk数								
ペムブロリズマブ点滴静注製剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	322	256	148	60	17	5	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	140	80	40	16	3	1	0

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）（参考）：点滴静注製剤

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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（nab-パクリタキセル）の併用療法 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又は nab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択し、投

与は最大 4 コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表 7、図 9 及び図 10）[8)]。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。

表 7　有効性成績（KEYNOTE-407 試験）

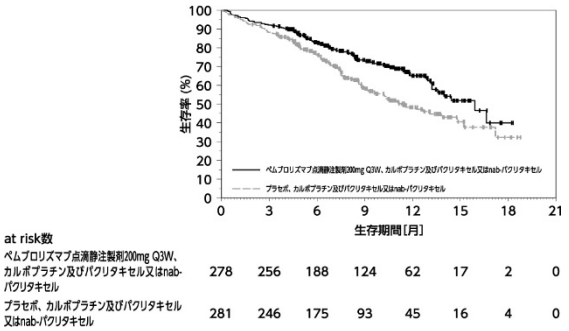
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル[注 6)]（278 例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル[注 7)]（281 例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	15.9（13.2, NE）	11.3（9.5, 14.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.64（0.49, 0.85） 0.0008	―
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6.4（6.2, 8.3）	4.8（4.2, 5.7）
	ハザード比‡（98%信頼区間） P 値§	0.56（0.45, 0.70） <0.0001	―

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

注 6）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg、パクリタキセル 200 mg/m^2 又は nab-パクリタキセル 100 mg/m^2、カルボプラチン AUC 6 mg· min/mL 相当量の順に Q3W［ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg を Q3W で投与した。

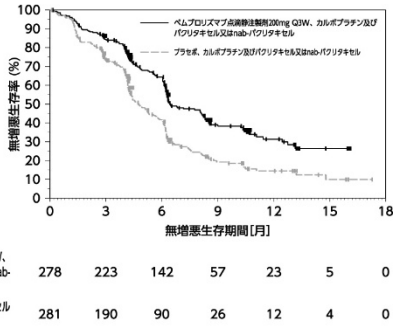
注 7）プラセボ、パクリタキセル 200 mg/m^2 又は nab-パクリタキセル 100 mg/m^2、カルボプラチン AUC 6 mg· min/mL 相当量の順に Q3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの 1 日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの 1、8、15 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボを Q3W で投与した。

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



at risk数								
ペムブロリズマブ点滴静注製剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	256	188	124	62	17	2	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	246	175	93	45	16	4	0

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



at risk数								
ペムブロリズマブ点滴静注製剤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	

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人 93 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS を有意に延長した（表 8 及び図 11）[9]。

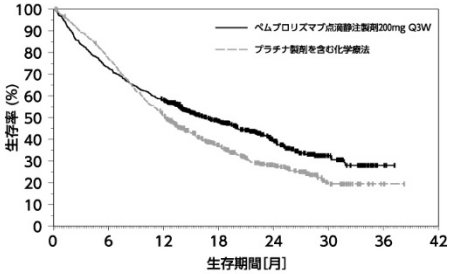
安全性解析対象例 636 例中 399 例（62.7%）（日本人 47 例中 34 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症 69 例（10.8%）であった。

表 8　有効性成績（KEYNOTE-042 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W （637 例）	プラチナ製剤を含む化学療法 （637 例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	16.7 （13.9, 19.7）	12.1 （11.3, 13.3）
	ハザード比‡ （98%信頼区間） P 値§	0.81 （0.71, 0.93） 0.002	－

†：中間解析時のデータ：2018 年 2 月 26 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3 週間間隔投与

図 11　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-042 試験）
（PD-L1 発現が TPS≧1%の患者）



at risk数								
ペムブロリズマブ点滴静注製剤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

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TPS≧50%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人 40 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS 及び OS を有意に延長した（表 9、図 12 及び図 13）[10)]。

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。

表 9　有効性成績（KEYNOTE-024 試験）（PD-L1 発現が TPS≧50%の患者）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W （154 例）	プラチナ製剤を含む化学療法 （151 例）
PFS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	10.3 （6.7, NE）	6.0 （4.2, 6.2）
	ハザード比‡ （98%信頼区間） P 値§	0.50 （0.37, 0.68） <0.001	―
OS‖	中央値［月］ （95%信頼区間）	NE （NE, NE）	NE （9.4, NE）
	ハザード比‡ （98%信頼区間） P 値§	0.60 （0.41, 0.89） 0.005	―

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

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

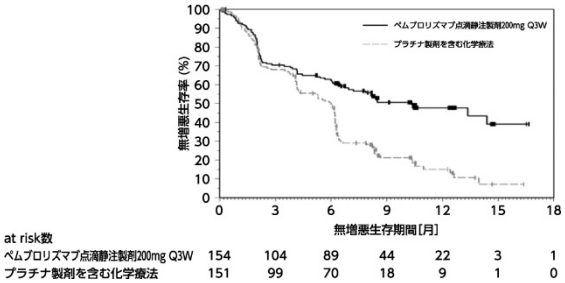
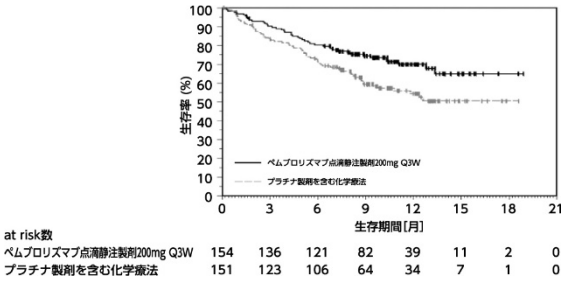


図 13　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-024 試験）（PD-L1 発現が TPS≧50%の患者）



国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）（参考）：点滴静注製剤

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注 8)] を有する PD-L1 陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人 91 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 2 mg/kg 3 週間間隔投与[注 9)] 及び 10 mg/kg 3 週間間隔投与[注 9)] 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ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤はドセタキセルと比較して、OS を有意に延長した（表 10 及び図 14）[11)]。

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 2 mg/kg 3 週間間隔投与[注 9)] の安全性解析対象例 339 例中 215 例（63.4%）（日本人 28 例中 22 例を含む）、及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10 mg/kg 3 週間間隔投与[注 9)] の安全性解析対象例 343 例中 226 例（65.9%）（日本人 34 例中 30 例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 2 mg/kg 3 週間間隔投与[注 9)] で疲労 46 例（13.6%）、食欲減退 46 例（13.6%）及び悪心 37 例（10.9%）、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10 mg/kg 3 週間間隔投与[注 9)] で疲労 49 例（14.3%）及び発疹 44 例（12.8%）であった。

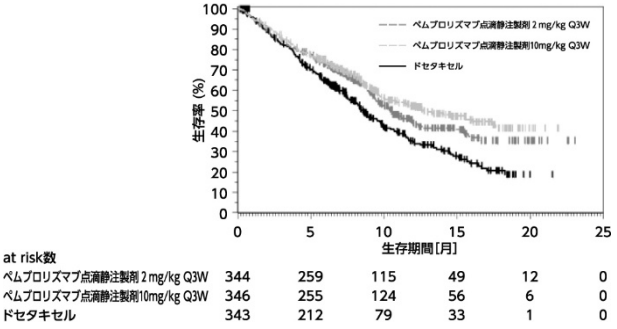
注 8）*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

表 10　有効性成績（KEYNOTE-010 試験）（PD-L1 発現が TPS≧1%の患者）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 2 mg/kg Q3W（344 例）	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10 mg/kg Q3W（346 例）	ドセタキセル（343 例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	10.4（9.4, 11.9）	12.7（10.0, 17.3）	8.5（7.5, 9.8）
	ハザード比†（95%信頼区間） P 値‡	0.71（0.58, 0.88） <0.001	0.61（0.49, 0.75） <0.001	－

†：層別 Cox 比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較
‡：層別ログランク検定
Q3W：3 週間間隔投与

図 14　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-010 試験）
（PD-L1 発現が TPS≧1%の患者）



注 9）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-671 試験）（参考）：点滴静注製剤

臨床病期Ⅱ期、ⅢA 期又はⅢB 期の周術期の非小細胞肺癌患者[注 10)] 797 例（日本人 82 例を含む）を対象に、術前補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法[注 11)] の有効性及び安全性が、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのプラセボ投与[注 12)] を対照とした二重盲検試験で検討された[12)]。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無イベント生存期間（EFS）とされ、術前補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法は、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後補助療法としてのプラセボ投与と比較して OS 及び EFS を有意に延長した（表 11、図 15 及び図 16）。

安全性解析対象例 396 例中 383 例（96.7%）（日本人 39 例中 39 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心 216 例（54.5%）、好中球数減少 169 例（42.7%）、貧血 143 例（36.1%）、白血球数減少 111 例（28.0%）、疲労 108 例（27.3%）、便秘 107 例（27.0%）及び食欲減退 92 例（23.2%）であった（2023 年 7 月 10 日データカットオフ）。

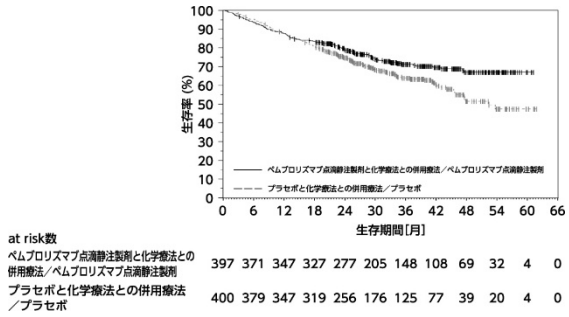
表 11　有効性成績（KEYNOTE-671 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法／ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤[注 11)]（397 例）	プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ[注 12)]（400 例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	52.4（45.7, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.72（0.56, 0.93） 0.00517	－
EFS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（34.1, NE）	17.0（14.3, 22.0）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.58（0.46, 0.72） <0.00001	－

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

注 10）臨床病期は American Joint Committee on Cancer（AJCC）/ Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第 8 版）に基づく。なお、ⅢB 期は T3N2M0、T4N2M0 に該当する患者が対象とされた。EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者を含む。
注 11）術前補助療法としてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）と以下の化学療法を最大 4 コース併用し、術後補助療法としてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg Q3W（各コースの 1 日目に投与）を 13 コース投与した［扁平上皮非小細胞肺癌：ゲムシタビン 1000 mg/m^2（1 コース 21 日間、各コースの 1、8 日目に投与）、シスプラチン 75 mg/m^2（1 コース 21 日間、各コースの 1 日目に投与）を投与。非扁平上皮非小細胞肺癌：ペメトレキセド 500 mg/m^2、シスプラチン 75 mg/m^2 を Q3W で各コースの 1 日目に投与］。
注 12）術前補助療法としてプラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と注 11）と同一の化学療法を最大 4 コース併用し、術後補助療法としてプラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）を 13 コース投与した。

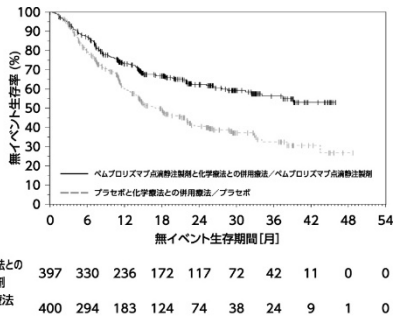
図 15　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-671 試験）



at risk数

ペムブロリズマブ点滴静注製剤と化学療法との併用療法／ペムブロリズマブ点滴静注製剤	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

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



at risk数

ペムブロリズマブ点滴静注製剤と化学療法との併用療法／ペムブロリズマブ点滴静注製剤	397	330	236	172	117	72	42	11	0	0
プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ	400	294	183	124	74	38	24	9	1	0

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験）（参考）：点滴静注製剤

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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 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ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製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 12 のとおりであった。

なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも 20%であった。

安全性解析対象例 210 例中 144 例（68.6%）（日本人 10 例中 8 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症 26 例（12.4%）及び発熱 22 例（10.5%）であった。

表 12　有効性成績（KEYNOTE-087 試験）

		コホート 1（69 例）	コホート 2（81 例）	コホート 3（60 例）
例数（%）	完全奏効（CR）	15（21.7）	18（22.2）	13（21.7）
	部分奏効（PR）	35（50.7）	35（43.2）	27（45.0）
	安定（SD）	13（18.8）	9（11.1）	13（21.7）
	進行（PD）	3（4.3）	17（21.0）	7（11.7）
奏効率（CR ＋ PR）（%） （95%信頼区間）		72.5 （60.4, 82.5）	65.4 （54.0, 75.7）	66.7 （53.3, 78.3）

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-204 試験）（参考）：点滴静注製剤

1 レジメン以上の化学療法歴を有する再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者[注 13)] 304 例（日本人 16 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、ブレンツキシマブ ベドチン 1.8 mg/kg 3 週間間隔投与を対照として検討された。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）[注 14)] 及び全生存期間（OS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤はブレンツキシマブ ベドチンと比較して、PFS を有意に延長した（表 13 及び図 17）[13)]。

安全性解析対象例 148 例中 110 例（74.3%）（日本人 9 例中 8 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症 23 例（15.5%）、発熱 19 例（12.8%）、そう痒症 16 例（10.8%）であった。

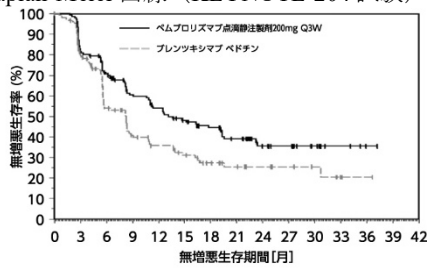
注 13）自家造血幹細胞移植施行後に再発、又は自家造血幹細胞移植の適応とならない患者が対象とされた。
注 14）自家造血幹細胞移植後又は同種造血幹細胞移植後の臨床データ及び画像データを含めて評価を行うこととされた。

表 13　有効性成績（KEYNOTE-204 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W （151 例）	ブレンツキシマブ ベドチン （153 例）
PFS†‡	中央値［月］ （95%信頼区間）	13.2 （10.9, 19.4）	8.3 （5.7, 8.8）
	ハザード比§ （95%信頼区間） P 値‖	0.65 （0.48, 0.88） 0.0027	―

†：中間解析時のデータ：2020 年 1 月 16 日カットオフ
‡：改訂 IWG criteria（2007）に基づく独立中央判定
§：層別 Cox 比例ハザードモデルによるブレンツキシマブ ベドチンとの比較
‖：層別ログランク検定
Q3W：3 週間間隔投与

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



at risk数															
ペムブロリズマブ点滴静注製剤200mg Q3W	151	116	96	74	65	55	44	35	18	15	9	4	1	0	0
ブレンツキシマブ ベドチン	153	103	63	41	32	26	19	14	10	7	5	2	1	0	0

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（EV-302／KEYNOTE-A39 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者[注 15)] 886 例（日本人 40 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン又はカルボプラチン）を対照として検討された。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表 14、図 18 及び図 19）[14)]。

安全性解析対象例 440 例中 427 例（97.0%）（日本人 19 例中 19 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、末梢性感覚ニューロパチー220 例（50.0%）、そう痒症 175 例（39.8%）、脱毛症 146 例（33.2%）、斑状丘疹状皮疹 144 例（32.7%）、疲労 129 例（29.3%）、下痢 121 例（27.5%）、食欲減退 118 例（26.8%）及び悪心 89 例（20.2%）であった。

表 14　有効性成績（EV-302／KEYNOTE-A39 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法[注 16)]（442 例）	プラチナ製剤を含む化学療法[注 17)]（444 例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	31.5（25.4, NE）	16.1（13.9, 18.3）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.47（0.38, 0.58） <0.00001	－
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	12.5（10.4, 16.6）	6.3（6.2, 6.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.45（0.38, 0.54） <0.00001	－

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

注 15）術前又は術後補助化学療法が行われた場合は、終了後 12 ヵ月超を経過した後に再発した患者が対象とされた。

注 16）21 日を 1 コースとして、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg を 1 日目に、エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）1.25 mg/kg を 1、8 日目に投与した。併用投与時においては、エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）を最初に投与し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤はエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）の投与終了から約 30 分の間隔をおいて投与を開始した。なお、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与は最大 35 コースまでとした。

注 17）21 日を 1 コースとして、ゲムシタビン 1000 mg/m^2 を 1、8 日目に、治験担当医師が選択したプラチナ製剤（シスプラチン 70 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 4.5 又は 5 mg･min/mL 相当量）を 1 日目に投与した。プラチナ製剤を含む化学療法は最大 6 コースまでとした。また、試験開始後にプラチナ製剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ（遺伝子組換え）の投与が許容された。

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

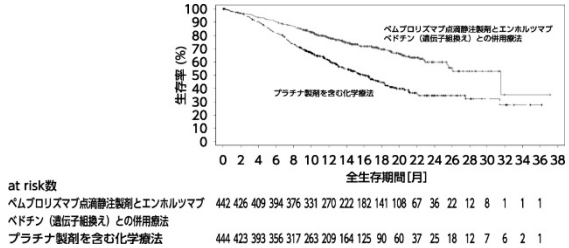
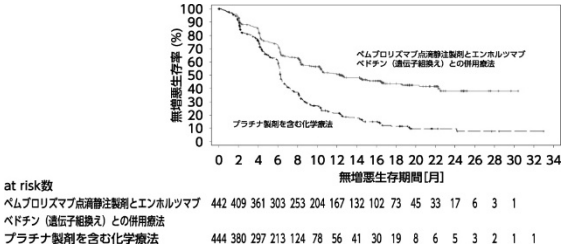


図 19　PFS の Kaplan-Meier 曲線
（EV-302／KEYNOTE-A39 試験）



海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-052 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のないシスプラチンを含む化学療法に不適格の根治切除不能な尿路上皮癌患者 370 例を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目である奏効率［RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表 15 のとおりであった[15)]。

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

表 15　有効性成績（KEYNOTE-052 試験）

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

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験）（参考）：点滴静注製剤

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注 18)]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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又は vinflunine）[注 19)]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ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤は化学療法と比較して、OS を有意に延長した（表 16 及び図 20）[16)]。

安全性解析対象例 266 例中 162 例（60.9%）（日本人 30 例中 16 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症 52 例（19.5%）、疲労 37 例（13.9%）及び悪心 29 例（10.9%）であった。

注 18）①プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後 12 ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。

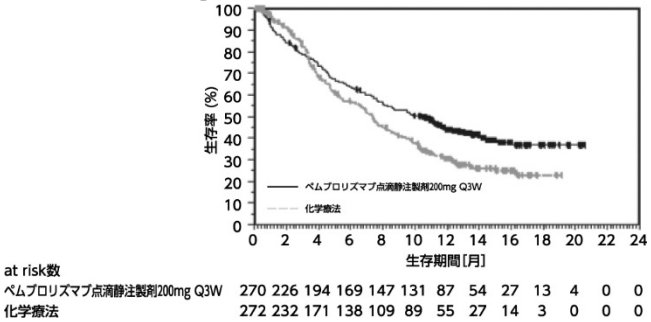
注 19）本邦では vinflunine は未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表 16　有効性成績（KEYNOTE-045 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W （270 例）	化学療法 （272 例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	10.3 （8.0, 11.8）	7.4 （6.1, 8.3）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.73 （0.59, 0.91） 0.002	－
PFS†‖	中央値［月］ （95%信頼区間）	2.1 （2.0, 2.2）	3.3 （2.3, 3.5）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.98 （0.81, 1.19） 0.416	－

†：中間解析時のデータ：2016 年 9 月 7 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定
Q3W：3 週間間隔投与

図 20　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-045 試験）



〈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　コホート A）（参考）：点滴静注製剤

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者 61 例（日本人 7 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製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 17 のとおりであった。

安全性解析対象例 61 例中 35 例（57.4%）（日本人 7 例中 5 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛 10 例（16.4%）、悪心 9 例（14.8%）、下痢 8 例（13.1%）、無力症 7 例（11.5%）及びそう痒症 7 例（11.5%）であった。

表 17　有効性成績（KEYNOTE-164 試験　コホート A）

		61 例
例数（%）	完全奏効（CR）	0
	部分奏効（PR）	17（27.9）
	安定（SD）	14（23.0）
	疾患進行（PD）	28（45.9）
	評価不能（NE）	2（3.3）
奏効率（CR + PR）（%） （95%信頼区間）		27.9（17.1, 40.8）

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）（参考）：点滴静注製剤

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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。MSI-Highと診断された後に本試験に登録された83例（グループK）における主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表18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ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与を継続することが可能とされた。

安全性解析対象例94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）であった。

表18　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

		グループK 83例†
例数（%）	完全奏効（CR）	4（4.8）
	部分奏効（PR）	25（30.1）
	安定（SD）	20（24.1）
	疾患進行（PD）	24（28.9）
	評価不能（NE）	10（12.0）
奏効率（CR＋PR）（%） （95%信頼区間）		34.9（24.8, 46.2）

†：日本人3例を含む

本試験に登録された94例におけるがん種別の奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表19のとおりであった。

表19　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

がん種	例数（%） 94例	奏効（CR＋PR） ［奏効率（%）］
子宮内膜癌	24（25.5）	13（54.2）
胃癌	13（13.8）	6（46.2）
小腸癌	13（13.8）	4（30.8）
膵癌	10（10.6）	1（10.0）
胆道癌	9（9.6）	2（22.2）
副腎皮質癌	3（3.2）	1（33.3）
中皮腫	3（3.2）	0
小細胞肺癌	3（3.2）	2（66.7）
子宮頸癌	2（2.1）	1（50.0）
神経内分泌腫瘍	2（2.1）	0
甲状腺癌	2（2.1）	0
尿路上皮癌	2（2.1）	1（50.0）
脳腫瘍	1（1.1）	0
卵巣癌	1（1.1）	0
前立腺癌	1（1.1）	0
後腹膜腫瘍	1（1.1）	1（100）
唾液腺癌	1（1.1）	1（100）
肉腫	1（1.1）	1（100）
精巣腫瘍	1（1.1）	0
扁桃癌	1（1.1）	1（100）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 861 例（日本人 94 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与とアキシチニブ開始用量として 5 mg 1 日 2 回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ 50 mg 1 日 1 回 4 週間投与後 2 週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とアキシチニブの併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とアキシチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表 20、図 21 及び図 22）。

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

表 20　有効性成績（KEYNOTE-426 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W、 アキシチニブ[注 20)] （432 例）	スニチニブ[注 21)] （429 例）
OS[†]	中央値［月］ （95%信頼区間）	NE （NE, NE）	NE （NE, NE）
	ハザード比[‡] （95%信頼区間） P 値[§]	0.53 （0.38, 0.74） 0.00005	－
PFS[†‖]	中央値［月］ （95%信頼区間）	15.1 （12.6, 17.7）	11.0 （8.7, 12.5）
	ハザード比[‡] （95%信頼区間） P 値[§]	0.69 （0.56, 0.84） 0.00012	－

†：中間解析時のデータ：2018 年 8 月 24 日カットオフ

‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較

§：層別ログランク検定

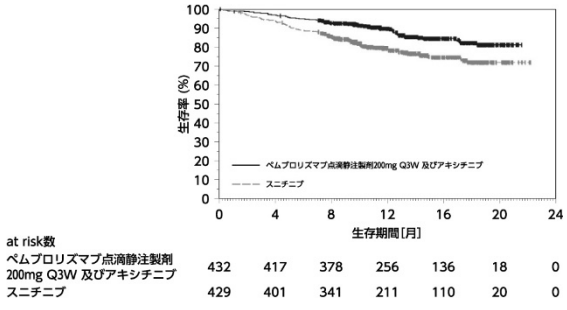
‖：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定

注 20）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg を Q3W、アキシチニブ開始用量として 5 mg（経口）を bid で投与した。

注 21）スニチニブ 50 mg を 4 週間 qd 経口投与後 2 週間休薬した。

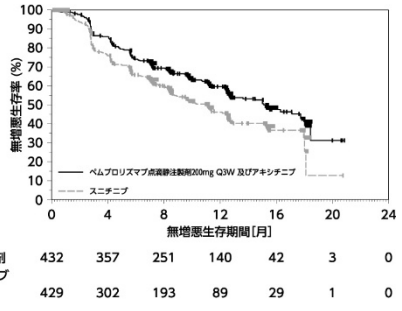
Q3W：3 週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1 日 2 回、qd：1 日 1 回

