使用の制限あり

2026年9月改訂（第40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

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

キイトルーダ®点滴静注100mg

KEYTRUDA® Injection 100mg

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	1バイアル中　ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）100mg/4mL
一般名	和名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Pembrolizumab（Genetical Recombination）（JAN） pembrolizumab（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年9月28日 薬価基準収載年月日：2017年2月15日 販売開始年月日：2017年2月15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月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
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 11
3. 製品の製剤学的特性 18
4. 適正使用に関して周知すべき特性 19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 21
6. RMP の概要 22

Ⅱ．名称に関する項目 23

1. 販売名 23
2. 一般名 23
3. 構造式又は示性式 23
4. 分子式及び分子量 23
5. 化学名（命名法）又は本質 23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 23

Ⅲ．有効成分に関する項目 24

1. 物理化学的性質 24
2. 有効成分の各種条件下における安定性 24
3. 有効成分の確認試験法、定量法 24

Ⅳ．製剤に関する項目 25

1. 剤形 25
2. 製剤の組成 25
3. 添付溶解液の組成及び容量 25
4. 力価 25
5. 混入する可能性のある夾雑物 26
6. 製剤の各種条件下における安定性 26
7. 調製法及び溶解後の安定性 26
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 26
9. 溶出性 26
10. 容器・包装 26
11. 別途提供される資材類 26
12. その他 26

Ⅴ．治療に関する項目 27

1. 効能又は効果 27
2. 効能又は効果に関連する注意 27
3. 用法及び用量 33
4. 用法及び用量に関連する注意 42
5. 臨床成績 47

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 231

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 231
2. 薬理作用 231

Ⅶ．薬物動態に関する項目 236

1. 血中濃度の推移 236
2. 薬物速度論的パラメータ 248
3. 母集団（ポピュレーション）解析 248
4. 吸収 249
5. 分布 249
6. 代謝 250
7. 排泄 250
8. トランスポーターに関する情報 250
9. 透析等による除去率 250
10. 特定の背景を有する患者 250
11. その他 250

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 ．251

1. 警告内容とその理由 251
2. 禁忌内容とその理由 251
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 251
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 251
5. 重要な基本的注意とその理由 251
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 253
7. 相互作用 255
8. 副作用 255
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 412
10. 過量投与 412

11. 適用上の注意.....412
12. その他の注意.....412
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目..... 414
1. 薬理試験.....414
2. 毒性試験.....414
Ⅹ. 管理的事項に関する項目..... 417
1. 規制区分.....417
2. 有効期間.....417
3. 包装状態での貯法.....417
4. 取扱い上の注意.....417
5. 患者向け資材.....417
6. 同一成分・同効薬.....417
7. 国際誕生年月日.....417
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.....417
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.....418
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容.....422
11. 再審査期間.....423
12. 投薬期間制限に関する情報.....424
13. 各種コード.....424
14. 保険給付上の注意.....424
Ⅺ. 文献..... 426
1. 引用文献.....426
2. その他の参考文献.....429
Ⅻ. 参考資料..... 430
1. 主な外国での発売状況.....430
2. 海外における臨床支援情報.....437
XIII. 備考..... 439
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.....439
2. その他の関連資料.....439

略語表

略語	定義	
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
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
ASaT	All Subjects 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
BIPR	Blinded independent pathological review	中央病理学判定
CCRT	Concurrent chemoradiotherapy	同時化学放射線療法
cHL	Classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CL	Clearance	クリアランス
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
CRR	Complete response rate	完全奏効率
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
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DFS	Disease-free survival	無病生存期間
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMFS	Distant metastasis-free survival	無遠隔転移生存期間
dMMR	Mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
DOR	Duration of response	奏効期間
DRSS	Disease recurrence-specific survival	－
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
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
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
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
GEP	Gene expression profile	遺伝子発現プロファイル
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

略語	定義	
HR	Hazard ratio	ハザード比
IA	Interim analysis	中間解析
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IRC	Independent Review Committee	独立判定委員会
IRO	Integrated radiology and oncology assessment	放射線学的及び腫瘍学的総合評価
ITT	Intent-to-treat	無作為化されたすべての患者
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
mPR	Major pathological response	病理学的奏効
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NED	No evidence of disease	無病状態
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
pCR	Pathological complete response	病理学的完全奏効
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
PET	Positron-emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
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
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
QOL	Quality of Life	生活の質
QRS	－	心電図 QRS 間隔（心室興奮時間）
QT	－	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTc	Corrected QT interval	補正した QT
QW	Every week	1 週間間隔投与
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
ROC	Receiver operating characteristic	－

略語	定義	
rrPMBCL	Relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma	再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
RT	Radiotherapy	放射線療法
SD	Stable disease	安定
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
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
TTR	Time to response	奏効までの期間
UICC	Union for International Cancer Control	国際対がん連合
VEGF	Vascular endothelial cell growth factor	血管内皮増殖因子
Vz	Volume of the terminal phase	最終消失相の分布容積
WES	Whole exome sequencing	－
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

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

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

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させることで抗腫瘍効果を示すと考えられる。これらの知見から本剤の臨床開発が行われ、米国で最初の承認を取得した。2026 年 3 月現在、米国及び EU を含む 114 の国又は地域で承認されている。

＜悪性黒色腫＞

本剤は、2013 年 4 月、米国食品医薬品局（FDA）より進行性悪性黒色腫に対する「Breakthrough therapy（画期的治療薬）」の指定を受け、2014 年 9 月に海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001 試験）の結果に基づき、「イピリムマブ治療後及び *BRAF* V600 遺伝子変異を有する場合は BRAF 阻害剤による治療後に疾患進行が認められた切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能又は効果として迅速承認された。

本邦においては、MSD 株式会社により本剤の臨床試験が実施され、2014 年 9 月 17 日には「悪性黒色腫」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定された［指定番号：（26 薬）第 350 号］。国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041 試験）において、日本人悪性黒色腫患者に対する本剤の安全性及び有効性が検討されたことから、041 試験、海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）及び海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）を主要な試験成績として承認申請を行い、2016 年 9 月、「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

その後に実施した臨床試験成績及びモデリング&シミュレーションの結果に基づき、用法及び用量を 1 回 200mg の固定用量に変更する製造販売承認事項の一部変更申請を行った。さらに、国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）の結果より、完全切除後のステージⅢの悪性黒色腫の術後補助療法における本剤の有効性及び安全性が検討されたことから、製造販売承認事項の一部変更申請を行い、2018 年 12 月に「悪性黒色腫」の効能又は効果に対して「1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 ヵ月間までとする。」の用法及び用量が承認された※。

加えて、完全切除後のステージⅡB 又はⅡC の悪性黒色腫患者に対する本剤の術後補助療法の有効性及び安全性を検討する国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験）が実施された。2022 年 9 月に電子添文「17. 臨床成績」において KEYNOTE-716 試験を追記した。

※その後承認取得した用法及び用量は＜400mg 6 週間間隔投与＞の項を参照

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

非小細胞肺癌に対する本剤の単独療法の臨床開発は米国にて開始された。2014 年 10 月に FDA より「Breakthrough therapy」の指定を受け、2015 年 10 月には、海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001 試験）の結果に基づき「FDA に承認された検査で PD-L1 の発現が確認され、プラチナ製剤（及び *EGFR* 遺

伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の場合はそれらに対する治療薬）による治療後に疾患進行が認められた転移性非小細胞肺癌」を効能又は効果として迅速承認された。2016 年 10 月には「FDA で承認された検査で PD-L1 の高発現（腫瘍細胞のうち、PD-L1 発現陽性細胞の割合が 50%以上）で *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陰性の転移性非小細胞肺癌に対する一次治療」を効能又は効果として承認された。また、2019 年 4 月には「FDA で承認された検査で PD-L1 陽性で *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陰性の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ステージⅢ非小細胞肺癌又は転移性非小細胞肺癌に対する一次治療」を効能又は効果として承認された。

本邦における単独療法では、国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011 試験パート A）により、非小細胞肺癌を含む固形がん患者における忍容性が検討され、有効性及び安全性を検討する目的で行われた国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）へ本邦からも参加した。010 試験及び、その後に実施された国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-025 試験）を主要な試験成績として承認申請を行い、追加提出した国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）の結果も踏まえて、2016 年 12 月に「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能又は効果が追加承認された。

また、本剤単独療法における PD-L1 陽性の化学療法歴のない進行又は転移性非小細胞肺癌患者に対する有効性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042 試験）に本邦からも参加し、本剤の初回治療における有効性及び安全性が検討された。

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

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

また、化学療法歴のない転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とし、本剤とカルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下 nab-パクリタキセル）の併用療法の有効性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）を実施した。この試験結果に基づき、米国及び EU では PD-L1 の発現状況にかかわらず転移性扁平上皮非小細胞肺癌に対して初回治療の適応拡大としての申請を行い、米国では 2018 年 10 月、EU では 2019 年 3 月に承認を取得した。

本邦では、国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011 試験パート B 及びパート C）の結果においても未治療の進行又は転移性非小細胞肺癌患者に対する本剤の併用療法の有効性及び安全性が検討された。KEYNOTE-189 試験及び KEYNOTE-407 試験に本邦からも参加した。

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

＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞

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を対象に、術前補助療法として本剤と化学療法の併用療法及び術後補助療法としての本剤単独療法の有効性及び安全性を評価する国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-671 試験）が行われた。米国及び EU では、本試験の結果に基づき非小細胞肺癌の術前・術後補助療法に対する承認申請を行い、米国では 2023 年 10 月に、EU では 2024 年 3 月に承認を取得した。

本邦では日本人集団を含む KEYNOTE-671 試験を評価資料として承認申請を行い、2024 年 8 月に、「非小細胞肺癌における術前・術後補助療法」の効能又は効果及び「術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 4 回まで、術後補助療法は 13 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 7 回までとする。」の用法及び用量の承認を取得した。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞
ホジキンリンパ腫に対する臨床開発は、2013 年 12 月に米国にて開始され、造血器腫瘍患者を対象とした海外後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-013 試験）により、再発又は難治性の結節硬化型／混合細胞型ホジキンリンパ腫患者における本剤の忍容性及び有効性を検討した。その後、有効性及び安全性を検討する目的で、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験）が実施された。
海外後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-013 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験）の成績に基づき、2016 年 4 月に FDA より「Breakthrough therapy」の指定を受けた。米国では 2017 年 3 月に「難治性又は 3 レジメン以上の治療後に再発した成人及び小児古典的ホジキンリンパ腫の治療」の効能又は効果として迅速承認された。
本邦においては 2017 年 11 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の効能又は効果追加の承認を取得した。
加えて、「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」に対する本剤の有効性及び安全性を検討する国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-204 試験）が実施された。2023 年 6 月に電子添文「17．臨床成績」において KEYNOTE-204 試験を追記した。

＜根治切除不能な尿路上皮癌＞
尿路上皮癌では、PD-L1 発現陽性の尿路上皮癌を対象とした海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-012 試験）のコホート C において、本剤が局所進行性又は転移性の尿路上皮癌に対して良好な安全性プロファイルを示したことから、複数の臨床試験が計画・実施された。プラチナ製剤併用化学療法後に再発又は進行した局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験）成績を主要な試験成績とする申請データパッケージに基づき、米国では FDA より「Breakthrough therapy」の指定を受けて 2017 年 5 月に、EU では 2017 年 8 月に適応追加承認された。
本邦においては、KEYNOTE-012 試験及び KEYNOTE-045 試験を評価資料として承認申請を行った。本剤は厚生労働省より優先審査の指定を受け、2017 年 12 月に「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」の効能又は効果追加の承認を取得した。
また、一次治療について、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海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-052 試験）、進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-361 試験）が実施された。
一次治療としての本剤単独療法について、米国では KEYNOTE-052 試験の成績に基づき、2017 年 5 月に迅速承認され、2021 年 8 月に「プラチナ製剤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」を効能又は効果として正式承認された。EU では KEYNOTE-052 試験の成績に基づき、2017 年 8 月に承認され、2018 年 7 月に KEYNOTE-361 試験の成績に基づき、効能又は効果が「シスプラチン不適格で PD-L1 発現陽性［Combined Positive Score：CPS≧10］の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌」へ変更された。

さらに、一次治療としての本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）併用療法について、シスプラチンを含む化学療法に不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海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（KEYNOTE-869／EV-103 試験）、局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A39／EV-302 試験）が実施された。
米国では KEYNOTE-869／EV-103 試験に基づき FDA より「Breakthrough therapy」の指定を受け、2023 年 4 月に迅速承認された。その後 KEYNOTE-A39／EV-302 試験に基づき、2023 年 12 月に正式承認された。EU では、KEYNOTE-A39／EV-302 試験に基づき、2024 年 8 月に承認を取得した。
本邦では KEYNOTE-869／EV-103 試験、KEYNOTE-A39／EV-302 試験、KEYNOTE-052 試験及び KEYNOTE-361 試験を評価資料として製造販売承認事項の一部変更申請を行った。厚生労働省より優先審査の指定を受け、2024 年 9 月に「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」を変更した効能又は効果「根治切除不能な尿路上皮癌」の承認を取得した。

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞
MSI-High を有する固形癌に対しては、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリ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・直腸癌を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験 コホート A）及び一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High を有する固形癌を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）が計画・実施された。
米国では、これらを含む複数の試験の成績に基づき承認申請を行い、FDA より「Breakthrough therapy」の指定を受け、2017 年 5 月に前治療が無効で他に適切な治療選択肢がない MSI-High 固形癌に対して承認された。
本邦においては、日本人集団を含む KEYNOTE-164 試験 コホート A 及び KEYNOTE-158 試験を評価資料として承認申請を行い、2018 年 12 月に「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）[注)]」の効能又は効果追加の承認を取得した。
注）条件付き早期承認制度の適用対象（平成 30 年 6 月 22 日付け薬生薬審発 0622 第 2 号）

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対しては、本剤とアキシチニブの併用療法について、Pfizer 社により実施された未治療の進行性腎細胞癌患者を対象とした海外後期第Ⅰ相試験（A4061079／KEYNOTE-035 試験）で、安全性について検討した。この結果を踏まえて、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（淡明細胞型）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）において、本剤とアキシチニブの併用療法とスニチニブの有効性及び安全性について比較した。
KEYNOTE-426 試験を主要な臨床成績とする申請データパッケージを用いて、米国及び EU における腎細胞癌に対する適応追加申請が行われた。なお、米国では FDA より「Breakthrough therapy」の指定を受けて、2019 年 4 月に効能又は効果追加の承認を取得し、EU では 2019 年 9 月に承認を取得した。
本邦においても、KEYNOTE-426 試験の成績に基づいて承認申請を行い、2019 年 12 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能又は効果追加の承認を取得した。
また、本剤とレンバチニブの併用療法について、海外後期第Ⅰ／Ⅱ相試験（E7080-111／KEYNOTE-146 試験）の後期第Ⅰ相パートで、遠隔転移を有する固形がん患者（非小細胞肺癌、腎細胞癌、子宮

体癌、尿路上皮癌、頭頸部扁平上皮癌又は悪性黒色腫）を対象に最大耐量及び推奨用量を検討した。この結果を踏まえ、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（淡明細胞型）を対象に、本剤とレンバチニブの併用療法とスニチニブの有効性及び安全性を比較する国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）を実施した。
米国及び EU では、この試験結果に基づき進行性腎細胞癌に対する一次治療の適応拡大申請を行い、米国では 2021 年 8 月に、EU では 2021 年 11 月に承認を取得した。
本邦では、特定の固形がん患者（非小細胞肺癌、腎細胞癌、子宮体癌、尿路上皮癌、頭頸部扁平上皮癌又は悪性黒色腫）を対象とした国内後期第Ⅰ相試験（E7080-115／KEYNOTE-523 試験）により、日本人患者での本剤とレンバチニブの併用療法の安全性及び忍容性を検討した。その後、国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）へ本邦からも参加した。これらの試験結果から、本邦では E7080-111／KEYNOTE-146 試験の後期第Ⅰ相パート、E7080-115／KEYNOTE-523 試験及び E7080-307／KEYNOTE-581 試験を評価資料、1 つの血管新生阻害剤による治療後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象にレンバチニブとエベロリムス併用療法及びレンバチニブ単独療法のエベロリムス単独療法に対する有効性及び安全性を検討した海外第Ⅱ相試験（E7080-205 試験）及び免疫チェックポイント阻害剤治療後に病勢進行した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象に本剤とレンバチニブの併用療法の有効性及び安全性を検討した E7080-111／KEYNOTE-146 試験の海外第Ⅱ相パートを参考資料として、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対する用法及び用量にレンバチニブとの併用療法を追加する製造販売承認事項の一部変更申請を行い、2022 年 2 月に承認を取得した。

＜腎細胞癌における術後補助療法＞
腎細胞癌における術後補助療法に対しては、腎摘除術又は腎部分切除術後の腎細胞癌患者を対象に、術後補助療法として本剤を単独投与した際の有効性及び安全性を評価する国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564 試験）が行われた。米国及び EU では、本試験の結果に基づき腎細胞癌の術後補助療法に対する承認申請を行い、米国では 2021 年 11 月に、EU では 2022 年 1 月に承認を取得した。
本邦では日本人集団を含む KEYNOTE-564 試験を評価資料として製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2022 年 8 月に、「腎細胞癌における術後補助療法」の効能又は効果の承認を取得した。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対しては、国際共同第Ⅰ相試験（KEYNOTE-012 試験）において、PD-L1 陽性頭頸部扁平上皮癌患者を対象としたコホート B 並びに PD-L1 の発現状況を問わない頭頸部扁平上皮癌患者を対象としたコホート B2 を設け、本剤の単独療法を検討した。海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-055 試験）では、プラチナ製剤及びセツキシマブ投与後に疾患進行した複数の治療歴を有する再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者を対象に本剤の単独療法を検討した。KEYNOTE-012 試験及び KEYNOTE-055 試験の結果に基づき、米国で 2016 年 8 月に「プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴を有する再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌」を効能又は効果として迅速承認された。
また、プラチナ製剤を含む前治療歴が 1 回又は 2 回ある再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者を対象とし、本剤単独療法の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-040 試験）を実施した。KEYNOTE-012 試験、KEYNOTE-055 試験及び KEYNOTE-040 試験の結果に基づき、EU では「プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴を有する再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌（PD-L1 Tumor Proportion Score；TPS 50%以上）」の申請を行い、2018 年 9 月に承認を取得した。
また、再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌に対する一次治療患者を対象とし、「本剤・プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）・5-FU 併用療法」又は「本剤単独療法」の有効性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048 試験）を実施した。この試験結果に基づき、本剤併用療法及び本剤単

独療法について、EU 及び米国で再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌に対する一次治療として適応拡大の申請を行い、米国では 2019 年 6 月に、EU では 2019 年 11 月に承認を取得した。
本邦からは、KEYNOTE-012 試験コホート B2 及び KEYNOTE-048 試験に参加した。これらの試験結果から、本邦においては、KEYNOTE-048 試験及び KEYNOTE-012 試験を評価資料、KEYNOTE-055 試験及び KEYNOTE-040 試験を参考資料として製造販売承認事項の一部変更申請を行い、2019 年 12 月に「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」の承認を取得した。

＜局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法＞
臨床病期Ⅲ又はⅣA の局所進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、術前補助療法としての本剤単独療法、及び術後補助療法としての本剤と放射線療法（RT）±シスプラチンとの併用療法、その後の本剤単独療法の有効性及び安全性を検討する目的で国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-689 試験）が実施された。
米国及び EU では、本試験の結果に基づき局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法に対する承認申請を行い、米国では 2025 年 6 月に、EU では 2025 年 10 月に承認を取得した。
本邦では日本人集団を含む KEYNOTE-689 試験を評価資料として承認申請を行い、2026 年 2 月に「局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法」の効能又は効果の承認を取得した。

＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞
食道癌に対する本剤の単独療法については、PD-L1 陽性の進行性固形がん患者を対象とした国際共同後期第 I 相試験（KEYNOTE-028 試験）の食道癌コホート（コホート A4）において、本剤の PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する忍容性及び安全性プロファイルが検討され、奏効例も認められたことから、標準治療を 2 ライン受け疾患進行が認められた根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌又は食道腺癌（Siewert 分類 type Ⅰ食道胃接合部腺癌含む）の患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-180 試験）及び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又は食道腺癌（Siewert 分類 type Ⅰ食道胃接合部腺癌含む）の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181 試験）が実施された。
米国では、これらの試験の成績に基づく適応追加申請を行い、2019 年 7 月に、1 回以上の全身療法後に疾患進行が認められ、FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性［Combined Positive Score : CPS ≧10］が確認された局所進行再発又は転移性食道扁平上皮癌の承認を取得した。
本邦からは、KEYNOTE-181 試験、KEYNOTE-180 試験及び KEYNOTE-028 試験に参加した。これらの試験結果から、本邦においては KEYNOTE-180 試験並びに KEYNOTE-181 試験グローバルコホート及び中国コホートを評価資料、KEYNOTE-028 試験を参考資料として製造販売承認事項の一部変更申請を行い、2020 年 8 月に「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」の承認を取得した。
また、本剤と化学療法の併用療法については、化学療法歴のない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 typeⅠ）の腺癌患者に対する一次治療として、化学療法（5-FU 及びシスプラチン）に本剤を併用した際の有効性及び安全性を評価した国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590 試験）が実施された。
米国及び EU では、この試験の成績に基づき食道癌に対する一次治療の適応拡大申請を行い、米国では 2021 年 3 月に、EU では 2021 年 6 月に承認を取得した。
本邦においては日本人集団を含む KEYNOTE-590 試験を評価資料として製造販売承認事項の一部変更申請を行い、2021 年 11 月に、「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」を変更した効能又は効果「根治切除不能な進行・再発の食道癌」の承認を取得した。

＜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＞
MSI-High を有する結腸・直腸癌に対しては、未治療の MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-177 試験）及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン若しくはフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びイリノテカンのいずれか、又はそのいずれかに抗血管内皮増殖因子（VEGF）若しくは抗上皮成長因子受容体（EGFR）モノクローナル抗体を加えたレジメンによる全身性の治療歴のある MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験 コホート B）が実施された。
KEYNOTE-177 試験の成績に基づき、米国及び EU では、MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌（Ⅳ期）に対する一次治療として本剤単独療法の適応追加申請を行い、米国では 2020 年 6 月に、EU では 2021 年 1 月に承認を取得した。
本邦からは、KEYNOTE-177 試験及び KEYNOTE-164 試験 コホート B に参加した。これらの試験結果から、本邦においては KEYNOTE-177 試験並びに KEYNOTE-164 試験 コホート B を評価資料として製造販売承認事項の一部変更申請を行い、2021 年 8 月に「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」の承認を取得した。

＜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＞
ホルモン受容体陰性かつヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）陰性の乳癌に対しては、2013 年 5 月より本剤単独投与の国際共同後期第Ⅰ相試験が行われた（KEYNOTE-012 試験）。国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-086 試験）以降、日本人患者の登録を開始し、第Ⅱ相と並行してホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌の二次治療又は三次治療を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-119 試験）が行われた。KEYNOTE-119 試験では対照群の化学療法と比較し、本剤の単独投与は主要評価項目として設定した全生存期間（OS）の優越性を示すことはできなかった。一方、化学療法との併用に関する前臨床試験を基に、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、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）に本剤を併用した際の有効性及び安全性を検討する目的で国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-355 試験）が実施された。
KEYNOTE-355 試験の成績に基づき、米国では FDA が承認した診断薬により PD-L1 発現陽性［Combined Positive Score : 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して化学療法との併用にて適応追加申請を行い、2020 年 11 月に承認を取得した。
本邦では日本人集団を含む KEYNOTE-355 試験を評価資料として承認申請を行い、2021 年 8 月に「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」の効能又は効果の承認を取得した。

＜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＞
ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスク（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）の周術期の乳癌患者を対象に、術前薬物療法として本剤を化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチンを 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）と併用投与、及び術後薬物療法として本剤を単独投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522 試験）が行われた。
KEYNOTE-522 試験の成績に基づき、米国及び EU では術前及び術後薬物療法にかかる適応追加申請を行い、米国では 2021 年 7 月に、EU では 2022 年 5 月に承認を取得した。
本邦では日本人集団を含む KEYNOTE-522 試験を評価資料として製造販売承認事項の一部変更申請を行い、2022 年 9 月に、「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」の効能又は効果及び「1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。」の用法及び用量の承認を取得した。

＜進行・再発の子宮体癌＞
がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌に対しては、遠隔転移を有する固形がん患者（非小細胞肺癌、腎細胞癌、子宮体癌、尿路上皮癌、頭頸部扁平上皮癌又は悪性黒色腫）を対象とした海外後期第Ⅰ／Ⅱ相試験（KEYNOTE-146／E7080-111 試験）において、子宮体癌患者に対する本剤200mg 3週間間隔投与とレンバチニブ20mg 1日1回投与の併用療法の有効性及び安全性を検討した。KEYNOTE-146／E7080-111試験の結果に基づき、米国、カナダ及びオーストラリアの3ヵ国で2019年9月に「全身療法後に増悪した根治的手術又は放射線療法に不適応なMSI-High又はミスマッチ修復機構欠損（mismatch repair deficient：dMMR）を有さない進行子宮体癌」を効能又は効果として迅速承認された。その後、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、本剤とレンバチニブの併用療法の有効性及び安全性を検討する目的で行われた国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309試験）の結果をもとに、2021年7月に「治療ラインにかかわらず、全身療法後に増悪した根治的手術又は放射線療法に不適応なMSI-High又はdMMRを有さない進行子宮体癌」を効能又は効果として、米国で正式承認された。また、EUでは、KEYNOTE-775／E7080-309試験に基づき、2021年11月に「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増悪し、根治的手術又は放射線療法に不適応な進行・再発の子宮体癌患者」を効能又は効果として承認された。
本邦では、特定の固形がん患者（非小細胞肺癌、腎細胞癌、子宮体癌、尿路上皮癌、頭頸部扁平上皮癌又は悪性黒色腫）を対象とした国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-523／E7080-115 試験）により、日本人患者での本剤とレンバチニブの併用療法の安全性及び忍容性を検討した。その後、KEYNOTE-775／E7080-309試験へ本邦からも参加した。これらの試験結果から、KEYNOTE-146／E7080-111試験、KEYNOTE-523／E7080-115試験及びKEYNOTE-775／E7080-309試験を評価資料として承認申請を行い、2021年12月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌」の効能又は効果の承認を取得した。
また、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験）が実施され、本剤と化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチン）との併用療法、及びその後の本剤単独療法の有効性及び安全性が検討された。
NRG-GY018／KEYNOTE-868試験の結果に基づき承認申請を行い、米国では2024年6月に、EUでは2024年10月に「進行・再発の子宮体癌」を効能又は効果として承認を取得した。
本邦ではNRG-GY018／KEYNOTE-868試験及びKEYNOTE-011試験（パートC）を評価資料として製造販売承認事項の一部変更申請を行い、2024年12月に「進行・再発の子宮体癌」の効能又は効果の承認を取得した。
なお、本剤は2021年3月11日に「子宮体癌」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定された［指定番号：（R3薬）第512号］。

＜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）＞
TMB-Highを有する固形癌に対しては、化学療法歴のある進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）の事前に規定した解析計画に基づくTMB-High解析、及び本

剤単独療法の 12 試験（KEYNOTE-001、002、012、028、055、059、086、100、199、010、045 及び 061 試験）を併合したレトロスペクティブな Whole exome sequencing（WES）併合解析を実施した。
KEYNOTE-158 試験の中間解析及び WES 併合解析の結果に基づき、米国において TMB-High を有する進行固形癌患者に対する治療薬として適応追加申請を行い、2020 年 6 月に迅速承認された。
本邦では KEYNOTE-158 試験を評価資料、WES 併合解析を有効性の参考資料として製造販売承認事項の一部変更申請を行い、2022 年 2 月に「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）」の承認を取得した。

＜進行又は再発の子宮頸癌＞
進行又は再発の子宮頸癌に対しては、化学療法を併用した前臨床試験の結果を根拠に、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、本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］との併用療法の有効性及び安全性を検討する目的で国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験）が実施された。
KEYNOTE-826 試験の成績に基づき、米国及び EU では、PD-L1 発現陽性［Combined Positive Score：CPS≧1］が確認された進行又は再発の子宮頸癌への一次治療としての本剤と抗悪性腫瘍剤との併用療法の適応追加申請を行い、米国では 2021 年 10 月に、EU では 2022 年 4 月に承認を取得した。
本邦では日本人集団を含む KEYNOTE-826 試験を評価資料として承認申請を行い、2022 年 9 月に「進行又は再発の子宮頸癌」の効能又は効果の承認を取得した。

＜局所進行子宮頸癌＞
局所進行子宮頸癌に対しては、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、本剤と同時化学放射線療法（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）との併用の有効性及び安全性を検討する目的で国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18 試験）が実施された。
KEYNOTE-A18 試験の成績に基づき、米国では 2024 年 1 月に、EU では 2024 年 10 月に「FIGO 2014 進行期分類でⅢ～ⅣA 期の子宮頸癌に対する同時化学放射線療法との併用」の適応追加が承認された。
本邦では日本人集団を含む KEYNOTE-A18 試験を評価資料として承認申請を行い、2024 年 11 月に「局所進行子宮頸癌」の効能又は効果の承認を取得した。
なお、本剤は 2023 年 12 月 22 日に「高リスクの局所進行の子宮頸癌における同時化学放射線療法」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定された［指定番号：（R5 薬）第 592 号］。

＜再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞
再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（rrPMBCL）に対しては、再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者を対象に本剤単独療法の安全性及び有効性を評価するための海外後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-013 試験）が実施され、その予備的な結果から、rrPMBCL 及び再発又は難治性のリヒター症候群患者を対象とした本剤の有効性及び安全性を評価するための海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170 試験）が実施された。
KEYNOTE-170 試験 rrPMBCL コホートの結果に基づき、米国では、難治性又は 2 種類以上の前治療後に再発が認められた成人及び小児の rrPMBCL 患者に対する治療法として 2018 年 6 月に迅速承認され、2020 年 10 月に正式承認された。
本邦では、日本人 rrPMBCL 患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33 試験）が実施された。以上の試験結果から、KEYNOTE-170 試験及び

KEYNOTE-A33 試験を評価資料、KEYNOTE-013 試験（コホート 4A）を参考資料として承認申請を行い、2023 年 6 月に「再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫」の効能又は効果の承認を取得した。
なお、本剤は 2022 年 12 月 9 日に「原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定された［指定番号：（R4 薬）第 549 号］。

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞
HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対しては、一次治療としての本剤と化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び白金系抗悪性腫瘍剤）との併用療法について、国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-059 試験 コホート 2）並びに、PD-L1 陽性患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-062 試験）及び国内後期第Ⅱ相試験（KEYNOTE-659 試験）が実施され、異なる併用レジメンが検討された。このうち PD-L1 陽性患者に限らない KEYNOTE-059 試験コホート 2 の結果を踏まえ、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対し、本剤と化学療法を併用した際の有効性及び安全性を検討する目的で国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-859 試験）が実施された。
KEYNOTE-859 試験の結果に基づき、米国では 2023 年 11 月に HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として承認を取得した。EU では 2023 年 12 月に PD-L1 発現陽性［Combined Positive Score : CPS≧1］が確認された HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として承認を取得した。
本邦では、KEYNOTE-859 試験に加えて、KEYNOTE-062 試験及び KEYNOTE-659 試験を評価資料として承認申請を行い、2024 年 5 月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能又は効果の承認を取得した。
HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対しては、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、本剤と他の抗悪性腫瘍剤（トラスツズマブ＋化学療法）を併用した際の有効性及び安全性を検討する国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-811 試験）が実施された。
KEYNOTE-811 試験の結果に基づき、米国では 2021 年 5 月に HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として迅速承認され、2023 年 11 月に PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として効能又は効果が改訂された。EU では 2023 年 8 月に PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として承認を取得した。
本邦では、2025 年 5 月に PD-L1 陽性（CPS≧1）かつ HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する臨床成績として、電子添文「17．臨床成績」に KEYNOTE-811 試験を追記した。

＜治癒切除不能な胆道癌＞
治癒切除不能な胆道癌に対しては、進行性胆道癌患者を対象とした国際共同後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-028 試験）のコホート A5 並びに進行性胆道癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）のコホート B において、本剤の有効性及び安全性が検討された。その予備的な結果から、進行（転移性）又は切除不能（局所進行）な胆道癌（肝内／肝外胆管癌及び胆嚢癌）患者を対象に、本剤と化学療法の併用投与を検討する国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-966 試験）が実施された。
KEYNOTE-966 試験の結果に基づき、米国及び EU では、治癒切除不能な胆道癌に対する一次治療としての本剤と化学療法の併用療法の適応追加申請を行い、米国では 2023 年 10 月に、EU では 2023 年 12 月に承認を取得した。

本邦では KEYNOTE-158 試験及び KEYNOTE-966 試験を評価資料として承認申請を行い、2024 年 5 月に「治癒切除不能な胆道癌」の効能又は効果の承認を取得した。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞
切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対しては、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とした海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-483 試験）が実施され、本剤と化学療法（ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤）との併用療法の有効性及び安全性が検討された。
KEYNOTE-483 試験の成績に基づき、米国では、切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対する本剤とペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤との併用療法の適応追加申請を行い、2024 年 9 月に承認を取得した。EU では切除不能な非上皮様悪性胸膜中皮腫に対する本剤とペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤との併用療法として 2025 年 4 月に承認を取得した。
本邦では、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とした国内第Ⅰb 相試験（KEYNOTE-A17 試験）が実施され、本剤と化学療法（ペメトレキセドナトリウム及びシスプラチン）との併用療法の忍容性、安全性及び有効性が検討された。以上の試験結果から、KEYNOTE-483 試験及び KEYNOTE-A17 試験を評価資料として承認申請を行い、2025 年 5 月に「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」の効能又は効果の承認を取得した。

＜白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌＞
白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌に対しては、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上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者を対象に国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-B96 試験）が実施され、本剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル±ベバシズマブ）との併用療法の有効性及び安全性が検討された。
KEYNOTE-B96 試験の成績に基づき、米国及び EU では、PD-L1 発現陽性（CPS≧1）が確認された白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル±ベバシズマブ）との併用療法の適応追加申請を行い、米国では 2026 年 2 月、EU では 2026 年 3 月に承認を取得した。
本邦では、KEYNOTE-B96 試験を評価資料として承認申請を行い、2026 年 9 月に「白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌」の効能又は効果の承認を取得した。

＜400mg 6 週間間隔投与＞
本剤 400mg の 6 週間間隔投与の用法及び用量の追加について、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、MSI-High 癌、腎細胞癌及び食道癌、その他本邦未承認の適応患者を対象とした臨床試験から得られたデータを用いて薬物動態シミュレーション及び本剤の曝露量と有効性又は安全性の関係に基づき検討した。その結果、200mg の 3 週間間隔投与と 400mg の 6 週間間隔投与との間で有効性及び安全性において、明確な差異はないと予測された。この結果から、EU では 2019 年 3 月に単独療法における承認を取得した。米国では 2020 年 4 月に、成人の全適応における承認を取得した。本邦においては、本剤 400mg の 6 週間間隔投与の用法及び用量の追加に係る本剤の製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2020 年 8 月に「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。」の承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、免疫チェックポイント（PD-1 経路）を阻害し抗腫瘍効果を示すと考えられる。［*in vitro*］
（p.231 参照）

（2）安全性

重大な副作用：

間質性肺疾患、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、類天疱瘡、神経障害、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、腎障害、膵炎、膵外分泌機能不全、筋炎、横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、脳炎、髄膜炎、脊髄炎、重篤な血液障害、重度の胃炎、ぶどう膜炎、血管炎、血球貪食症候群、結核、Infusion reaction があらわれることがある。（p.255 参照）

主な副作用：

好中球減少、貧血、血小板減少、白血球減少、悪心、下痢、嘔吐、疲労、無力症、食欲減退、そう痒症、脱毛症、発疹等があらわれることがある。（p.257 参照）

（3）＜悪性黒色腫＞

①海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）では、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、抗 CTLA-4 抗体イピリムマブに対して全生存期間（OS）並びに無増悪生存期間（PFS）の有意な延長を示した。（p.75 参照）

②国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041 試験）では、日本人の根治切除不能な皮膚悪性黒色腫において、本剤の有効性及び安全性が検討された。（p.70 参照）

③国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）では、完全切除後のステージⅢの悪性黒色腫患者における術後補助療法として、本剤群はプラセボ群に対して無再発生存期間（RFS）の有意な延長を示した。（p.78 参照）

④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験）では、完全切除後のステージⅡB 又はⅡC の悪性黒色腫患者における術後補助療法として、本剤群はプラセボ群に対して RFS の有意な延長を示した。（p.81 参照）

（4）＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験）では、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者において、本剤、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法の併用療法群は、プラセボ群、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法の併用療法群に対して、全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）の有意な延長を示した。（p.83 参照）

②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）では、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者において、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法群は、プラセボ群、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法群に対して、OS 及び PFS の有意な延長を示した。（p.87 参照）

③国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042 試験）では、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TPS*≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、本剤群はプラチナ製剤を含む化学療法群に対して、OS の有意な延長を示した。（p.91 参照）

④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）では、化学療法歴のない PD-L1 高発現（TPS≧50%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、本剤群はプラチナ製剤を含む化学療法群に対して、PFS の有意な延長を示した。（p.95 参照）

⑤国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）では、化学療法歴を有する PD-L1 高発現（TPS≧50%）並びに PD-L1 発現陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

患者において、本剤群はドセタキセル群に対して、OS の有意な延長を示した。なお、PFS に関しては有意な延長が示されなかった。（p.98 参照）

* : TPS（tumor proportion score）＝PD-L1 を発現した腫瘍細胞を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値（%）

（5）＜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）では、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において、術前補助療法としての本剤と化学療法との併用療法及び術後補助療法としての本剤単独療法群は、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群と比較して全生存期間（OS）及び無イベント生存期間（EFS）を有意に延長した。（p.102 参照）

* : 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。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。

（6）＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

①国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験）では、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。（p.106 参照）

②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-204 試験）では、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[*1]において、本剤群はブレンツキシマブ ベドチン群に対して無増悪生存期間（PFS）[*2]の有意な延長を示した。（p.108 参照）

*1：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。

*2：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。

（7）＜根治切除不能な尿路上皮癌＞

①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A39／EV-302 試験）では、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する一次治療として、本剤とエンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法群はプラチナ製剤を含む化学療法群に対して全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）の有意な延長を示した。（p.110 参照）

②海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-052 試験）では、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に対する一次治療として、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。（p.114 参照）

③国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験）では、化学療法施行後[*1]に再発又は進行がみられた局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者において、化学療法群[*2]に対して本剤群では OS の有意な延長を示した。なお、PFS に関しては有意な延長が示されなかった。（p.117 参照）

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

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

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

①国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験 コホート A）では、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる化学療法歴のある切除不能な局所進行又は

転移性の MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者において、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。（p.121 参照）

②国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）では、一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High を有する固形癌患者において、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。（p.124 参照）

(9) ＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）では、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において、本剤とアキシチニブ併用群はスニチニブ群と比較して全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）の有意な延長を示した。（p.129 参照）

②国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）では、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において、本剤とレンバチニブ併用群はスニチニブ群と比較して PFS の有意な延長を示した。（p.132 参照）

(10) ＜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）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における術後補助療法として、本剤群はプラセボ群と比較して無病生存期間（DFS）を有意に延長した。（p.135 参照）

*：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

(11) ＜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）では、再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌*の一次治療対象患者において、本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群はセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群と比較して、全生存期間（OS）の有意な延長を示した。また、本剤単独群では、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群と比較して、OS の非劣性を示した。（p.139 参照）

*：頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭

(12) ＜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）では、臨床病期Ⅲ又はⅣA*の局所進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、術前補助療法としての本剤単独療法、及び術後補助療法としての本剤と放射線療法（RT）±シスプラチンとの併用療法、その後の本剤単独療法群は、術後補助療法としての RT±シスプラチンとの併用療法群と比較して無イベント生存期間（EFS）を有意に延長した。（p.149 参照）

*：組織学的に切除可能な次のいずれかの非転移性の扁平上皮癌と新たに診断された患者が対象とされた［Ⅲ期の中咽頭｛p16 陽性、T4（N0～N2）、M0｝、Ⅲ期若しくはⅣA 期の中咽頭（p16 陰性）、又はⅢ期若しくはⅣA 期の喉頭／下咽頭／口腔（p16 発現状況を問わない）］。なお、臨床病期は AJCC/UICC 病期分類（第 8 版）に基づく