図 21　OS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-426 試験）



at risk数							
ペムブロリズマブ点滴静注製剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	417	378	256	136	18	0
スニチニブ	429	401	341	211	110	20	0

図 22　PFS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-426 試験）



at risk数							
ペムブロリズマブ点滴静注製剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	357	251	140	42	3	0
スニチニブ	429	302	193	89	29	1	0

国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者[注22)] 712 例（日本人 73 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与とレンバチニブ 20 mg 1 日 1 回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ 50 mg 1 日 1 回 4 週間投与後 2 週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とレンバチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較して PFS を有意に延長した（表 21 及び図 23）[17)]。
安全性解析対象例 352 例中 341 例（96.9%）（日本人 42 例中 42 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢 192 例（54.5%）、高血圧 184 例（52.3%）、甲状腺機能低下症 150 例（42.6%）、食欲減退 123 例（34.9%）、口内炎 113 例（32.1%）、疲労 113 例（32.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 99 例（28.1%）、蛋白尿 97 例（27.6%）、悪心 94 例（26.7%）、発声障害 87 例（24.7%）、発疹 77 例（21.9%）及び無力症 71 例（20.2%）であった。

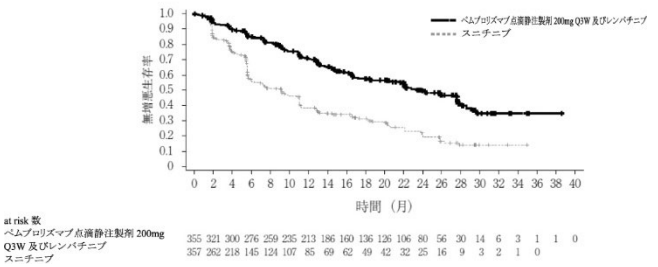
注 22）腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。

表 21　有効性成績（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W、 レンバチニブ[注23)] （355 例）	スニチニブ[注24)] （357 例）
PFS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	23.9 （20.8, 27.7）	9.2 （6.0, 11.0）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.39 （0.32, 0.49） <0.0001	－

†：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定による P 値（両側）
注 23）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg を Q3W、レンバチニブ 20 mg（経口）を qd で投与した。
注 24）スニチニブ 50 mg を 4 週間 qd 経口投与後 2 週間休薬した。
Q3W：3 週間間隔投与、qd：1 日 1 回

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



〈腎細胞癌における術後補助療法〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564 試験）（参考）：点滴静注製剤

腎摘除術又は腎部分切除術後の再発リスクが高い[注25)]淡明細胞型腎細胞癌患者 994 例（日本人 59 例を含む）を対象に、術後補助療法としてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は無病生存期間（DFS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤はプラセボと比較して、DFS を有意に延長した（表 22 及び図 24）[18)]。

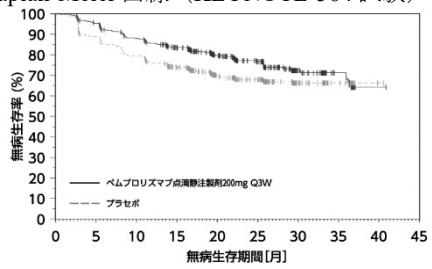
安全性解析対象例 488 例中 386 例（79.1%）（日本人 27 例中 18 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労 99 例（20.3%）、そう痒症 91 例（18.6%）、甲状腺機能低下症 86 例（17.6%）、下痢 77 例（15.8%）、発疹 73 例（15.0%）及び甲状腺機能亢進症 50 例（10.2%）であった。

表 22　有効性成績（KEYNOTE-564 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W （496 例）	プラセボ （498 例）
DFS†	中央値［月］ （95% 信頼区間）	NE （NE, NE）	NE （NE, NE）
	2 年 DFS 率［%］ （95%信頼区間）	77.3 （72.8, 81.1）	68.1 （63.5, 72.2）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P 値§	0.68 （0.53, 0.87） 0.0010	－

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

図 24　DFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-564 試験）



at risk数										
ペムブロリズマブ点滴静注製剤200mg Q3W	496	457	414	371	233	151	61	21	1	0
プラセボ	498	436	389	341	209	145	56	19	1	0

注 25）以下の（ｉ）又は（ii）の患者が組み入れられた。
（ｉ）術後の病理組織学的診断により下記のいずれかに該当する患者（Grade は Fuhrman 分類）
・pT2、Grade 4 又は肉腫様変化を伴う、N0 かつ M0
・pT3/4、Grade 問わず、N0 かつ M0
・pT 問わず、Grade 問わず、N1 かつ M0
（ii）M1 no evidence of disease（M1 NED）であり、原発巣及び遠隔転移巣ともに、腎摘除術時点又は腎摘除術後 1 年以内のいずれかの時点で完全切除可能であった患者

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない、再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌[注 26)] 患者 882 例（日本人 67 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与、プラチナ製剤及び 5-FU 併用療法、又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与単独療法の有効性及び安全性が、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用療法を対照として検討された。プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が選択し、プラチナ製剤及び 5-FU の投与は最大 6 コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とプラチナ製剤及び 5-FU の併用投与又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用療法と比較して、OS を有意に延長した（表 23 及び図 25）。また、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の単独療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用療法と比較して、OS は非劣性を示した（表 24 及び図 26）。

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

表 23　ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤併用療法の有効性成績（KEYNOTE-048 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W、 プラチナ製剤及び 5-FU 注 27) （281 例）	セツキシマブ、プラチナ製剤 及び 5-FU 注 28) （278 例）
OS†	中央値［月］ （95% 信頼区間）	13.0 （10.9, 14.7）	10.7 （9.3, 11.7）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P 値§	0.77 （0.63, 0.93） 0.00335	－

†：中間解析時のデータ：2018 年 6 月 13 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3 週間間隔投与

図 25　ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤併用療法の OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-048 試験）

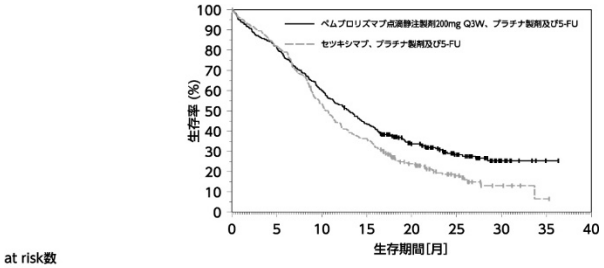


表 24　ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法の有効性成績（KEYNOTE-048 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W （301 例）	セツキシマブ、プラチナ製剤 及び 5-FU 注 28) （300 例）
OS†	中央値［月］ （95% 信頼区間）	11.6 （10.5, 13.6）	10.7 （9.3, 11.7）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P 値§	0.85 （0.71, 1.03） 0.00014	－

†：中間解析時のデータ：2018 年 6 月 13 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用療法との比較
§：層別ログランク検定（非劣性 P 値）
Q3W：3 週間間隔投与

図 26　ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法の OS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-048 試験）

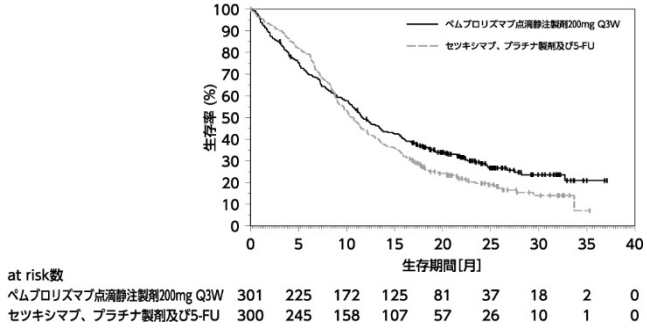


表 25　ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法の OS†の有効性成績
（KEYNOTE-048 試験、PD-L1 発現状況別）

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値［月］ （95%信頼区間）	ハザード比 （95%信頼区間）
CPS<1	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg Q3W	44	7.9 （4.7, 13.6）	1.37 （0.86, 2.20）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 注 28)	45	11.3 （9.1, 15.9）	
1≦CPS<20	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg Q3W	124	10.8 （9.0, 12.6）	0.90 （0.68, 1.18）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 注 28)	133	10.1 （8.7, 12.1）	
CPS≧20	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg Q3W	133	14.9 （11.6, 21.5）	0.61 （0.45, 0.83）§
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 注 28)	122	10.7 （8.8, 12.8）	

†：中間解析時のデータ：2018 年 6 月 13 日カットオフ
‡：非層別 Cox 比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用療法との比較（探索的な解析）
§：層別 Cox 比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用療法との比較
Q3W：3 週間間隔投与

注 26）頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。
注 27）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg、シスプラチン 100 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg･ min/mL 相当量及び 5-FU 1000 mg/m^2/day（4 日間持続点滴投与）の順に 3 週間間隔で 6 コース投与後、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg を 3 週間間隔で投与した。
注 28）セツキシマブ（初回 400 mg/m^2、2 回目以降 250 mg/m^2）、シスプラチン 100 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg･ min/mL 相当量及び 5-FU 1000 mg/m^2/day（4 日間持続点滴投与）の順に 3 週間間隔（セツキシマブのみ 1 週間間隔）で 6 コース投与後、セツキシマブ 250 mg/m^2 を 1 週間間隔で投与した。

〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-689 試験）（参考）：点滴静注製剤

臨床病期Ⅲ又はⅣA の局所進行頭頸部扁平上皮癌患者注 29) 714 例（日本人 46 例を含む）を対象に、術前補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法、及び術後補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と放射線療法（RT）±シスプラチンとの併用療法、その後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法注 30) の有効性及び安全性が、術後補助療法としての RT±シスプラチンとの併用療法注 31) を対照として検討された。主要評価項目は無イベント生存期間（EFS）とされ、術前補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法及び術後補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と RT±シスプラチンとの併用療法、その後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法は、術後補助療法としての RT±シスプラチンとの併用療法と比較して EFS を有意に延長した（表 26 及び図 27）[19)]。

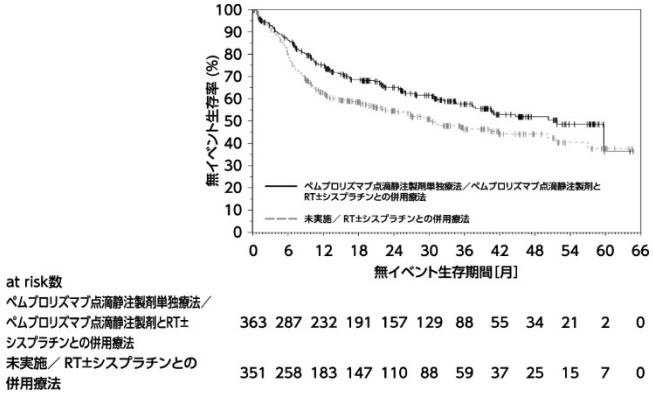
安全性解析対象例 361 例中 294 例（81.4%）（日本人 24 例中 21 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、放射線皮膚損傷 142 例（39.3%）及び口内炎 140 例（38.8%）であった。
なお、術前補助療法としてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法を受けた患者のうち、手術を実施しなかった患者は 41 例であり、うち 15 例は疾患進行によるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤投与の中止、5 例は有害事象が理由で手術を実施しなかった。

表 26　有効性成績（KEYNOTE-689 試験）

術前補助療法／術後補助療法		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法／ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と RT±シスプラチンとの併用療法、その後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法[注 30)]（363 例）	未実施／RT±シスプラチンとの併用療法[注 31)]（351 例）
EFS†‡	中央値［月］（95%信頼区間）	51.8（37.5, NE）	30.4（21.8, 50.1）
	ハザード比§（95%信頼区間） P 値‖	0.73（0.58, 0.92）¶ 0.00411	―

†：中間解析時のデータ：2024 年 7 月 25 日カットオフ
‡：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定
§：層別 Cox 比例ハザードモデルによる未実施／RT±シスプラチンとの併用療法との比較
‖：層別ログランク検定、有意水準（片側）0.0120
¶：有意水準に対応した 97.6%信頼区間は（0.56, 0.96）
NE：Not Estimated

図 27　EFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-689 試験）



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

表 27　EFS†の有効性成績（KEYNOTE-689 試験、PD-L1 発現状況別）

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値［月］ （95%信頼区間）	ハザード比‡ （95%信頼区間）
CPS＜1	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法／ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と RT±シスプラチンとの併用療法、その後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法[注 30)]	13	NE （10.0, NE）	2.57 （0.50, 13.36）
	未実施／RT±シスプラチンとの併用療法[注 31)]	14	NE （12.9, NE）	
1≦CPS＜10	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法／ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と RT±シスプラチンとの併用療法、その後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法[注 30)]	113	37.9 （24.8, NE）	0.80 （0.53, 1.21）
	未実施／RT±シスプラチンとの併用療法[注 31)]	104	30.3 （13.8, NE）	
CPS≧10	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法／ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と RT±シスプラチンとの併用療法、その後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法[注 30)]	234	59.7 （41.1, NE）	0.66 （0.49, 0.87）
	未実施／RT±シスプラチンとの併用療法[注 31)]	231	26.9 （18.3, 51.5）	

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

注 29）組織学的に切除可能な次のいずれかの非転移性の扁平上皮癌と新たに診断された患者が対象とされた［Ⅲ期の中咽頭｛p16 陽性、T4（N0～N2）、M0｝、Ⅲ期又はⅣA 期の中咽頭（p16 陰性）、又はⅢ期又はⅣA 期の喉頭／下咽頭／口腔（p16 発現状況を問わない）］。なお、臨床病期は American Joint Committee on Cancer（AJCC）病期分類（第 8 版）に基づく。
注 30）術前補助療法としてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）を 2 コース、術後補助療法としてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg Q3W と RT±シスプラチン 100 mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）の併用療法を 3 コース、その後にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg Q3W を 12 コース投与した。術後補助療法のシスプラチンは、再発リスクが高いと判断された患者［外科的切除検体の断端陽性（1 mm 未満）又はリンパ節外浸潤陽性（扁平上皮癌細胞がリンパ節内から線維膜を通過して周囲結合組織に浸潤することと定義）］に対してのみ投与した。
注 31）術後補助療法として RT±シスプラチン 100 mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）を 3 コース投与した。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌並びに食道胃接合部（Siewert 分類 type Ⅰ）の腺癌患者 749 例（日本人 141 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与、5-FU 及びシスプラチン併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法を対照として二重盲検試験で検討された。シスプラチンの投与は最大 6 コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と 5-FU 及びシスプラチンの併用投与又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法はプラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表 28、図 28 及び図 29）[20)]。
安全性解析対象例 370 例中 364 例（98.4%）（日本人 74 例中 73 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心 233 例（63.0%）、食欲減退 145 例（39.2%）、貧血 143 例（38.6%）、疲労 135 例

（36.5%）、好中球数減少 135 例（36.5%）、嘔吐 110 例（29.7%）、下痢 97 例（26.2%）、好中球減少症 96 例（25.9%）、口内炎 96 例（25.9%）及び白血球数減少 89 例（24.1%）であった。

表 28　有効性成績（KEYNOTE-590 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg Q3W、5-FU 及びシスプラチン[注 32)]（373 例）	プラセボ、5-FU 及びシスプラチン[注 33)]（376 例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	12.4（10.5, 14.0）	9.8（8.8, 10.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.73（0.62, 0.86） <0.0001	－
PFS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6.3（6.2, 6.9）	5.8（5.0, 6.0）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.65（0.55, 0.76） <0.0001	－

†：中間解析時のデータ：2020 年 7 月 2 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：治験担当医師による評価
Q3W：3 週間間隔投与

注 32）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg、シスプラチン 80 mg/m^2 及び 5-FU 800 mg/m^2/day（5 日間持続点滴投与）の順に 3 週間間隔で 6 コース投与後、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 及び 5-FU 800 mg/m^2/day（5 日間持続点滴投与）を 3 週間間隔で投与した。

注 33）プラセボ、シスプラチン 80 mg/m^2 及び 5-FU 800 mg/m^2/day（5 日間持続点滴投与）の順に 3 週間間隔で 6 コース投与後、プラセボ及び 5-FU 800 mg/m^2/day（5 日間持続点滴投与）を 3 週間間隔で投与した。

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

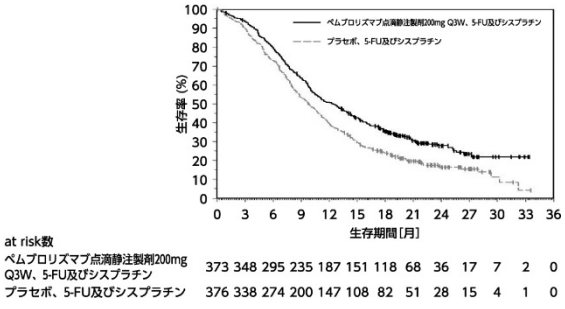
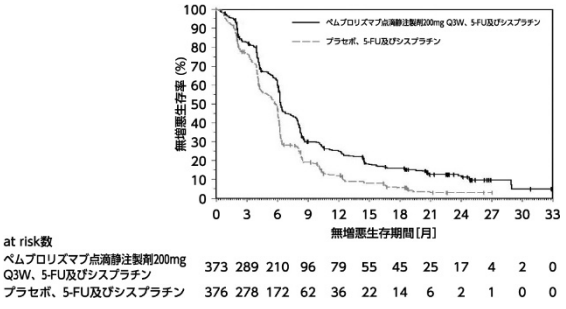


図 29　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-590 試験）



国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181 試験）（参考）：点滴静注製剤

一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者 628 例（日本人 152 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、主解析対象として設定された（i）PD-L1 陽性（CPS[注 34)] ≧10）集団、（ii）扁平上皮癌集団及び（iii）ITT 集団における OS の結果は事前に規定された基準を満たさなかった。一方、事前規定された解析対象ではないものの、PD-L1 陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者 167 例（日本人 77 例を含む）において以下の有効性成績が得られた（表 29 及び図 30）。

PD-L1 陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者における安全性解析対象例 85 例中 55 例（64.7%）（日本人 40 例中 26 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労 10 例（11.8%）及び食欲減退 10 例（11.8%）であった。

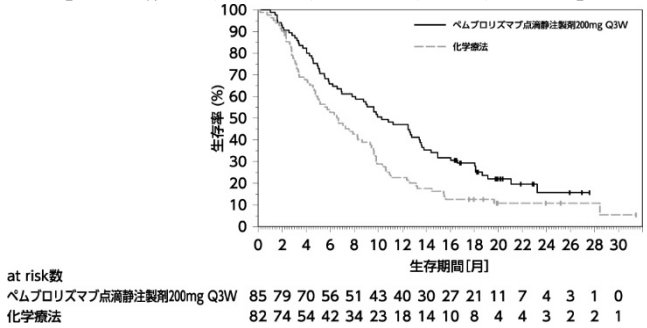
注 34）PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値

表 29　有効性成績（KEYNOTE-181 試験）［PD-L1 陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W （85 例）	化学療法 （82 例）
OS	中央値［月］ （95%信頼区間）	10.3 （7.0, 13.5）	6.7 （4.8, 8.6）
	ハザード比† （95%信頼区間）	0.64 （0.46, 0.90）	―

†：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較
Q3W：3 週間間隔投与

図 30　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-181 試験）
［PD-L1 陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］



〈治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-177 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない（術後補助療法を除く）治癒切除不能な進行・再発のミスマッチ修復（MMR）欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者 307 例（日本人 22 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、担当医師の選択する化学療法［5-FU・ホリナート・オキサリプラチン療法（mFOLFOX6）、mFOLFOX6 とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法、5-FU・ホリナート・イリノテカン療法（FOLFIRI）、又は FOLFIRI とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法］を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤は化学療法と比較して PFS を有意に延長した（表 30 及び図 31）[21]。

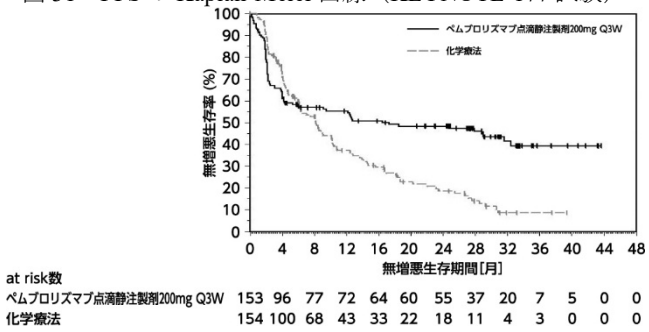
安全性解析対象例 153 例中 122 例（79.7%）（日本人 12 例中 10 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢 38 例（24.8%）、疲労 32 例（20.9%）、そう痒症 21 例（13.7%）、悪心 19 例（12.4%）、AST 増加 17 例（11.1%）、発疹 17 例（11.1%）、関節痛 16 例（10.5%）及び甲状腺機能低下症 16 例（10.5%）であった。

表 30　有効性成績（KEYNOTE-177 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W （153 例）	化学療法[注 35)] （154 例）
PFS[†]	中央値［月］ （95%信頼区間）	16.5 （5.4, 32.4）	8.2 （6.1, 10.2）
	ハザード比[‡] （95%信頼区間） P 値[§]	0.60 （0.45, 0.80） 0.0002	－

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

図 31　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-177 試験）



注 35）化学療法の各レジメンは以下のとおり投与した。

mFOLFOX6：

オキサリプラチン 85 mg/m^2、ホリナート 400 mg/m^2 又はレボホリナート 200 mg/m^2、5-FU 400 mg/m^2（急速静注）、5-FU 2400 mg/m^2（46～48 時間持続静注）を 2 週間間隔で投与した。

FOLFIRI：

イリノテカン塩酸塩水和物 180 mg/m^2、ホリナート 400 mg/m^2 又はレボホリナート 200 mg/m^2、5-FU 400 mg/m^2（急速静注）、5-FU 2400 mg/m^2（46～48 時間持続静注）を 2 週間間隔で投与した。

ベバシズマブ：

5 mg/kg を 2 週間間隔で投与した。

セツキシマブ：

初回は 400 mg/m^2、2 回目以降は 250 mg/m^2 を 1 週間間隔で投与した。

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

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-355 試験）（参考）：点滴静注製剤

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌患者 847 例（日本人 87 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与＋化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル）の併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ＋化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル）の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋化学療法の併用療法はプラセボ＋化学療法の併用療法と比較して、PD-L1 陽性（CPS[注 36)] ≧10）の患者 323 例（日本人 28 例を含む）において PFS を有意に延長した（表 31 及び図 32）[22)]。

PD-L1 陽性（CPS≧10）の患者における安全性解析対象例 219 例中 212 例（96.8%）（日本人 19 例中 19 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血 107 例（48.9%）、悪心 90 例（41.1%）、好

中球減少症 87 例（39.7%）、脱毛症 76 例（34.7%）、疲労 64 例（29.2%）、好中球数減少 52 例（23.7%）、下痢 48 例（21.9%）、ALT 増加 47 例（21.5%）及び嘔吐 44 例（20.1%）であった。

注 36）PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値

表 31　有効性成績（KEYNOTE-355 試験）［PD-L1 陽性（CPS≧10）の患者］

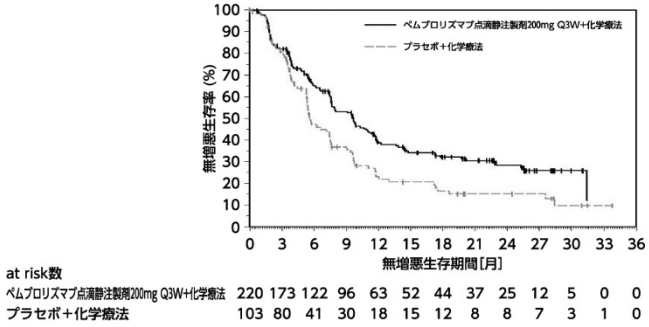
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤 200 mg Q3W ＋化学療法[注 37)] （220 例）	プラセボ+ 化学療法[注 38)] （103 例）
PFS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	9.7 （7.6, 11.3）	5.6 （5.3, 7.5）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.65 （0.49, 0.86） 0.0012	－