（13）＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590 試験）では、切除不能な局所進行又は転移性の食道腺癌又は食道扁平上皮癌若しくは Siewert 分類 type Ⅰ 食道胃接合部腺癌患者 749 例（日本人 141 例を含む）を対象に、本剤 200mg 3 週間間隔投与、5-FU 及びシスプラチン併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法を対照として検討された。本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群はプラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群と比較して、全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）を有意に延長した。（p.153 参照）

②国際共同第Ⅲ相試験（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 628 例（日本人 152 例を含む）を対象に、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン[*1]）を対照として検討された。主要評価項目は OS とされ、主解析対象として設定された（i）PD-L1 陽性（CPS[*2]≧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、化学療法群に対する本剤群の OS のハザード比は 0.64 であった。（p.157 参照）

*1：イリノテカンは食道癌に対し国内適応外

*2：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

（14）＜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）では、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 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、本剤 200mg 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。本剤群は化学療法群と比較して無増悪生存期間（PFS）を有意に延長した。（p.162 参照）

（15）＜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）では、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）において本剤及び化学療法（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）の併用療法群はプラセボ及び化学療法の併用療法群と比較して、PD-L1 陽性（CPS[*]≧10）の患者 323 例（日本人 28 例を含む）において無増悪生存期間（PFS）を有意に延長した。（p.167 参照）

*：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

（16）＜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）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 1,174 例（日本人 76 例を含む）において、術前薬物療法として本剤及び化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチンを 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）との併用療法群（本剤＋化学療法群）は、プ

ラセボ及び化学療法との併用療法群（プラセボ＋化学療法群）と比較して根治手術時の病理学的完全奏効（pCR）率を有意に改善した。また、術前の本剤及び化学療法群並びに術後の本剤単独投与群（本剤＋化学療法／本剤群）は、術前のプラセボ及び化学療法群並びに術後のプラセボ単独投与群（プラセボ＋化学療法／プラセボ群）と比較して無イベント生存期間（EFS）を有意に延長した。（p.171 参照）

*：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 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。

（17）＜進行・再発の子宮体癌＞

①国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験）では、化学療法歴のない[*1]進行・再発の子宮体癌患者[*2] 810 例（日本人 7 例を含む）において、pMMR 及び dMMR のいずれの集団でも本剤と化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチン）との併用療法、及びその後の本剤単独療法群は、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群と比較して無増悪生存期間（PFS）を有意に延長した。（p.175 参照）

②国際共同第Ⅲ相試験（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 827 例（日本人 104 例を含む）において、本剤 200mg 3 週間間隔投与とレンバチニブ 20mg 1 日 1 回投与の併用療法群は化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）群と比較して、全生存期間（OS）及び PFS を有意に延長した。（p.179 参照）

*1：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。

*2：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 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

（18）＜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）では、化学療法歴[*1]のある進行・再発の固形癌患者[*2]を対象に、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。TMB-High[*3]を有する 102 例（日本人 6 例を含む）における本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。（p.184 参照）

*1：一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。

*2：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）

*3：TMB スコア［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）］が 10 以上の場合と事前に定義した。

（19）＜進行又は再発の子宮頸癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（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 617 例（日本人 57 例を含む）において、本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］との併用療法群は、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群と比較して全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）を有意に延長した。（p.187 参照）

（20）＜局所進行子宮頸癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18 試験）では、未治療の FIGO 2014 進行期分類のⅠB2～ⅡB 期[*1]（リンパ節転移陽性）又はⅢ～ⅣA 期[*2]（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）において、本剤と同時化学放射線療法（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）との併用群はプラセボと CCRT との併用群と比較して全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）を有意に延長した。（p.193 参照）

*1：病巣が 4cm を超えるもの、又は臨床的に明らかな病巣が子宮頸部を超えて広がっているが骨盤壁又は腟壁下 1/3 には達していないもの

*2：腟壁浸潤が腟壁下にあるが骨盤側壁にまでは達していないもの、骨盤側壁にまで達しているもの若しくは水腎症や無機能腎を認めるもの、又は隣接する骨盤内臓器に浸潤があるもの

（21）＜再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

①国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33 試験）では、日本人の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[*] 7 例を対象に、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。（p.197 参照）

②海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-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[*]53 例を対象に、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。（p.198 参照）

*：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。

（22）＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

①国際共同第Ⅲ相試験（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・再発の胃又は食道胃接合部腺癌患者 1,579 例（日本人 101 例を含む）において、本剤と化学療法（FP[*1]又は CAPOX[*2]）との併用療法群は、プラセボと化学療法との併用療法群と比較して全生存期間（OS）を有意に延長した。（p.200 参照）

②国際共同第Ⅲ相試験（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・再発の胃又は食道胃接合部腺癌患者 698 例（日本人 84 例を含む）において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤［トラスツズマブ＋化学療法（FP 又は CAPOX）］との併用療法群は、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群と比較して OS 及び無増悪生存期間（PFS）を有意に延長した。また、探索的に実施された CPS[*3]別の解析結果では、PD-L1 陽性（CPS ≧ 1）

の患者において、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群の OS 及び PFS のハザード比は、それぞれ 0.79 及び 0.70 であった。（p.209 参照）

*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：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

（23）＜治癒切除不能な胆道癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-966 試験）では、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者 1,069 例（日本人 102 例を含む）において、本剤と化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン）の併用療法は、プラセボと化学療法の併用療法と比較して全生存期間（OS）を有意に延長した。（p.215 参照）

（24）＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

①国内第Ⅰb 相試験（KEYNOTE-A17 試験）では、日本人の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、本剤と化学療法（ペメトレキセドナトリウム及びシスプラチン）との併用療法の忍容性、安全性及び有効性が検討された。（p.218 参照）

②海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（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（第Ⅲ相パート有効性解析対象 440 例、第Ⅱ／Ⅲ相パート安全性解析対象 473 例）において、本剤と化学療法（ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤）との併用療法の有効性及び安全性が検討された。本剤と化学療法との併用療法群は、化学療法群と比較して全生存期間（OS）を有意に延長した。（p.220 参照）

（25）＜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）では、1 又は 2 レジメンの化学療法歴[*1]を有するプラチナ製剤抵抗性[*2]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）において、本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無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を有意に延長した。（p.223 参照）

*1：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。

*2：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。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、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製剤である。（p.33 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「キイトルーダ®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（遺伝子組み換え） 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について」（平成 29 年 2 月 14 日　保医発 0214 第 4 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（平成 29 年 11 月 30 日 保医発 1130 第 4 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（平成 29 年 12 月 25 日 保医発 1225 第 2 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤及び抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂等に伴う留意事項の一部改正について」（平成 30 年 12 月 21 日　保医発 1221 第 3 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤及び抗 PD-L1 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」（令和元年 12 月 20 日　保医発 1220 第 5 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤及び抗 PD-L1 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 2 年 8 月 21 日　保医発 0821 第 4 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 3 年 8 月 25 日　保医発 0825 第 3 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 3 年 11 月 25 日 保医発 1125 第 3 号）

		・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 3 年 12 月 24 日 保医発 1224 第 9 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 4 年 2 月 25 日 保医発 0225 第 4 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 4 年 8 月 24 日 保医発 0824 第 2 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 4 年 9 月 26 日 保医発 0926 第 3 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 5 年 6 月 26 日 保医発 0626 第 2 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 6 年 5 月 17 日 保医発 0517 第 1 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 6 年 8 月 28 日 保医発 0828 第 5 号） ・「医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について」（令和 6 年 9 月 24 日 保医発 0924 第 1 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 6 年 11 月 22 日 保医発 1122 第 5 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 6 年 12 月 27 日 保医発 1227 第 5 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 7 年 5 月 19 日 保医発 0519 第 8 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 8 年 2 月 19 日 保医発 0219 第 5 号） ・「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 8 年 9 月 16 日 保医発 0916 第 2 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）

〈希少疾病用医薬品について〉

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

本剤は予定される効能又は効果「子宮体癌」について、2021 年 3 月 11 日に希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号：(R3 薬）第 512 号］。

本剤は予定される効能又は効果「原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫」について、2022 年 12 月 9 日に希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号：(R4 薬）第 549 号］。

本剤は予定される効能又は効果「高リスクの局所進行の子宮頸癌における同時化学放射線療法」について、2023 年 12 月 22 日に希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号：(R5 薬）第 592 号］。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

＜悪性黒色腫、進行・再発の子宮体癌、がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、局所進行子宮頸癌、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、以下の効能又は効果の製造販売承認取得時に上記の承認条件が付されたが、再審査結果が通知されたことに伴い、それぞれ承認条件が解除となった。

・再審査結果通知年月日：2024 年 3 月 21 日
- 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）

・再審査結果通知年月日：2024 年 5 月 17 日
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 腎細胞癌における術後補助療法
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
- PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
- ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
- 進行又は再発の子宮頸癌

PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（2016 年 12 月製造販売承認取得時）、根治切除不能な悪性黒色腫（2016 年 9 月製造販売承認取得時）、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（2017 年 11 月製造販売承認取得時）及びがん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌（2017 年 12 月製造販売承認取得時）に対し下記の承認条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）を実施し、それぞれ 2022 年 11 月、2023 年 10 月、2024 年 5 月及び 2024 年 5 月に承認条件が解除となった。

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

2018 年 12 月の製造販売承認取得時、下記の承認条件が付されたが、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）を有する固形癌患者を対象に実施した 2 つの第Ⅱ相試験の結果（「Ⅴ．5．(4) 1) 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験 コホート A）＜最終解析＞及び国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）＜アップデート解析結果＞」）を医療現場に情報提供するとともに、使用成績調査を実施し、2024 年 3 月に承認条件が解除となった。

「1．がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者を対象に実施中の 2 つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。2．MSI-High を有

する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

〈流通管理等について〉

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）等を使用して本剤の特性、適正使用のために必要な情報を説明し、理解を確認するとともに、最適使用推進ガイドラインで示されている施設要件及び医師要件を確認し流通管理を行う。

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">・使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する有効性</td></tr>
</table>

↓上記に基づく安全性監視のための活動

<table>
<tr><td>医薬品安全性監視計画の概要</td></tr>
<tr><td>通常の医薬品安全性監視活動</td></tr>
<tr><td>追加の医薬品安全性監視活動
・子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査
・がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査
・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対する特定使用成績調査</td></tr>
<tr><td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td></tr>
<tr><td>・がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査</td></tr>
</table>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

<table>
<tr><td>リスク最小化計画の概要</td></tr>
<tr><td>通常のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td>追加のリスク最小化活動
・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（悪性黒色腫、進行・再発の子宮体癌、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、局所進行子宮頸癌）
・患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供（悪性黒色腫、進行・再発の子宮体癌、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、局所進行子宮頸癌）</td></tr>
</table>

（提出年月日：令和 8 年 3 月 16 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

キイトルーダ®点滴静注 100mg

(2) 洋　　名

KEYTRUDA® Injection 100mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Pembrolizumab（Genetical Recombination）（JAN）
pembrolizumab（INN）

(3) ステム（stem）

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3. 構造式又は示性式

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

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{6504}H_{10004}N_{1716}O_{2036}S_{46}$（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

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：MK-3475

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色で澄明～乳白色の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：5.2～5.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

生物活性：ELISA 法

荷電分布：イオン交換クロマトグラフィー

ペプチドマップ：液体クロマトグラフィー

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	キイトルーダ®点滴静注 100mg
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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

(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	キイトルーダ®点滴静注 100mg
有効成分	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）注 1)
分量／容量注 2)（1 バイアル中）	100mg/4mL
添加剤	L-ヒスチジン（1.2mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（6.8mg）、精製白糖（280mg）、ポリソルベート 80（0.8mg）

注 1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。

注 2）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は 106.25mg/4.25mL である。

(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）で表示している。

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

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

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		5±3℃	ガラスバイアル	24ヵ月	規格内
加速試験		25±2℃/60%±5%RH		6ヵ月	分解物の経時的な増加が認められた。
苛酷試験	温度	40±2℃/75%±5%RH		3ヵ月	分解物の経時的な増加が認められた。
	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		―	分解物の増加が認められた。

測定項目：性状、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、相対力価、定量法（タンパク質濃度）、エンドトキシン、無菌、ポリソルベート80

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

1バイアル（4mL）

(3) 予備容量

(4) 容器の材質

バイアル：透明ガラスバイアル

ゴム栓：クロロブチルゴム栓又はブロモブチルゴム栓

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、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.4、17.1.5 参照］
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
5.2 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
［17.1.8-17.1.10 参照］
5.3 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6、17.1.8-17.1.10 参照］
〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.11 参照］

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12、17.1.13 参照］
〈根治切除不能な尿路上皮癌〉
5.6 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
5.7 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応とならない化学療法未治療患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
〈がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
5.8 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等による MSI 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.9 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
5.10 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.11 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.17、17.1.18 参照］
〈腎細胞癌における術後補助療法〉
5.12 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.21 参照］
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
5.13 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.22 参照］
5.14 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.22 参照］
〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉
5.15 本剤の有効性は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.23 参照］
5.16 臨床試験に組み入れられた患者の病期及び病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.23 参照］
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
5.17 がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対して、本剤を単独で投与する場合には、PD-L1 発現率（CPS）について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
［17.1.25 参照］
5.18 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌〉
5.19 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.20 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

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

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

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

〈進行・再発の子宮体癌〉

5.23 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.24 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.29、17.1.30 参照］

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

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

5.26 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.27 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.28 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.31 参照］

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

5.29 本剤の有効性は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.32 参照］

5.30 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈局所進行子宮頸癌〉

5.31 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.33 参照］

5.32 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

5.33 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.34、17.1.35 参照］

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.34 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.35 本剤の有効性は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。

5.35.1 HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、CPS について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.36 参照］

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

〈治癒切除不能な胆道癌〉

5.36 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

5.37 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈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、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.41 参照］

5.39 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

（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、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.11 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、本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、本剤単独療法若しくは本剤、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 を投与する本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本剤単独療法、及び術後補助療法としての本剤と放射線療法±シスプラチンとの併用療法、その後の本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 における本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本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、本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、本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）において本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。

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

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

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 4 回まで、術後補助療法は 13 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 7 回までとする。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌、進行・再発の子宮体癌、進行又は再発の子宮頸癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、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）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

〈腎細胞癌における術後補助療法〉
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与期間は 12 ヵ月間までとする。

〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉
術前補助療法では、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、放射線療法又はシスプラチンを用いた化学放射線療法との併用において、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 15 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 1 回まで、術後補助療法は 8 回までとする。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。

〈ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。

〈局所進行子宮頸癌〉
シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与期間は 24 ヵ月間までとする。

〈治癒切除不能な胆道癌〉
ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

（解説）
必要量（4mL 以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 1～10mg/mL とする。本剤は、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用して、30 分間かけて静脈内投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈悪性黒色腫〉

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041 試験）において、日本人悪性黒色腫患者に対する本剤の安全性及び有効性が確認されたことから、KEYNOTE-041 試験、海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）及び海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）を主要な試験成績として承認申請を行い、2mg/kg 3 週間間隔投与の用法及び用量で承認された。

その後に実施した臨床試験成績及び外国人患者を対象としたモデリング&シミュレーションの結果より、本剤 200mg 3 週間間隔投与の用法及び用量が、2mg/kg 3 週間間隔とほぼ同様の有効性及び安全性を示すことが明らかになった。固定用量は、投与が簡便で投与過誤の発生リスクを軽減できる上、薬剤の余剰による破棄が生じない等、臨床上のメリットが大きい。さらに、200mg 3 週間間隔投与時の曝露量に人種差は認められず、日本人患者においても、曝露－応答関係により有効性がほぼ最大に到達する 2mg/kg 3 週間間隔投与と曝露量が同程度であることが示された。また本剤 200mg 3 週間間隔投与は、日本人患者においても許容可能な安全性を示した。よって、根治切除不能な日本人悪性黒色腫患者における用法及び用量を 2mg/kg 3 週間間隔投与から 200mg 3 週間間隔投与へ変更した場合でも、本剤投与により得られる臨床的な有効性及び安全性に変化は認められないと判断し、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与へ変更した。

また、2mg/kg の投与量と概ね同程度の曝露量が見込める固定用量 200mg を用いて国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）を実施し、本試験成績に基づき術後補助療法の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与とした。その後、「200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与」に改訂された（「Ⅴ．3．(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」〈400mg 6 週間間隔投与〉の項参照）。また、KEYNOTE-054 試験では約 1 年を超える術後補助療法の使用経験はないため、「投与期間は 12 ヵ月間まで」と設定した。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

非小細胞肺癌の単独投与における本剤の臨床開発において、2mg/kg 3 週間間隔投与、10mg/kg 3 週間間隔投与及び 10mg/kg 2 週間間隔投与はいずれも、十分な抗腫瘍効果並びに良好な安全性及び忍容性を示し、検討した用量範囲内では 2mg/kg 3 週間間隔で有効性はほぼ最大に到達していることが示された。

一方で、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者のデータを統合した母集団薬物動態解析の結果、本剤を体重に基づき用量調節した場合及び体重によらず固定用量で投与した場合のいずれも、薬物動態の変動は同程度と考えられた。固定用量は、投与が簡便で投与過誤の発生リスクを軽減できる上、薬剤の余剰による破棄が生じない等、臨床上のメリットが大きいことから、2mg/kg の投与量と概ね同程度の曝露量が見込める固定用量 200mg を用いて、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）を実施した。これらの試験成績に基づき、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与とした。

非小細胞肺癌における化学療法との併用投与においては、非扁平上皮癌ではペメトレキセド及びプラチナ製剤との併用投与、扁平上皮癌では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との併用投与における薬物動態、有効性及び安全性を検討した。本剤と化学療法との間に薬物相互作用は認められないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 及び 407 試験）の試験成績に基づき、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与とした。その後、「200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与」に改訂された（「Ⅴ．3．(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」〈400mg 6 週間間隔投与〉の項参照）。

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

非小細胞肺癌における、術前補助療法としての本剤と化学療法（扁平上皮非小細胞肺癌：シスプラチン＋ゲムシタビンあるいは非扁平上皮非小細胞肺癌：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本剤単独療法における有効性及び安全性を検討した。これまで本剤との薬物相互作用について検討されている化学療法では薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-671 試験）の臨床成績に基づき、本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。加えて既承認の効能又は効果で承認されている 400mg 6 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。また、KEYNOTE-671 試験の試験デザインに基づき、200mg 3 週間間隔投与の場合は術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 13 回までとし、400mg 6 週間間隔投与の場合は術前薬物療法は 2 回まで、術後薬物療法は 7 回までとした。

〈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）、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〉

古典的ホジキンリンパ腫、MSI-High 固形癌のそれぞれの臨床開発においては、本剤 200mg の薬物動態、有効性及び安全性を検討した。悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫及び MSI-High 固形癌で薬物動態を検討し、がん種にかかわらず、本剤の薬物動態に差は認められないことを確認した。さらにそれぞれの試験成績に基づき、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与とした。その後、「200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与」に改訂された（「Ⅴ．3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」〈400mg 6 週間間隔投与〉の項参照）。

MSI-High 結腸・直腸癌、TMB-High 固形癌の臨床開発においては、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、さらにそれぞれの試験成績に基づき、本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。加えて既承認の効能又は効果で承認されている 400mg 6 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫の臨床開発においては、本剤 200mg の有効性及び安全性を検討した。海外臨床試験で薬物動態を検討し、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められないことを確認した。さらにそれぞれの試験成績に基づき、本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。加えて既承認の効能又は効果で承認されている 400mg 6 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌の臨床開発においては、本剤 200mg の薬物動態、有効性及び安全性を検討した。様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験）の試験成績に基づき、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与とした。その後、「200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与」に改訂された（「Ⅴ．3. (2)用法及び用量の設定経緯・根拠」〈400mg 6 週間間隔投与〉の項参照）。

さらに、根治切除不能な尿路上皮癌に対する一次治療としての本剤単独投与及び本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用投与における薬物動態、有効性及び安全性を検討した。本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との間に薬物相互作用は認められないこと、本剤単独投与において様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（KEYNOTE-869／EV-103 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A39／EV-302 試験）及び海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-052 試験）の試験成績に基づき、根治切除不能な尿路上皮癌に対する本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。加えて既承認の効能又は効果で承認されている 400mg 6 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

腎細胞癌における臨床開発においては、アキシチニブとの併用投与における薬物動態、有効性及び安全性を検討した。本剤とアキシチニブとの間に薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）の試験成績に基づき、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与とした。その後、「200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与」に改訂された（「Ⅴ．3．(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」〈400mg 6 週間間隔投与〉の項参照）。