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

注 37）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg Q3W（各コースの 1 日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［ゲムシタビン 1000 mg/m^2 及びカルボプラチン AUC 2 mg･ min/mL 相当量（1 コース 21 日間、各コースの 1、8 日目に投与）、パクリタキセル 90 mg/m^2（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）又は nab-パクリタキセル 100 mg/m^2（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）］。

注 38）プラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［ゲムシタビン 1000 mg/m^2 及びカルボプラチン AUC 2 mg･ min/mL 相当量（1 コース 21 日間、各コースの 1、8 日目に投与）、パクリタキセル 90 mg/m^2（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）又は nab-パクリタキセル 100 mg/m^2（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）］。

図 32　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-355 試験）
［PD-L1 陽性（CPS≧10）の患者］



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

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522 試験）（参考）：点滴静注製剤

ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスク[注 39)]の周術期の乳癌患者 1,174 例（日本人 76 例を含む）を対象に、術前薬物療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法[注 40)]の有効性及び安全性が、術前薬物療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としてのプラセボ投与[注 41)]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目の一つは無イベント生存期間（EFS）とされ、術前のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法及び術後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独投与は、術前のプラセボと化学療法との併用療法及び術後のプラセボ投与と比較して EFS を有意に延長した（表 32 及び図 33）[23)]。

安全性解析対象例 783 例中 774 例（98.9%）（日本人 45 例中 45 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心 495 例（63.2%）、脱毛症 471 例（60.2%）、貧血 429 例（54.8%）、好中球減少症 367 例（46.9%）、疲労 330 例（42.1%）、下痢 238 例（30.4%）、ALT 増加 204 例（26.1%）、嘔吐 200 例（25.5%）、無力症 198 例（25.3%）、発疹 196 例（25.0%）、便秘 188 例（24.0%）、好中球数減少 185 例（23.6%）、AST 増加 157 例（20.1%）であった。

表 32　有効性成績（KEYNOTE-522 試験）

術前薬物療法／術後薬物療法		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法／ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤[注 40)]（784 例）	プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ[注 41)]（390 例）
EFS†	3 年 EFS 率（%） （95%信頼区間）	84.5 （81.7, 86.9）	76.8 （72.2, 80.7）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.63 （0.48, 0.82） 0.00031	－

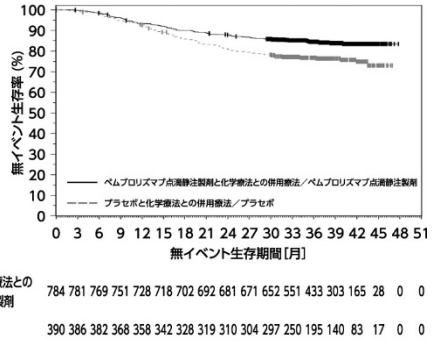
†：中間解析時のデータ：2021 年 3 月 23 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法／プラセボとの比較
§：層別ログランク検定

注 39）術前薬物療法を開始する前に、画像診断又は臨床診断により TNM 分類で T1c かつ N1～2、又は T2～4 かつ N0～2 に該当する遠隔転移を有しない患者が対象とされた。なお、TNM 分類について、治験実施計画書第 1 版では American Joint Committee on Cancer（AJCC）第 7 版が、治験実施計画書改訂第 2 版以降は AJCC 第 8 版が用いられた。

注 40）術前薬物療法としてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）と以下の化学療法を併用し、術後薬物療法としてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg Q3W（各コースの 1 日目に投与）を 9 コース投与した［パクリタキセル 80 mg/m^2 1 週間間隔投与（QW）（1 コース 21 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）及びカルボプラチン AUC 5 mg· min/mL 相当量 Q3W（1 コース 21 日間、各コースの 1 日目に投与）又は AUC 1.5 mg · min/mL 相当量 QW（1 コース 21 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）を 4 コース、その後ドキソルビシン塩酸塩 60 mg/m^2 Q3W 又はエピルビシン塩酸塩 90 mg/m^2 Q3W（1 コース 21 日間、各コースの 1 日目に投与）及びシクロホスファミド（無水物換算）600 mg/m^2 Q3W（1 コース 21 日間、各コースの 1 日目に投与）を 4 コース投与。ドキソルビシン又はエピルビシンは、治験担当医師が患者ごとに選択した］。

注 41）術前薬物療法としてプラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と注 40）と同一の化学療法を併用し、術後薬物療法としてプラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）を 9 コース投与した。

図 33　EFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-522 試験）



at risk数																
ペムブロリズマブ点滴静注製剤と化学療法との併用療法／ペムブロリズマブ点滴静注製剤	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
プラセボと化学療法との併用療法／プラセボ	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

〈進行・再発の子宮体癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない[注42)]進行・再発の子宮体癌患者[注43)] 810 例（日本人 7 例を含む）を対象に、患者のミスマッチ修復（MMR）の状態に基づき MMR 正常（pMMR）（588 例）又は MMR 欠損（dMMR）（222 例）の集団別に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチン）との併用療法、及びその後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法[注44)]の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与[注45)]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）とされ、pMMR 及び dMMR のいずれの集団でもペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法、及びその後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法は、プラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与と比較して PFS を有意に延長した（表 33、図 34 及び図 35）。

安全性解析対象例 382 例中 365 例（95.5%）（日本人 2 例中 2 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、疲労 225 例（58.9%）、貧血 178 例（46.6%）、脱毛症 163 例（42.7%）、悪心 146 例（38.2%）、末梢性感覚ニューロパチー117 例（30.6%）、便秘 112 例（29.3%）、下痢 110 例（28.8%）、末梢性ニューロパチー98 例（25.7%）、白血球数減少 97 例（25.4%）、血小板数減少 93 例（24.3%）、好中球数減少 87 例（22.8%）及び関節痛 80 例（20.9%）であった。

表 33 PFS†の有効性成績（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験、MMR の状態別）

MMR の状態	投与群	例数	中央値［月］ （95%信頼区間）	ハザード比‖ （95%信頼区間） P 値¶
pMMR‡	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法、及びその後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法[注44)]	294	13.1 （10.6, 19.5）	0.57 （0.44, 0.74） < 0.0001
	プラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与[注45)]	294	8.7 （8.4, 11.0）	
dMMR§	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法、及びその後のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法[注44)]	110	NE （30.7, NE）	0.34 （0.22, 0.53） < 0.0001
	プラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与[注45)]	112	8.3 （6.5, 12.3）	

†：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定
‡：中間解析時のデータ：2022 年 12 月 6 日カットオフ
§：中間解析時のデータ：2022 年 12 月 16 日カットオフ
‖：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法、及びその後のプラセボ投与との比較
¶：層別ログランク検定
NE：Not Estimated

図 34 PFS の Kaplan-Meier 曲線（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験）（pMMR の患者）

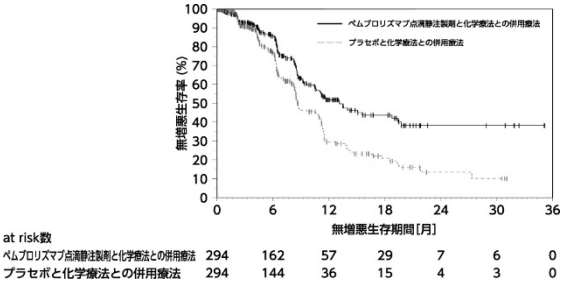
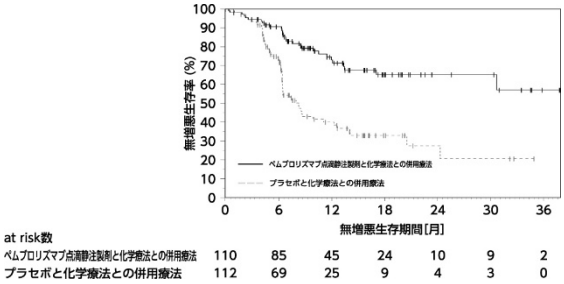


図 35 PFS の Kaplan-Meier 曲線（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験）（dMMR の患者）



注 42）術後補助療法として化学療法歴がある患者の場合、当該化学療法終了後 12 ヵ月を超えて再発した患者は組入れ可能とされた。

注 43）以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。
- RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を有する International Federation of Gynecology and Obstetrics（以下、「FIGO」）分類（2009 年版）Ⅲ期又はⅣA 期の子宮体癌患者
- RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変の有無を問わない FIGO 分類（2009 年版）ⅣB 期又は再発の子宮体癌患者

注 44）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔（Q3W）投与（各コースの 1 日目に投与）とパクリタキセル 175 mg/m^2［過敏症反応のためパクリタキセルの継続ができない患者に対しては、ドセタキセル 75 mg/m^2（日本は 60-70 mg/m^2）又はアルブミン懸濁型パクリタキセル 175 mg/m^2 の投与が可能とされた］及びカルボプラチン AUC 5 mg· min/mL 相当量の順に Q3W 投与（各コースの 1 日目に投与）を 6 コース投与し、その後、維持療法としてペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 400 mg 6 週間間隔（Q6W）で投与した［試験開始時、維持療法期のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤は 200 mg Q3W 投与であったが、試験途中で 400 mg Q6W 投与に変更された］。

注 45）プラセボ Q3W 投与（各コースの 1 日目に投与）と注 44）と同一の化学療法を 6 コース投与し、その後、維持療法としてプラセボ Q6W で投与した（試験開始時、維持療法期のプラセボは Q3W 投与であったが、試験途中で Q6W 投与に変更された）。

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）（参考）：点滴静注製剤

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者 827 例（日本人 104 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与とレンバチニブ 20 mg 1 日 1 回投与の併用療法の有効性及び安全性が、化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）を対照として検討された。化学療法は担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とレンバチニブの併用療法は、化学療法と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表 34、図 36 及び図 37）[24)]。また、無作為化前に選択された化学療法群の薬剤［①ドキソルビシン（605 例）又は②パクリタキセル（222 例）］別の部分集団解析を事後的に実施した結果、化学療法群に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とレンバチニブの併用療法群の PFS のハザード比（95%信頼区間）は、それぞれ①0.47（0.39, 0.58）及び②0.85（0.61, 1.20）であった。また、OS のハザード比（95%信頼区間）は、それぞれ①0.49（0.39, 0.61）及び②1.40（0.93, 2.12）であった。

安全性解析対象例 406 例中 395 例（97.3%）（日本人 52 例中 51 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、高血圧 249 例（61.3%）、甲状腺機能低下症 222 例（54.7%）、下痢 171 例（42.1%）、悪心 158 例（38.9%）、食欲減退 151 例（37.2%）、疲労 113 例（27.8%）、蛋白尿 105 例（25.9%）、嘔吐 98 例（24.1%）、体重減少 91 例（22.4%）、関節痛 87 例（21.4%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 84 例（20.7%）であった（2021 年 2 月 8 日データカットオフ）。

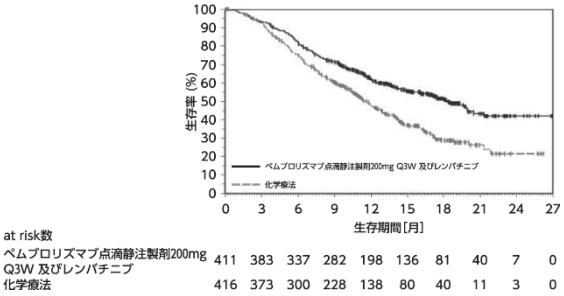
表 34　有効性成績（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg Q3W、レンバチニブ[注 46)]（411 例）	化学療法[注 47)]（416 例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	18.3（15.2, 20.5）	11.4（10.5, 12.9）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.62（0.51, 0.75） <0.0001	—
PFS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	7.2（5.7, 7.6）	3.8（3.6, 4.2）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.56（0.47, 0.66） <0.0001	—

†：中間解析時のデータ：2020 年 10 月 26 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定

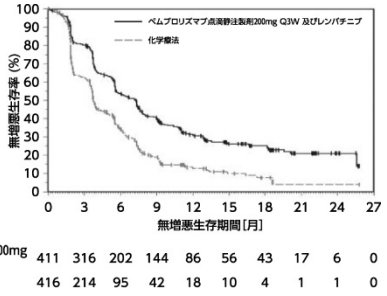
注 46）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg を Q3W、レンバチニブ 20 mg（経口）を qd で投与した。
注 47）ドキソルビシン塩酸塩 60 mg/m^2 を Q3W、又はパクリタキセル 80 mg/m^2 を各コース（1 コース 28 日間）の 1、8、15 日目に投与した。
Q3W：3 週間間隔投与、qd：1 日 1 回

図 36　OS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）



at risk数										
ペムブロリズマブ点滴静注製剤200mg Q3W 及びレンバチニブ	411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
化学療法	416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

図 37　PFS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）



at risk数										
ペムブロリズマブ点滴静注製剤200mg Q3W 及びレンバチニブ	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
化学療法	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

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

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験　グループ A～J）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴[注 48)]のある進行・再発の固形癌患者[注 49)]を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の有効性は、TMB スコア[注 50)]が 10 以上の場合を TMB-High と事前に定義し、解析計画に従って、グループ A～J に登録された固形癌患者に対して解析を行った。TMB-High を有する 102 例（日本人 6 例を含む）及び TMB-High を有しない 689 例（日本人 71 例を含む）における、主要評価項目である奏効率［RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表 35 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ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与を継続することが可能とされた。
グループ A～J に登録され TMB-High を有すると判定された安全性解析対象例 105 例中 67 例（63.8%）（日本人 6 例中 5 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労 17 例（16.2%）、甲状腺機能低下症 13 例（12.4%）、無力症 13 例（12.4%）、食欲減退 11 例（10.5%）及びそう痒症 11 例（10.5%）であった。

注 48）一次治療として標準的に実施されている化学療法並びに日常診療で用いられている手術及び放射線療法を含む治療に抵抗性又は不耐容の患者を組み入れることとされた。
注 49）各グループにおいて、それぞれ以下の患者が組み入れられた。
A：肛門癌（扁平上皮癌）、B：胆道癌（胆嚢及び胆管の腺癌、ただしファーター膨大部腫瘍を除く）、C：肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍（高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍）、D：子宮内膜癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）、E：子宮頸癌（扁平上皮癌）、F：外陰癌（扁平上皮癌）、G：小細胞肺癌、H：中皮腫、I：甲状腺癌、J：唾液腺癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）
注 50）5%以上のアレル頻度で検出された同義変異及び非同義変異から、生殖細胞系列の変異及び既知又は機能的意義があると考えられる変異を除いた百万塩基あたりの変異の数（mutations/megabase）。

表 35　有効性成績（KEYNOTE-158 試験）

		TMB-High 102 例	Non TMB-High 689 例
例数 （%）	完全奏効（CR）	4（3.9）	11（1.6）
	部分奏効（PR）	26（25.5）	32（4.6）
	安定（SD）	14（13.7）	228（33.1）
	Non-CR/Non-PD†	0	3（0.4）
	疾患進行（PD）	48（47.1）	349（50.7）
	評価不能（NE）	10（9.8）	66（9.6）
奏効率（CR + PR）（%） （95%信頼区間）		29.4（20.8, 39.3）	6.2（4.6, 8.3）

†：中央判定で登録時点では測定病変なしとされ、治験薬投与後に Non-CR/Non-PD と評価された患者

TMB-High を有する 102 例（日本人 6 例を含む）及び TMB-High を有しない 689 例（日本人 71 例を含む）における、がん種別の奏効率［RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表 36 のとおりであった（2019 年 6 月 27 日データカットオフ）。

表 36　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158 試験）

がん種	TMB-High		Non TMB-High	
	例数 102 例	奏効（CR + PR） ［奏効率（%）］	例数 689 例	奏効（CR + PR） ［奏効率（%）］
小細胞肺癌	34	10（29.4）	42	4（9.5）
子宮頸癌	16	5（31.3）	59	7（11.9）
子宮内膜癌	15	7（46.7）	67	4（6.0）
肛門癌	14	1（7.1）	75	8（10.7）
外陰癌	12	2（16.7）	60	2（3.3）
神経内分泌腫瘍	5	2（40.0）	82	1（1.2）
唾液腺癌	3	1（33.3）	79	3（3.8）
甲状腺癌	2	2（100）	78	3（3.8）
中皮腫	1	0	84	9（10.7）
胆道癌	0	－	63	2（3.2）

－：推定不可

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験）（参考）：点滴静注製剤

根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行又は再発の子宮頸癌患者 617 例（日本人 57 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル及びプラチナ製剤±ベバシズマブ）との併用療法[注 51)]の有効性及び安全性が、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注 52)]を対照とした二重盲検試験で検討された。なお、617 例の患者の 63%がベバシズマブの投与を受けた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表 37、図 38 及び図 39）[25)]。

安全性解析対象例 307 例中 298 例（97.1%）（日本人 35 例中 35 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症 171 例（55.7%）、貧血 149 例（48.5%）、悪心 104 例（33.9%）、下痢 76 例（24.8%）、末梢性ニューロパチー75 例（24.4%）、疲労 70 例（22.8%）、末梢性感覚ニューロパチー69 例（22.5%）、好中球減少症 68 例（22.1%）及び嘔吐 63 例（20.5%）であった。

表 37　有効性成績（KEYNOTE-826 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注 51)]（308 例）	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注 52)]（309 例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	24.4 （19.2, NE）	16.5 （14.5, 19.4）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.67 （0.54, 0.84） 0.0003	－
PFS†‖	中央値［月］ （95%信頼区間）	10.4 （9.1, 12.1）	8.2 （6.4, 8.4）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.65 （0.53, 0.79） <0.0001	－

†：中間解析時のデータ：2021 年 5 月 3 日カットオフ

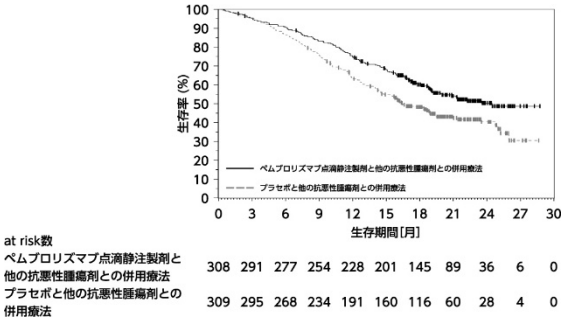
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較

§：層別ログランク検定

‖：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定

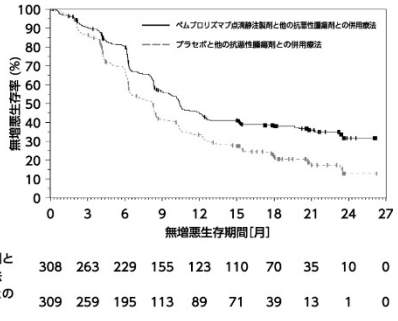
NE：Not Estimated

図 38　OS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-826 試験）



at risk数											
ペムブロリズマブ点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	308	291	277	254	228	201	145	89	36	6	0
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	309	295	268	234	191	160	116	60	28	4	0

図 39　PFS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-826 試験）



at risk数											
ペムブロリズマブ点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	308	263	229	155	123	110	70	35	10	0	
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	309	259	195	113	89	71	39	13	1	0	

CPS［PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS 別に解析を行った（中間解析時のデータ：2021 年 5 月 3 日データカットオフ）。

表 38　OS の有効性成績（KEYNOTE-826 試験、PD-L1 発現状況別）

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値［月］ （95%信頼区間）	ハザード比† （95%信頼区間）
CPS＜1	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注51)]	35	19.0 （12.6, 21.4）	1.00 （0.53, 1.89）‡
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注52)]	34	18.9 （11.7, 21.3）	
1≦CPS＜10	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注51)]	115	24.4 （18.2, NE）	0.67 （0.46, 0.97）‡
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注52)]	116	15.9 （13.4, 23.5）	
CPS≧10	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注51)]	158	NE （19.1, NE）	0.61 （0.44, 0.84）
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注52)]	159	16.4 （14.0, 25.0）	

†：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
‡：探索的な解析
NE：Not Estimated

表 39　PFS†の有効性成績（KEYNOTE-826 試験、PD-L1 発現状況別）

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値［月］ （95%信頼区間）	ハザード比‡ （95%信頼区間）
CPS＜1	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注51)]	35	8.1 （6.1, 12.6）	0.94 （0.52, 1.70）§
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注52)]	34	8.2 （6.2, 10.4）	
1≦CPS＜10	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注51)]	115	11.2 （8.3, 15.3）	0.68 （0.49, 0.94）§
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注52)]	116	8.2 （6.3, 10.0）	
CPS≧10	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注51)]	158	10.4 （8.9, 15.1）	0.58 （0.44, 0.77）
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注52)]	159	8.1 （6.2, 8.8）	

†：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
§：探索的な解析

注 51）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）と以下の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。
・パクリタキセル 175 mg/m^2 及びプラチナ製剤（シスプラチン 50 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与、シスプラチンは各コースの 1 日目又は 2 日目に投与）で投与。
・パクリタキセル 175 mg/m^2、プラチナ製剤（シスプラチン 50 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）及びベバシズマブ 15 mg/kg の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与、シスプラチンは各コースの 1 日目又は 2 日目に投与）で投与。
注 52）プラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と注 51）と同一の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

〈局所進行子宮頸癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18 試験）（参考）：点滴静注製剤

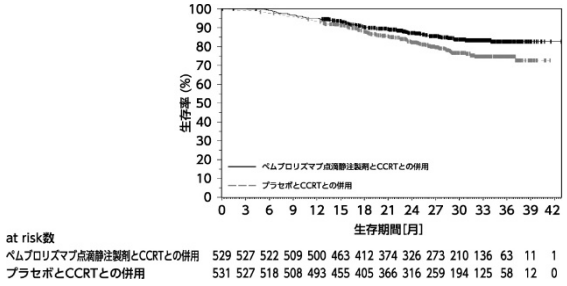
未治療[注 53)]の国際産婦人科連合（FIGO）2014 進行期分類のⅠB2～ⅡB 期（リンパ節転移陽性）又はⅢ～ⅣA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）の局所進行子宮頸癌患者 1,060 例（日本人 90 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と同時化学放射線療法[注 54)]（シスプラチン同時併用下での外部照射、及びその後の小線源治療）（CCRT）との併用の有効性及び安全性が、プラセボと CCRT との併用[注 55)]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と CCRT との併用はプラセボと CCRT との併用と比較して OS[26)] 及び PFS[27)] を有意に延長した（表 40、図 40 及び図 41）。
安全性解析対象例 528 例中 512 例（97.0%）（日本人 41 例中 41 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血 317 例（60.0%）、悪心 304 例（57.6%）、下痢 268 例（50.8%）、白血球数減少 173 例（32.8%）、好中球数減少 156 例（29.5%）、嘔吐 135 例（25.6%）、白血球減少症 125 例（23.7%）、血小板数減少 116 例（22.0%）、好中球減少症 114 例（21.6%）及び甲状腺機能低下症 112 例（21.2%）であった（2024 年 1 月 8 日データカットオフ）。

表 40　有効性成績（KEYNOTE-A18 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と CCRT との併用[注 54)]（529 例）	プラセボと CCRT との併用[注 55)]（531 例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.67（0.50, 0.90） 0.0040	－
PFS‖¶	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.70（0.55, 0.89） 0.0020	－

†：中間解析時のデータ：2024 年 1 月 8 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと CCRT との併用との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2023 年 1 月 9 日カットオフ
¶：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定
NE：Not Estimated

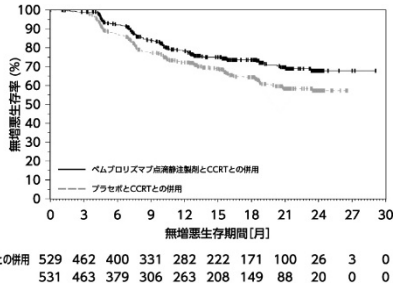
図 40　OS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-A18 試験）



at risk数

ペムブロリズマブ点滴静注製剤とCCRTとの併用	529	527	522	509	500	463	412	374	326	273	210	136	63	11	1
プラセボとCCRTとの併用	531	527	518	508	493	455	405	366	316	259	194	125	58	12	0

図 41　PFS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-A18 試験）



at risk数

ペムブロリズマブ点滴静注製剤とCCRTとの併用	529	462	400	331	282	222	171	100	26	3	0
プラセボとCCRTとの併用	531	463	379	306	263	208	149	88	20	0	0

注 53）子宮頸癌に対する根治的手術、放射線治療又は全身療法を受けておらず、かつ免疫療法による治療歴のない患者

注 54）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg を 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）で 5 コース、シスプラチン 40 mg/m^2 を 1 週間間隔投与（QW）で 5 回又は 6 回投与及び放射線治療（外部照射とその後の小線源治療）後、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 400 mg を 6 週間間隔投与（Q6W）（各コースの 1 日目に投与）で 15 コース投与した。

注 55）プラセボを Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 5 コース及び注 54）と同一の CCRT 併用後、プラセボを Q6W（各コースの 1 日目に投与）で 15 コース投与した。

〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33 試験）（参考）：点滴静注製剤

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者[注 56)]（7 例）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目である奏効率［改訂 IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表 41 のとおりであった。

安全性解析対象例 7 例中 5 例（71.4%）に副作用が認められた。副作用（10%以上、本試験においては全副作用）は、ALT 増加、AST 増加、好中球減少症及び発熱各 2 例（28.6%）、咳嗽、紅斑、発熱性好中球減少症及び頭痛各 1 例（14.3%）であった。

注 56）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた、又は自家造血幹細胞移植後 60 日以内に CR 若しくは PR が得られなかった患者、又は自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2 種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者が組み入れられた。

表 41　有効性成績（KEYNOTE-A33 試験）

		7 例
例数（%）	完全奏効（CR）	1（14.3）
	部分奏効（PR）	2（28.6）
	安定（SD）	1（14.3）
	疾患進行（PD）	3（42.9）
奏効率（CR + PR）（%） （95%信頼区間）		42.9（9.9, 81.6）

海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170 試験）（参考）：点滴静注製剤

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者[注 57)] 53 例を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目である奏効率［改訂 IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表 42 のとおりであった。

安全性解析対象例 53 例中 30 例（56.6%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、好中球減少症 10 例（18.9%）であった。

注 57）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた、又は自家造血幹細胞移植後 60 日以内に CR 若しくは PR が得られなかった患者、又は自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2 種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者が組み入れられた。

表 42　有効性成績（KEYNOTE-170 試験）

		53 例
例数（%）	完全奏効（CR）	10（18.9）
	部分奏効（PR）	14（26.4）
	安定（SD）	5（9.4）
	疾患進行（PD）	13（24.5）
	評価不能	11（20.8）
奏効率（CR + PR）（%） （95%信頼区間）		45.3（31.6, 59.6）

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-859 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃又は食道胃接合部腺癌患者 1,579 例（日本人 101 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法[注 58)]の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法[注 59)]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法はプラセボと化学療法との併用療法と比較して OS を有意に延長した（表 43 及び図 42）[28)]。

安全性解析対象例 785 例中 751 例（95.7%）（日本人 48 例中 48 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心 325 例（41.4%）、下痢 252 例（32.1%）、貧血 243 例（31.0%）、嘔吐 215 例（27.4%）、血小板数減少 196 例（25.0%）、好中球数減少 193 例（24.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 189 例（24.1%）、食欲減退 168 例（21.4%）及び疲労 157 例（20.0%）であった。

表 43　有効性成績（KEYNOTE-859 試験）

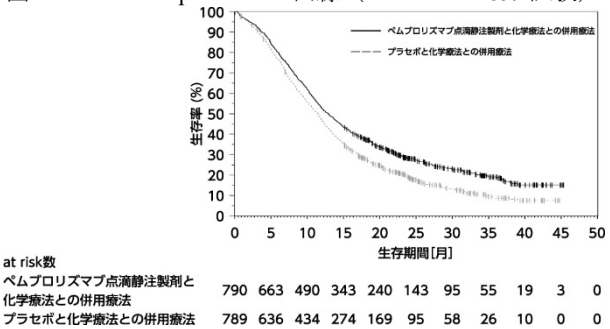
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤と化学療法との 併用療法[注 58)] （790 例）	プラセボと化学療法との 併用療法[注 59)] （789 例）
OS†	中央値［月］ （95% 信頼区間）	12.9 （11.9, 14.0）	11.5 （10.6, 12.1）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P 値§	0.78 （0.70, 0.87） <0.0001	－

†：中間解析時のデータ：2022 年 10 月 3 日カットオフ

‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法との比較

§：層別ログランク検定

図 42　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-859 試験）



at risk数											
ペムブロリズマブ点滴静注製剤と化学療法との併用療法	790	663	490	343	240	143	95	55	19	3	0
プラセボと化学療法との併用療法	789	636	434	274	169	95	58	26	10	0	0

CPS［PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS 別に解析を行った（中間解析時のデータ：2022 年 10 月 3 日データカットオフ）。

表 44　OS の有効性成績（KEYNOTE-859 試験、PD-L1 発現状況別）

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値［月］ （95%信頼区間）	ハザード比† （95%信頼区間）
CPS＜1	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法[注 58)]	172	12.7 （11.4, 15.0）	0.94 （0.74, 1.20）‡
	プラセボと化学療法との併用療法[注 59)]	172	12.2 （9.5, 14.0）	
1≦CPS＜10	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法[注 58)]	336	11.0 （10.1, 12.2）	0.83 （0.71, 0.98）‡
	プラセボと化学療法との併用療法[注 59)]	344	10.9 （9.9, 11.9）	
CPS≧10	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法[注 58)]	280	15.7 （14.0, 19.4）	0.65 （0.53, 0.79）
	プラセボと化学療法との併用療法[注 59)]	273	11.8 （10.3, 12.7）	

†：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法との比較
‡：探索的な解析

注 58）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）と以下の化学療法（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。
・シスプラチン 80 mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）及び 5-FU 800 mg/m^2/day Q3W（5 日間持続点滴投与）を 6 コース投与後、5-FU 800 mg/m^2/day Q3W（5 日間持続点滴投与）を投与。
・オキサリプラチン 130 mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）及びカペシタビン 1000 mg/m^2 Q3W（各コース 1～14 日目に 1 日 2 回経口投与）を 6 コース投与後、カペシタビン 1000 mg/m^2 Q3W（各コース 1～14 日目に 1 日 2 回経口投与）を投与。
注 59）プラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と注 58）と同一の化学療法（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-811 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃又は食道胃接合部腺癌患者 698 例（日本人 84 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注 60)]の有効性及び安全性が、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注 61)]を対照とした二重盲検試験で検討された[29)]。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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法と比較して OS[30)] 及び PFS を有意に延長した。
探索的に実施された CPS［PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値］別の OS 及び PFS の解析結果は下表のとおりであった。

表 45　OS†の有効性成績（KEYNOTE-811 試験、PD-L1 発現状況別）

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値［月］ （95%信頼区間）	ハザード比‡ （95%信頼区間）
CPS＜1	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注 60)]	52	18.2 （13.9, 22.9）	1.10 （0.72, 1.68）§
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注 61)]	52	20.4 （16.4, 24.7）	
CPS≧1	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注 60)]	298	20.1 （17.9, 22.9）	0.79 （0.66, 0.95）§
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注 61)]	296	15.7 （13.5, 18.5）	

†：最終解析時のデータ：2024 年 3 月 20 日カットオフ
‡：非層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
§：探索的な解析

表 46　PFS†の有効性成績（KEYNOTE-811 試験、PD-L1 発現状況別）

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値［月］ （95%信頼区間）	ハザード比‡ （95%信頼区間）
CPS＜1	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注 60)]	52	9.5 （8.3, 11.3）	1.17 （0.73, 1.89）§
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注 61)]	52	9.6 （7.9, 13.0）	
CPS≧1	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注 60)]	298	10.8 （8.5, 12.5）	0.70 （0.58, 0.85）§
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注 61)]	296	7.2 （6.8, 8.4）	

†：中間解析時のデータ：2022 年 5 月 25 日カットオフ
‡：非層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
§：探索的な解析

図 43　OS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-811 試験）
［PD-L1 陽性（CPS≧1）の患者］

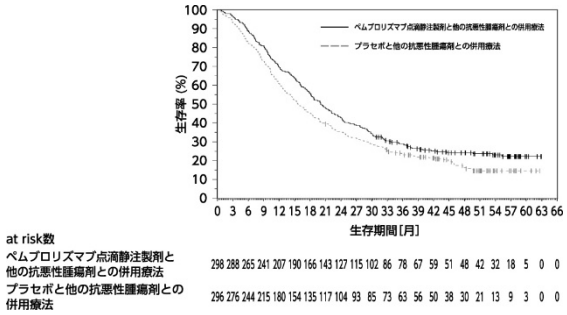
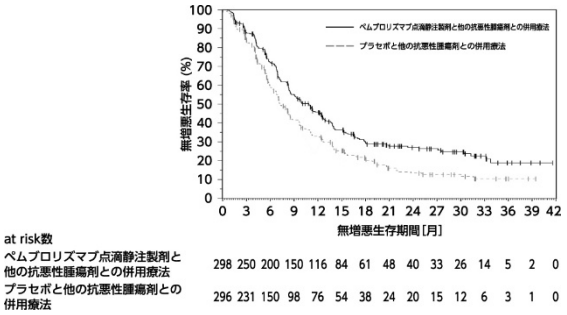


図 44　PFS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-811 試験）
［PD-L1 陽性（CPS≧1）の患者］



注 60）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）と以下の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。
・トラスツズマブ初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg Q3W（各コースの 1 日目に投与）、シスプラチン 80 mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）及び 5-FU 800 mg/m^2/day Q3W（5 日間持続点滴投与）を投与。
・トラスツズマブ初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg Q3W（各コースの 1 日目に投与）、オキサリプラチン 130 mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）及びカペシタビン 1000 mg/m^2 Q3W（各コース 1～14 日目に 1 日 2 回経口投与）を投与。
注 61）プラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と注 60）と同一の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

安全性解析対象例 350 例中 341 例（97.4%）（日本人 44 例中 41 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢 166 例（47.4%）、悪心 154 例（44.0%）、貧血 110 例（31.4%）、好中球数減少 94 例（26.9%）、食欲減退 92 例（26.3%）、血小板数減少 91 例（26.0%）、嘔吐 88 例（25.1%）、末梢性感覚ニューロパチー84 例（24.0%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 80 例（22.9%）であった。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-966 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者[注 62)] 1,069 例（日本人 102 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法[注 63)] の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法[注 64)] を対照とした二重盲検試験で検討された。
主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法はプラセボと化学療法との併用療法と比較して OS を有意に延長した（表 47 及び図 45）[31)]。

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

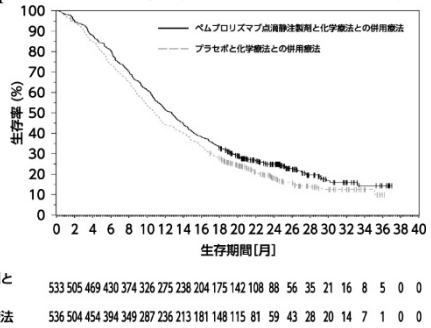
表 47　有効性成績（KEYNOTE-966 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と化学療法との併用療法[注 63)]（533 例）	プラセボと化学療法との併用療法[注 64)]（536 例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	12.7（11.5, 13.6）	10.9（9.9, 11.6）
	ハザード比†（95%信頼区間） P 値‡	0.83（0.72, 0.95） 0.0034	－

†：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用療法との比較
‡：層別ログランク検定

注 62）術前又は術後補助療法としてゲムシタビン又はシスプラチンが投与された患者、及び治癒切除不能と診断された時点以前の 6 ヵ月間に術前又は術後補助療法が施行中であった患者は対象外とした。
注 63）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg（各コースの 1 日目に投与）と化学療法としてゲムシタビン 1000 mg/m^2 及びシスプラチン 25 mg/m^2（各コースの 1、8 日目に投与、ゲムシタビンは疾患進行又は許容できない毒性の発現まで、シスプラチンは最大 8 コース）を 3 週間間隔（Q3W）で投与した。
注 64）プラセボ（各コースの 1 日目に投与）と注 63）と同一の化学療法を Q3W で投与した。

図 45　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-966 試験）



at risk数
ペムブロリズマブ点滴静注製剤と化学療法との併用療法　533 505 469 430 374 326 275 238 204 175 142 108 88 56 35 21 16 8 5 0 0
プラセボと化学療法との併用療法　536 504 454 394 349 287 236 213 181 148 115 81 59 43 28 20 14 7 1 0 0

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

国内第Ⅰb 相試験（KEYNOTE-A17 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者 19 例を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、ペメトレキセドナトリウム及びシスプラチンの併用療法[注 65)]の忍容性、安全性及び有効性が検討された。ペメトレキセドナトリウム及びシスプラチンの投与は最大 4～6 コースとした。副次評価項目である奏効率［modified RECIST に基づく治験担当医師判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表 48 のとおりであった[32)]。
安全性解析対象例 19 例中 18 例（94.7%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心 16 例（84.2%）、便秘 12 例（63.2%）、貧血 11 例（57.9%）、倦怠感 9 例（47.4%）、下痢 7 例（36.8%）、白血球数減少 7 例（36.8%）、味覚不全 6 例（31.6%）、好中球減少症 6 例（31.6%）、食欲減退 5 例（26.3%）、しゃっくり 5 例（26.3%）、肺臓炎 5 例（26.3%）、好中球数減少 4 例（21.1%）及び発疹 4 例（21.1%）であった。

注 65）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg、ペメトレキセドナトリウム 500 mg/m^2、シスプラチン 75 mg/m^2 の順に 3 週間間隔（各コースの 1 日目に投与）で最大 4～6 コース投与後、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg を 3 週間間隔で投与した。

表 48　有効性成績（KEYNOTE-A17 試験）

		19 例
例数（%）	完全奏効（CR）	0（0.0）
	部分奏効（PR）	14（73.7）
	安定（SD）	4（21.1）
	疾患進行（PD）	0（0.0）
	評価不能（NE）	1（5.3）
奏効率（CR＋PR）（%） （95%信頼区間）		73.7 （48.8, 90.9）

海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-483 試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤[注 66)]の併用療法[注 67)]の有効性及び安全性が、ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤の併用療法[注 68)]を対照として検討された。第Ⅲ相パート（有効性解析対象例 440 例）の主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤の併用療法はペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OS を有意に延長した（表 49 及び図 46）。

第Ⅱ／Ⅲ相パートに登録された安全性解析対象例 241 例中 217 例（90.0%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、疲労 120 例（49.8%）、悪心 119 例（49.4%）、下痢 56 例（23.2%）、嘔吐 50 例（20.7%）及び口内炎 49 例（20.3%）であった。

表 49　有効性成績（KEYNOTE-483 試験　第Ⅲ相パート）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤[注 67)]（222 例）	ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤[注 68)]（218 例）
OS	中央値［月］ （95%信頼区間）	17.3 （14.4, 21.3）	16.1 （13.1, 18.2）
	ハザード比† （95%信頼区間） P 値‡	0.79 （0.64, 0.98）§ 0.0162	－

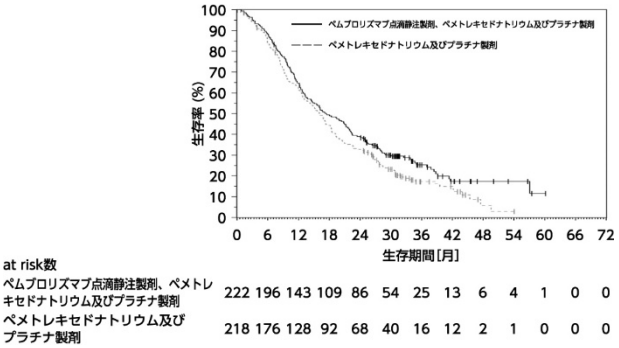
†：層別 Cox 比例ハザードモデルによるペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤の併用療法との比較
‡：層別ログランク検定、有意水準（片側）0.0204
§：有意水準に対応した 95.92%信頼区間は（0.63, 0.99）

注 66）併用する化学療法はシスプラチン及びペメトレキセドナトリウムと設定されたが、シスプラチンが禁忌である場合は、個別に Canadian Cancer Trials Group（CCTG）によるレビュー及び承認を受けた上でカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムの投与も可能とされた。また、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチンに変更可能とされた。

注 67）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg、ペメトレキセドナトリウム 500 mg/m^2、シスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 又は 6 mg·min/mL 相当量の順に 3 週間間隔（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）で最大 6 コース投与後、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 200 mg を Q3W で投与した。

注 68）ペメトレキセドナトリウム 500 mg/m^2、シスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 又は 6 mg·min/mL 相当量の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で最大 6 コース投与した。

図 46　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-483 試験　第Ⅲ相パート）



〈白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-B96 試験）（jRCT2051210184）（参考）：点滴静注製剤

1 又は 2 レジメンの化学療法歴[注69)]を有するプラチナ製剤抵抗性[注70)]の組織学的に確認された上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者 643 例（日本人 37 例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル±ベバシズマブ）との併用療法[注71)]の有効性及び安全性が、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注72)]を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）とされ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法と比較して PFS を有意に延長した（表 50 及び図 47）。また、副次評価項目である全生存期間（OS）の結果は、以下のとおりであった（表 50 及び図 48）[33)]。

安全性解析対象例 320 例中 313 例（97.8%）（日本人 22 例中 21 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血 159 例（49.7%）、末梢性ニューロパチー124 例（38.8%）、脱毛症 121 例（37.8%）、疲労 113 例（35.3%）、悪心 100 例（31.3%）、鼻出血 94 例（29.4%）、下痢 93 例（29.1%）、好中球数減少 92 例（28.8%）、白血球数減少 75 例（23.4%）及び好中球減少症 73 例（22.8%）であった（2025 年 9 月 5 日データカットオフ）。

表 50　有効性成績（KEYNOTE-B96 試験）

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注71)]（322 例）	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法[注72)]（321 例）
PFS†‡	中央値［月］（95%信頼区間）	8.3（7.2, 8.6）	6.4（6.2, 8.1）
	ハザード比§（95%信頼区間） P 値‖	0.70（0.58, 0.84） <0.0001	―
OS¶	中央値［月］（95%信頼区間）	17.7（15.2, 19.2）	14.0（12.5, 15.6）
	ハザード比§（95%信頼区間）	0.82（0.69, 0.97）	―

†：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定
‡：中間解析時のデータ：2024 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と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較
‖：層別ログランク検定、有意水準（片側）0.0023
¶：最終解析時のデータ：2025 年 9 月 5 日カットオフ

注 69）抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体、ポリアデノシン 5'二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤及びベバシズマブによる前治療歴は許容された。
注 70）卵巣癌の治療として過去に 1 レジメン以上のプラチナ製剤を含む化学療法を受け、最終投与後 6 ヵ月以内に画像上の疾患進行が認められていること。
注 71）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 400 mg を 6 週間間隔投与（Q6W）（1 コース 42 日間、各コースの 1 日目、最大 18 コース）と以下の抗悪性腫瘍剤のいずれかを、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、パクリタキセル（又はドセタキセル）、ベバシズマブの順で投与した。

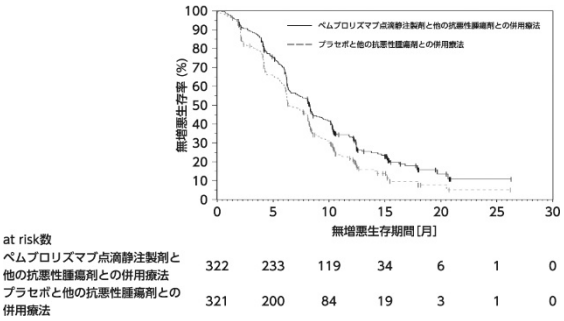
パクリタキセルに対する過敏症反応のため投与を継続できない又はパクリタキセルの投与中止を必要とする有害事象を発現したことがある患者では、ドセタキセルの使用を許容した。ベバシズマブの使用は治験担当医師が患者ごとに選択した。

・パクリタキセル 80 mg/m^2 を 1 週間間隔投与（QW）（1 コース 21 日間、各コースの 1、8 及び 15 日目）［又はドセタキセル 75 mg/m^2（本邦では開始用量 70 mg/m^2）を 3 週間間隔投与（Q3W）（1 コース 21 日間、各コースの 1 日目）］

・パクリタキセル 80 mg/m^2 を QW（1 コース 21 日間、各コースの 1、8 及び 15 日目）［又はドセタキセル 75 mg/m^2（本邦では開始用量 70 mg/m^2）を Q3W（1 コース 21 日間、各コースの 1 日目）］及びベバシズマブ 10 mg/kg を 2 週間間隔投与（本邦では 15 mg/kg を Q3W も選択可能）

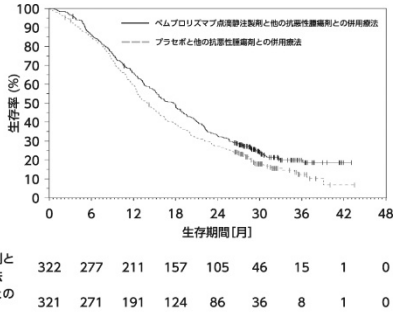
注 72）プラセボ Q6W（1 コース 42 日間、各コースの 1 日目、最大 18 コース）と注 71）と同一の抗悪性腫瘍剤のいずれかを併用した。

図 47　PFS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-B96 試験）



at risk数							
ペムブロリズマブ点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	322	233	119	34	6	1	0
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	321	200	84	19	3	1	0

図 48　OS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-B96 試験）



at risk数									
ペムブロリズマブ点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	322	277	211	157	105	46	15	1	0
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	321	271	191	124	86	36	8	1	0

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

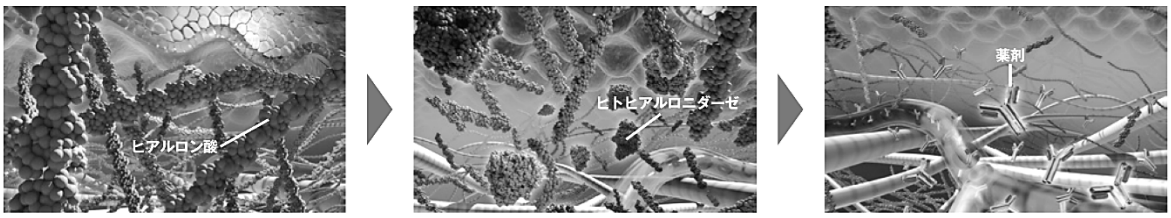
ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体：ニボルマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、ペムブロリズマブ及びベラヒアルロニダーゼ　アルファを含有する配合剤である。ペムブロリズマブは、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。ベラヒアルロニダーゼ　アルファは、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する酵素である。本剤は、ベラヒアルロニダーゼ　アルファによりヒアルロン酸が加水分解され、皮下組織における浸透性が増加することで、拡散吸収されたペムブロリズマブが腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。



ヒアルロン酸は皮下組織の細胞外マトリックスに存在する多糖である。

遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼの活性により皮下組織の分散性及び浸透性が増し、皮下に同時投与される薬剤の送達が促進される。

薬剤の透過性が高まる。

Locke KW, et al. *Drug Deliv.* 2019; 26: 98-106 をもとに作図 [34]

https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

(2) 薬効を裏付ける試験成績

＜ペムブロリズマブ＞［ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤（キイトルーダ®）インタビューフォーム「Ⅵ．2．(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照］

1）*In vitro* 試験 [35) 36)]

ペムブロリズマブは、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドとの結合を強力に阻害し、その IC_{50} 値は 1 nM 未満であった。ペムブロリズマブは、ヒト及びカニクイザルの PD-1 に対して同程度の親和性で結合し、ヒト及びカニクイザルの PD-L1 及び PD-L2 と PD-1 との結合を同程度に阻害した。ペムブロリズマブは、イヌ、ラット及びマウスの PD-1 とは交差反応を示さなかった。