さらに、レンバチニブとの併用投与における薬物動態、有効性及び安全性を検討した。本剤とレンバチニブとの間に薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、国内後期第Ⅰ相試験（E7080-115／KEYNOTE-523 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）の試験成績、並びに本剤の薬物動態及び曝露―応答関係［「Ⅴ．3．(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」〈400mg 6 週間間隔投与〉に記載した根拠］に基づき、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

腎細胞癌患者の術後補助療法として本剤単独投与における有効性及び安全性を検討した。これまで様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564 試験）の試験成績、並びに本剤の薬物動態及び曝露―応答関係［「Ⅴ．3．(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」〈400mg 6 週間間隔投与〉に記載した根拠］に基づき、腎細胞癌患者の術後補助療法に対する本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。また、KEYNOTE-564 試験では約 1 年を超える術後補助療法の使用経験はないため、「投与期間は 12 ヵ月間まで」と設定した。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

頭頸部癌における臨床開発においては、本剤単独若しくは本剤、5-FU 及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）との併用投与における薬物動態、有効性及び安全性を検討した。本剤と 5-FU 及びプラチナ製剤との間に薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048 試験）の試験成績に基づき、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与とした。その後、「200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与」に改訂された（「Ⅴ．3．(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」〈400mg 6 週間間隔投与〉の項参照）。

〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉
局所進行頭頸部扁平上皮癌における、術前補助療法としての本剤単独療法、及び術後補助療法としての本剤と放射線療法±シスプラチンとの併用療法、その後の本剤単独療法の有効性及び安全性を検討した。これまで本剤との薬物相互作用について検討されている化学療法では薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-689 試験）の臨床成績に基づき、本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。加えて既承認の効能又は効果で承認されている 400mg 6 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。また、KEYNOTE-689 試験デザインに基づき、200mg 3 週間間隔投与の場合は術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 15 回まで、400mg 6 週間間隔投与の場合は術前補助療法は 1 回まで、術後補助療法は 8 回までとした。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
食道癌における本剤単独投与の臨床開発においては、本剤 200mg の薬物動態、有効性及び安全性を検討した。様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181 試験）の試験成績、並びに 400mg 6 週間間隔投与に関する検討に基づき、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する本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。（「Ⅴ．3．(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」〈400mg 6 週間間隔投与〉の項参照）
さらに、5-FU 及びシスプラチンとの併用投与における有効性及び安全性を検討した。本剤と 5-FU 及びプラチナ製剤との間に薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590 試験）の試験成績に基づき、根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。加えて既承認の効能又は効果で承認されている 400mg 6 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。

〈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〉
PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌患者を対象とした臨床開発において、本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-パクリタキセルとの併用投与による有効性及び安全性を検討した。これまで本剤との薬物相互作用について検討されている化学療法では薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-355 試験）の試験成績に基づき、本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。加えて既承認の効能又は効果で承認されている 400mg 6 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。

〈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〉
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とした臨床開発において、術前薬物療法として本剤と化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチンを 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）との併用投与、及び術後薬物療法として本剤単独投与による有効性及び安全性を検討した。これまで本剤との薬物相互作用について検討されている化学療法では薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522 試験）の試験成績、

並びに本剤の薬物動態及び曝露―応答関係［「Ⅴ．3．(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」〈400mg 6 週間間隔投与〉に記載した根拠］に基づき、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。また、KEYNOTE-522 試験の試験デザインに基づき、200mg 3 週間間隔投与の場合は術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回までとし、400mg 6 週間間隔投与の場合は術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとした。

〈進行・再発の子宮体癌〉

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とした臨床開発において、レンバチニブとの併用投与による有効性及び安全性を検討した。本剤とレンバチニブとの間に薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに海外後期第Ⅰ／Ⅱ相試験（KEYNOTE-146/E7080-111 試験）、国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-523／E7080-115 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）の試験成績に基づき、本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。

化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者を対象とした臨床開発において、本剤と化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチン）との併用療法、及びその後の本剤単独療法による有効性及び安全性を検討した。本剤とパクリタキセル及びカルボプラチンとの間に薬物相互作用は認められないこと、本剤単独投与において様々ながん種間で本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験）の試験成績に基づき、進行・再発の子宮体癌に対する本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。

加えて既承認の効能又は効果で承認されている 400mg 6 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

子宮頸癌患者を対象とした臨床開発において、本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］との併用投与による有効性及び安全性を検討した。これまで本剤との薬物相互作用について検討されている化学療法では薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験）の臨床成績に基づき、本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。加えて既承認の効能又は効果で承認されている 400mg 6 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。

〈局所進行子宮頸癌〉

局所進行子宮頸癌患者を対象とした臨床開発において、本剤と同時化学放射線療法（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）との併用投与による有効性及び安全性を検討した。これまで本剤との薬物相互作用について検討されている化学療法では薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18 試験）の臨床成績に基づき、本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。加えて既承認の効能又は効果で承認されている 400mg 6 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。また、

KEYNOTE-A18 試験では本剤と同時化学放射線療法との併用において約 2 年を超える本剤の使用経験はないため、「投与期間は 24 ヵ月間まで」と設定した。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

胃癌における臨床開発において、HER2 陰性胃癌では本剤と他の抗悪性腫瘍剤（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び白金系抗悪性腫瘍剤）との併用投与における有効性及び安全性を検討した。これまで本剤との薬物相互作用について検討されている化学療法では薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-859 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-062 試験）及び国内後期第Ⅱ相試験（KEYNOTE-659 試験）の臨床成績に基づき、本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。

HER2 陽性胃癌では本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[*1] 又は CAPOX[*2]、日本人追加コホート：SOX[*3]）］との併用投与における薬物動態、有効性及び安全性を検討した。本剤とトラスツズマブとの間に薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-811 試験）の臨床成績に基づき、本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。

加えて既承認の効能又は効果で承認されている 400mg 6 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。

*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

〈治癒切除不能な胆道癌〉

胆道癌における臨床開発においては、本剤と化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン）との併用投与における有効性及び安全性を検討した。これまで本剤と併用投与された化学療法との間では薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-966 試験）の試験成績に基づき、本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。加えて既承認の効能又は効果で承認されている 400mg 6 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

悪性胸膜中皮腫における臨床開発においては、本剤と化学療法（ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤）との併用投与における有効性及び安全性を検討した。これまで本剤との薬物相互作用について検討されている化学療法では薬物相互作用は認められないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに国内第Ⅰb 相試験（KEYNOTE-A17 試験）及び海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-483 試験）の試験成績に基づき、本剤の用法及び用量として 200mg 3 週間間隔投与は適切であると判断した。加えて既承認の効能又は効果で承認されている 400mg 6 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。

〈白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌〉
プラチナ製剤抵抗性の卵巣癌患者を対象とした臨床開発において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル±ベバシズマブ）との併用投与による有効性及び安全性を検討した。本剤とパクリタキセルとの併用及び本剤とパクリタキセル及びベバシズマブとの併用において薬物相互作用は認められていないこと、様々ながん種間で本剤の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-B96 試験）の試験成績に基づき、本剤の用法及び用量として 400mg 6 週間間隔投与は適切であると判断した。加えて既承認の効能又は効果で承認されている 200mg 3 週間間隔投与は、本剤の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、がん種にかかわらず適用可能と考え、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与とした。

〈400mg 6 週間間隔投与〉
主に外国人患者を対象とした薬物動態シミュレーションにより、本剤 400mg 6 週間間隔投与の有効性の指標となる定常状態における平均血清中濃度（$C_{avg,ss}$）、定常状態における最低血清中濃度（$C_{trough,ss}$）を予測した結果、400mg 6 週間間隔投与の曝露量は 200mg 3 週間間隔投与の曝露量と概ね同様であった。有効性に関して、曝露―応答解析に基づくシミュレーションによる 400mg 6 週間間隔投与の悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者における検討を行った結果、いずれにおいても 200mg 3 週間間隔投与時の結果と類似することが示された。また、生理学的薬物速度論モデル解析により、400mg 6 週間間隔投与の腫瘍中の PD-1 標的への結合プロファイルは、200mg 3 週間間隔投与と類似していることが予測され、これらの用法及び用量にて腫瘍中の PD-1 標的へ 90%以上結合しており、結合の飽和が示唆された。以上の結果から、400mg 6 週間間隔投与の有効性は 200mg 3 週間間隔投与の有効性と明確な差異はないことが予測された。
また、安全性に関して、主に外国人患者背景に基づくシミュレーションにより、400mg 6 週間間隔投与の定常状態における最高血清中濃度（$C_{max,ss}$）を予測した結果、最高用量（10mg/kg 2 週間間隔）投与時の $C_{max,ss}$ 予測値を下回った。悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者の臨床試験データを用いて曝露－応答解析に基づくシミュレーションにより 400mg 6 週間間隔投与の安全性の検討を行った結果、これまでの臨床試験にて検討した用法及び用量投与時の曝露量の範囲での有害事象発現割合は概ね一定であり、400mg 6 週間間隔投与の曝露量はこの範囲に含まれることが予測された。以上の結果から、400mg 6 週間間隔投与の安全性プロファイルは、200mg 3 週間間隔投与の安全性プロファイルと明確な差異はないことが予測された。
日本人患者における 400mg 6 週間間隔投与の $C_{avg,ss}$ 予測値及び $C_{trough,ss}$ 予測値は、200mg 3 週間隔投与時の結果と類似することが示され、$C_{max,ss}$ の予測値はこれまでの臨床試験にて検討した用法及び用量投与時の範囲内に含まれることが予測された。
さらに、本剤の薬物動態はがん種によらず概ね同様であり、本剤の曝露－応答関係は一定であると考えられることから、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。
以上より、本剤の用法及び用量を 200mg 3 週間間隔又は 400mg 6 週間間隔投与とした。

〈効能共通〉副作用発現時の休薬又は中止の記載あり
臨床試験では免疫関連などの副作用が認められた患者に対して、副作用管理アルゴリズムに則った対処が行われた。多くの患者が、重症度に応じた対症療法、副腎皮質ホルモン剤の投与、並びに本剤の休薬又は中止により回復した。したがって、臨床試験で使用した副作用管理アルゴリズムを基に、特に本剤の休薬又は中止が必要と考えられる免疫関連などの副作用に対する処置を、使用上の注意として設定した。

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。［17.1.6、17.1.7 参照］

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.11 参照］

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

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

7.4 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応となる化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7.5 本剤の用法及び用量は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。また、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.22 参照］

〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉

7.6 本剤と併用する放射線療法又は化学放射線療法は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.23 参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.7 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.19、17.1.20 参照］

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

7.8 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.27 参照］

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

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

〈進行・再発の子宮体癌〉

7.10 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.29、17.1.30 参照］

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

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

7.12 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.32 参照］

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.13 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.36、17.1.37 参照］

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

7.14 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.39、17.1.40 参照］

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

〈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。［17.1.41 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 80mg/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	Grade2 の場合	Grade1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade3 以上又は再発性の Grade2 の場合	本剤を中止する。
大腸炎／下痢	Grade2 又は 3 の場合	Grade1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade4 又は再発性の Grade3 の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍に増加した場合 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 10 倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満の場合	Grade1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・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 Grade2 で、かつベースラインから 50%以上の増加が 1 週間以上持続する場合 ・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	Grade2 の場合	Grade1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade3 以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・Grade2 以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade3 以上の甲状腺機能障害 ・Grade3 以上の高血糖 ・1 型糖尿病	Grade1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade1 以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade2 の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1 時間以内に回復する場合には、投与速度を 50%減速して再開する。
	Grade3 以上の場合又は再発性の Grade2 の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	・Grade4 又は再発性の Grade3 の副作用 ・Grade3 以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・ 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 ・12 週間を超える休薬後も Grade1 以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、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 Grade4 の血液毒性が発現した場合は、Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

（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、本剤、ペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用投与が実施された。また、KEYNOTE-407 試験では、化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又はナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルの併用投与が実施された。本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、本剤の電子添文「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本剤と化学療法（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本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本剤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、本剤単独投与若しくは本剤、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、本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±シスプラチンとの併用療法、その後の本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、本剤とアキシチニブ併用投与、KEYNOTE-581 試験では、本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、本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。本剤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本剤と化学療法（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本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、本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、及びその後の本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、本剤とレンバチニブの併用療法が実施された。本剤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、本剤とレンバチニブの併用療法が実施された。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、本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。本剤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、本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、本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、本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。本剤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本剤/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、本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本剤/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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜悪性黒色腫＞

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
国内第Ⅰ相試験	KEYNOTE-011	パート A：日本人進行性固形がん患者 10 例	2mg/kg Q2W 10mg/kg Q2W	－	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
国内第Ⅰ相試験	KEYNOTE-041	日本人進行性悪性黒色腫患者 42 例	2mg/kg Q3W	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
海外第Ⅰ相試験	KEYNOTE-001	パート A、A1、A2：進行性固形がん患者 パート B 及び D 共通：進行性悪性黒色腫患者 パート B1：IPI 未治療患者及び IPI 既治療患者 パート B2：IPI 抵抗性患者 パート B3：IPI 未治療患者、IPI 既治療及び IPI 抵抗性患者 パート D：IPI 未治療患者 合計 685 例	パート A、A1： 1mg/kg Q2W 3mg/kg Q2W 10mg/kg Q2W パート A2[*1]： 2mg/kg Q3W 10mg/kg Q3W パート B1： 2mg/kg Q3W 10mg/kg Q2W 10mg/kg Q3W パート B2： 2mg/kg Q3W 10mg/kg Q3W パート B3： 10mg/kg Q2W 10mg/kg Q3W パート D： 2mg/kg Q3W 10mg/kg Q3W	◎[*2]	◎	◎	パート A、A1、A2： 非盲検、非無作為化試験 パート B1： 非盲検、非無作為化試験 パート B2： 非盲検、無作為化試験 パート B3： 非盲検、無作為化試験 パート D： 非盲検、無作為化試験
海外第Ⅱ相試験	KEYNOTE-002	IPI 抵抗性の進行性悪性黒色腫患者 540 例	2mg/kg Q3W 10mg/kg Q3W 化学療法	◎	◎	◎	一部盲検（実薬群のみ）、無作為化、実薬対照 3 群比較試験
海外第Ⅲ相試験	KEYNOTE-006	IPI 未治療の進行性悪性黒色腫患者 834 例	10mg/kg Q2W 10mg/kg Q3W IPI	◎	◎	◎	非盲検、無作為化、実薬対照 3 群比較試験
国際共同第Ⅲ相試験	EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054	完全切除後のステージⅢの悪性黒色腫患者 1,019 例（日本人 15 例を含む）	200mg Q3W プラセボ	◎	◎	－	二重盲検、無作為化、プラセボ対照比較試験

◎：評価資料

IPI：イピリムマブ、Q2W：2 週間間隔投与、Q3W：3 週間間隔投与

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

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

2022 年電子添文改訂時

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Ⅲ相試験	KEYNOTE-716	完全切除後のステージⅡB 又はⅡCの悪性黒色腫患者976 例（日本人 3 例を含む）	200mg Q3W プラセボ	◎	◎	－	二重盲検、無作為化、プラセボ対照比較試験

◎：評価資料
Q3W：3 週間間隔投与

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

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
併用療法							
国内第Ⅰ相試験	KEYNOTE-011	パート B：日本人の未治療の進行又は転移性非扁平上皮癌患者 12 例	パート B：200mg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法	－	◎	◎	パート B：非盲検、非無作為化試験
		パート C：日本人の未治療の進行又は転移性扁平上皮癌患者 14 例	パート C：200mg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法				パート C：非盲検、非無作為化試験
海外第Ⅰ相試験	KEYNOTE-021	コホート A：未治療の進行又は転移性非小細胞肺癌患者 25 例	コホート A：2mg/kg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法 10mg/kg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	－	コホート A：非盲検、無作為化試験
		コホート C：未治療の進行又は転移性非扁平上皮癌患者 24 例	コホート C：2mg/kg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法 10mg/kg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法				コホート C：非盲検、無作為化試験
海外第Ⅱ相試験		コホート G：未治療の進行又は転移性非扁平上皮癌患者 123 例	コホート G：200mg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法 プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	－	コホート G：非盲検、無作為化、実薬対照試験

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Ⅲ相試験	KEYNOTE-189	未治療の転移性非扁平上皮癌患者616例（日本人10例を含む）	200mg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法 プラセボ＋プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	－	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-407	未治療の転移性扁平上皮癌患者 559例（日本人50例を含む）	200mg Q3W+プラチナ製剤併用化学療法 プラセボ＋プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	－	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
単独療法							
国内第Ⅰ相試験	KEYNOTE-025	日本人の化学療法既治療の PD-L1 発現陽性非小細胞肺癌患者38例	10mg/kg Q3W	－	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
海外第Ⅰ相試験	KEYNOTE-001	パートC、F共通：非小細胞肺癌患者 パートC：化学療法既治療の患者41例 パートF1：化学療法未治療のPD-L1 発現陽性患者103例 パートF2：化学療法既治療のPD-L1 発現陽性患者33例 化学療法既治療のPD-L1 陰性患者 43例 化学療法既治療のPD-L1 発現陽性患者285例 パートF3：化学療法既治療のPD-L1 発現陽性患者55例	パートC：10mg/kg Q3W パートF1：2mg/kg Q3W 10mg/kg Q3W 10mg/kg Q2W パートF2：10mg/kg Q3W 10mg/kg Q2W 10mg/kg Q3W 10mg/kg Q2W パートF3：2mg/kg Q3W	◎	◎	◎	パートC：非盲検、非無作為化試験 パートF1：非盲検、無作為化試験 パートF2：非盲検、非無作為化試験 非盲検、非無作為化試験 非盲検、無作為化試験 パートF3：非盲検、非無作為化試験
国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験	KEYNOTE-010	化学療法既治療のPD-L1 発現陽性非小細胞肺癌患者1,033例（日本人91例を含む）	2mg/kg Q3W 10mg/kg Q3W ドセタキセル	◎	◎	－	非盲検、無作為化試験

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Ⅲ相試験	KEYNOTE-024	化学療法未治療のPD-L1 高発現非小細胞肺癌患者 305例（日本人 40 例を含む）	200mg Q3W プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	－	非盲検、無作為化試験
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-042	未治療の進行又は転移性非小細胞肺癌患者 1,274 例（日本人 93 例を含む）	200mg Q3W プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	－	非盲検、無作為化、実薬対照試験

◎：評価資料
Q2W：2 週間間隔投与、Q3W：3 週間間隔投与

＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞

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
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-671	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 797 例（日本人 82 例を含む）	術前補助療法期：4 コース 200mg Q3W＋プラチナ製剤併用化学療法 プラセボ＋プラチナ製剤併用化学療法 術後補助療法期：13 コース 200mg Q3W プラセボ	◎	◎	－	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

◎：評価資料
Q3W：3 週間間隔投与

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

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
海外後期第Ⅰ相試験	KEYNOTE-013	再発又は難治性の結節硬化型／混合細胞型ホジキンリンパ腫患者 31 例	10mg/kg Q2W	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
国際共同第Ⅱ相試験	KEYNOTE-087	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 210 例（日本人 10 例を含む）	200mg Q3W	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験

◎：評価資料

Q2W：2 週間間隔投与、Q3W：3 週間間隔投与

2023 年電子添文改訂時

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Ⅲ相試験	KEYNOTE-204	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 304 例（日本人 16 例を含む）	200mg Q3W ブレンツキシマブ ベドチン	◎	◎	－	非盲検、無作為化、実薬対照試験

◎：評価資料

Q3W：3 週間間隔投与

＜根治切除不能な尿路上皮癌＞

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
単独療法							
海外第Ⅰ相試験	KEYNOTE-012	PD-L1 発現陽性の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者（コホート C）33 例	10mg/kg Q2W	－	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-045	プラチナ製剤併用化学療法後に再発又は進行した局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者 542 例（日本人 52 例を含む）	200mg Q3W 化学療法	◎	◎	◎	非盲検、無作為化試験
海外第Ⅱ相試験	KEYNOTE-052	シスプラチンを含む化学療法に不適格の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者（一次治療）370 例	200mg Q3W	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-361	進行性又は転移性尿路上皮癌患者（一次治療）1010 例（日本人 104 例を含む）	200mg Q3W ＋化学療法 200mg Q3W 化学療法	◎	◎	－	非盲検、無作為化試験
併用療法							
海外第Ⅰb／Ⅱ相試験	KEYNOTE-869／EV-103	シスプラチンを含む化学療法に不適格の局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者 201 例 用量漸増コホート（10 例）：一次又は二次治療 コホート A（40 例）及び K（151 例）：一次治療	用量漸増コホート：200mg Q3W＋EV（用量漸増） コホート A：200mg Q3W＋EV コホート K：200mg Q3W＋EV EV	◎	◎	◎	非盲検、マルチコホート試験 コホート K：無作為化試験