ペムブロリズマブは、培養した健康成人ドナー及びがん患者の血液細胞における T 細胞の免疫反応を増強した（EC_{50} 値：約 0.35～0.58 nM）。また、ペムブロリズマブは、カニクイザルの培養 T 細胞の免疫反応を増強した。ペムブロリズマブは、抗原受容体刺激がある場合にのみ既存の免疫反応を増強するものであり、全ての T 細胞を非特異的に活性化するものではない。

ペムブロリズマブは、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する CD28、CTLA-4 及び ICOS には結合しない。末梢血単核球（PBMC）及び全血を用いた *in vitro* サイトカイン放出試験において、ペムブロリズマブにより誘導されるサイトカインレベルは低く、トラスツズマブにより誘導されるサイトカインレベルと同程度であった。ペムブロリズマブは抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害を誘導しない。

2）*In vivo* 試験 [37)]

ペムブロリズマブは、げっ歯類の PD-1 と交差反応を示さないことから、マウスの同系腫瘍移植モデルを用いた *in vivo* 薬理試験では、市販のハムスター抗マウス PD-1 代替抗体（クローン J43）及

び Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA で作製したマウス化ラット抗マウス PD-1 代替抗体（muDX400）を用いた。腫瘍モデルは腫瘍微小環境での PD-1 及び PD-L1 の発現を指標に選択し、MC38（C57Bl/6 マウスの結腸腺癌）、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）、A20（BALB/c マウスの B 細胞リンパ腫）及び RENCA（腎癌）を移植したマウス同系腫瘍モデルなどが含まれた。
抗腫瘍効果を検討した *in vivo* 薬理試験では、J43 及び muDX400 のいずれも、単独及びゲムシタビン、5-FU、カルボプラチン／パクリタキセル、シスプラチン／ペメトレキセド等の化学療法薬との併用で抗腫瘍効果を示した。抗 PD-1 抗体と化学療法薬の併用群は、抗 PD-1 抗体単独群又は化学療法薬単独群よりも高い抗腫瘍効果を示すことが多かった。さらに、抗炎症・免疫抑制作用を有するデキサメタゾンをカルボプラチン／パクリタキセル又はシスプラチン／ペメトレキセドと併用した場合でも、抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果に影響を及ぼさなかった。

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞

1）免疫原性（*in vitro*）[38)]

10 例のドナーより採取した PBMC を用いて $CD4^+$及び $CD8^+$細胞に対する刺激反応誘発能を調べることにより、ベラヒアルロニダーゼ　アルファの免疫原性を検討した。本試験では 1.5 及び 15 ng/mL のベラヒアルロニダーゼ　アルファ及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20（rHuPH20）を $CD4^+$ T 細胞及び $CD8^+$ T 細胞とインキュベートしたときの T 細胞の増殖率を比較することにより免疫原性を検討した（各ドナー、各濃度につき triplicate で測定）。ベラヒアルロニダーゼ　アルファ及び rHuPH20 を添加した大部分の検体で、刺激指数（＝被験物質曝露時の T 細胞増殖率／媒体曝露時の T 細胞増殖率）は陽性閾値である 2 を下回り、ベラヒアルロニダーゼアルファの高濃度群では 10 例中全例の $CD4^+$検体及び 9 例の $CD8^+$検体で刺激指数 2 未満であった。

2）酵素活性（*in vitro*）[39)]

酵素反応速度論評価のため、Morgan-Elson アッセイを用いてベラヒアルロニダーゼ　アルファ及び rHuPH20 の酵素反応速度論パラメータを算出し比較した。Morgan-Elson 比色アッセイは、酵素反応により新たに生成する N-acetyl-D-glucosamine 還元末端と Ehrlich's Reagent（para-dimethylaminobenzaldehyde）との反応に基づく測定法である。0.5～3.0 mg/mL のヒアルロン酸 125 µL と、100 µg/mL のベラヒアルロニダーゼ　アルファ 5 µL 又は 200 µg/mL の rHuPH20 5 µL とを 37℃で 5 分間インキュベートした（n=3）。酵素反応により生成した N-acetyl-D-glucosamine を Morgan-Elson アッセイで定量し、Lineweaver-Burk Plot 解析により酵素反応速度論パラメータを算出した。その結果、ベラヒアルロニダーゼ　アルファは rHuPH20 と比較して約 2 倍の触媒効率を有することが示された。

ベラヒアルロニダーゼ　アルファ及び rHuPH20 の 37℃における酵素反応速度論パラメータの比較

パラメータ	rHuPH20	ベラヒアルロニダーゼ アルファ
K_M（mg/mL）	1.414	1.417
k_{cat}（per sec）	0.283	0.548
k_{cat} / K_M	0.200	0.387
K_M（µM）	1.028	1.030
k_{cat}（per sec）†	65.7	121.7
k_{cat} / K_M†	63.9	118.2

k_{cat}：触媒反応速度定数、K_M：反応速度が V_{max} の半分になる基質濃度（ミカエリス定数）、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20、sec：秒、V_{max}：最大速度
†：マイクロモル濃度（µM）に基づく

3）色素浸透試験（*in vivo*）[40)]

雌 BALB/c-nude マウスを用いて、ベラヒアルロニダーゼ　アルファの皮内投与に続いてトリパンブルーを皮内投与する方法、あるいはベラヒアルロニダーゼ　アルファとトリパンブルーの混液を皮内投与する方法でベラヒアルロニダーゼ　アルファの効果を検討した。

連続投与では、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ 20 μL（100 U/mL、総投与量 2 U）を皮内投与し、その 1 分後、20 分後、4 時間後、24 時間後及び 48 時間後にトリパンブルー20 μL を皮内投与した（n=6）。トリパンブルー投与 2.5 分後、5 分後及び 20 分後に色素浸透面積を測定した。ベラヒアルロニダーゼ　アルファとトリパンブルーの混液を用いた試験では、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（100、500 又は 5000 U/mL、各総投与量 2、10 又は 100 U）とトリパンブルーの混液 20 μL を皮内投与し色素浸透面積を測定した。両試験で得られた色素浸透面積を比較した。ベラヒアルロニダーゼ　アルファの皮内投与後に死亡動物は認められず、異常な症状もみられなかった。全体として、トリパンブルーの浸透は、ベラヒアルロニダーゼ　アルファの用量増加と共に、あるいはベラヒアルロニダーゼ　アルファ投与後に色素を最も短い間隔で連続的に投与した場合に最高に達した。

ベラヒアルロニダーゼ　アルファ及びトリパンブルー投与後の色素浸透面積

投与方法	ベラヒアルロニダーゼ アルファ 投与濃度 (U/mL)	トリパンブルーとの投与間隔	トリパンブルー投与からの時間							
			0 分		2.5 分		5 分		20 分	
			平均 (mm^2)	SEM	平均 (mm^2)	SEM	平均 (mm^2)	SEM	平均 (mm^2)	SEM
混液投与	0	0 分	30.7	2.1	74.5	3.8	94.9	8.5	110.4	4.9
連続投与		1 分	49.3	1.3	53.7	1.9	59.0	2.7	70.1	5.4
混液投与	100	0 分	29.6	2.0	63.2	3.1	81.3	4.9	102.7	3.9
	500		35.0	0.9	76.3	3.7	91.4	4.6	125.5	7.3
	5000		31.9	1.2	87.7	4.2	107.8	6.9	145.6	5.1
連続投与	100	1 分	56.6	3.3	98.5	3.5	118.0	2.5	147.8	5.3
	100	20 分	56.6	2.4	98.8	5.0	107.7	4.5	123.1	4.9
	100	4 時間	49.3	2.7	90.8	4.8	102.4	6.1	119.3	5.8
	100	24 時間	41.3	1.6	76.0	3.0	90.9	5.1	106.1	5.0
	100	48 時間	36.6	1.9	67.9	4.2	78.0	5.1	97.2	7.0

SEM：平均の標準誤差

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回及び反復投与

①国際共同第Ⅲ相試験（MK-3475A-D77 試験）（日本人及び外国人データ）

試験全体

＜ペムブロリズマブ・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 377 例（日本人 23 例を含む）を対象に、キイジェクト配合皮下注 790 mg 及び 9,600 単位製剤を化学療法との併用療法にて 6 週間間隔（Q6W）で反復皮下投与（キイジェクト配合皮下注群）、又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を同一の化学療法と併用にて 400 mg Q6W で反復点滴静注（ペムブロリズマブ点滴静注製剤群）を行った。

MK-3475A-C18 試験（第 1 群、第 2 群及び第 3 群）及び MK-3475A-D77 試験より得られたデータセットを用い、キイジェクト配合皮下注投与時とペムブロリズマブ点滴静注製剤投与時のデータを併合した母集団薬物動態モデルにより、ペムブロリズマブの薬物動態を評価した。

ペムブロリズマブの曝露量をキイジェクト配合皮下注群とペムブロリズマブ点滴静注製剤群で比較したところ、サイクル 1 のモデルに基づく $AUC_{0\text{-}6wks}$ の幾何平均値は、キイジェクト配合皮下注群で 1,633 μg·day/mL、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で 1,438 μg·day/mL であり、幾何平均比は 1.14（96%CI：1.06, 1.22、P<0.00001）であり国際共同試験の統計解析計画下*で非劣性を示した。

定常状態（サイクル 3）のモデルに基づく C_{trough} の幾何平均値は、キイジェクト配合皮下注群で 39.2 μg/mL、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で 23.5 μg/mL であり、幾何平均比は 1.67（94%CI：1.52, 1.84、P<0.00001）であり国際共同試験の統計解析計画下*で非劣性を示した[3)]。

サイクル 1 におけるモデルに基づく C_{trough} の幾何平均値は、キイジェクト配合皮下注群で 19.36 μg/mL、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で 12.26 μg/mL であり、幾何平均値の差は 57.91%であった。定常状態（サイクル 3）におけるモデルに基づく $AUC_{0\text{-}6wks}$ の幾何平均値は、キイジェクト配合皮下注群で 2,798 μg·day/mL、ペムブロリズマブ点滴静注製剤群で 2,122 μg·day/mL であり、幾何平均値の差は 31.86%であった[41)]。

また、キイジェクト配合皮下注投与前にベラヒアルロニダーゼ　アルファが検出されず、投与後に定量可能な濃度のベラヒアルロニダーゼ　アルファが検出された例は認められなかったことから、キイジェクト配合皮下注投与後のベラヒアルロニダーゼ　アルファの血中曝露は無視できる程度であることが確認された[41)]。

*：主要な海外規制当局と合意した国際共同試験の統計解析計画に基づき、薬物動態を試験全体の主要評価項目［サイクル 1 のモデルに基づく $AUC_{0\text{-}6wks}$ 及び定常状態（サイクル 3）のモデルに基づく C_{trough}］とする非劣性試験として計画された。$AUC_{0\text{-}6wks}$ 及び C_{trough} の幾何平均比の非劣性の検定の境界値を 0.8 とした。非劣性の仮説の検証及び幾何平均比の信頼区間は、対数変換した $AUC_{0\text{-}6wks}$ 及び C_{trough} に対する Welch の t 検定統計量を利用して算出された。α を最初に 0.02 を 1 サイクル目の $AUC_{0\text{-}6wks}$、0.03 を 3 サイクル目の C_{trough} に割り当てることにより、主要評価項目全体の第一種の過誤の確率を有意水準片側 0.05 に厳密に制御された。一方、日本固有の統計解析計画では、主要評価項目は奏効率であり、副次評価項目である薬物動態学的な評価項目については正式な統計学的検定は実施されていない。（「Ⅴ．5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

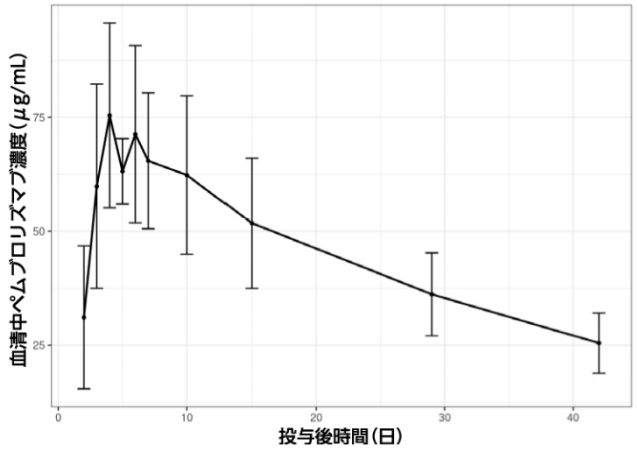
日本人集団

＜ペムブロリズマブ＞

日本人の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 18 例に、キイジェクト配合皮下注 790 mg 及び 9,600 単位製剤を化学療法との併用療法にて Q6W で反復皮下投与した際の初回投与後（サイクル 1）の血清中ペムブロリズマブ濃度推移を図に示す。また、サイクル 1 及びサイクル 3（定常状態）のペムブロリズマブの曝露量を表に示す。ペムブロリズマブの最高血清中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は約 5 日（範囲：2～9 日）であった。

また、キイジェクト配合皮下注 790 mg Q6W で皮下投与時における日本人患者の個別の曝露量（$AUC_{0\text{-}6wks}$、C_{trough} 及び C_{max}）は全体集団の曝露量の分布の範囲内であったことより、皮下投与後のペムブロリズマブの薬物動態に人種差は認められなかった[42)]。

日本人患者にキイジェクト配合皮下注 790 mg 及び 9,600 単位製剤を反復皮下投与した際のサイクル 1 の血清中ペムブロリズマブ濃度推移（平均±標準偏差）



日本人患者にキイジェクト配合皮下注 790 mg 及び 9,600 単位製剤を反復皮下投与した際のサイクル 1 及びサイクル 3（定常状態）のペムブロリズマブの曝露量†

	C_{max}（μg/mL）	C_{trough}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}6wks}$（μg･day/mL）
サイクル 1	69.52（24.3）	23.10（27.5）	1,815（22.6）
サイクル 3（定常状態）	103.8（27.0）	42.59（39.1）	2,969（29.5）

幾何平均［幾何変動係数（%）］

†：母集団薬物動態解析による推定値

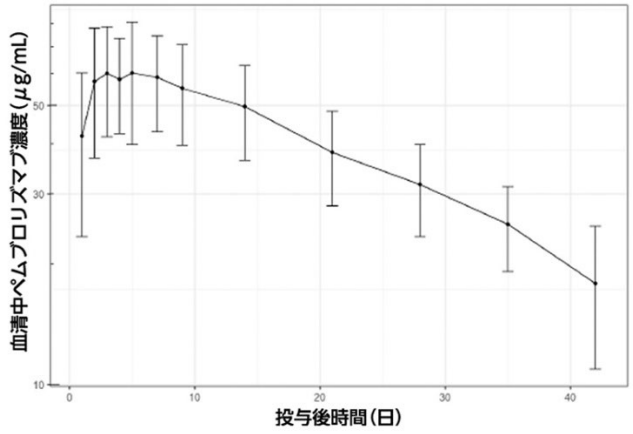
②国際共同第Ⅰ相試験（MK-3475A-C18 試験 第 3 群及び第 4 群）（日本人及び外国人データ）
＜ペムブロリズマブ＞

第 3 群[43)]

日本人の転移性非小細胞肺癌患者 6 例に、本剤 650 mg（165 mg/mL）を Q6W で皮下投与した際の、初回投与後（サイクル 1）のペムブロリズマブの血清中濃度推移を図に、ペムブロリズマブの薬物動態パラメータを表に示す。

キイジェクト配合皮下注 650 mg Q6W 皮下投与時における日本人患者と外国人患者の薬物動態を比較した結果、日本人患者の個別の薬物動態パラメータ（モデルに基づく $AUC_{0\text{-}6wks}$、C_{trough} 及び C_{max}）は外国人患者の薬物動態パラメータの分布の範囲内に含まれたことより、ペムブロリズマブの薬物動態の人種差は認められなかった。

日本人患者に本剤 650 mg（165 mg/mL）を皮下投与した際の
サイクル 1 の血清中ペムブロリズマブ濃度推移（平均±標準偏差）



日本人患者に本剤 650 mg（165 mg/mL）を皮下投与した際の
サイクル 1 のペムブロリズマブの薬物動態パラメータ（N=6）[42)]

	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}6wks}$ (μg･day/mL)	T_{max} (day)
平均値 (標準偏差)	67.0（19.7）	18.7（4.51）	1600（381）	4.50（1.05）
中央値 (範囲)	73.8 (35.7, 86.1)	19.0 (11.7, 25.5)	1681 (962, 2055)	4.50 (3.00, 6.00)
幾何平均 (変動係数%)	64.1（35.4）	18.2（26.2）	1556（27.4）	4.39（24.6）

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。」である。

第 4 群

外国人の切除不能な進行悪性黒色腫患者 44 例に、キイジェクト配合皮下注 395 mg 及び 4,800 単位製剤を単剤療法にて 3 週間間隔（Q3W）で反復皮下投与した際の、初回投与後（サイクル 1）及び 6 回目投与後（サイクル 6）のペムブロリズマブの曝露量を表に示す。ペムブロリズマブの T_{max}

の中央値は約5日（範囲：2～10日）であった。なお、ベラヒアルロニダーゼ　アルファの血中濃度は定量下限未満であった。

外国人患者にキイジェクト配合皮下注395 mg及び4,800単位製剤を反復皮下投与した際のサイクル1及びサイクル6（定常状態）のペムブロリズマブの曝露量†

	C_{max}（μg/mL）	C_{trough}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}3wks}$（μg･day/mL）
サイクル1	33.0（40.6）	20.3（34.2）	546（36.7）
サイクル6（定常状態）	76.5（39.0）	49.0（45.8）	1,343（39.9）

幾何平均［幾何変動係数（%）］

†：母集団薬物動態解析による推定値

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響 [44)]

本剤の投与経路は皮下投与であること、またモノクローナル抗体医薬品として異化作用により消失することから、その曝露量は、食事又は薬物との併用による影響を受けないと考えられる。したがって、食事の影響や薬物相互作用を評価する試験は実施しなかった。

(参考)

＜ペムブロリズマブ＞（静脈内投与）

［ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤（キイトルーダ®）インタビューフォーム「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響 2) 併用投与時」の項参照］

①ペメトレキセド及びプラチナ製剤

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の単独投与試験における曝露量とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製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、併用療法はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

②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

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の単独投与試験における曝露量とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製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探索的に比較した結果、併用療法はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

③アキシチニブ

悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を単独投与した際のデータより構築した母集団薬物動態モデルに基づく予測値と、腎細胞癌患者を対象にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とアキシチニブを併用投与した試験より得られたペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の血清中濃度の実測値を比較した。

その結果、併用投与時のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の血清中濃度の分布は単独投与時の母集団薬物動態モデルに基づく予測値の分布に含まれ、アキシチニブはペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[45)]。

④5-FU 及びプラチナ製剤

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独投与における曝露量とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及び 5-FU の併用投与における曝露量を比較した結果、併用投与時の曝露量の分布は、単独投与時の曝露量の分布と大部分が重なった。したがって、これらの併用薬は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[46)]。

⑤レンバチニブ

日本人及び外国人腎細胞癌患者にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤をレンバチニブと併用投与した際のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の血清中濃度の実測値と、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独投与における母集団薬物動態モデルに基づく予測値（中央値及び 90%予測区間）を比較した。日本人及び外国人腎細胞癌患者のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の血清中濃度の実測値の大部分は、母集団薬物動態モデルに基づく 90%予測区間に含まれていたことから、レンバチニブとの併用はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

⑥フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤

日本人及び外国人胃癌患者にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤をシスプラチン＋5-FU 又はカペシタビンと併用投与した際のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の血清中濃度の実測値と、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独投与における母集団薬物動態モデルに基づく予測値（中央値及び 90%予測区間）を比較した。日本人及び外国人胃癌患者のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の血清中濃度の実測値の大部分は、母集団薬物動態モデルに基づく 90%予測区間に含まれ、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を単独投与又は化学療法と併用投与したときのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の血清中濃度の推移に明らかな差はみられなかったことから、これらの併用薬はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[47)]。

注）ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の承認用法及び用量は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

⑦ゲムシタビン及びシスプラチン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を単独投与した際の既存データより構築した母集団薬物動態モデルに基づく予測値と、ゲムシタビン及びシスプラチンを併用投与した KEYNOTE-966 試験より得られたペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の血清中濃度の実測値を比較した。その結果、併用投与時のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の血清中濃度の分布は、単独投与時の母集団薬物動態モデルに基づく予測値の分布に含まれていたことから、ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[48)]。

⑧エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とエンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）の併用投与時におけるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の血清中濃度の実測値とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独投与における試験データを用いて構築された母集団薬物動態モデルに基づく予測値との比較を実施した。実測値の大部分は既存のモデルに基づく 90%予測区間の中に含まれていたことから、エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）

との併用はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[49]。

⑨トラスツズマブ

日本人及び外国人胃癌患者にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤をトラスツズマブ及び化学療法と併用投与した際のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の血清中濃度の実測値と、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独投与における既存の母集団薬物動態モデル（悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者の薬物動態データに基づいて構築したモデル）から推定した予測値（中央値及び90%予測区間）を比較した。その結果、実測値の分布の大部分は、既存のモデルに基づく90%予測区間に含まれていたことから、トラスツズマブとの併用はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[50]。

⑩パクリタキセル及びベバシズマブ

プラチナ製剤抵抗性の日本人及び外国人再発卵巣癌患者にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とパクリタキセル及びベバシズマブを併用投与した際のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の血清中濃度の実測値と、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を単独投与した際の既存データより構築した母集団薬物動態モデルに基づく予測値（中央値及び90%予測区間）を比較した。その結果、併用投与時のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の血清中濃度の分布は、そのほとんどが単独投与時の母集団薬物動態モデルに基づく予測値の分布に含まれていたことから、パクリタキセル及びベバシズマブとの併用はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[51]。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法[52)53)]

MK-3475A-C18 試験（第 1 群、第 2 群及び第 3 群）及び MK-3475A-D77 試験の併合データを用いて、ペムブロリズマブ静脈内投与時の母集団薬物動態モデル（2 コンパートメントモデル）を更新し、本剤皮下投与時のペムブロリズマブの薬物動態を評価した。皮下投与時の吸収相は、吸収速度定数及びバイオアベイラビリティのパラメータによって説明した。全身血中の薬物動態を示す母集団薬物動態パラメータ（クリアランス、分布容積、時間依存的薬物動態）は、静脈内投与時のデータにより構築された参照母集団薬物動態モデルの最終推定値を用いた。

(2) 吸収速度定数

＜ペムブロリズマブ＞[52)]

母集団薬物動態解析（日本人及び外国人固形がん患者）に基づき算出した、本剤皮下投与後のペムブロリズマブの吸収速度定数は 0.32/day［95%CI：0.30～0.34/day、変動係数（CV）：47%］であった。

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

＜ペムブロリズマブ＞（静脈内投与）[44)]

ペムブロリズマブ静脈内投与時にて、ペムブロリズマブのクリアランスは、初回投与［幾何平均（GM）：252 mL/day（CV：37%）］に比べて、定常状態［GM：195 mL/day（CV：40%）］では約 23%低値を示した。この時間依存的なクリアランスの低下は、臨床的には意味がないと考えられた。消失半減期の GM は 22 日（CV：32%）であった。

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞

該当資料なし

(5) 分布容積

＜ペムブロリズマブ＞（静脈内投与）[44)]

ペムブロリズマブ静脈内投与時にて、ペムブロリズマブは血管外分布が限られており、定常状態における分布容積は 6.0 L（CV：20%）であった。

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞

該当資料なし

(6) その他

本剤皮下投与時のペムブロリズマブの ADA 産生は、C18 試験では 0.8%、D77 試験では 1.4%だった[54)]。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

＜ペムブロリズマブ＞[44)]

「Ⅶ．2．(1) 解析方法」の項参照

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

＜ペムブロリズマブ＞（静脈内投与）[44)]

ペムブロリズマブ静脈内投与時のデータより、年齢（範囲：15～94 歳）、性別、人種（89%が白人）、腫瘍サイズ、腎機能障害（推算糸球体ろ過量：15 mL/min/1.73 m^2 以上）、軽度肝機能障害（総ビリルビン≦正常値上限かつ AST＞正常値上限、又は総ビリルビン：正常値上限の 1～1.5 倍かつ AST 値を問わない）又は中等度肝機能障害（総ビリルビン＞正常値上限の 1.5～3 倍かつ AST 値を問わない）は、ペムブロリズマブのクリアランスに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。重度肝機能障害（総ビリルビン＞正常値上限の 3 倍かつ AST 値を問わない）においてペムブロリズマブのクリアランスに臨床的に重要な影響を及ぼすかどうかを判断するには情報が不十分である。

体重とクリアランス及び中心コンパートメントの分布容積の関係は、母集団薬物動態解析におけるアロメトリック指数（α）を用いたモデルに基づき推定した。ペムブロリズマブでは、一般的なモノクローナル抗体と同様、体重がクリアランス及び中心コンパートメントの分布容積と関連することが示されたが、体重とクリアランスとの関係により（α の推定値は約 0.5）、体重に基づき

用量調整を行った場合と体重によらず固定用量で投与した場合で、薬物動態の変動は同程度であることが示された。
したがって、内因性要因に基づく用法及び用量調節の必要はない。

＜ペムブロリズマブ＞（皮下投与）[44)]
年齢、性別、体重、人種、がんの種類及び投与部位（腹部又は大腿部）は、本剤皮下投与時のペムブロリズマブの吸収（バイオアベイラビリティ又は吸収速度定数）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。」である。

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞
該当資料なし

4. 吸収
＜ペムブロリズマブ＞
母集団薬物動態解析（日本人及び外国人固形癌患者）に基づき算出した、本剤を皮下投与した際のペムブロリズマブのバイオアベイラビリティは約60%（CV：14%）であった。

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞
国際共同試験のデータ（日本人及び外国人固形がん患者）にて、本剤1回790 mg及び9,600単位製剤を6週間間隔又は本剤1回395 mg及び4,800単位製剤を3週間間隔で皮下投与した際のベラヒアルロニダーゼ　アルファの血中曝露は定量下限未満であった。

5. 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、妊娠中の女性に対するペムブロリズマブの投与は、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）
ペムブロリズマブ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

(6) 血漿蛋白結合率
＜ペムブロリズマブ＞[44)]
ペムブロリズマブは抗体であるため、血漿蛋白とは結合しない。

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞
該当資料なし

6. 代謝
(1) 代謝部位及び代謝経路
＜ペムブロリズマブ＞[44)]
ペムブロリズマブは一般的なタンパク質分解プロセスによって異化されるため、低分子薬の消失に寄与する一般的な代謝経路（CYP450、UGT）等はクリアランスに寄与しない。

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞
該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率
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活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄
＜ペムブロリズマブ＞
ペムブロリズマブ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。

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞
該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

9. 透析等による除去率
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

（参考）

＜ペムブロリズマブ＞

腎機能障害患者、肝機能障害患者については、「Ⅶ．3．(2) パラメータ変動要因」の項参照。

11. その他

本剤 1 回 790 mg 及び 9,600 単位製剤を 6 週間間隔又は本剤 1 回 395 mg 及び 4,800 単位製剤を 3 週間間隔で皮下投与した際の曝露量の範囲は、確立された有効性及び安全性に関する曝露－応答関係が一定である 5 倍を超える曝露量の範囲（ペムブロリズマブ静脈内投与 2 mg/kg Q3W～10 mg/kg Q2W）に含まれた[55]。

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

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2、9.1.2、11.1.1 参照］

(解説)　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

1.1 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。

1.2 国際共同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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、禁忌とした。（本剤の成分については「Ⅳ．2．製剤の組成」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.11 本剤の使用にあたっては、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤との取り違えに注意すること。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

8.1 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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ので、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。

8.2 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。間質性肺疾患は致死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。

8.3 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内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を定期的に行い、必要に応じて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。

8.4 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、硬化性胆管炎が発現することがある。肝機能検査を定期的（特にアキシチニブとの併用投与時は頻回）に行い、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。

8.5 本剤の投与後に 1 型糖尿病が発現することがある。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必要があることから設定した。

8.6 本剤の投与後に腎障害が発現することがある。腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。

8.7 本剤の投与後に筋炎、横紋筋融解症が発現することがある。筋力低下、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行う必要があることから設定した。

8.8 本剤の投与後に重症筋無力症が発現することがある。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行う必要があることから設定した。

8.9 本剤の投与後に心筋炎が発現することがある。胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行う必要があることから設定した。

8.10 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。眼の異常の有無を定期的に確認し、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。

8.11 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤（製品名：キイトルーダ®点滴静注）が販売されていることから、皮下注製剤である本剤と誤って投与することのないように記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.1 参照］

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者
結核を発症するおそれがある。［11.1.22 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.1.1 国際共同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設定した。

9.1.2 国際共同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設定した。

9.1.3 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与後において、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の報告が集積されていることから設定した。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者において、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与後に結核を発症したとの報告があることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

（解説）
妊娠する可能性のある女性に対する使用時の注意喚起として、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号／薬生安発 0216 第 1 号）に基づき、本剤投与中及び最終投与日からの血中の消失時間（半減期の 5 倍の期間）における適切な避妊の必要性について説明することを明記した。（「Ⅸ．2．(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。［9.4 参照］

（解説）
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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たが、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とした。（「Ⅸ．2．(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）又はベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）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ける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。（「Ⅶ．5．(3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（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は確立していないことから記載した。

(8) 高齢者

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

（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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 **間質性肺疾患**（5.2%）
［1.2、8.2、9.1.2 参照］
11.1.2 **大腸炎**（0.8%）、**小腸炎**（頻度不明[注)]）、**重度の下痢**（0.8%）
腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
11.1.3 **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明[注)]）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明[注)]）、**多形紅斑**（0.4%）
11.1.4 **類天疱瘡**（頻度不明[注)]）
水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。
11.1.5 **神経障害**
末梢性ニューロパチー（4.4%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明[注)]）等の神経障害があらわれることがある。
11.1.6 **劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎**
劇症肝炎（頻度不明[注)]）、肝不全（0.4%）、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（21.1%）、肝炎（頻度不明[注)]）、硬化性胆管炎（頻度不明[注)]）があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.7 **甲状腺機能障害**
甲状腺機能低下症（12.4%）、甲状腺機能亢進症（7.2%）、甲状腺炎（0.4%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.3 参照］
11.1.8 **下垂体機能障害**
下垂体炎（頻度不明[注)]）、下垂体機能低下症（頻度不明[注)]）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.3 参照］
11.1.9 **副腎機能障害**
副腎機能不全（1.6%）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.3 参照］
11.1.10 **1 型糖尿病**
1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（0.4%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1 型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.5 参照］
11.1.11 **腎障害**
腎不全（0.4%）、尿細管間質性腎炎（頻度不明[注)]）、糸球体腎炎（頻度不明[注)]）等の腎障害があらわれることがある。［8.6 参照］
11.1.12 **膵炎**（頻度不明[注)]）、**膵外分泌機能不全**（頻度不明[注)]）
11.1.13 **筋炎**（頻度不明[注)]）、**横紋筋融解症**（頻度不明[注)]）
心筋炎、筋炎、重症筋無力症が併発した症例も報告されている。［8.7 参照］
11.1.14 **重症筋無力症**（頻度不明[注)]）
重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。心筋炎、筋炎、重症筋無力症が併発した症例も報告されている。［8.8 参照］
11.1.15 **心筋炎**（頻度不明[注)]）
心筋炎、筋炎、重症筋無力症が併発した症例も報告されている。［8.9 参照］
11.1.16 **脳炎、髄膜炎、脊髄炎**
脳炎（頻度不明[注)]）、髄膜炎（頻度不明[注)]）、脊髄炎（頻度不明[注)]）があらわれることがある。また、多発性硬化症の増悪（頻度不明[注)]）、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明[注)]）も報告されている。
11.1.17 **重篤な血液障害**
免疫性血小板減少症（頻度不明[注)]）、溶血性貧血（頻度不明[注)]）、赤芽球癆（頻度不明[注)]）、無顆粒球症（頻度不明[注)]）等の重篤な血液障害があらわれることがある。
11.1.18 **重度の胃炎**（0.4%）
免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
11.1.19 **ぶどう膜炎**（頻度不明[注)]）
［8.10 参照］
11.1.20 **血管炎**（頻度不明[注)]）
大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎［抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、IgA 血管炎を含む］があらわれることがある。
11.1.21 **血球貪食症候群**（頻度不明[注)]）
11.1.22 **結核**（頻度不明[注)]）
［9.1.4 参照］
11.1.23 Infusion reaction（2.4%）
アナフィラキシーを含む Infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

（解説）
特に注意を要すると考えられる本剤に特徴的な間質性肺疾患、大腸炎をはじめとする免疫関連の副作用について、発現状況、徴候及び症状の確認に関する注意、副作用発現時の処置方法について、国際共同試験（D77 試験）の結果及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の重大な副作用の記載に基づき記載した。D77 試験で発現割合を算出できる副作用は発現割合を記載し、

同試験で発現が認められなかった副作用は頻度不明とした。しかしながら、D77試験では発現割合が不明であっても、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の副作用にはペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤において発現が認められたものがあることから、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文を参照するよう、注釈を設定した（「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照）。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明[注)]
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、ヘモグロビン減少	
耳及び迷路障害				耳鳴、回転性めまい
内分泌障害			血中TSH増加、サイロキシン増加	血中TSH減少
眼障害		流涙増加、眼乾燥、眼球乾燥症	眼瞼炎、霧視	フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	悪心	下痢、便秘、嘔吐、腹部膨満、口内炎、上腹部痛、消化不良、胃腸障害	鼓腸、胃炎、腹痛、口内乾燥、嚥下障害、胃食道逆流性疾患	口腔内潰瘍形成、口腔内痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、末梢性浮腫、粘膜の炎症、発熱、乾燥症	胸痛、注射部位反応、悪寒、倦怠感、浮腫、疼痛	インフルエンザ様疾患
感染症及び寄生虫症		肺炎、気道感染	結膜炎、口腔カンジダ症、尿路感染	上気道感染
代謝及び栄養障害		食欲減退、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高血糖、高コレステロール血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、低蛋白血症	アミラーゼ増加、悪液質、脱水、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、低マグネシウム血症、血中コレステロール増加、リパーゼ増加	高尿酸血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、関節炎	骨痛、背部痛、筋力低下、四肢痛	筋痙縮、筋骨格痛、筋骨格硬直

精神・神経障害		味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、浮動性めまい、不眠症、頭痛	感覚鈍麻、振戦	嗜眠、神経毒性、視神経炎、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	腎機能障害、血中尿素増加	排尿困難、血尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		しゃっくり、呼吸困難	鼻出血、咳嗽、労作性呼吸困難、胸水、肺塞栓症	発声障害、口腔咽頭痛、鼻漏
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	発疹、脱毛症、湿疹、斑状丘疹状皮疹	ざ瘡様皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、爪変色、斑状皮疹、皮膚剥脱	毛髪変色、多汗症、爪の障害、寝汗、爪甲剥離症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、丘疹、光線過敏性反応、乾癬、放射線皮膚損傷、丘疹性皮疹、皮膚色素過剰、皮膚色素減少、皮膚病変、じん麻疹、尋常性白斑
血管障害			高血圧	潮紅、ほてり、低血圧
その他		体重減少、血中LDH増加	血中CK増加	サルコイドーシス、体重増加

注）本剤の臨床試験では認められていない副作用であり、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の臨床試験における発現割合については、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文を参照すること。

（解説）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤のその他の副作用に記載されている副作用を記載した。国際共同試験（D77試験）で発現割合を算出できる副作用は該当する区分に記載し、同試験で発現が認められなかった副作用は頻度不明とした。しかしながら、D77試験では発現割合が不明であっても、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の副作用にはペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤において発現が認められたものがあることから、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文を参照するよう、注釈を設定した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同試験（MK-3475A-D77 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.27.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	251		251		251	
副作用あり	226	90.0	116	46.2	9	3.6
副作用なし	25	10.0	135	53.8	242	96.4

MedDRA/J Ver.27.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血液およびリンパ系障害	**180**	**71.7**	**93**	**37.1**	**3**	**1.2**
貧血	131	52.2	42	16.7	0	0.0
好酸球増加症	2	0.8	0	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	12	4.8	9	3.6	3	1.2
鉄欠乏性貧血	1	0.4	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	70	27.9	20	8.0	0	0.0
好中球減少症	105	41.8	54	21.5	0	0.0
網状赤血球増加症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	71	28.3	25	10.0	0	0.0
心臓障害	**3**	**1.2**	**2**	**0.8**	**0**	**0.0**
心房細動	1	0.4	1	0.4	0	0.0
うっ血性心不全	1	0.4	1	0.4	0	0.0
心嚢液貯留	1	0.4	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
魚鱗癬	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**
難聴	1	0.4	0	0.0	0	0.0
聴力低下	1	0.4	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**45**	**17.9**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	4	1.6	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	18	7.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	31	12.4	0	0.0	0	0.0
眼障害	**19**	**7.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
眼瞼炎	2	0.8	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	3	1.2	0	0.0	0	0.0
流涙増加	9	3.6	0	0.0	0	0.0
眼瞼腫脹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
霧視	1	0.4	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼球乾燥症	3	1.2	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**99**	**39.4**	**7**	**2.8**	**1**	**0.4**
腹部不快感	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	6	2.4	0	0.0	0	0.0
腹痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	4	1.6	0	0.0	0	0.0
便秘	19	7.6	0	0.0	0	0.0
下痢	22	8.8	2	0.8	0	0.0
口内乾燥	1	0.4	0	0.0	0	0.0
消化不良	4	1.6	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腸炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
鼓腸	2	0.8	0	0.0	0	0.0
胃炎	3	1.2	1	0.4	0	0.0
胃腸障害	3	1.2	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	1	0.4	0	0.0	0	0.0
イレウス	1	0.4	0	0.0	0	0.0
免疫性腸炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
悪心	56	22.3	3	1.2	0	0.0
好中球減少性大腸炎	1	0.4	0	0.0	1	0.4
口内炎	5	2.0	0	0.0	0	0.0
嘔吐	18	7.2	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**74**	**29.5**	**6**	**2.4**	**0**	**0.0**
無力症	17	6.8	3	1.2	0	0.0
胸痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0
悪寒	1	0.4	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
疲労	33	13.1	2	0.8	0	0.0
注射部位紅斑	1	0.4	0	0.0	0	0.0
注射部位硬結	1	0.4	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	2	0.8	0	0.0	0	0.0
倦怠感	1	0.4	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	7	2.8	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
末梢性浮腫	8	3.2	1	0.4	0	0.0
疼痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
発熱	7	2.8	0	0.0	0	0.0
乾燥症	4	1.6	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**2**	**0.8**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
肝不全	1	0.4	1	0.4	0	0.0
肝機能異常	1	0.4	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**2**	**0.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
アナフィラキシー反応	1	0.4	0	0.0	0	0.0
過敏症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**26**	**10.4**	**11**	**4.4**	**4**	**1.6**
腹部感染	1	0.4	1	0.4	0	0.0
気管支炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	1	0.4	1	0.4	0	0.0
結膜炎	2	0.8	0	0.0	0	0.0
細菌性結膜炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス再燃	1	0.4	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺膿瘍	1	0.4	1	0.4	0	0.0
好中球減少性敗血症	1	0.4	0	0.0	1	0.4
口腔カンジダ症	2	0.8	0	0.0	0	0.0
耳下腺炎	1	0.4	0	0.0	1	0.4
肺炎	8	3.2	5	2.0	1	0.4
細菌性肺炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
急性腎盂腎炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
気道感染	3	1.2	0	0.0	0	0.0
敗血症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
敗血症性ショック	1	0.4	0	0.0	1	0.4
尿路感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0
尿路性敗血症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**6**	**2.4**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	4	1.6	0	0.0	0	0.0
末梢神経損傷	1	0.4	1	0.4	0	0.0
放射線肺臓炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.27.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**78**	**31.1**	**14**	**5.6**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	11.6	3	1.2	0	0.0
アミラーゼ増加	2	0.8	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	33	13.1	1	0.4	0	0.0
抱合ビリルビン増加	2	0.8	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	9	3.6	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	6	2.4	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0.8	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	11	4.4	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	5	2.0	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
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	0.8	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
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	4.0	2	0.8	0	0.0
糸球体濾過率減少	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	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	22	8.8	9	3.6	0	0.0
プロトロンビン量減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
網状赤血球数減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
網状赤血球百分率減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
網状赤血球百分率増加	1	0.4	0	0.0	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	2	0.8	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	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	10	4.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**43**	**17.1**	**6**	**2.4**	**0**	**0.0**
悪液質	2	0.8	0	0.0	0	0.0
食欲減退	17	6.8	1	0.4	0	0.0
脱水	2	0.8	0	0.0	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	1	0.4	1	0.4	0	0.0
高クロール血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	3	1.2	0	0.0	0	0.0
高血糖	5	2.0	2	0.8	0	0.0
高カリウム血症	2	0.8	0	0.0	0	0.0
高脂血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	2	0.8	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	8	3.2	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	3	1.2	0	0.0	0	0.0
低クロール血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	6	2.4	2	0.8	0	0.0
低マグネシウム血症	2	0.8	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	7	2.8	1	0.4	0	0.0
低リン血症	3	1.2	0	0.0	0	0.0
低蛋白血症	3	1.2	0	0.0	0	0.0
過少体重	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.27.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	**21**	**8.4**	**2**	**0.8**	**0**	**0.0**
関節痛	8	3.2	0	0.0	0	0.0
関節炎	4	1.6	0	0.0	0	0.0
背部痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
骨痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0
線維筋痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
筋力低下	1	0.4	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	8	3.2	1	0.4	0	0.0
ミオパチー	1	0.4	0	0.0	0	0.0
四肢痛	1	0.4	1	0.4	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**	**0**	**0.0**
メラノサイト性母斑	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腫瘍性血栓症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**41**	**16.3**	**3**	**1.2**	**0**	**0.0**
運動失調	1	0.4	1	0.4	0	0.0
浮動性めまい	4	1.6	0	0.0	0	0.0
味覚不全	7	2.8	0	0.0	0	0.0
頭痛	3	1.2	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	2	0.8	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	11	4.4	1	0.4	0	0.0
錯感覚	5	2.0	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	7	2.8	0	0.0	0	0.0
感覚消失	1	0.4	0	0.0	0	0.0
傾眠	1	0.4	0	0.0	0	0.0
失神	1	0.4	1	0.4	0	0.0
緊張性頭痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
振戦	2	0.8	0	0.0	0	0.0
精神障害	**5**	**2.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
うつ病	1	0.4	0	0.0	0	0.0
不眠症	4	1.6	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**6**	**2.4**	**2**	**0.8**	**0**	**0.0**
急性腎障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	3	1.2	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	2	0.8	2	0.8	0	0.0
生殖系および乳房障害	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
勃起不全	1	0.4	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**21**	**8.4**	**5**	**2.0**	**1**	**0.4**
咳嗽	1	0.4	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	3	1.2	1	0.4	0	0.0
労作性呼吸困難	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻出血	2	0.8	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	5	2.0	0	0.0	0	0.0
免疫性肺疾患	2	0.8	1	0.4	0	0.0
間質性肺疾患	2	0.8	1	0.4	0	0.0
胸水	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	10	4.0	3	1.2	1	0.4
肺塞栓症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**76**	**30.3**	**4**	**1.6**	**0**	**0.0**
脱毛症	21	8.4	0	0.0	0	0.0
血管浮腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	2	0.8	0	0.0	0	0.0
剥脱性皮膚炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
皮膚乾燥	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.27.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
湿疹	3	1.2	0	0.0	0	0.0
紅斑	1	0.4	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	0.4	1	0.4	0	0.0
爪変色	1	0.4	0	0.0	0	0.0
爪の障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
点状出血	1	0.4	0	0.0	0	0.0
そう痒症	26	10.4	0	0.0	0	0.0
発疹	23	9.2	2	0.8	0	0.0
紅斑性皮疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	3	1.2	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	2	0.8	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.4	0	0.0	0	0.0
乾皮症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血管障害	**5**	**2.0**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
動脈血栓症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
塞栓症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
高血圧	1	0.4	0	0.0	0	0.0
静脈炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
大静脈血栓症	1	0.4	0	0.0	0	0.0

データカットオフ日：2024年7月12日

* 臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

＜MK-3475A-F11 試験の安全性の要約（APaT 集団、クロスオーバー期）＞

	A 群				B 群			
	キイジェクト配合皮下注（1～3 コース）		ペムブロリズマブ点滴静注製剤（4～6 コース）		ペムブロリズマブ点滴静注製剤（1～3 コース）		キイジェクト配合皮下注（4～6 コース）	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	71		65		76		70	
有害事象あり	57	(80.3)	41	(63.1)	57	(75.0)	54	(77.1)
有害事象なし	14	(19.7)	24	(36.9)	19	(25.0)	16	(22.9)
副作用†	40	(56.3)	21	(32.3)	36	(47.4)	42	(60.0)
Grade 3 以上の有害事象	8	(11.3)	11	(16.9)	14	(18.4)	6	(8.6)
Grade 3 以上の副作用	1	(1.4)	2	(3.1)	5	(6.6)	3	(4.3)
重篤な有害事象	7	(9.9)	8	(12.3)	8	(10.5)	4	(5.7)
重篤な副作用	1	(1.4)	1	(1.5)	2	(2.6)	2	(2.9)
死亡に至った有害事象	4	(5.6)	2	(3.1)	2	(2.6)	2	(2.9)
死亡に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による治験薬の投与中止	4	(5.6)	3	(4.6)	3	(3.9)	3	(4.3)
副作用による治験薬の投与中止	1	(1.4)	1	(1.5)	1	(1.3)	1	(1.4)
重篤な有害事象による治験薬の投与中止	4	(5.6)	3	(4.6)	2	(2.6)	3	(4.3)
重篤な副作用による治験薬の投与中止	1	(1.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.4)

† 治験担当医師により治験薬との因果関係がありと判断された事象
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。
入院や死亡に至らなかった MedDRA Ver27.1 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。
Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

データカットオフ日：2025 年 4 月 9 日

［試験概要］
切除後のⅡB 期、ⅡC 期又はⅢ期の悪性黒色腫患者、切除後の再発リスクが intermediate-high リスク又は high リスクの腎細胞癌患者並びに新たに診断された未治療のⅣ期の非小細胞肺癌患者（PD-L1 TPS が 50%以上）を対象に本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を切り替えての投与が実施された。本試験の治療期は 2 つのパート（クロスオーバー期、継続期）から構成された。治験参加者は A 群又は B 群に無作為に割り付けられ、クロスオーバー期では以下のとおりキイジェクト配合皮下注及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を 3＋3 コース投与された[56) 57)]。
A 群：キイジェクト配合皮下注投与（Q3W、3 コース）後、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注投与（Q3W、3 コース）
B 群：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注投与（Q3W、3 コース）後、キイジェクト配合皮下注投与（Q3W、3 コース）
安全性の解析対象集団は APaT 集団とした。（APaT 集団：147 例　A 群：71 例、B 群：76 例）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製前の注意
14.1.1 本剤を希釈しないこと。
14.1.2 バイアルを振盪しないこと。
14.1.3 バイアルを少なくとも 30 分間常温に戻すこと。未穿刺バイアルは常温で最長 24 時間保存できる。
14.1.4 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄すること。
14.2 薬剤調製時の注意
14.2.1 本剤の採取及び投与には、ポリプロピレン又はポリカーボネートのシリンジとステンレス鋼製の採液針及び皮下注射針を用いること。
14.2.2 滅菌シリンジ及び採液針（18～21G を推奨）を使用して 2.4 mL［ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 395 mg 及び 4,800 単位］又は 4.8 mL［ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 790 mg 及び 9,600 単位］をバイアルから採取する。針の詰まりを避けるために、投与直前に 25～30G、13 mm の皮下注射針に交換する。
14.2.3 本剤は保存料を含まない。バイアルから採取した後はすぐに使用すること。すぐに使用しない場合は、薬液入りシリンジを採液針と注射筒キャップを付けたまま常温で最長 8 時間又は 2～8℃で最長 24 時間（最長 24 時間には常温での最長 8 時間を含めてもよい）保存することができる。これらの保存時間を超えた場合は廃棄すること。
14.2.4 無菌的に調製した場合、使用時の物理化学的安定性に基づき、キャップを付けたシリンジは 2～8℃の遮光下で最長 30 日間、常温の室内光下で最長 24 時間保存できる。
14.2.5 調製後に冷所保存した場合、使用前に薬液入りシリンジを少なくとも 30 分間常温に戻すこと。
14.2.6 薬液入りシリンジは凍結させないこと。
14.3 薬剤投与時の注意
14.3.1 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔で約 1 分かけて又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で約 2 分かけて皮下投与する。
14.3.2 本剤を大腿部又は腹部の皮下に投与すること。臍部から 5 cm 以内に本剤を投与しないこと。
14.3.3 皮膚の損傷、疼痛、打撲、瘢痕、鱗屑又は発赤がある部位には注射しないこと。
14.3.4 投与毎に注射部位を変えること。
14.3.5 本剤投与中は、同一部位に他の薬剤を皮下投与しないこと。
14.3.6 未使用残液については適切に廃棄すること。