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Ⅲ相試験	KEYNOTE-A39／EV-302	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（一次治療）886 例（日本人 40 例を含む）	200mg Q3W ＋ EV 化学療法	◎	◎	◎*	非盲検、無作為化試験

◎：評価資料

Q2W：2 週間間隔投与、Q3W：3 週間間隔投与

EV：エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）

* KEYNOTE-A39／EV-302 試験では EV の薬物動態評価を実施し、ペムブロリズマブの薬物動態評価は行わなかった。

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

臨床試験一覧

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
国際共同第Ⅱ相試験	KEYNOTE-164	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者（コホート A）61 例（日本人 7 例を含む）	200mg Q3W	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
国際共同第Ⅱ相試験	KEYNOTE-158	一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High を有する固形癌患者 94 例（日本人 7 例を含む）	200mg Q3W	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験

◎：評価資料

Q3W：3 週間間隔投与

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

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
アキシチニブ併用療法							
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-426	化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（淡明細胞型）861 例（日本人 94 例を含む）	200mg Q3W+アキシチニブ	◎	◎	◎	非盲検、無作為化、実薬対照試験
海外第Ⅱ相試験	KEYNOTE-427	コホートＡ：化学療法歴のない根治切除不能又は転移性腎細胞癌患者（淡明細胞型）110 例	コホートＡ：200mg Q3W	○	○	－	コホートＡ：非盲検、非無作為化試験
レンバチニブ併用療法							
海外後期第Ⅰ相試験	E7080-111／KEYNOTE-146	特定の固形がん（子宮体癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、尿路上皮癌、頭頸部扁平上皮癌、悪性黒色腫）患者 13 例	コホート 1：200mg Q3W＋レンバチニブ 24mg QD コホート 2：200mg Q3W＋レンバチニブ 20mg QD	－	◎	－	非盲検、非無作為化試験
国内後期第Ⅰ相試験	E7080-115／KEYNOTE-523	特定の固形がん（子宮体癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、尿路上皮癌、頭頸部扁平上皮癌、悪性黒色腫）患者 6 例	200mg Q3W＋レンバチニブ 20mg QD	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
国際共同第Ⅲ相試験	E7080-307／KEYNOTE-581	化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（淡明細胞型）1069 例（日本人 117 例を含む）	A 群：レンバチニブ 18mg QD＋エベロリムス 5mg QD B 群：200mg Q3W＋レンバチニブ 20mg QD C 群：スニチニブ 50mg QD	◎	◎	◎	非盲検、無作為化試験

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
海外第Ⅱ相試験	E7080-205	切除不能な進行性又は転移性腎細胞癌（VEGF 標的治療後の二次治療）患者 153 例	A 群: レンバチニブ 18mg QD＋エベロリムス 5mg QD B 群: レンバチニブ 24mg QD C 群: エベロリムス 10mg QD	○	○	○	非盲検、無作為化試験
海外第Ⅱ相試験	E7080-111／KEYNOTE-146	免疫チェックポイント阻害剤治療後に病勢進行した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者 104 例を含む腎細胞癌コホート 145 例	200mg Q3W＋レンバチニブ 20mg QD	○	○	－	非盲検、非無作為化試験

◎：評価資料　○：参考資料
Q3W：3 週間間隔投与、QD：1 日 1 回投与

＜腎細胞癌における術後補助療法＞

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
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-564	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 994 例（日本人 59 例を含む）	200 mg Q3W プラセボ	◎	◎	－	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

◎：評価資料
Q3W：3 週間間隔投与

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

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
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-048	再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者882例(日本人67例を含む)	200mg Q3W+プラチナ製剤+5-FU 200mg Q3W セツキシマブ+プラチナ製剤+5-FU	◎	◎	◎	非盲検、無作為化、実薬対照試験
国際共同第Ⅰ相試験	KEYNOTE-012	コホートB： 進行性頭頸部扁平上皮癌患者60例 コホートB2： 進行性頭頸部扁平上皮癌患者132例(日本人13例を含む)	コホートB： 10mg/kg Q2W コホートB2： 200mg Q3W	◎	◎	◎	非盲検、マルチコホート試験
海外第Ⅲ相試験	KEYNOTE-040	プラチナ製剤併用化学療法の治療中又は治療後に疾患進行した再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者495例	200mg Q3W メトトレキサート又はドセタキセル又はセツキシマブ	○	○	○	非盲検、無作為化、実薬対照試験
海外第Ⅱ相試験	KEYNOTE-055	プラチナ製剤併用化学療法及びセツキシマブの治療中又は治療後に疾患進行した再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者171例	200mg Q3W	○	○	○	非盲検試験

◎：評価資料　○：参考資料

Q2W：2週間間隔投与、Q3W：3週間間隔投与

＜局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法＞

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
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-689	未治療の臨床病期Ⅲ又はⅣAの切除可能な局所進行頭頸部扁平上皮癌患者714例（日本人46例を含む）	術前補助療法期： 200mg Q3Wを2コース 治療なし 術後補助療法期： 200mg Q3W＋RT±シスプラチンを3コースの後、200mg Q3Wを12コース RT±シスプラチンを3コース	◎	◎	－	非盲検、無作為化、実薬対照試験

◎：評価資料

RT：放射線療法、Q3W：3週間間隔投与

＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

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
併用療法							
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-590	切除不能な進行・再発の食道癌患者（一次治療）749 例（日本人 141 例を含む）	200mg Q3W+シスプラチン+5-FU プラセボ+シスプラチン+5-FU	◎	◎	－	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
単独療法							
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-181	グローバルコホート：切除不能進行性・再発食道癌（二次治療）628 例（日本人 152 例を含む） 中国コホート：切除不能進行性・再発食道癌（二次治療）123 例*	200mg Q3W 化学療法	◎	◎	◎	グローバルコホート：非盲検、無作為化、実薬対照比較試験 中国コホート：非盲検、無作為化、実薬対照比較試験
国際共同第Ⅱ相試験	KEYNOTE-180	切除不能進行性・再発食道癌患者（三次治療）121 例（日本人 30 例を含む）	200mg Q3W	◎	◎	－	非盲検、非無作為化試験
国際共同第Ⅰ相試験	KEYNOTE-028	PD-L1 陽性の切除不能進行性・再発食道癌患者（食道癌コホート）23 例（日本人 10 例を含む）	10mg/kg Q2W	○	○	－	非盲検、非無作為化、マルチコホート試験

◎：評価資料　○：参考資料

Q3W：3 週間間隔投与、Q2W：2 週間間隔投与

* グローバルコホートで登録された中国人 11 例を含む。

＜治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌＞

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
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-177	未治療の MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸･直腸癌（Ⅳ期）患者 307 例（日本人 22 例を含む）	200mg Q3W 化学療法	◎	◎	－	非盲検、無作為化、実薬対照比較試験
国際共同第Ⅱ相試験	KEYNOTE-164	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン若しくはフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びイリノテカンのいずれか、又はそのいずれかに抗 VEGF 若しくは抗 EGFR モノクローナル抗体を加えたレジメンによる全身性の治療歴のある切除不能な局所進行又は転移性（Ⅳ期）の MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸･直腸癌患者（コホート B）63 例（日本人 6 例を含む）	200mg Q3W	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験

◎：評価資料

Q3W：3 週間間隔投与

＜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＞

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
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-355	切除不能の局所再発又は転移性ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌患者 パート 1： 35 例（日本人 4 例を含む）	パート 1： 200mg Q3W+化学療法	－	◎	－	パート 1： 非盲検、非無作為化試験
		パート 2： 847 例（日本人 87 例を含む）	パート 2： 200mg Q3W+化学療法 プラセボ+化学療法	◎	◎	－	パート 2： 二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

◎：評価資料
Q3W：3 週間間隔投与

＜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＞

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
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-522	ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスク（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）の周術期の乳癌患者 1,174 例（日本人 76 例を含む）	術前薬物療法 期：8 コース 200mg Q3W+化学療法 プラセボ+化学療法 術後薬物療法 期：9 コース 200mg Q3W プラセボ	◎	◎	－	二重盲検、無作為化試験

◎：評価資料
Q3W：3 週間間隔投与

＜進行・再発の子宮体癌＞

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
国際共同第Ⅲ相試験	NRG-GY018 ／ KEYNOTE-868	化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者 810 例（日本人 7 例を含む）	併用療法期 200mg Q3W + 化学療法 プラセボ + 化学療法 維持療法期 400mg Q6W プラセボ	◎	◎	－	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
国内第Ⅰ相試験	KEYNOTE-011	パート C：日本人の未治療の進行又は転移性非小細胞肺癌患者 14 例	パート C： 200mg Q3W + 化学療法	－	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-775 ／ E7080-309	プラチナ製剤を含む化学療法を少なくとも 1 レジメン施行している進行子宮体癌患者 827 例（日本人 104 例を含む）	200mg Q3W+ レンバチニブ 20mg QD 化学療法	◎	◎	－	非盲検、無作為化、実薬対照試験
国内後期第Ⅰ相試験	KEYNOTE-523 ／ E7080-115	日本人の固形がん（非小細胞肺癌、腎細胞癌、子宮体癌、尿路上皮癌、頭頸部扁平上皮癌、悪性黒色腫）患者 6 例	200mg Q3W+ レンバチニブ 20mg QD	◎	◎	－	非盲検試験
海外後期第Ⅰ／Ⅱ相試験	KEYNOTE-146 ／ E7080-111	固形がん（子宮体癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、尿路上皮癌、頭頸部扁平上皮癌、悪性黒色腫）患者 286 例（子宮体癌コホート 125 例）	後期第Ⅰ相： 200mg Q3W+ レンバチニブ 24mg QD 200mg Q3W+ レンバチニブ 20mg QD 第Ⅱ相： 200mg Q3W+ レンバチニブ 20mg QD	◎	◎	－	非盲検試験

◎：評価資料

Q3W：3 週間間隔投与、QD：1 日 1 回投与

＜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）＞

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
国際共同第Ⅱ相試験	KEYNOTE-158	グループ A～J：化学療法歴があり TMB スコアを有する進行・再発の固形癌患者 791 例（日本人 77 例を含む）	200mg Q3W	◎	◎[*1]	－	非盲検、非無作為化試験
Ⅰ Ⅱ 又は Ⅲ [*2]	WES 併合解析[*2]	24 のがん種で全身治療歴のある患者 1772 例（日本人 151 例を含む）[*2]	1～10mg/kg Q2W 10mg/kg Q2W 2、10mg/kg Q3W 200mgQ3W 化学療法[*2]	○	－	－	－[*2]

◎：評価資料　○：参考資料
Q3W：3 週間間隔投与
*1：安全性解析対象 105 例（TMB-High 集団。日本人 TMB-High 集団 6 例を含む）
*2：併合解析には、001、002、012、028、055、059、086、100、199、010、045 及び 061 試験が含まれる。

＜進行又は再発の子宮頸癌＞

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
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-826	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）	200mg Q3W+他の抗悪性腫瘍剤 プラセボ+他の抗悪性腫瘍剤	◎	◎	－	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

◎：評価資料
Q3W：3 週間間隔投与

＜局所進行子宮頸癌＞

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
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-A18	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 1060 例（日本人 90 例を含む）	200mg Q3W＋CCRT の後、400mg Q6W プラセボ Q3W＋CCRT の後、プラセボ Q6W	◎	◎	－	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

◎：評価資料

CCRT：同時化学放射線療法、Q3W：3 週間間隔投与、Q6W：6 週間間隔投与

＜再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

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
国内第Ⅰ相試験	KEYNOTE-A33	日本人の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 7 例	200mg Q3W	◎	◎	－	非盲検、非無作為化試験
海外第Ⅱ相試験	KEYNOTE-170	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 53 例	200mg Q3W	◎	◎	◎	非盲検、非無作為化試験
海外後期第Ⅰ相試験	KEYNOTE-013	造血器悪性腫瘍患者：コホート 4A（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）21 例	10mg/kg Q2W[*1] 200mg Q3W[*2]	○	○	○	非盲検、非無作為化試験

◎：評価資料　○：参考資料

Q3W：3 週間間隔投与、Q2W：2 週間間隔投与

*1：治験実施計画書改訂第 3 版までに登録された患者

*2：治験実施計画書改訂第 4 版又は第 5 版適用時に登録された患者

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

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
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-859	化学療法歴のないHER2陰性の進行・再発胃癌患者1579例（日本人101例を含む）	200mg Q3W+化学療法（FP又はCAPOX） プラセボ+化学療法（FP又はCAPOX）	◎	◎	－	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-062	化学療法歴のないHER2陰性かつPD-L1陽性の進行・再発胃癌患者763例（日本人103例を含む）	200mg Q3W 200mg Q3W+化学療法（FP又はXP） プラセボ+化学療法（FP又はXP）	◎	◎	◎	部分盲検、無作為化試験
国内後期第Ⅱ相試験	KEYNOTE-659	日本人の化学療法歴のないHER2陰性かつPD-L1陽性の進行・再発胃癌患者100例	コホート1：200mg Q3W+SOX コホート2：200mg Q3W+SP	◎	◎	－	非盲検、非無作為化試験

◎：評価資料
Q3W：3週間間隔投与
FP：5-FU＋シスプラチン、CAPOX：カペシタビン＋オキサリプラチン、XP：カペシタビン＋シスプラチン、SOX：S-1＋オキサリプラチン、SP：S-1＋シスプラチン

2025年電子添文改訂時

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Ⅲ相試験	KEYNOTE-811	グローバルコホート： 化学療法歴のないHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌患者698例（日本人84例を含む） 日本人追加コホート： 日本人の化学療法歴のないHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌患者40例	グローバルコホート： 200mg Q3W＋トラスツズマブ＋化学療法（FP又はCAPOX） プラセボ＋トラスツズマブ＋化学療法(FP又はCAPOX) 日本人追加コホート： 200mg Q3W＋トラスツズマブ＋SOX プラセボ＋トラスツズマブ＋SOX	◎	◎	◎	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

◎：評価資料
Q3W：3週間間隔投与
FP：5-FU＋シスプラチン、CAPOX：カペシタビン＋オキサリプラチン、SOX：S-1＋オキサリプラチン

＜治癒切除不能な胆道癌＞

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
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-966	進行（転移性）又は切除不能（局所進行）な胆道癌（肝内／肝外胆管癌及び胆嚢癌）患者 1069 例（日本人 102 例を含む）	200mg Q3W+ゲムシタビン及びシスプラチン プラセボ+ゲムシタビン及びシスプラチン	◎	◎	◎	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
国際共同第Ⅱ相試験	KETNOTE-158	コホート B： 標準的な一次治療が無効であった切除不能又は転移性の胆道癌患者 105 例（日本人 18 例を含む）	200mg Q3W	◎	◎	－	非盲検、非無作為化試験

◎：評価資料
Q3W：3 週間間隔投与

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

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
国内第Ⅰb相試験	KEYNOTE-A17	日本人の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	200mg Q3W +ペメトレキセドナトリウム+シスプラチン	◎	◎	－	非盲検、非無作為化試験
海外第Ⅱ／Ⅲ相試験	KEYNOTE-483	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 有効性評価対象：440 例 安全性評価対象：473 例	200mg Q3W +プラチナ製剤併用化学療法 200mg Q3W プラチナ製剤併用化学療法	◎	◎	－	非盲検、無作為化試験

◎：評価資料
Q3W：3 週間間隔投与

＜白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌＞

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
国際共同第Ⅲ相試験	KEYNOTE-B96	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 有効性評価対象：643 例（日本人 37 例を含む） 安全性評価対象：638 例（日本人 37 例を含む）	400mg Q6W＋パクリタキセル±ベバシズマブ プラセボ＋パクリタキセル±ベバシズマブ	◎	◎	◎	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

◎：評価資料
Q6W：6 週間間隔投与

(2) 臨床薬理試験

1）国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011 試験パート A）[1)]

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

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

2）国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011 試験パート B）[2)]

日本人の未治療の進行又は転移性の非扁平上皮癌患者 12 例に本剤 200mg、ペメトレキセド 500mg/m^2 及びプラチナ製剤（シスプラチン 75mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg· min/mL）を 3 週間間隔で併用投与したときの 1 コース投与終了後、DLT の発現が 1 例（Grade4 の低ナトリウム血症）に認められた。

副作用の発現割合は 100.0%（12/12 例）であった。重篤な副作用の発現割合は 41.7%（5/12 例）であり、その内訳は肝炎 1 例、起立性低血圧及び間質性肺疾患 1 例、蜂巣炎 1 例、肺塞栓症及び間質性肺疾患 1 例、肺臓炎 1 例であった。副作用による投与中止は 4 例（間質性肺疾患、肺塞栓症、肺臓炎、蜂巣炎 各 1 例）にみられた。

副作用による死亡は 2 例（間質性肺疾患、肺臓炎 各 1 例）に発現したが、死因について複数の交絡因子が存在していると考えられた。

3）国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-523／E7080-115 試験）[3)]

日本人の固形がん（非小細胞肺癌、腎細胞癌、子宮体癌、尿路上皮癌、頭頸部扁平上皮癌、悪性黒色腫）患者 6 例に本剤 200mg 3 週間間隔投与とレンバチニブ 20mg 1 日 1 回投与を併用投与したときの 1 コース投与終了後、DLT の発現は認められなかった。

副作用の発現割合は 100.0%（6/6 例）であった。治験薬の投与中の有害事象による死亡はなかったが、1 例に重篤な有害事象（Grade3 の肺臓炎）が発現し、両治験薬の投与を中止した。当該患者は、レンバチニブ最終投与 32 日後（本剤最終投与 42 日後）に Grade5 の肺臓炎により死亡した。肺臓炎は、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。臨床検査データ、バイタルサイン、心電図、その他の安全性に関連する観察項目では、新たな安全性のシグナルは認められなかった。

4）国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A39／EV-302 試験 Safety run-in）[4)]

海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（KEYNOTE-869／EV-103 試験）用量漸増コホートにおいて DLT を評価し、エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）（以下、EV）を本剤と併用投与する際の推奨用量（1.25mg/kg）を決定した。決定された用法及び用量について、本試験の国際共同試験パートへ日本人被験者を組み入れる前に、日本固有の Safety run-in を実施した。日本人で治療歴のない局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者 3 例に、1 コース（21 日間）を DLT 評価期間として、1 日目に本剤を 200mg、EV 1.25mg/kg を 1 及び 8 日目に投与し、1 コース投与終了後の DLT 発現状況を評価した。日本固有の Safety run-in に組み入れられた 3 例において、DLT の発現は認められなかった。

5）国内第Ⅰb相試験（KEYNOTE-A17 試験）[5)]

日本人の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 例に本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）とペメトレキセドナトリウム 500mg/m^2 Q3W 及びシスプラチン 75mg/m^2 Q3W を併用投与した。DLT 評価可能集団に含まれた 18 例のうち、2 例（11.1%）に 1 件以上の DLT が認め

られた。これらの患者のうち、1 例では Grade 3 のぶどう膜炎を発現し、別の 1 例では Grade 3 の倦怠感、Grade 2 の発熱及び Grade 3 の低アルブミン血症を発現した。1 コース目の DLT 発現割合は、事前に規定した忍容性の基準を下回り、本剤とペメトレキセドナトリウム及びシスプラチンとの併用投与は、管理可能な安全性プロファイルを示した。

6）QTc 間隔への影響 [6)]

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

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

(3) 用量反応探索試験

海外第 I 相試験（KEYNOTE-001 試験） [6)]

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

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

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

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

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

海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001 試験）：バイオマーカーの解析

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

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

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

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

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

コホート	本剤投与群	患者数
パート F2 未治療：PD-L1 発現陽性又は PD-L1 発現陰性、非小細胞肺癌	10mg/kg Q2W	156 例
	10mg/kg Q3W	200 例
パート F3 既治療：PD-L1 発現陽性、非小細胞肺癌	2mg/kg Q3W	55 例

Q2W：2 週間間隔投与、Q3W：3 週間間隔投与

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜悪性黒色腫＞

試験名：国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041 試験）[7) 8)]

試験デザイン：多施設共同、非無作為化、非盲検

対象：イピリムマブ未治療の局所治療が適応とならない切除不能（Ⅲ期）又は転移性（Ⅳ期）の病変を有する悪性黒色腫患者 42 例（ブドウ膜又は眼内悪性黒色腫を除く）

目的：日本人に対する本剤 2mg/kg 3 週間間隔投与（Q3W）の安全性及び有効性を評価する。

方法：本剤 2mg/kg を Q3W で点滴静注した。投与は、疾患進行、許容できない毒性、最長 2 年間の投与期間終了等の中止基準を満たさない限り、継続した。疾患の評価は 12～48 週までは 6 週間ごと、以降は 12 週間ごとに実施した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：APaT 集団[*1] における安全性、皮膚悪性黒色腫患者の FAS 集団[*2] における奏効率（ORR）[*3]

副次評価項目：皮膚悪性黒色腫患者の FAS 集団における奏効期間[*3] 及び無増悪生存期間（PFS）[*3]、APaT 集団における全生存期間（OS）など

*1 治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての割り付けられた患者
*2 最大の解析対象集団
*3 RECIST ガイドライン 1.1 版を用いた独立判定委員会（IRC）評価に基づく

結果：

［主要評価項目］

◆皮膚悪性黒色腫患者における奏効率（ORR）

ORR（CR+PR）は事前に規定した治療の閾値奏効率*を上回った。

* 95%CI の下限値が 10%

最良総合効果の要約

	皮膚悪性黒色腫患者	
	n（%）	95%CI§
患者数	29	
完全奏効（CR）	2（6.9）	（0.8, 22.8）
部分奏効（PR）	5（17.2）	（5.8, 35.8）
全奏効（CR＋PR）	7（24.1）	（10.3, 43.5）
安定（SD）	7（24.1）	（10.3, 43.5）
疾患進行（PD）	14（48.3）	（29.4, 67.5）
評価不能（NE）	1（3.4）	（0.1, 17.8）

§ 二項分布に基づく正確な信頼区間に基づく。

［副次評価項目］

◆皮膚悪性黒色腫患者における奏効期間

奏効期間の中央値は未到達、奏効までの期間の中央値は 12.3 週であった。

奏効が観察された 7 例中 5 例で奏効の持続が観察された。

◆皮膚悪性黒色腫患者における無増悪生存期間（PFS）

PFS の中央値は 4.2 ヵ月（95%CI：2.8, 7.0）であり、6 ヵ月 PFS 率は 41.4%であった。

◆皮膚悪性黒色腫患者における全生存期間（OS）

OS の中央値は未到達であった。6 ヵ月 OS 率は 91.1%、12 ヵ月 OS 率は 82.7%であった。

［安全性］

副作用は 81.0%（34/42 例）の患者に発現した。主な副作用（10%以上）は、そう痒症 14.3%（6/42 例）、斑状丘疹状皮疹 14.3%（6/42 例）及び倦怠感 11.9%（5/42 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は 23.8%（10/42 例）であった。2 例以上にみられた重篤な副作用は下垂体炎（2 例、4.8%）、1 例にみられた重篤な副作用は、貧血、腹痛、大腸炎、下痢、死亡、胆管閉塞、肺感染、高血糖、脳出血、脳症、肺臓炎及び薬疹であった。

投与中止に至った副作用の発現割合は 11.9%（5/42 例）であった。

死亡は 3 例（7.1%）で、その内訳は急性呼吸不全、原因不明の死亡（転落による死亡）及び脳出血であり、原因不明の死亡及び脳出血は治験薬との因果関係ありと治験担当医師に判定された。

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

試験名：海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）[9) 10) 11)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、部分盲検

対象：イピリムマブ抵抗性の切除不能（Ⅲ期）又は転移性（Ⅳ期）の病変を有する悪性黒色腫患者 540 例

目的：化学療法を対照として、イピリムマブ抵抗性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者に対する本剤（2mg/kg 3 週間間隔（Q3W）又は 10mg/kg Q3W）の有効性及び安全性を評価する。

方法：本剤の 2mg/kg Q3W 群、10mg/kg Q3W 群又は標準化学療法（治験担当医師が選択した療法）群[*1]のいずれかに 1：1：1 で無作為に割り付け、一部盲検下で投与した。ECOG PS、乳酸脱水素酵素（LDH）値及び *BRAF* 遺伝子変異で層別し、割り付けた。疾患の評価は 12～48 週までは 6 週間ごと、以降は 12 週間ごとに実施した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。化学療法群で疾患進行が認められた患者に対しては、12 週目以降から本剤へのクロスオーバーを許容した。

主要評価項目：ITT 集団[*2]における無増悪生存期間（PFS）[*3]、全生存期間（OS）

副次評価項目：ITT 集団[*2]及び FAS 集団[*4]における奏効率（ORR）[*3]、奏効期間、APaT 集団[*5]における安全性など

*1 標準化学療法の選択肢は、カルボプラチン／パクリタキセル併用療法、カルボプラチン単独療法、パクリタキセル単独療法、ダカルバジン、テモゾロミド静脈内投与又はテモゾロミド経口投与であった。
*2 無作為化したすべての患者
*3 奏効及び疾患進行は、独立した放射線科医及び腫瘍内科医が RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき盲検下で評価した（IRO 評価）
*4 ベースライン時に治験担当医師の評価と中央評価それぞれで確認された測定可能病変があり、治験薬を 1 回も投与されていない患者を除いた、すべての無作為割り付けされた患者
*5 治験薬を投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

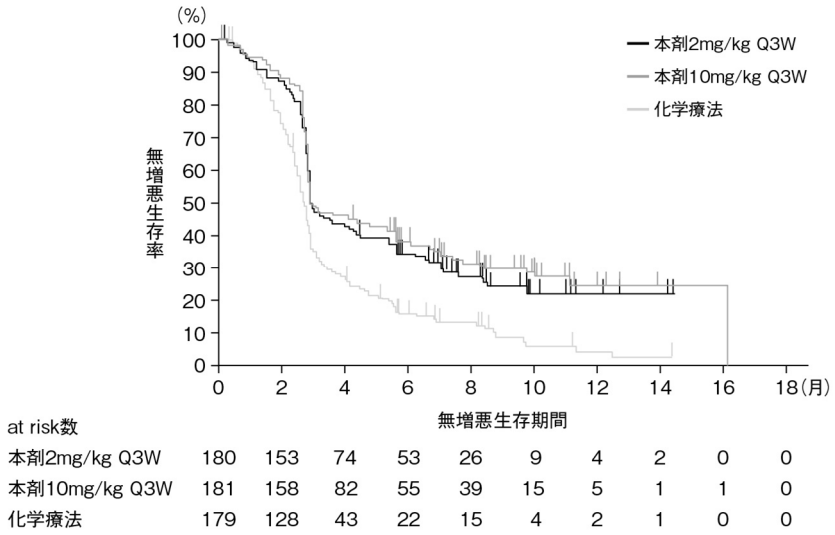
PFS の中央値は、本剤両群で規定された初回評価時点（12 週目）とほぼ一致していた。また、化学療法群に対する本剤両群の優越性が示された。

PFS の解析（ITT 集団）

	本剤 2mg/kg Q3W （n=180）	本剤 10mg/kg Q3W （n=181）	化学療法 （n=179）
イベント数（%）	129（71.7）	126（69.6）	155（86.6）
PFS の中央値†（月）（95%CI）	2.9（2.8, 3.8）	2.9（2.8, 4.7）	2.7（2.5, 2.8）
6 ヵ月 PFS 率（%）†（95%CI）	34.3（27.4, 41.3）	37.7（30.6, 44.8）	15.6（10.5, 21.5）
化学療法に対する ハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.57 （0.45, 0.73） ＜0.0001	0.50 （0.39, 0.64） ＜0.0001	—
2mg/kg Q3W に対する ハザード比（95%CI）‡	—	0.91 （0.71, 1.16）	—

中間解析時のデータ：2014 年 5 月 12 日カットオフ
PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
† 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
‡ 治療を共変量とし、ECOG PS（0、1）、LDH 値（正常、高値）、*BRAF* 遺伝子変異（変異型、野生型）を層別因子として適用した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。
§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0025

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



◆全生存期間（OS）

最終解析時点では、本剤のいずれの群も化学療法に対する優越性が示されなかった。

なお、最終解析時に化学療法群の 54.7%（98/179 例）は、疾患進行後に本剤投与にクロスオーバーされた。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 2mg/kg Q3W （n=180）	本剤 10mg/kg Q3W （n=181）	化学療法 （n=179）
イベント数（%）	123（68.3）	117（64.6）	128（71.5）
OS 中央値†（月）（95%CI）	13.4（11.0, 16.4）	14.7（11.3, 19.5）	11.0（8.9, 13.8）
化学療法に対する ハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.86 （0.67, 1.10） 0.1173	0.74 （0.57, 0.96） 0.0106	—

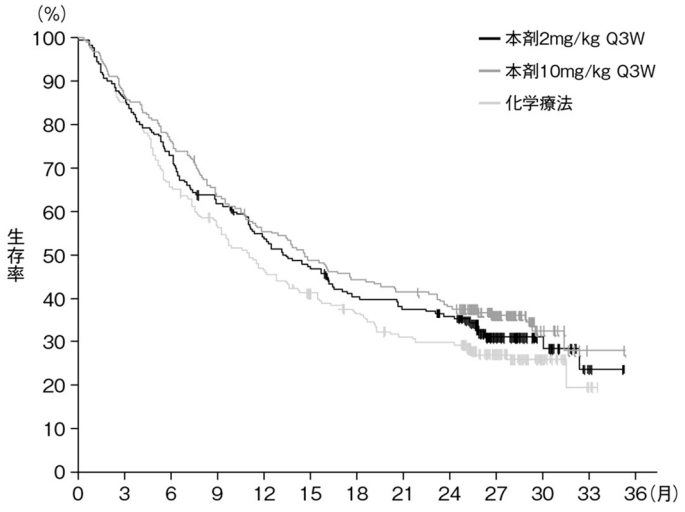
最終解析時のデータ：2015 年 11 月 16 日カットオフ

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

‡ 治療を共変量とし、ECOG PS（0、1）、LDH 値（正常、高値）、*BRAF* 遺伝子変異（変異型、野生型）を層別因子として適用した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。

§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.02

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数							
本剤2mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0
本剤10mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0
化学療法	179	115	80	60	48	9	0

［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）

ORR は本剤 2mg/kg Q3W 群 21.1%、10mg/kg Q3W 群 25.4%、化学療法群 4.5%であった。完全奏効（CR）は、本剤 2mg/kg Q3W 群 4 例（2.2%）、10mg/kg Q3W 群 5 例（2.8%）、化学療法群では認められなかった。

［安全性］

副作用の発現割合は、本剤 2mg/kg Q3W 群及び 10mg/kg Q3W 群で、68.0%（121/178 例）及び 74.3%（133/179 例）であった。主な副作用（10%以上）は、本剤 2mg/kg Q3W 群で疲労 22.5%（40/178 例）、そう痒症 20.8%（37/178 例）及び発疹 11.8%（21/178 例）、本剤 10mg/kg Q3W 群で疲労 29.1%（52/179 例）、そう痒症 23.5%（42/179 例）、下痢 10.6%（19/179 例）及び発疹 10.1%（18/179 例）であった。化学療法群では、80.7%（138/171 例）に副作用が発現した。

重篤な副作用の発現割合は、本剤 2mg/kg Q3W 群 7.9%（14/178 例）、10mg/kg Q3W 群 11.2%（20/179 例）、化学療法群 9.9%（17/171 例）であった。2 例以上にみられた重篤な副作用は、2mg/kg Q3W 群では全身性浮腫（2 例、1.1%）、10 mg/kg Q3W 群では下痢（3 例、1.7%）、肺臓炎（3 例、1.7%）、下垂体機能低下症（2 例、1.1%）及び関節痛（2 例、1.1%）であった。化学療法群では、貧血（3 例、1.8%）、悪心（3 例、1.8%）、発熱性好中球減少症（2 例、1.2%）、血小板減少症（2 例、1.2%）、発熱（2 例、1.2%）及び血小板数減少（2 例、1.2%）であった。

重篤な副作用による中止の割合はそれぞれ 2.8%（5/178 例）、4.5%（8/179 例）、2.3%（4/171 例）、副作用による死亡は本剤 2mg/kg Q3W 群の死亡 1 例（0.6%）であった。しかし、データベース固定後、治験担当医師はこの死亡の因果関係を「治験薬に関連なし」に変更した。治験担当医師は、死因は不明であるが、死因として疾患進行と腸転移からの出血が考えられると報告した。

本剤 10mg/kg Q3W 群及び化学療法群では副作用による死亡はみられなかった。

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

試験名：海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）[12) 13) 14)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、3 群比較

対象：イピリムマブ未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者 834 例

目的：イピリムマブ未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、本剤（2 つの用法及び用量）とイピリムマブの安全性及び有効性を比較検討する。

方法：本剤の 10mg/kg 2 週間間隔（Q2W）群、10mg/kg 3 週間間隔（Q3W）群又はイピリムマブ群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。割付けは前治療数、PD-L1 発現及び ECOG PS により層別した。

2 回目の中間解析（IA2）のカットオフ時点では、イピリムマブ群から本剤群へのクロスオーバーは不可であったが、IA2 後、イピリムマブ群に割り付けられ疾患進行が認められた患者では、本剤群へのクロスオーバーを許容した。本治験では、疾患進行、許容できない毒性、最長 2 年間の投与期間終了等の中止基準を満たさない限り、本剤の投与を継続した。疾患の評価は 12～48 週までは 6 週間ごと、以降は 12 週間ごとに実施した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。イピリムマブ群に割り付けられた患者は、最大 4 回投与を受けた。

主要評価項目：ITT 集団[*1]における無増悪生存期間（PFS）[*2]、全生存期間（OS）

副次評価項目：ITT 集団[*1]及び FAS 集団[*3]における奏効率（ORR）[*2]、奏効期間[*2]、APaT 集団[*4]における安全性など

*1 無作為化したすべての患者
*2 奏効及び疾患進行は、独立した放射線科医及び腫瘍内科医が RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき盲検下で評価した（IRO 評価）
*3 ベースライン時に治験担当医師の評価と中央評価それぞれで確認された測定可能病変があり、治験薬を 1 回も投与されていない患者を除いた、すべての無作為割り付けされた患者
*4 無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

本剤 10mg/kg Q3W 群及び 10mg/kg Q2W 群のイピリムマブ群に対する PFS の優越性が示された。

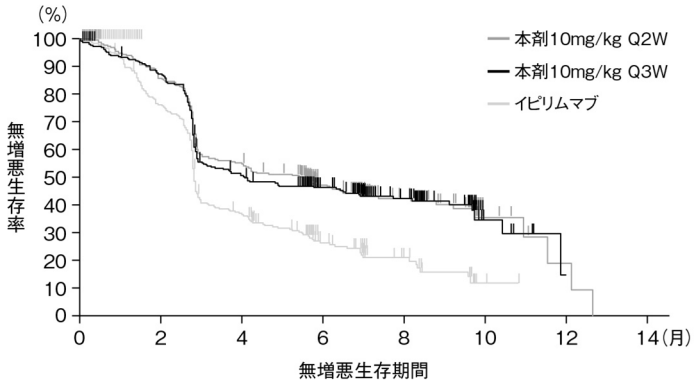
PFS の解析（ITT 集団）

	本剤 10mg/kg Q3W（n=277）	本剤 10mg/kg Q2W（n=279）	イピリムマブ（n=278）
イベント数（%）	157（56.7）	157（56.3）	188（67.6）
PFS 中央値†（月）（95%CI）	4.1（2.9, 6.9）	5.5（3.4, 6.9）	2.8（2.8, 2.9）
6 ヵ月 PFS 率（%）†（95%CI）	46.4（40.3, 52.3）	47.3（41.2, 53.2）	26.5（20.9, 32.4）
イピリムマブに対するハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.58 （0.47, 0.72） ＜0.00001	0.58 （0.46, 0.72） ＜0.00001	—
10mg/kg Q3W に対するハザード比（95%CI）‡	—	0.97 （0.77, 1.21）	—

中間解析時のデータ：2014 年 9 月 3 日カットオフ
PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
† 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
‡ 治療を共変量とし、治療ライン（一次治療、二次治療）、PD-L1 発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子として適用した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。
§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.002

最終解析（追跡期間中央値 22.9 ヵ月）では、イピリムマブ群に対する PFS のハザード比は本剤 10mg/kg Q3W 及び Q2W 群共に、0.61（95%CI：0.50, 0.75）であった。

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



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

◆全生存期間（OS）

イピリムマブ群に対する本剤 10mg/kg Q3W 群及び 10mg/kg Q2W 群の OS の優越性が示された。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 10mg/kg Q3W（n=277）	本剤 10mg/kg Q2W（n=279）	イピリムマブ（n=278）
イベント数（%）	92（32.2）	85（30.5）	112（40.3）
OS 中央値†（月）（95%CI）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）	NE（12.7, NE）
12 ヵ月 OS 率（%）†（95%CI）	68.4（62.5, 73.6）	74.1（68.5, 78.9）	58.2（51.8, 64.0）
イピリムマブに対するハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.69（0.52, 0.90） 0.00358	0.63（0.47, 0.83） 0.00052	—
10mg/kg Q3W に対するハザード比（95%CI）‡	—	0.91（0.67, 1.22）	—

中間解析時のデータ：2015 年 3 月 3 日カットオフ

データベースカットオフ日以降に生存の追跡調査を実施した場合、データベースカットオフ日で打ち切りとした。

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

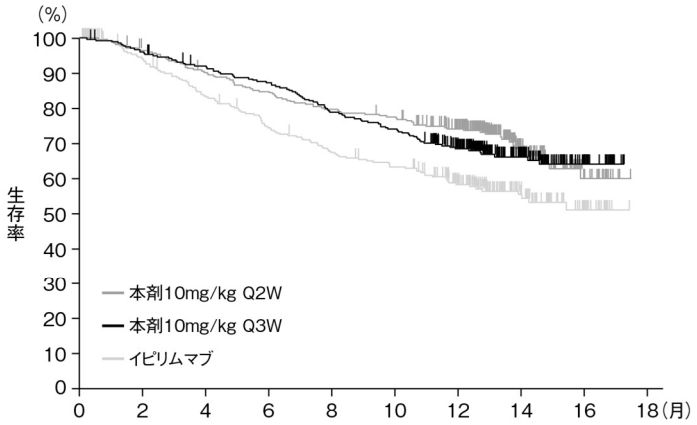
‡ 治療を共変量とし、治療ライン（一次治療、二次治療）、PD-L1 発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子として適用した Cox 比例ハザードモデルに基づく。いずれかの投与群に該当する患者が存在しない場合は、その層別因子は除外する。

§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.005

NE：Not Estimated

最終解析（追跡期間中央値 22.9 ヵ月）では、イピリムマブ群に対する OS のハザード比は、本剤 10mg/kg Q3W 群は 0.68（95%CI：0.53, 0.86）、Q2W 群は 0.68（95%CI：0.53, 0.87）であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



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

［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）

ORR は本剤 10mg/kg Q3W 群 32.9%、10mg/kg Q2W 群 33.7%、イピリムマブ群 11.9%であった。

［安全性］

副作用の発現割合は、本剤 10mg/kg Q3W 群で 72.9%（202/277 例）、10mg/kg Q2W 群で 79.5%（221/278 例）、イピリムマブ群で 73.0%（187/256 例）であった。主な副作用（10%以上）は、本剤 10 mg/kg Q3W 群で疲労 19.1%（53/277 例）、下痢 14.4%（40/277 例）、そう痒症 14.1%（39/277 例）、発疹 13.4%（37/277 例）、関節痛 11.6%（32/277 例）、悪心 11.2%（31/277 例）、無力症 11.2%（31/277 例）及び尋常性白斑 11.2%（31/277 例）、本剤 10 mg/kg Q2W 群で疲労 20.9%（58/278 例）、下痢 16.9%（47/278 例）、発疹 14.7%（41/278 例）、そう痒症 14.4%（40/278 例）、無力症 11.5%（32/278 例）及び悪心 10.1%（28/278 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は本剤 10mg/kg Q3W 群 6.5%（18/277 例）、10mg/kg Q2W 群 11.2%（31/278 例）、イピリムマブ群 17.6%（45/256 例）であった。主な重篤な副作用は、本剤併合群及びイピリムマブ群ともに、大腸炎（本剤併合群 1.6%、イピリムマブ群 6.3%）及び下痢（それぞれ 1.6%、3.9%）であった。

副作用による死亡は本剤 10mg/kg Q2W 群及びイピリムマブ群の各 1 例にみられ、それぞれ出血性卒中、イピリムマブに誘発された下痢の合併症であった。しかし、データベース固定後、治験担当医師は「出血性卒中」による死亡の因果関係の評価を「因果関係あり」から「因果関係なし」に変更した。本剤 10mg/kg Q3W 群では副作用による死亡はみられなかった。