（解説）
本剤は高分子の抗体製剤であることから、調製前、調製時及び投与時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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（MK-3475A-D77 試験）において、本剤投与により、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）に対する抗体の産生が認められた患者の割合は、1.4%（211 例中 3 例）であり、そのうち 0.5%（211 例中 1 例）でペムブロリズマブ（遺伝子組換え）に対する中和抗体を認めた。また、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体の産生が認められた患者の割合は、1.5%（194 例中 3 例）であった。

15.1.2 臨床試験において、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

15.1.1 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。しかしながら、D77 試験において、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体の産生がそれぞれ報告されたことから設定した。

15.1.2 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の臨床試験（013 試験及び 087 試験）において、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製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。さらに 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。全 7 例中 5 例でペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による治療後（Allo-SCT 前）に多種の化学療法剤が投与されており、交絡因子となっていた。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

＜ペムブロリズマブ＞[58)]

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。

ICH S6(R1)ガイドライン（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、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験においてペムブロリズマブの安全性薬理評価を実施したところ、ペムブロリズマブに関連した心血管系、呼吸系、腎臓及び中枢神経系への影響は認められなかった。［ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤（キイトルーダ®）インタビューフォーム「Ⅸ. 1. (2) 安全性薬理試験」の項参照］

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞

1）カニクイザルを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験（14 日間の回復期間を含む）[59)]

カニクイザル（3 匹/性/群）にベラヒアルロニダーゼ　アルファを 0、0.04、0.2 又は 2 mg/kg/回の用量で 1 週間間隔（Q1W）で皮下投与し、心電図並びに歩行パターン、活動性及び呼吸を含む詳細な一般状態観察を評価した。2 mg/kg/回の用量までベラヒアルロニダーゼ　アルファに関連した一般状態所見及び心電図パラメータの変化は認められなかった。（「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験 ＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞3) カニクイザルを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験」の項参照）

2）ラットを用いた皮下投与による呼吸系機能への影響 [60)]

雄ラット（8 匹/群）に 0、0.04、0.2 又は 2 mg/kg のベラヒアルロニダーゼ　アルファを 0.2 mL/kg の投与容量で単回皮下投与し、1 回換気量、呼吸数及び算出した分時呼吸量を測定した。投与後 24 時間まで呼吸系機能パラメータ（1 回換気量、呼吸数及び算出した分時呼吸量）にベラヒアルロニダーゼ　アルファに関連した変化は認められなかった。

3）ラットを用いた 29 日間反復皮下投与毒性及びトキシコキネティクス試験 [61)]

Sprague Dawley ラット（10 匹/性/群）に 0、0.04、0.2 又は 2 mg/kg/回のベラヒアルロニダーゼ　アルファを Q1W で計 5 回皮下投与し、機能観察総合評価検査（5 匹/性/群）として自発運動量、行動変化及び感覚／運動反応について評価した。2 mg/kg/回の用量まで神経行動に対する明らかな影響は認められなかった。（「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験 ＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞1) ラットを用いた 29 日間反復皮下投与毒性及びトキシコキネティクス試験」の項参照）

＜ペムブロリズマブ・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞[62)]

ペムブロリズマブ及びベラヒアルロニダーゼ　アルファの配合剤の安全性薬理を評価する独立した試験は実施しなかった。カニクイザルを用いた 4 週間皮下投与忍容性試験では、カニクイザルにペムブロリズマブ 50 mg/kg 及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ 4.1 μg/kg を Q1W で 1 ヵ月間皮下投与した際、死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量及び病理検査（投与部位及び所属リンパ節）において被験薬に関連した変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

＜ペムブロリズマブ＞[63)]

これまでに実施した点滴静注製剤を含むペムブロリズマブ単剤の毒性試験の概要を下表に示す。皮下投与製剤の局所刺激性を検討することを目的として、新たにウサギを用いた局所刺激性試験（「Ⅸ．2．(6) 局所刺激性試験」の項参照）を実施した。その他の試験成績については、キイトルーダ®点滴静注 100mg インタビューフォームを参照のこと。

ペムブロリズマブの毒性試験　概要

試験項目／期間	投与方法	動物種／系統	投与量（mg/kg/dose）	無毒性量（mg/kg/dose）
反復投与毒性試験				
毒性及び TK 試験（Q1W）／1 ヵ月間	静脈内	サル／カニクイザル	0、6、40、200	≧200
毒性及び TK 試験（Q2W）／6 ヵ月間	静脈内	サル／カニクイザル	0、6、40、200	≧200
その他の毒性試験				
局所刺激性試験／単回投与	皮下	ウサギ／New Zealand White	0、390、495 mg/animal	NA
T 細胞依存性抗体反応試験	皮下	マウス／マウス抗 PD-1 代替抗体	0、5	NA
交差反応性試験	*In vitro*	サル／カニクイザル組織	NA	NA
交差反応性試験	*In vitro*	ヒト組織	NA	NA

TK：トキシコキネティクス、NA：not applicable

(1) 単回投与毒性試験

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞

1）ラットを用いた単回皮下又は静脈内投与毒性試験[64) 65)]

雄ラット 48 匹を各群 6 匹からなる 8 群に無作為に割り付け、2 日目又は 8 日目に剖検（それぞれ投与期間終了後剖検及び回復期間終了後剖検）を行った。ベラヒアルロニダーゼ　アルファを 0、0.04、0.2 又は 2 mg/kg（最高用量は臨床予定用量の 1,000 倍超に相当する約 280,000 U/kg）の用量で単回皮下又は静脈内投与し、投与容量は 0.2 mL/kg とした。

本試験で死亡は認められなかった。試験期間を通じて一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において、ベラヒアルロニダーゼ　アルファに関連した変化は認められなかった。本試験の無毒性量は 2 mg/kg（10 mg/mL、0.2 mL/kg）であった。

(2) 反復投与毒性試験

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞

1）ラットを用いた 29 日間反復皮下投与毒性及びトキシコキネティクス試験[66)]

Sprague Dawley ラット（雌雄各 52 匹）にベラヒアルロニダーゼ　アルファを 0、0.04、0.2 及び 2 mg/kg/回の用量で Q1W、計 5 回（1、8、15、22 及び 29 日目）皮下投与した。ベラヒアルロニダーゼ　アルファに関連した変化は認められなかった。本試験の無毒性量は 2 mg/kg/回（10 mg/mL、0.2 mL/kg）であった。（「Ⅸ．1．(2) 安全性薬理試験 ＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞3) ラットを用いた 29 日間反復皮下投与毒性及びトキシコキネティクス試験」の項参照）

2）ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性及びトキシコキネティクス試験[67)]

Sprague Dawley ラット（雌雄各 142 匹）にベラヒアルロニダーゼ　アルファを 0、0.04、0.2 mg/kg/回及び 2 mg/kg/回の用量で Q1W、26 週間皮下投与した。ベラヒアルロニダーゼ　アルファに関連した変化は認められなかった。本試験の無毒性量は 2 mg/kg/回（10 mg/mL、0.2 mL/kg）であった。

3）カニクイザルを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験[68)]

カニクイザル（雌雄各 16 匹）にベラヒアルロニダーゼ　アルファを 0、0.04、0.2 又は 2 mg/kg/回の用量で Q1W、計 5 回（1、8、15、22 及び 29 日目）皮下投与した。ベラヒアルロニダーゼ　アルファに関連した変化は、2 mg/kg/回群の雌におけるフィブリノーゲン濃度の軽微かつ可逆的な上昇のみであった。投与期間終了時には、各投与群の 1～2 例で一部で出血を伴う軽微から軽度の炎症が認められたが、いずれも程度が軽微であり、投与群を通じた発生頻度も散発的であったことから、投与手技に関連するものであり毒性学的意義は低いと考えられた。本試験の無毒性量は 2 mg/kg/回（10 mg/mL、0.2 mL/kg）であった。（「Ⅸ．1．(2) 安全性薬理試験 ＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞1) カニクイザルを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験（14 日間の回復期間を含む）」の項参照）

＜ペムブロリズマブ・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ配合剤＞

1）カニクイザルを用いた 4 週間反復皮下投与忍容性試験[62)]

カニクイザル（雌雄各 4 匹）に溶媒単独又はペムブロリズマブ 50 mg/kg 及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ 4.1 μg/kg（約 600 U/kg）を併用し、Q1W で 4 週間（1、8、15 及び 22 日目）皮下投与した。死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量及び病理検査（投与部位及び所属リンパ節）において被験薬に関連する有害な影響は認められなかった［15 日目におけるペムブロリズマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）は 206,000 h･μg/mL に相当し、ELISA により測定したベラヒアルロニダーゼ　アルファの全身曝露（血漿中ヒアルロニダーゼ活性）は検出されなかった］。（「Ⅸ．2．(6) 局所刺激性試験」の項参照）

(3) 遺伝毒性試験[69)]

ICH S6(R1)ガイドライン（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）において、バイオテクノロジー応用医薬品の遺伝毒性試験は必要とされていないため、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験[70)]

ICH S9 ガイドライン（抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン）において、進行がん患者の治療を目的とした医薬品の製造販売承認申請にがん原性試験は必要とされていないため、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞

1）ラットを用いた皮下投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験[71)]

Sprague Dawley ラットにベラヒアルロニダーゼ　アルファを 0、2、6 又は 18 mg/kg/日の用量で雄に交配前 9 週間～交配期間を通じて試験終了時まで（最長 84～85 日間）、雌に交配前 2 週間～交配期間を通じて妊娠 7 日目（GD7）まで（計 22～36 日間）1 日 1 回（QD）皮下投与した際、ベラヒアルロニダーゼ　アルファに関連した死亡、一般状態、体重、摂餌量及び受胎能データの変化は認められなかった。6 mg/kg/日以上の群でベラヒアルロニダーゼ　アルファに関連した精子形態

異常の増加がみられたが、変化の程度は小さく、雄の交尾率、授胎率及び生殖能指数に影響を及ぼさなかったことから有害ではないと考えられた。本試験の無毒性量は 18 mg/kg/日であった。

2）ラットを用いた皮下投与による胚・胎児発生毒性及びトキシコキネティクス試験[72)]

妊娠 Sprague Dawley ラットにベラヒアルロニダーゼ　アルファを 0、2、6 又は 18 mg/kg/日の用量で妊娠雌ラットの器官形成期（GD6～17）に QD で皮下投与した。ベラヒアルロニダーゼ　アルファに関連した所見は認められなかった。本試験における母動物毒性（F0）及び胚・胎児発生毒性（F1）に対する無毒性量は 18 mg/kg/日（GD17 における母動物の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 61.5 ng/mL 及び 282 h･ng/mL）であった。

3）ウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生毒性及びトキシコキネティクス試験[73)]

妊娠 New Zealand White 雌ウサギにベラヒアルロニダーゼ　アルファを 0、0.99、2.88 又は 8.64 mg/kg/日の用量で（GD6～19 まで）に QD で皮下投与した。ベラヒアルロニダーゼ　アルファに関連した母動物への影響は、0.99 mg/kg/日以上の群で認められた有害ではない摂餌量減少のみであった。ベラヒアルロニダーゼ　アルファに関連した発生毒性は、2.88 mg/kg/日以上の群で認められた胎児発育遅延（2.88 mg/kg/日以上の群の平均胎児体重の減少、頭殿長の減少及びそれに伴う母動物の妊娠子宮重量の減少、8.64 mg/kg/日群の関連する骨格変異の発現頻度増加）、並びに 8.64 mg/kg/日群で認められた内臓形態の変化のみであった。以上の結果から、ベラヒアルロニダーゼ　アルファの母動物毒性及び発生毒性に対する無毒性量はそれぞれ 8.64 mg/kg/日以上及び 0.99 mg/kg/日であった。

4）ラットを用いた皮下投与による出生前及び出生後の発生毒性並びにトキシコキネティクス試験[74)]

妊娠 Sprague Dawley ラット（F0 母動物）にベラヒアルロニダーゼ　アルファを 0、2、6 又は 18 mg/kg/日の用量で GD6～授乳 21 日目（LD21）（着床～離乳）まで QD で皮下投与した。忍容性は良好であり、ベラヒアルロニダーゼ　アルファに関連した母動物毒性並びに F1 ラットの出生前及び出生後の発生毒性は認められなかった。本試験における母動物毒性（F0）並びに出生前及び出生後の発生毒性（F1）に対する無毒性量は 18 mg/kg/日（LD21 における母動物の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 223 ng/mL 及び 750 h･ng/mL）であった。

＜ペムブロリズマブ・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ配合剤＞[75)]

ペムブロリズマブの妊娠に対するリスクが特定されていることから、配合剤の生殖発生毒性試験は実施していない。

PD-1/PD-L1 経路は、胎児組織に対する母体免疫寛容の誘導により妊娠維持において重要な制御因子として機能している。ペムブロリズマブ及びベラヒアルロニダーゼ　アルファの配合剤を妊娠患者に投与することで、PD-1/PD-L1 経路の阻害（ペムブロリズマブの作用機序）を介して胎児に有害な影響が生じる可能性がある。

(6) 局所刺激性試験

＜ペムブロリズマブ＞

1）ウサギを用いた単回皮下投与局所刺激性試験[76)]

New Zealand White ウサギ（40～45 週齢）に溶媒で調製したペムブロリズマブを 390 又は 495 mg/匹の用量で各動物の背側胸部（2 ヵ所、1.5 mL/投与部位）に単回皮下投与した。

計画剖検時まで全例が生存し、ペムブロリズマブに関連した一般状態の変化、肉眼及び病理組織学的検査所見は認められなかった。軽微な投与部位の変化として局所出血及び／又は炎症細胞浸

潤が投与群の多くの動物でみられたが、所見の特徴及び程度は対照群でみられた所見と同様であった。変化の特徴及びその程度は皮下注製剤を投与した場合に予想される範囲内であり、局所忍容性は良好であった。

＜ペムブロリズマブ・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ配合剤＞[77)]

配合剤の局所刺激性はカニクイザルを用いた 4 週間反復皮下投与忍容性試験において評価した。投与部位では、皮下組織及び流入領域リンパ節で所見が認められたが、程度はいずれも軽微であり、その特徴は一定量の皮下注製剤を投与した場合にみられる所見と一貫していたことから、これらの所見とペムブロリズマブ及びベラヒアルロニダーゼ　アルファの配合剤との関連性はないと考えられた。（「Ⅸ．2．(2) 反復投与毒性試験」の項参照）

(7) その他の特殊毒性

1）抗原性／免疫原性[78)]

＜ペムブロリズマブ・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ配合剤＞

カニクイザルを用いた 4 週間反復皮下投与忍容性試験において、ペムブロリズマブ・ベラヒアルロニダーゼ　アルファの抗原性に起因すると考えられる所見や変化はみられなかった。したがって、免疫原性の評価は実施していない。（「Ⅸ．2．(2) 反復投与毒性試験」の項参照）

＜ベラヒアルロニダーゼ　アルファ＞

ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験において、Sprague-Dawley ラットに Q1W で投与した際のベラヒアルロニダーゼ　アルファの免疫原性（ADA 反応）を評価した。

ベラヒアルロニダーゼ　アルファの反復投与により全ての動物で ADA 反応が誘発されたが、これは動物に投与した場合に多くのバイオ医薬品でみられる典型的な反応である。通常の反復投与毒性試験では、ベラヒアルロニダーゼ　アルファの免疫原性に起因すると考えられる過敏症又はアナフィラキシーの証拠は認められなかった。（「Ⅸ．2．(2) 反復投与毒性試験」の項参照）

2）免疫毒性[79)]

抗悪性腫瘍薬では、一般毒性試験の検査項目で製造販売承認申請に必要な免疫毒性に関する評価が可能とされていることから、ICH S9（抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン）に従い、追加の免疫毒性試験は実施しなかった。カニクイザル及びラットを用いた反復投与毒性試験（ペムブロリズマブ単剤及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ単剤）において、自己免疫若しくは炎症に関連した有害な反応、又はリンパ組織に対する有害な所見も認められなかった。

3）光毒性[80)]

ICH S10（医薬品の光安全性評価ガイドライン）では、光毒性試験はペプチド、タンパク質、抗体薬物複合体又はオリゴヌクレオチドには適用されない。したがって、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ並びにペムブロリズマブ及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ配合剤の光毒性リスクに関する評価は実施していない。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：キイジェクト®配合皮下注 395mg、キイジェクト®配合皮下注 790mg
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

有効成分：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）　劇薬
ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）　該当しない

2. 有効期間

有効期間：12 箇月（395 mg 及び 4,800 単位製剤）
36 箇月（790 mg 及び 9,600 単位製剤）

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
20.1 凍結を避けること。
20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：作成中
くすりのしおり：作成中
その他の患者向け資材：
治療ハンドブック（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）
「Ⅰ．4．適正使用に関して周知すべき特性」「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（キイトルーダ®点滴静注 100mg）

7. 国際誕生年月日

2014 年 9 月 4 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
キイジェクト® 配合皮下注 395mg	2026 年 9 月 16 日	30800AMX00328000	2026 年 11 月 13 日	
キイジェクト® 配合皮下注 790mg	2026 年 9 月 16 日	30800AMX00329000	2026 年 11 月 13 日	

9. 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

該当しない

10. 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

11. 再審査期間

8 年：2026 年 9 月 16 日～2034 年 9 月 15 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
キイジェクト® 配合皮下注 395mg	4291504A1021	4291504A1021	199427801	629942701
キイジェクト® 配合皮下注 790mg	4291504A2028	4291504A2028	199428501	629942801

14. 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（「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の一部改正について」（令和 8 年 11 月 12 日　保医発 1112 第 7 号）；「Ⅰ．4．適正使用に関して周知すべき特性」　参照）。

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。
https://www.mhlw.go.jp/hourei/new/tsuchi/new.html　（保険局参照）

XI．文献

1. 引用文献

1）FDA: Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. (2018)
2）承認時評価資料：国際共同第Ⅰ相試験（MK-3475A-C18試験）(2026年9月16日承認、CTD 2.7.4.1、2.7.4.8)
3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（MK-3475A-D77試験）(2026年9月16日承認、CTD 2.7.6.3)
4）Felip E, et al. *Ann Oncol.* 2025; 36(7): 775-785.(PMID：40157574)
5）Ribas A, et al. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 908-918.(PMID：26115796)
6）Robert C, et al. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2521-2532. (PMID：25891173)
7）Gandhi L, et al. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2078-2092.(PMID：29658856)
8）Paz-Ares L, et al. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2040-2051.(PMID：30280635)
9）Mok TSK, et al. *Lancet.* 2019; 393: 1819-1830.(PMID：30955977)
10）Reck M, et al. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1823-1833.(PMID：27718847)
11）Herbst RS, et al. *Lancet.* 2016; 387: 1540-1550.(PMID：26712084)
12）Wakelee H, et al. *N Engl J Med.* 2023; 389: 491-503.(PMID：37272513)
13）Kuruvilla J, et al. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4): 512-524.(PMID：33721562)
14）Powles T, et al. *N Engl J Med.* 2024; 390(10): 875-888.(PMID：38446675)
15）Vuky J, et al. *J Clin Oncol.* 2020; 38(23): 2658-2666.(PMID：32552471)
16）Bellmunt J, et al. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1015-1026.(PMID：28212060)
17）Motzer R, et al. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1289-1300.(PMID：33616314)
18）Choueiri TK, et al. *N Engl J Med.* 2021; 385: 683-694.(PMID：34407342)
19）Uppaluri R, et al. *N Engl J Med.* 2025; 393(1): 37-50.(PMID：40532178)
20）Sun J, et al. *Lancet.* 2021; 398: 759-771.(PMID：34454674)
21）André T, et al. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2207-2218.(PMID：33264544)
22）Cortes J, et al. *Lancet.* 2020; 396: 1817-1828.(PMID：33278935)
23）Schmid P, et al. *N Engl J Med.* 2022; 386: 556-567.(PMID：35139274)
24）Makker V, et al. *N Engl J Med.* 2022; 386: 437-448.(PMID：35045221)
25）Colombo N, et al. *N Engl J Med.* 2021; 385(20): 1856-1867.(PMID：34534429)
26）Lorusso D, et al. *Lancet.* 2024; 404(10460): 1321-1332.(PMID：39288779)
27）Lorusso D, et al. *Lancet.* 2024; 403(10434): 1341-1350.(PMID：38521086)
28）Rha SY, et al. *Lancet Oncol.* 2023; 24(11): 1181-1195.(PMID：37875143)
29）Janjigian YY, et al. *Lancet.* 2023; 402: 2197-2208.(PMID：37871604)
30）Janjigian YY, et al. *N Engl J Med.* 2024; 391: 1360-1362.(PMID：39282917)
31）Kelley RK, et al. *Lancet.* 2023; 401(10391): 1853-1865.(PMID：37075781)
32）Kijima T, et al. *Cancer Sci.* 2025; 116: 2208-2217.(PMID：40407381)
33）Colombo N, et al. *Lancet.* 2026; 407(10538): 1525-1537.(PMID：41974150)
34）Locke KW, et al. *Drug Deliv.* 2019; 26: 98-106.(PMID：30744432)
35）社内資料：効力を裏付ける試験（ペムブロリズマブ、*In vitro*）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.2.2)
36）Hutchins B, et al. *Mol Cancer Ther.* 2020; 19(6): 1298-1307.(PMID：32229606)
37）社内資料：効力を裏付ける試験（ペムブロリズマブ、*In vivo*）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.2.2)
38）社内資料：効力を裏付ける試験 免疫原性（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ、*In vitro*）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.2.2)
39）社内資料：効力を裏付ける試験 酵素活性（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ、*In vitro*）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.2.2)

40）社内資料：BALB/c-nudeマウスにおける皮膚バリア再構築アッセイ及びトリパンブルー分散アッセイを用いたALT-B4の有効性の解析（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ、*In vivo*）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.2.2)
41）社内資料：ベラヒアルロニダーゼ　アルファの薬物動態（D77試験）(2026年9月16日承認、CTD 2.7.2.2)
42）社内資料：日本人患者における用法及び用量設定根拠 (2026年9月16日承認、CTD 2.7.2.4)
43）社内資料：ペムブロリズマブ・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ 皮下投与後のペムブロリズマブの薬物動態 (2026年9月16日承認、CTD 2.7.2.2)
44）社内資料：ペムブロリズマブの薬物動態及び臨床薬理学的プロファイル (2026年9月16日承認、CTD 2.7.2.1)
45）社内資料：併用投与（KEYNOTE-426試験）（点滴静注製剤）
46）社内資料：静脈内投与（KEYNOTE-048試験）（点滴静注製剤）
47）社内資料：KEYNOTE-062試験の薬物動態解析（点滴静注製剤）
48）社内資料：KEYNOTE-966試験の薬物動態解析（点滴静注製剤）
49）社内資料：併用投与（KEYNOTE-869／EV-103試験）（点滴静注製剤）
50）社内資料：KEYNOTE-811試験の薬物動態解析（点滴静注製剤）
51）社内資料：KEYNOTE-B96試験の薬物動態解析（点滴静注製剤）
52）社内資料：ペムブロリズマブ・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ 皮下投与後のペムブロリズマブの母集団薬物動態解析 (2026年9月16日承認、CTD 2.7.2.3)
53）Song G, et al. *Eur J Cancer.* 2025; 230: 115711.(PMID：41047324)
54）社内資料：免疫原性の評価 (2026年9月16日承認、CTD 2.7.2.5)
55）社内資料：ペムブロリズマブの用量及び曝露－応答関係の評価 (2026年9月16日承認、CTD 2.7.2.1)
56）承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験（MK-3475A-F11試験）(2026年9月16日承認、CTD 2.7.6.3)
57）Casarini IA, et al. *JCO Oncol Pract.* 2026; OP2501248. Online ahead of print.(PMID：42234938)
58）社内資料：ペムブロリズマブの安全性薬理試験 (2026年9月16日承認、CTD 2.6.2.4)
59）社内資料：カニクイザルを用いた28日間反復皮下投与毒性試験（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.2.4)
60）社内資料：ラットを用いた皮下投与による呼吸系機能への影響（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.2.4)
61）社内資料：ラットを用いた29日間反復皮下投与毒性及びトキシコキネティクス試験（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.2.4)
62）社内資料：カニクイザルを用いた4週間反復皮下投与忍容性試験（ペムブロリズマブ及びベラヒアルロニダーゼ　アルファの配合剤）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.2.4、2.6.6.3、2.6.7.7)
63）社内資料：ペムブロリズマブ単剤の毒性試験の概要 (2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.1)
64）社内資料：ラットを用いた単回皮下又は静脈内投与毒性試験（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.2)
65）社内資料：ベラヒアルロニダーゼ　アルファの非臨床リスク評価及び毒性データの概要 (2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.9)
66）社内資料：ラットを用いた29日間反復皮下投与毒性及びトキシコキネティクス試験（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.3)
67）社内資料：ラットを用いた26週間反復皮下投与毒性及びトキシコキネティクス試験（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.3)
68）社内資料：カニクイザルを用いた28日間反復皮下投与毒性試験（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.3)
69）社内資料：遺伝毒性試験 (2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.4)

70）社内資料：がん原性試験 (2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.5)
71）社内資料：ラットを用いた皮下投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.6)
72）社内資料：ラットを用いた皮下投与による胚・胎児発生毒性及びトキシコキネティクス試験（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.6)
73）社内資料：ウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生毒性及びトキシコキネティクス試験（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.6)
74）社内資料：ラットを用いた皮下投与による出生前及び出生後の発生毒性並びにトキシコキネティクス試験（ベラヒアルロニダーゼ　アルファ）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.6)
75）社内資料：生殖発生毒性試験（ペムブロリズマブ及びベラヒアルロニダーゼ　アルファの配合剤）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.6)
76）社内資料：ウサギを用いた単回皮下投与局所刺激性試験（ペムブロリズマブ）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.7)
77）社内資料：局所刺激性試験（ペムブロリズマブ及びベラヒアルロニダーゼ　アルファの配合剤）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.7)
78）社内資料：その他の毒性試験（抗原性／免疫原性）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.8)
79）社内資料：その他の毒性試験（免疫毒性）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.8)
80）社内資料：その他の毒性試験（光毒性）(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.8)

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（2026年11月現在）

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる。

本邦における効能又は効果、用法及び用量：「V．治療に関する項目 1．効能又は効果」の項及び「3．用法及び用量」の項参照。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

国名	効能又は効果［各適応症における最初の承認年月］	用法及び用量
米国（2026年7月版）	**悪性黒色腫［2025年9月19日］** ・成人における切除不能又は転移性の悪性黒色腫 ・成人及び 12 歳以上の小児における、完全切除後のステージⅡB、ⅡC、又はⅢの悪性黒色腫に対する術後補助療法 **非小細胞肺癌［2025年9月19日］** ・成人における、*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 ・成人における、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 ・成人における、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1 発現陽性（TPS≧1%）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 〇外科的切除又は根治的化学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 〇転移性の非小細胞肺癌 ・成人における、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≧1%）が確認された転移性の非小細胞肺癌の単剤投与 *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 ・成人における切除可能（腫瘍≧4cm 又はリンパ節転移陽性）な非小細胞肺癌に対するプラチナ製剤併用化学療法による術前補助療法及びそれに続く術後補助療法としての単剤投与 ・成人における、外科的切除及びプラチナ製剤併用化学療法後のステージⅠB（T2a≧4 cm）、Ⅱ、又はⅢAの非小細胞肺癌の術後補助療法としての単剤投与 **悪性胸膜中皮腫［2025年9月19日］** ・成人における、切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫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 **頭頸部扁平上皮癌［2025年9月19日］** ・成人における、FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された切除可能な局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する、術前補助療法としての本剤単独投与、及び術後補助療法としての本剤と放射線療法（RT）±シスプラチンとの併用、その後の本剤単独投与	**395 mg／4,800単位3週間間隔又は 790 mg／9,600単位6週間間隔投与** ・悪性黒色腫 ・非小細胞肺癌 ・悪性胸膜中皮腫 ・頭頸部癌 ・尿路上皮癌 ・高頻度マイクロサテライト不安定性又はミスマッチ修復機能欠損の固形がん ・高頻度マイクロサテライト不安定性又はミスマッチ修復機能欠損の結腸・直腸癌 ・胃癌 ・食道癌 ・子宮頸癌 ・肝細胞癌 ・胆道癌 ・メルケル細胞癌 ・腎細胞癌 ・子宮体癌 ・腫瘍遺伝子変異量高値の固形がん ・皮膚有棘細胞癌 ・トリプルネガティブ乳癌 ・卵巣癌

	・成人における、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 ・成人における、FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された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 ・成人における、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への単剤投与 **尿路上皮癌［2025 年 9 月 19 日］** ・成人における局所進行性又は転移性の尿路上皮癌へのエンホルツマブ ベドチンとの併用療法 ・成人における以下の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌への単剤投与： 〇プラチナ製剤を含む併用化学療法不適格又は 〇プラチナ製剤を含む併用化学療法中若しくは治療後に疾患進行が認められた、又はプラチナ製剤を含む併用化学療法による術前／術後補助療法から 12 ヵ月以内に疾患進行が認められた ・成人における筋層浸潤性膀胱癌（MIBC）へのエンホルツマブ ベドチンとの併用による術前補助療法及び根治的膀胱全摘除術後の術後補助療法 ・乳頭状腫瘍を随伴する又は随伴しない上皮内がん（CIS）を有する、BCG（Bacillus Calmette-Guerin）療法不応性の高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（NMIBC）における、根治的膀胱全摘除術が不適格又は根治的膀胱全摘除術を希望しない成人患者への単剤投与 **高頻度マイクロサテライト不安定性又はミスマッチ修復機能欠損の固形がん［2025 年 9 月 19 日］** ・前治療後に進行し、代替治療が十分期待できない、FDA が承認した検査により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（dMMR）が確認された切除不能又は転移性の成人及び 12 歳以上の小児の固形がん **高頻度マイクロサテライト不安定性又はミスマッチ修復機能欠損の結腸・直腸癌［2025 年 9 月 19 日］** ・成人における、FDA が承認した検査により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（dMMR）が確認された切除不能又は転移性の結腸・直腸癌に対する単独療法 **胃癌［2025 年 9 月 19 日］** ・成人における、FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された局所進行性で切除不能又は転移性の HER2 陽性胃又は食道胃接合部腺癌へのトラスツズマブ、フッ化ピリミジン系製剤及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用による一次治療 ・成人における、FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された局所進行性で切除不能又は転移性の HER2 陰性胃又は食道胃接合部腺癌へのフッ化ピリミジン系製剤及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用による一次治療	**［小児（12 歳以上体重 40kg 超）］** **395 mg／4,800 単位 3 週間間隔又は 790 mg／9,600 単位 6 週間間隔投与** ・悪性黒色腫 ・高頻度マイクロサテライト不安定性又はミスマッチ修復機能欠損の固形がん ・メルケル細胞癌 ・腫瘍遺伝子変異量高値の固形がん

	食道癌［2025 年 9 月 19 日］ ・成人における外科的切除又は根治的化学放射線療法のいずれにも適さない局所進行性又は転移性の食道又は胃食道接合部（腫瘍の中心が胃食道接合部の 1～5cm 上方に位置する）癌： ○FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された患者へのプラチナ製剤及びフッ化ピリミジン系製剤を含む化学療法との併用療法又は ○1 レジメン以上の全身療法後に、FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性（CPS≧10）が組織学的に確認された扁平上皮癌への単剤投与 **子宮頸癌［2025 年 9 月 19 日］** ・成人における、腟の下 3 分の 1 に及ぶ（骨盤側壁への進展の有無を問わない）、若しくは水腎症／無機能腎を有する、又は隣接する骨盤臓器への転移のある、局所進行子宮頸癌（FIGO 2014 進行期分類でⅢ～ⅣA 期）に対する化学放射線療法（CRT）との併用 ・成人における、FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された、治療抵抗性、再発又は転移性の子宮頸癌の化学療法（ベバシズマブを併用又は非併用）との併用療法 ・成人における、FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認され、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た再発又は転移性の子宮頸癌への単剤投与 **肝細胞癌［2025 年 9 月 19 日］** ・成人における抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体による治療を含むレジメン以外による全身療法の治療歴のある B 型肝炎続発性の肝細胞癌 **胆道癌［2025 年 9 月 19 日］** ・成人における局所進行性で切除不能又は転移性の胆道癌へのゲムシタビン及びシスプラチンとの併用療法 **メルケル細胞癌［2025 年 9 月 19 日］** ・成人及び 12 歳以上の小児の再発局所進行性又は転移性のメルケル細胞癌 **腎細胞癌［2025 年 9 月 19 日］** ・成人における進行腎細胞癌のアキシチニブとの併用による一次治療 ・成人における進行腎細胞癌のレンバチニブとの併用による一次治療 ・腎摘除術後又は腎摘除術及び転移性病変切除後の再発リスクが中～高度若しくは高度の腎細胞癌の成人患者に対する術後補助療法 ・腎摘除術後又は腎摘除術及び転移性病変切除後の再発リスクが中～高度若しくは高度の腎細胞癌の成人患者に対する術後補助療法としてのベルズチファンとの併用療法	

	子宮体癌［2025 年 9 月 19 日］ ・成人における、進行性又は再発性の子宮体癌に対するカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用療法並びにその後の単剤投与 ・成人における、治療ラインにかかわらず全身療法後に疾患進行し根治的手術又は放射線療法に不適応であり、FDA が承認した検査によりミスマッチ修復機能（pMMR）が確認された又は高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有さないと判定された進行性子宮体癌に対するレンバチニブとの併用療法 ・成人における、治療ラインにかかわらず全身療法後に疾患進行し根治的手術又は放射線療法に不適応であり、FDA が承認した検査により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（dMMR）が確認された進行性子宮体癌への単剤投与 **腫瘍遺伝子変異量高値の固形がん［2025 年 9 月 19 日］** ・治療後に進行し、他に十分な治療選択肢のない、切除不能又は転移性の腫瘍遺伝子変異量高値（TMB-High、FDA が承認した検査により 10 変異/megabase (mut/Mb) 以上）の成人及び 12 歳以上の小児の固形がん※1※2 **皮膚有棘細胞癌［2025 年 9 月 19 日］** ・成人における手術又は放射線療法による治癒不能な再発又は転移性あるいは局所進行性の皮膚有棘細胞癌 **トリプルネガティブ乳癌［2025 年 9 月 19 日］** ・成人における、高リスク早期トリプルネガティブ乳癌に対する術前補助療法として化学療法との併用投与、続く術後補助療法として単剤投与 ・成人における、FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性（CPS≧10）が確認された切除不能な局所進行又は転移性のトリプルネガティブ乳癌に対するサシツズマブ ゴビテカンとの併用療法による一次治療 ・成人における、FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性（CPS≧10）が確認された切除不能な局所再発又は転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する化学療法との併用療法 **卵巣癌［2026 年 2 月］** ・FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された、1 又は 2 レジメンの全身療法による前治療歴のあるプラチナ製剤抵抗性の上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者に対するパクリタキセル±ベバシズマブとの併用療法	

※1 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の効果の確認が条件となる。

※2 12 歳以上の小児の腫瘍遺伝子変異量高値の中枢神経系腫瘍に対する有効性と安全性は確立していない。

国名	効能又は効果［各適応症における最初の承認年月］	用法及び用量
EU （2026年10月版）	**悪性黒色腫［2025年11月19日］** ・成人及び 12 歳以上の小児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 ・成人及び 12 歳以上の小児における、完全切除後のステージⅡB、ⅡC 又はⅢの悪性黒色腫に対する術後補助療法としての単独療法 **非小細胞肺癌［2025年11月19日］** ・再発リスクが高い切除可能な非小細胞肺癌の成人患者に対する術前補助療法としてプラチナ製剤を含む化学療法との併用、及びその後の術後補助療法としての単独療法 ・成人における、完全切除及びプラチナ製剤化学療法後の再発リスクが高い非小細胞肺癌の術後補助療法としての単独療法 ・腫瘍細胞に PD-L1 高発現（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 *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 **悪性胸膜中皮腫［2025年11月19日］** ・切除不能な非上皮様悪性胸膜中皮腫を有する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 **古典的ホジキンリンパ腫［2025年11月19日］** ・自家造血幹細胞移植（自家移植）無効又は自家移植が治療選択肢ではない場合に少なくとも前治療歴が 2 つある、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の成人患者及び 12 歳以上の小児に対する単独療法	**395mg 3 週間間隔又は790mg 6 週間間隔投与** 下記における単独療法 ・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 ・腎細胞癌（術後補助療法） ・高頻度マイクロサテライト不安定性又はミスマッチ修復機能欠損を有する癌 ・トリプルネガティブ乳癌 下記における併用療法 ・非小細胞肺癌 ・悪性胸膜中皮腫 ・尿路上皮癌 ・頭頸部癌 ・腎細胞癌 ・食道癌 ・トリプルネガティブ乳癌 ・子宮体癌 ・子宮頸癌 ・胃又は食道胃接合部腺癌 ・胆道癌 ・卵巣癌
	尿路上皮癌［2025年11月19日］ ・切除可能 MIBC を有する成人患者に対するエンホルツマブベドチンとの併用による術前補助療法及び根治的膀胱全摘除術後の術後補助療法 ・切除不能又は転移性の尿路上皮癌を有する成人患者に対するエンホルツマブ　ベドチンとの併用による一次治療 ・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 ・シスプラチン不適格で PD-L1 発現陽性（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	**［小児（12 歳以上体重40kg 超）］** **395mg 3 週間間隔又は790mg 6 週間間隔投与** ・悪性黒色腫 ・古典的ホジキンリンパ腫

	頭頸部扁平上皮癌［2025 年 11 月 19 日］ ・PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された切除可能な局所進行頭頸部扁平上皮癌を有する成人患者に対する術前補助療法としての単独療法、及び術後補助療法としての本剤と放射線療法±シスプラチンとの併用療法、その後の単独療法 ・PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された転移性又は切除不能な再発性頭頸部扁平上皮癌を有する成人患者に対する単独療法又は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 ・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の成人患者に対する単独療法 **腎細胞癌［2025 年 11 月 19 日］** ・進行腎細胞癌の成人患者に対するアキシチニブとの併用による一次治療 ・進行腎細胞癌の成人患者に対するレンバチニブとの併用による一次治療 ・腎摘除術後又は腎摘除術及び転移性病変切除後の再発リスクが高い腎細胞癌の成人患者に対する術後補助療法としての単独療法 **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（dMMR）を有する癌［2025 年 11 月 19 日］** ・結腸・直腸癌：以下の条件で MSI-H 又は dMMR を有する結腸・直腸癌の成人患者に対する単独療法 －転移性結腸・直腸癌の一次治療 －フッ化ピリミジン系製剤を含む併用療法後の切除不能又は転移性の結腸直腸癌の治療 ・結腸・直腸癌以外：以下の MSI-H 又は dMMR を有する腫瘍の成人患者に対する治療のための単独療法 －治療ラインにかかわらず、プラチナ含有療法による全身療法後に疾患進行し根治的手術又は放射線療法に不適応な進行性又は再発性の子宮体癌 －疾患進行又は以前に少なくとも 1 回の治療歴のある、切除不能又は転移性の胃癌、小腸癌、又は胆管癌 **食道癌［2025 年 11 月 19 日］** ・PD-L1 発現陽性（CPS≧10）が確認された局所進行の切除不能又は転移性の食道癌の成人患者に対するプラチナ製剤及びフッ化ピリミジン系製剤を含む化学療法との併用による一次治療 **トリプルネガティブ乳癌［2025 年 11 月 19 日］** ・再発のリスクが高い局所進行性又は早期のトリプルネガティブ乳癌の成人患者に対する術前補助療法として化学療法との併用療法、続く術後補助療法として単独療法 ・PD-L1 発現陽性（CPS≧10）が確認され、転移性疾患の化学療法による治療歴がない切除不能な局所再発又は転移性のトリプルネガティブ乳癌の成人患者に対する化学療法との併用療法	

	子宮体癌［2025 年 11 月 19 日］ ・全身療法の対象となる進行又は再発の子宮体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との併用による一次治療 ・治療ラインにかかわらず、プラチナ製剤を含む化学療法中又は化学療法後に疾患進行し、根治的手術又は放射線療法に不適応な進行・再発の子宮体癌の成人患者に対するレンバチニブとの併用療法 **子宮頸癌［2025 年 11 月 19 日］** ・根治的治療歴のない FIGO 2014 進行期分類でⅢ～ⅣA 期の局所進行子宮頸癌の成人患者に対する化学放射線療法（外部照射及びその後の小線源治療）との併用 ・PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された、治療抵抗性、再発又は転移性の子宮頸癌の成人患者に対するベバシズマブを併用又は非併用の化学療法との併用療法 **胃又は食道胃接合部腺癌［2025 年 11 月 19 日］** ・PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された、局所進行の切除不能又は転移性で HER2 陽性の胃又は食道胃接合部腺癌の成人患者に対するトラスツズマブ、フッ化ピリミジン製剤及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用による一次治療 ・PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された、局所進行の切除不能又は転移性で HER2 陰性の胃又は食道胃接合部腺癌の成人患者に対するフッ化ピリミジン製剤及びプラチナ製剤を含む化学療法との併用による一次治療 **胆道癌［2025 年 11 月 19 日］** ・局所進行の切除不能又は転移性の胆道癌の成人患者に対するゲムシタビン及びシスプラチンとの併用による一次治療 **卵巣癌［2026 年 4 月］** ・PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された、1 又は 2 レジメンの全身療法による前治療歴のあるプラチナ製剤抵抗性の上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者に対するパクリタキセル±ベバシズマブとの併用療法	

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

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）又はベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）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。

米国添付文書（2026 年 7 月版）の記載内容
8.1 Pregnancy Risk Summary Based on its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, KEYTRUDA QLEX 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 to 4% and 15 to 20%, respectively. Data Animal Data KEYTRUDA QLEX for subcutaneous injection contains pembrolizumab and berahyaluronidase alfa *[see Description (11)]*. Pembrolizumab: Animal reproduction studies have not been conducted with pembrolizumab 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 pembrolizumab 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. Berahyaluronidase alfa: In an embryo-fetal development study, pregnant rabbits were administered daily subcutaneous injections of 138,600, 403,200, or 1,209,600 U/kg berahyaluronidase alfa during the period of organogenesis (gestation days 6 to 19). Berahyaluronidase alfa caused delayed fetal development at doses ≥403,200 U/kg, which is

>2,500 times higher than the human dose (U/kg basis). Increased post-implantation loss and visceral malformations (supernumerary fissure lung lobe) were observed at 1,209,600 U/kg, which is >7,500 times higher than the human dose. In an embryo-fetal development study in rats, there were no adverse embryo-fetal findings in pregnant animals administered daily subcutaneous injections of berahyaluronidase alfa at doses up to 2,520,000 U/kg (>15,000 times higher than the human dose) during the period of organogenesis (gestation days 6 to 17).
In a pre-and post-natal development study in rats, pregnant animals were administered daily subcutaneous injections of 280,000, 840,000, or 2,520,000 U/kg berahyaluronidase alfa from implantation through lactation and weaning (gestation day 6 to lactation day 21). There were no adverse effects on sexual maturation, learning and memory, or fertility of the offspring at doses up to 2,520,000 U/kg, which is >15,000 times higher than the human dose.

8.2 Lactation
Risk Summary
There are no data on the presence of pembrolizumab or berahyaluronidase alfa in either animal or human milk or its effects on the breastfed child or on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk.
The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to KEYTRUDA QLEX are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with KEYTRUDA QLEX and for 4 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential
Based on its mechanism of action, KEYTRUDA QLEX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
Pregnancy Testing
Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating KEYTRUDA QLEX *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
Contraception
Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with KEYTRUDA QLEX and for 4 months after the last dose.

注：KEYTRUDA QLEX は米国におけるキイジェクトの製品名。

オーストラリアの分類（The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）
資料なし
（参考）
D（ペムブロリズマブ点滴静注製剤：2026 年 8 月改訂）
Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の電子添文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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書（2026年7月版）の記載内容
8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of KEYTRUDA QLEX for the treatment of pediatric patients 12 years and older who weigh greater than 40 kg have been established for: ・Stage IIB, IIC, or III melanoma following complete resection *[see Indications and Usage (1.1)]* ・Unresectable or metastatic microsatellite instability high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors *[see Indications and Usage (1.6)]* ・Recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma *[see Indications and Usage (1.13)]* ・Unresectable or metastatic tumor mutational burden high solid tumors (TMB-H) *[see Indications and Usage (1.16)]* Use of KEYTRUDA QLEX in pediatric patients for these indications is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of intravenous pembrolizumab in adults and additional pharmacokinetic and safety data for intravenous pembrolizumab in pediatric patients 12 years and older *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14)]*. Pembrolizumab exposures in pediatric patients 12 years and older who weigh greater than 40 kg are predicted to be within range of those observed in adults at the same dosage *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The safety and effectiveness of KEYTRUDA QLEX have not been established in pediatric patients younger than 12 years of age for the treatment of melanoma, MCC, MSI-H or dMMR cancer, and TMB-H cancer. The safety and effectiveness of KEYTRUDA QLEX have not been established in pediatric patients for other approved indications *[see Indications and Usage (1)]*. *Intravenous pembrolizumab* In KEYNOTE-051, 173 pediatric patients (including 108 pediatric patients aged 12 to 17 years) with advanced melanoma, lymphoma, or PD-L1 positive or MSI-H solid tumors received intravenous pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks. The median duration of exposure was 2.1 months (range: 1 day to 25 months). Adverse reactions that occurred at a ≥10% higher rate in pediatric patients when compared to adults included pyrexia (33%), vomiting (29%), headache (25%), abdominal pain (23%), decreased lymphocyte count (13%), and decreased white blood cell count (11%). Laboratory abnormalities that occurred at a ≥10% higher rate in pediatric patients when compared to adults were leukopenia (30%), neutropenia (28%), thrombocytopenia (22%), and Grade 3 anemia (17%).

注：KEYTRUDA QLEXは米国におけるキイジェクトの製品名。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

(1) RMP のリスク最小化活動のために作成された資材

医療従事者向け資材：適正使用ガイド

https://www.msdconnect.jp/properuse_guide_keyject/

患者向け資材：治療ハンドブック

「キイジェクト®による治療を受けられる患者さんへ」

(2) その他の患者向け資材

作成中

(3) 最適使用推進ガイドライン

非小細胞肺癌
悪性黒色腫
古典的ホジキンリンパ腫
尿路上皮癌
高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌及び結腸・直腸癌
腎細胞癌
頭頸部癌
食道癌
乳癌
子宮体癌
高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌
子宮頸癌
原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
胃癌
胆道癌
悪性胸膜中皮腫
卵巣癌

＜最適使用推進ガイドライン　情報サイト＞

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0028.html

(4) その他の適正使用情報

医療従事者向け 情報サイト

https://www.msdconnect.jp/products/keyject/

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2026年11月改訂
X26IYAK019