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

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）[15) 16)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、2 群比較試験

対象：完全切除後の再発リスクが高いステージⅢの悪性黒色腫患者 1,019 例（日本人 15 例を含む）

目的：完全切除後の再発リスクが高いステージⅢの悪性黒色腫患者を対象に、術後補助療法としての本剤（固定用量）とプラセボの安全性及び有効性を比較検討する。

方法：本剤 200mg 3 週間間隔（Q3W）群又はプラセボ（生理食塩液）群に、1：1 の比で無作為に割り付けた。病期分類［リンパ節転移 1mm 超のステージⅢA、ステージⅢB、1～3 個のリンパ節転移を認めるステージⅢC 又は 4 個以上のリンパ節転移を認めるステージⅢC］及び地域によって層別した。

中止基準に抵触しない限り、術後補助療法を Q3W で最大 18 回（約 1 年間）投与した。疾患評価として、無作為割り付け前 6 週間以内に初回の画像評価を実施し、投与開始後の最初の 2 年間は 12 週間毎、その後 5 年目までは 6 ヵ月毎、その後は 1 年毎に実施した。

主要評価項目： ITT 集団[*1]及び PD-L1 陽性集団[*2]の無再発生存期間（RFS）

副次評価項目：ITT 集団[*1]及び PD-L1 陽性集団の無遠隔転移生存期間（DMFS）[*3]、全生存期間（OS）[*3]、ASaT 集団[*4]における安全性及び忍容性

*1 無作為化したすべての患者

*2 PD-L1 発現状況は、腫瘍細胞及び腫瘍関連免疫細胞の膜上での PD-L1 の発現割合から判定する MEL score を用いて評価した。1%以上の染色を示す MEL score2 以上の場合は PD-L1 陽性、1%未満の染色を示す MEL score0 又は 1 の場合は PD-L1 陰性とした。

*3 ITT 集団及び PD-L1 陽性集団の RFS が統計的に有意であった場合にのみ、ゲートキーピング法を適用して多重性を調整し、解析を行う。なお、データカットオフ時点では DMFS 及び OS のイベントは解析に必要なイベント数に達していなかった。

*4 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆ITT 集団における無再発生存期間（RFS）

本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

RFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W（n=514）	プラセボ（n=505）
イベント数（%）	135（26.3）	216（42.8）
RFS 中央値†（月）（95%CI）	NE（NE, NE）	20.4（16.2, NE）
6 ヵ月 RFS 率（%）†（95%CI）	82.2（78.6, 85.3）	73.3（69.2, 77.0）
プラセボに対する ハザード比（98.4%CI）‡ P 値§	0.57 （0.43, 0.74） ＜0.0001	—

中間解析時のデータ：2017 年 10 月 2 日カットオフ

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

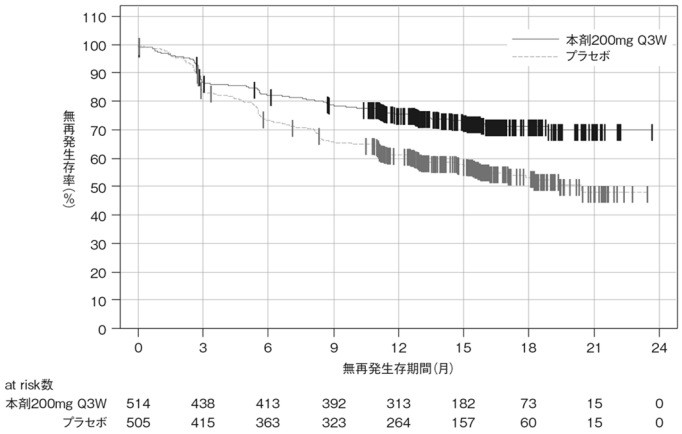
† 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。

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

§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.008

NE：Not Estimated

RFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



◆PD-L1 陽性集団における RFS

本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

RFS の解析（PD-L1 陽性、ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W（n=428）	プラセボ（n=425）
イベント数（%）	102（23.8）	176（41.4）
RFS 中央値†（月）（95%CI）	NE（NE, NE）	NE（17.1, NE）
6 ヵ月 RFS 率（%）†（95%CI）	83.8（80.0, 87.0）	75.4（71.0, 79.2）
プラセボに対する ハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.54 （0.42, 0.69） ＜0.0001	—

中間解析時のデータ：2017 年 10 月 2 日カットオフ

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

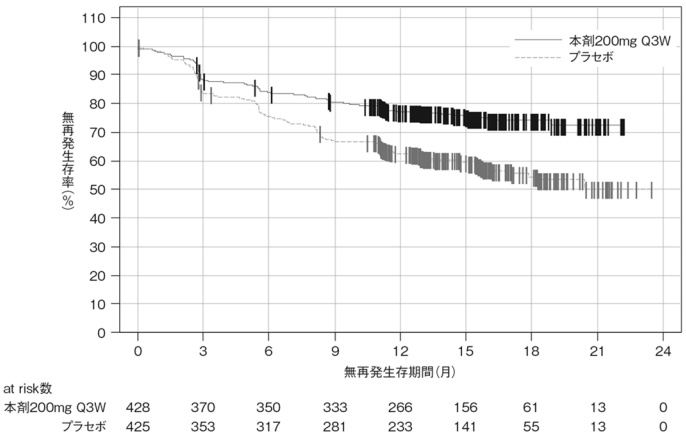
† 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。

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

§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0155

NE：Not Estimated

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



［安全性］

副作用の発現割合は、本剤群で 77.8%（396/509 例）（日本人 9 例中 5 例を含む）、プラセボ群で 66.1%（332/502 例）であった。主な副作用（10%以上）は、本剤群で疲労 28.1%（143/509 例）、下痢 18.5%（94/509 例）、そう痒症 16.7%（85/509 例）、甲状腺機能低下症 14.3%（73/509 例）、悪心 11.4%（58/509 例）及び関節痛 10.0%（51/509 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は本剤群で 13.0%（66/509 例）、プラセボ群で 1.2%（6/502 例）であった。1%以上に発現した重篤な副作用は、本剤群では大腸炎（1.6%）及び肺臓炎（1.4%）であった。

投与中止に至った副作用はそれぞれ 12.2%（62/509 例）、1.6%（8/502 例）に認められた。

また、副作用による死亡は本剤群 1 例、プラセボ群 0 例であり、本剤群で死亡に至った副作用は「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」であった。しかし、データカットオフ後、治験担当医師は「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」と本剤との因果関係を「因果関係あり」から「因果関係なし」に変更した。なお、治験薬の最終投与後 90 日以降に発現した副作用による死亡は、本剤群で 1 例認められ、死亡に至った副作用は「筋炎」であった。

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験）[17) 18)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
対象：完全切除後のステージⅡB 又はⅡC の悪性黒色腫患者 976 例（日本人 3 例を含む）
目的：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に、術後補助療法としての本剤とプラセボの安全性及び有効性を比較検討する。
方法：本剤 200mg 3 週間間隔（Q3W）群又はプラセボ（生理食塩液）群に、1：1 の比率で患者を無作為に割り付けた。術後補助療法（パート 1）では、小児患者（12 歳以上 18 歳未満）の 1 つの層、及び成人患者（18 歳以上）の T 病期分類の腫瘍の厚さ及び潰瘍形成（T3b、T4a、T4b）に基づく 3 つの層によって層別した。
中止基準に抵触しない限り、術後補助療法を成人用量 200mg Q3W、又は小児用量 2mg/kg（最大 200mg）Q3W で最大 17 回投与した。画像診断を、無作為割り付けから 1 年間は 6 ヵ月毎、2 年目から 4 年目は 6 ヵ月毎、5 年目は 1 回又は臨床的に必要な場合に実施した。
主要評価項目：ITT 集団[*1]の無再発生存期間（RFS）
副次評価項目：ITT 集団[*1]の無遠隔転移生存期間（DMFS）、全生存期間（OS）、APaT 集団[*2]における安全性及び忍容性
解析方法：
有効性評価の統計手法：RFS 及び OS は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定し、DMFS は Cumulative Incidence Curve 法を用いて遠隔転移までの期間の曲線を推定した。RFS、DMFS 及び OS の群間比較は層別ログランク検定を用いて評価し、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比及びその 95%CI を算出した。層別ログランク検定及び層別 Cox 比例ハザードモデルの層別因子には、無作為割付けに用いた層別因子［小児患者（12 歳以上 18 歳未満）の 1 つの層、成人患者（18 歳以上）の T 病期分類の腫瘍の厚さ及び潰瘍形成（T3b、T4a、T4b）に基づく 3 つの層］を用いた。また、T 分類（T3b、T4a、T4b）、年齢区分（＜65 歳、≧65 歳）、性別（男性、女性）、人種（白人、白人以外）、ECOG PS（0, 1）、地域（アメリカ、アメリカ以外）についての RFS の部分集団解析を実施した。
多重性の調整：本試験では有効性の 5 回の中間解析と最終解析を事前に計画し、RFS は 1 回の中間解析及び最終解析、DMFS は 1 回の中間解析及び最終解析、OS は 1 回の中間解析及び最終解析を実施することとした。RFS、DMFS 及び OS の有意水準が片側 2.5%となるように厳密に制御し、これらの多重性の調整には、Maurer & Bretz の graphical approach を用いた。
本試験では 3 つの仮説（H1：本剤群の RFS がプラセボ群を上回る、H2：本剤群の DMFS がプラセボ群を上回る、H3：本剤群の OS がプラセボ群を上回る）を設定した。
まず、RFS の仮説に有意水準片側 2.5%を配分し、RFS の比較が統計学的に有意であった場合は有意水準片側 2.5%を DMFS に再配分する。DMFS の比較が統計学的に有意であった場合は有意水準片側 2.5%を OS に再配分することとした。中間解析及び最終解析における有意水準の配分には α 消費関数を用いる。

*1 無作為化したすべての患者（小児　本剤群 1 例、プラセボ群 1 例を含む）
*2 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：
［主要評価項目］
◆無再発生存期間（RFS）
1 回目の中間解析時点（データカットオフ：2020 年 12 月 4 日）で、完全切除後のⅡB 及びⅡC 悪性黒色腫患者において、本剤群はプラセボ群に対して RFS を有意に延長した。

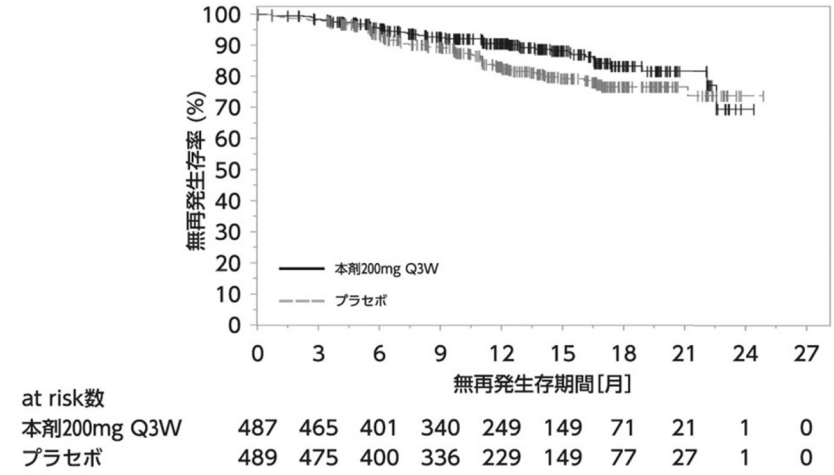
2回目の中間解析時点（RFSの最終解析；データカットオフ：2021年6月21日）において、本剤群のプラセボ群に対するハザード比は0.61（95%CI：0.45, 0.82、層別Cox比例ハザードモデル）であった。

RFSの解析（ITT集団）

	本剤200mg Q3W（n=487）	プラセボ（n=489）
イベント数（%）	54（11.1）	82（16.8）
RFS中央値（月）（95%CI）	NE（22.6, NE）	NE（NE, NE）
1年RFS率（%）（95%CI）†	90.5（87.1, 93.0）	83.1（79.0, 86.5）
ハザード比（95%CI）‡ P値§	0.65（0.46, 0.92） 0.00658	—

データカットオフ：2020年12月4日
† 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
‡ 層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準α＝0.0101
NE：Not Estimated

RFSのKaplan-Meier曲線（ITT集団）



データカットオフ：2020年12月4日

［安全性］

副作用は本剤群で82.8%（400/483例）（日本人2例中2例を含む）、プラセボ群で63.4%（308/486例）に認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤群でそう痒症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。

重篤な副作用の発現割合は、本剤群9.5%（46/483例）、プラセボ群1.9%（9/486例）であり、本剤群で4例以上に認められた重篤な副作用は、副腎機能不全及び大腸炎（各4例、0.8%）であった。

投与中止に至った副作用の発現割合は本剤群で79例（16.4%）、プラセボ群で12例（2.5%）であった。

死亡に至った副作用は両群において認められなかった。

（2回目の中間解析：2021年6月21日データカットオフ）

注）本邦では本剤は小児に対して承認されていません。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

<u>併用療法</u>

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験）[19) 20)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検

対象：*EGFR* 遺伝子変異／*ALK* 融合遺伝子陰性で未治療の転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者 616 例［PD-L1 発現状況によらない］（日本人 10 例を含む）

目的：転移性非小細胞肺癌の未治療患者を対象に、本剤とシスプラチン／カルボプラチン＋ペメトレキセドナトリウム水和物（以下ペメトレキセド）の併用投与と、シスプラチン／カルボプラチン＋ペメトレキセドの有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）とプラチナ製剤及びペメトレキセド併用群（本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法）、又はプラセボとプラチナ製剤及びペメトレキセド併用群（プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法）のいずれかに、2：1 の割合で無作為割り付けした。無作為割付けでは、喫煙状況（喫煙歴なし又は喫煙歴あり／現喫煙者）、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）、及び PD-L1 の発現状況（TPS≧1%又は＜1%）を層別因子とした。PD-L1 評価不能例は＜1%に含めた。

本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群は、本剤 200mg、ペメトレキセド 500mg/m^2、シスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5mg· min/mL 相当量の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、本剤 200 mg 及びペメトレキセド 500mg/m^2 を Q3W で投与した。

プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群は、プラセボ、ペメトレキセド 500mg/m^2、シスプラチン 75mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5mg· min/mL 相当量の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボ及びペメトレキセド 500mg/m^2 を Q3W で投与した。

疾患進行又は許容できない有害事象の発現等が認められるまで最大 35 サイクルまでの投与継続を可能とした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた。

治療効果を評価するため、最初の 48 週間は、6 週目、12 週目、その後は 9 週間ごとに、48 週以降は 12 週間ごとに画像検査を実施した。RECIST1.1 に基づき BICR が疾患進行確定と判断し、治験実施計画書に規定する基準を満たした場合、盲検解除の上クロスオーバー期に移行し、中止基準に抵触するまで本剤単独療法を受けることを可能とした。

主要評価項目：ITT 集団[*1]における無増悪生存期間[*2]（PFS）、全生存期間（OS）

副次評価項目：ITT 集団[*1]における奏効率[*2]（ORR）及び奏効期間[*2]（DOR）、ASaT 集団[*3]における安全性及び忍容性

*1 無作為化したすべての患者
*2 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*3 無作為化され、治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群はプラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群に対して有意に PFS を改善した。

PFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法（n=410）	プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法（n=206）
イベント数（%）	245（59.8）[21)]	166（80.6）
PFS の中央値†（月）（95%CI）	8.8（7.6, 9.2）	4.9（4.7, 5.5）
6 ヵ月 PFS 率（%）†（95%CI）	66.4（61.5, 70.8）	40.1（33.3, 46.8）
対照群に対するハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.52 （0.43, 0.64） ＜0.00001	—

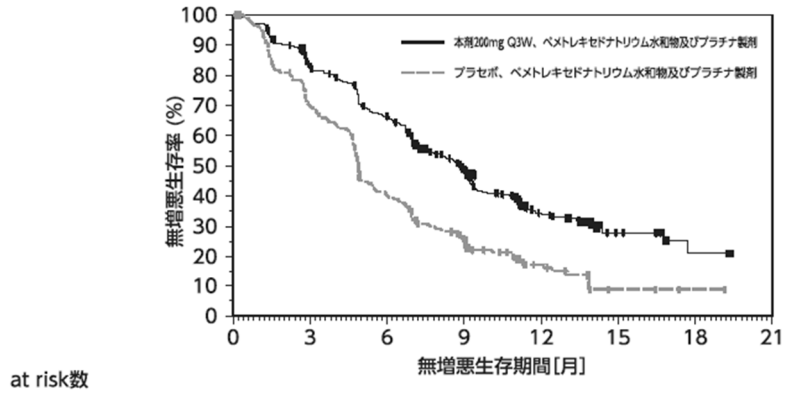
中間解析時のデータ：2017 年 11 月 8 日カットオフ

† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による

‡ 治療を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルによる対照群との比較

§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.00559

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	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

◆全生存期間（OS）

本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群はプラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群に対して有意に OS を改善した。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法（n=410）	プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法（n=206）
イベント数（%）	127（31.0）	108（52.4）
OS の中央値†（月）（95%CI）	NE（NE, NE）	11.3（8.7, 15.1）
6 ヵ月 OS 率（%）†（95%CI）	85.3（81.5, 88.4）	72.3（65.7, 77.9）
対照群に対するハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.49 （0.38, 0.64） ＜0.00001	－

中間解析時のデータ：2017 年 11 月 8 日カットオフ
† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡ 治療を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルによる対照群との比較
§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.00128
NE：Not Estimated

［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）

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

◆奏効期間（DOR）

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

*「＋」は最後の疾患評価から PD がみられないことを示す。

［安全性］

副作用の発現割合は、本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 91.9%（372/405 例）（日本人 4 例中 3 例を含む）、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 90.6%（183/202 例）であった。主な副作用（20%以上）は、本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で悪心 46.2%（187/405 例）、貧血 38.0%（154/405 例）、疲労 33.1%（134/405 例）、好中球減少症 24.9%（101/405 例）及び食欲減退 20.7%（84/405 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 26.2%（106/405 例）、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で 20.8%（42/202 例）であった。主な重篤な副作用は本剤 200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で発熱性好中球減少症（5.2%）、血小板減少症（3.2%）、下痢（3.0%）、肺臓炎（2.7%）、貧血（2.2%）、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法群で貧血（5.0%）、好中球減少症及び下痢（各 2.5%）、発熱性好中球減少症及び嘔吐（各 2.0%）であった。

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

注）カルボプラチンの用法及び用量は以下のとおりである。
＜用法及び用量＞（抜粋）
1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300～400mg/m^2（体表面積）を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）[22) 23)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検

対象：未治療の転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者 559 例（PD-L1 発現状況によらない）（日本人 50 例を含む）

目的：本剤とカルボプラチンとパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下 nab-パクリタキセル）の併用療法と、プラセボとカルボプラチンとパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの有効性と安全性を比較検討する。

方法：本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）とカルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル併用群（本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群）、又は、プラセボとカルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群）のいずれかに 1：1 の割合で無作為割り付けした。

無作為割付けでは、患者は無作為割付け前に、PD-L1 の発現状況（TPS≧1%又は＜1%）、タキサン系薬剤（パクリタキセル又は nab-パクリタキセル）、実施医療機関の所在地（東アジア又は東アジア以外）によって層別化された。PD-L1 評価不能例は＜1%に含めた。

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

プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群は、プラセボ、パクリタキセル 200mg/m^2 又は nab-パクリタキセル 100mg/m^2、カルボプラチン AUC 6mg· min/mL 相当量の順に Q3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの 1 日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの 1、8、15 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボを Q3W で投与した。疾患進行又は許容できない有害事象の発現等が認められるまで最大 35 サイクルまでの投与継続を可能とした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

画像評価は、無作為化日から約 6 週間、12 週間及び 18 週間時点に実施した。以降の腫瘍画像検査は、約 9 週間ごとに、45 週以降は、12 週間ごとに実施した。RECIST1.1 に基づき BICR が疾患進行確定と判断し、治験実施計画書に規定する基準を満たした場合、盲検解除の上クロスオーバー期に移行し、中止基準に抵触するまで本剤単独療法を受けることを可能とした。

主要評価項目：ITT 集団[*1]における無増悪生存期間[*2]（PFS）、全生存期間（OS）

副次評価項目：ITT 集団[*1]における奏効率[*2]（ORR）及び奏効期間[*2]（DOR）、ASaT 集団[*3]における安全性及び忍容性

*1 無作為化したすべての患者
*2 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*3 無作為化され、治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群は、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群に対して有意に PFS を改善した。

PFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル（n=278）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル（n=281）
イベント数（%）	152（54.7）	197（70.1）
PFS の中央値†（月）（95%CI）	6.4（6.2, 8.3）	4.8（4.2, 5.7）
6 ヵ月 PFS 率（%）†（95%CI）	64.3（58.0, 69.9）	41.6（35.3, 47.8）
プラチナ製剤を含む化学療法群に対するハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.56 （0.45, 0.70） P＜0.0001	—

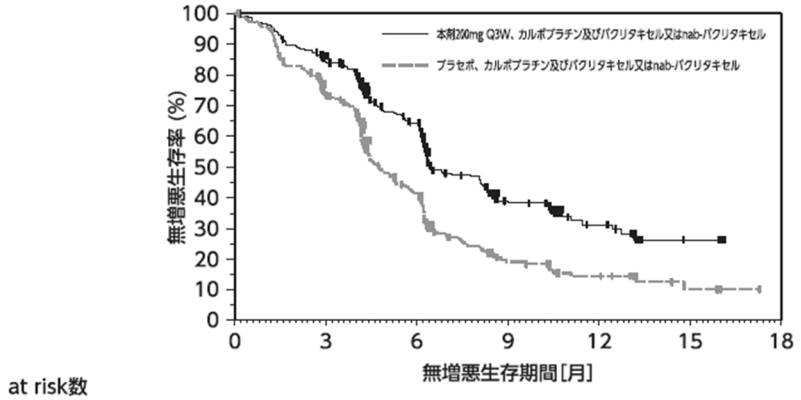
中間解析時のデータ：2018 年 4 月 3 日カットオフ

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

‡ 治療を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルによる対照群との比較

§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.008

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数							
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	223	142	57	23	5	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	190	90	26	12	4	0

◆全生存期間（OS）

本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群は、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群に対して有意に OS を改善した。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル（n=278）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル（n=281）
イベント数（%）	85（30.6）	120（42.7）
OS の中央値† （月）（95%CI）	15.9（13.2, NE）	11.3（9.5, 14.8）
6 ヵ月 OS 率（%）†（95%CI）	82.6（77.4, 86.6）	76.1（70.5, 80.8）
プラチナ製剤を含む化学療法群に対するハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.64 （0.49, 0.85） 0.0008	－

中間解析時のデータ：2018 年 4 月 3 日カットオフ

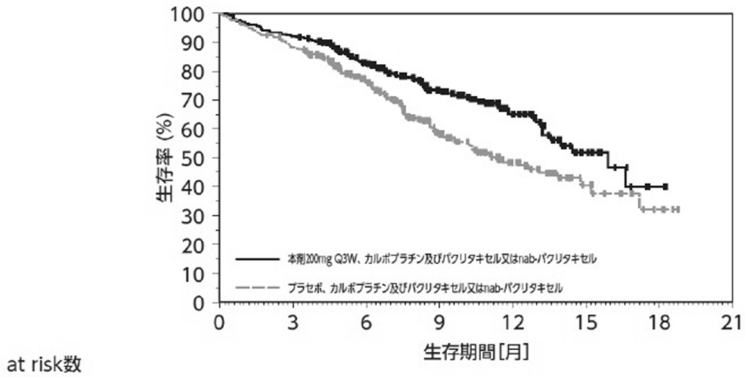
† 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。

‡ 層別 Cox 比例ハザードモデルによる対照群との比較

§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0029

NE：Not Estimated

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数								
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	256	188	124	62	17	2	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	246	175	93	45	16	4	0

［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）

ORR は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群 58.4%（95%CI：48.2, 68.1）、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群 35.0%（95%CI：25.8, 45.0）で、差の推定値は 23.6%（95%CI：9.9, 36.4）であった（P＜0.0004、層別 Miettinen and Nurminen 法［片側］、有意水準 α=0.005）。

◆奏効期間（DOR）

奏効までの時間の中央値は、本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 1.4 ヵ月（範囲：1.1～6.1）、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 1.4 ヵ月（範囲：1.0～4.5）であった。DOR の中央値は本剤併用群で、7.7 ヵ月（範囲：1.1+～14.7+*）、対照群で 4.8 ヵ月（範囲：1.3+～15.8+）であった。

*「＋」は最後の疾患評価から PD がみられないことを示す。

［安全性］

副作用の発現割合は、本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 95.3%（265/278 例）（日本人 22 例中 22 例を含む）、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 88.9%（249/280 例）であった。主な副作用（20%以上）は、本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で脱毛症 45.3%（126/278 例）、貧血 44.2%（123/278 例）、好中球減少症 34.9%（97/278 例）、悪心 30.6%（85/278 例）、血小板減少症 29.1%（81/278 例）及び下痢 21.9%（61/278 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 25.2%（70/278 例）、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で 18.2%（51/280 例）であった。主な重篤な副作用は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で発熱性好中球減少症（5.0%）、肺炎（2.5%）、大腸炎（2.2%）、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で発熱性好中球減少症（3.2%）、好中球減少症（2.5%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用はそれぞれ 18.0%（50/278 例）、7.1%（20/280 例）に認められた。

副作用による死亡は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群 10 例、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群 6 例にみられ、その内訳は本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で敗血症が 3 例、死亡 2 例、呼吸不全、肝不全、肺出血、壊死性筋膜炎、肺臓炎が各 1 例、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル群で敗血症性ショックが 2 例、多臓器機能不全症候群、急性腎障害、肺炎及び肺出血が各 1 例であった。

注）カルボプラチンの用法及び用量は以下のとおりである。

＜用法及び用量＞（抜粋）

1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300～400mg/m^2（体表面積）を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

注）パクリタキセルの用法及び用量は以下のとおりである。

＜用法及び用量＞（抜粋）

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210mg/m^2（体表面積）を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

単独療法

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042 試験）[24) 25)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検

対象：PD-L1 陽性（TPS≧1%）[*1] で *EGFR* 遺伝子変異／*ALK* 融合遺伝子陰性の未治療の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者 1,275 例（日本人 93 例を含む）

目的：PD-L1 陽性の未治療の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とし、本剤単独療法とプラチナ製剤を含む化学療法の有効性と安全性を比較検討する。

方法：本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）群又は、プラチナ製剤を含む化学療法群（以下、化学療法群）のいずれかに 1：1 の割合で無作為割り付けした。患者は無作為割付け前に、ECOG PS（0、1）、組織型（非扁平上皮癌、扁平上皮癌）、登録施設の地域（東アジア、東アジア以外）及び PD-L1 発現状況（TPS≧50%、TPS=1～49%）によって層別化された。プラチナ製剤併用化学療法は、患者の組織型及び無作為割付け前の合併症に基づき、治験担当医師がプラチナ製剤併用化学療法（カルボプラチン／パクリタキセル又はカルボプラチン／ペメトレキセド）を選択した。ペメトレキセド維持療法は任意としたが、非扁平上皮癌の患者には強く推奨した。すべての患者は治療効果を評価するため、最初の 45 週間は 9 週間ごと、45 週以降も投与を継続した患者は 12 週間ごとに画像検査を実施し腫瘍縮小効果を判定。疾患進行又は許容できない有害事象の発現等が認められるまで最大 35 サイクルまで投与継続を可能とした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

本治験では化学療法群から本剤群へのクロスオーバーを規定しなかった。

主要評価項目：ITT 集団[*2] における全生存期間[*3]（OS）

副次評価項目：ITT 集団[*2] における無増悪生存期間[*3*4]（PFS）及び奏効率[*3*4]（ORR）、ASaT 集団[*5] における安全性及び忍容性

*1 コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。
*2 無作為化したすべての患者
*3 TPS≧50%、TPS≧20%及び TPS≧1%の集団ごとに評価
*4 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*5 治験薬を 1 回以上投与された患者

結果：

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

TPS≧50%

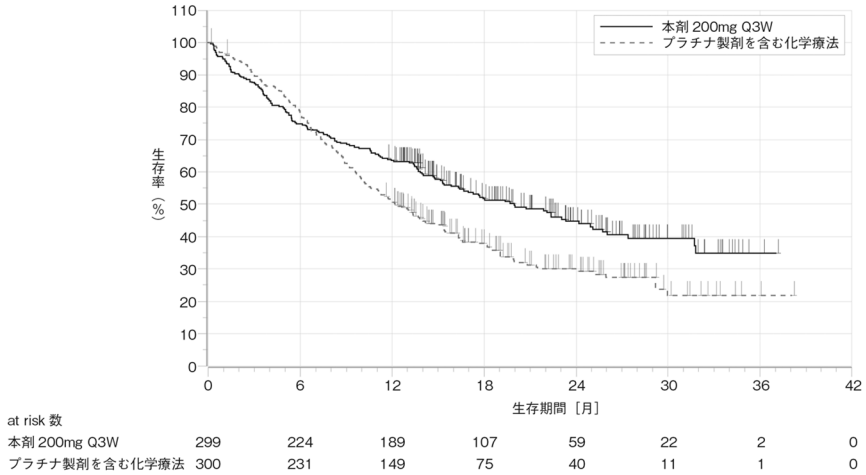
本剤群は化学療法群に対して統計的に有意な OS の延長を示した。

TPS≧50%における OS（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W （n=299）	プラチナ製剤を含む化学療法 （n=300）
イベント数（%）	157（52.5）	199（66.3）
OS の中央値†（月）（95%CI）	20.0（15.4, 24.9）	12.2（10.4, 14.2）
12 ヵ月 OS 率（%）†（95%CI）	63.5（57.8, 68.7）	50.7（44.9, 56.2）
プラチナ製剤を含む化学療法に対するハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.69 （0.56, 0.85） 0.0003	―

中間解析時のデータ：2018 年 2 月 26 日カットオフ
† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡ 治療を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α＝0.0122

TPS≧50%における OS（ITT 集団）



TPS≧20%

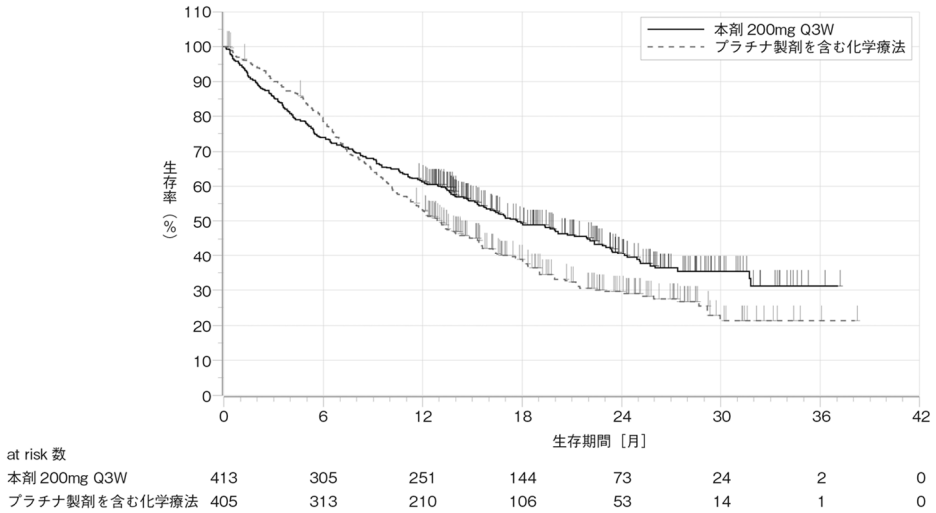
本剤群は化学療法群に対して統計的に有意な OS の延長を示した。

TPS≧20%における OS（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W （n=413）	プラチナ製剤を含む化学療法 （n=405）
イベント数（%）	230（55.7）	266（65.7）
OS の中央値†（月）（95%CI）	17.7（15.3, 22.1）	13.0（11.6, 15.3）
12 ヵ月 OS 率（%）†（95%CI）	61.3（56.4, 65.8）	53.2（48.1, 57.9）
プラチナ製剤を含む化学療法に対するハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.77 （0.64, 0.92） 0.0020	―

中間解析時のデータ：2018 年 2 月 26 日カットオフ
† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡ 治療を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α＝0.01198

TPS≧20%における OS（ITT 集団）



TPS≧1%

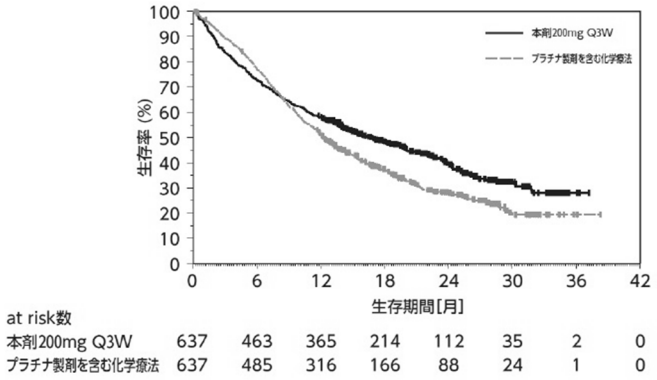
本剤群は化学療法群に対して統計的に有意な OS の延長を示した。

TPS≧1%における OS（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W （n=637）	プラチナ製剤を含む化学療法 （n=637）
イベント数（%）	371（58.2）	438（68.8）
OS の中央値† （月）（95%CI）	16.7（13.9, 19.7）	12.1（11.3, 13.3）
12 ヵ月 OS 率（%）†（95%CI）	57.8（53.8, 61.5）	50.7（46.7, 54.5）
プラチナ製剤を含む化学療法に対するハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.81 （0.71, 0.93） 0.0018	―

中間解析時のデータ：2018 年 2 月 26 日カットオフ
† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡ 治療を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.01238

TPS≧1%における OS（ITT 集団）



［副次評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

TPS≧50%の集団において、PFS の中央値は、本剤群及び化学療法群でそれぞれ 6.9 ヵ月（95%CI：5.9, 9.0）及び 6.4 ヵ月（95%CI：6.1, 6.9）であった。化学療法群に対する本剤群の PFS のハザード比は、0.82（95%CI：0.68, 0.99）であり、化学療法群と比較して、本剤群の PFS は統計的に有意な改善が認められなかった（P=0.0187、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α= 0.01455）。したがって、副次的な有効性の仮説（TPS≧20%及び TPS≧1%の集団の PFS、並びに TPS≧50%、TPS≧20%及び TPS≧1%の集団の ORR）の検定は中間解析時には行わなかった。

TPS≧20%の集団において、PFS の中央値は、本剤群及び化学療法群でそれぞれ 6.2 ヵ月（95%CI：5.1, 7.8）及び 6.6 ヵ月（95%CI：6.2, 7.3）であった。化学療法群に対する本剤群の PFS のハザード比は 0.94（95%CI：0.80, 1.11）であった。

TPS≧1%の集団において、PFS の中央値は、本剤群及び化学療法群でそれぞれ 5.4 ヵ月（95%CI：4.3, 6.2）及び 6.5 ヵ月（95%CI：6.3, 7.0）であった。化学療法群に対する本剤群の PFS のハザード比は 1.07（95%CI：0.94, 1.21）であった。

◆奏効率（ORR）

TPS≧50%の集団において、化学療法群と比較して本剤群の PFS の統計的に有意な改善が認められなかったため、中間解析時に ORR の検定は行わなかった。TPS≧50%の集団の ORR は本剤群 39.5%（95%CI：33.9, 45.3）、化学療法群 32.0%（95%CI：26.8, 37.6）であった。TPS≧20%の集団の ORR は本剤群 33.4%（95%CI：28.9, 38.2）、化学療法群 28.9%（95%CI：24.5, 33.6）であった。TPS≧1%の集団の ORR は本剤群 27.3%（95%CI：23.9, 31.0）、化学療法群 26.5%（95%CI：23.1, 30.1）であった。

［安全性］

副作用の発現割合は、本剤群で 62.7%（399/636 例）（日本人 47 例中 34 例を含む）、化学療法群で 89.9%（553/615 例）であった。主な副作用（10%以上）は、本剤群で甲状腺機能低下症 10.8%（69/636 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は本剤群で 13.7%（87/636 例）、化学療法群で 14.6%（90/615 例）であった。主な重篤な副作用は、本剤群で肺臓炎（3.9%）、化学療法群で貧血（2.4%）、肺炎及び発熱性好中球減少症（各 2.1%）であった。

投与中止に至った副作用はそれぞれ 9.0%（57/636 例）、9.4%（58/615 例）に認められた。

副作用による死亡は本剤群 13 例、化学療法群 14 例にみられ、その内訳は本剤群で呼吸不全、脳症、悪性新生物進行、急性心不全、死亡、喀血、腸閉塞、肺臓炎、肺塞栓症、クレブシエラ感染、敗血症、突然死、血液量減少性ショックが各 1 例、化学療法群で肺炎 4 例、敗血症性ショック、呼吸困難、肺敗血症、汎血球減少症、好中球減少性敗血症、呼吸窮迫、感染、ケトアシドーシス、心不全、肺塞栓症が各 1 例であった。

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）[26) 27)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検

対象：PD-L1 高発現（TPS≧50%）[*1] で *EGFR* 遺伝子変異／*ALK* 融合遺伝子陰性[*2] の未治療の転移性非小細胞肺癌患者 305 例（日本人 40 例を含む）

目的：PD-L1 高発現の切除不能な進行又は再発の未治療の非小細胞肺癌患者を対象とし、本剤とプラチナ製剤を含む化学療法の有効性と安全性を比較検討する。

方法：本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）群又は、プラチナ製剤を含む化学療法群（以下、化学療法群）のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為割り付けした。無作為割付けでは、ECOG PS（0，1）、非小細胞肺癌の組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）及び登録施設の地域（東アジア、東アジア以外）を層別因子とした。9 週ごとに画像診断により腫瘍縮小効果を判定。疾患進行又は許容できない有害事象の発現等が認められるまで最大 35 サイクルまでの投与継続を可能とした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与継続が可能とされた。また、化学療法群に割り付けられた患者は、中央判定により疾患進行と判定された場合、本剤へクロスオーバー投与を可能とした。

主要評価項目：ITT 集団[*3] における無増悪生存期間（PFS）

副次評価項目：ITT 集団における全生存期間（OS）、奏効率（ORR）、ASaT 集団[*4] における安全性

*1 コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

*2 扁平上皮癌患者では、*EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子の有無を確認する検査は臨床試験時に必須とされていなかった。

*3 無作為割付けされたすべての患者

*4 無作為化され、治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

本剤群は化学療法群に対して有意に PFS を改善した。

PFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W （n=154）	プラチナ製剤を含む化学療法 （n=151）
イベント数（%）	73（47.4）	116（76.8）
PFS の中央値（月）（95%CI）	10.3（6.7, NE）	6.0（4.2, 6.2）
プラチナ製剤を含む化学療法に対するハザード比（95%CI）‡ P 値‖	0.50 （0.37, 0.68） P＜0.001	—

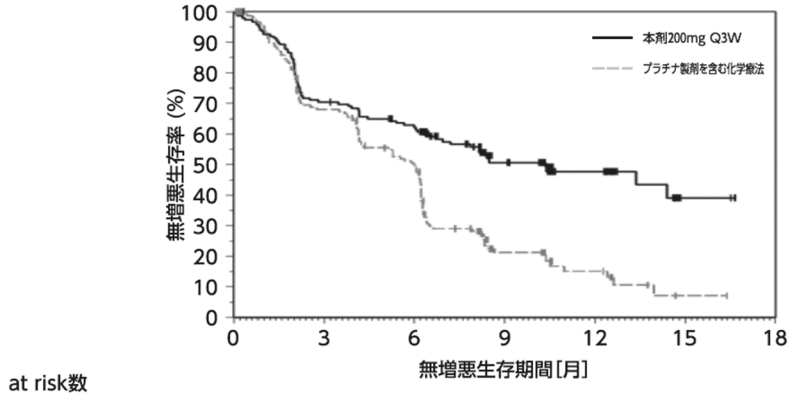
PFS は RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価

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

‖ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.02

NE：Not Estimated

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



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

［副次評価項目］

◆全生存期間（OS）

本剤群は化学療法群に対して有意に OS を改善した。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W （n=154）	プラチナ製剤を含む化学療法 （n=151）
イベント数（%）	44（28.6）	64（42.4）
OS の中央値（月）（95%CI）	NE（NE, NE）	NE（9.4, NE）
プラチナ製剤を含む化学療法に対するハザード比（95%CI）‡ P 値‖	0.60 （0.41, 0.89） P=0.005	－

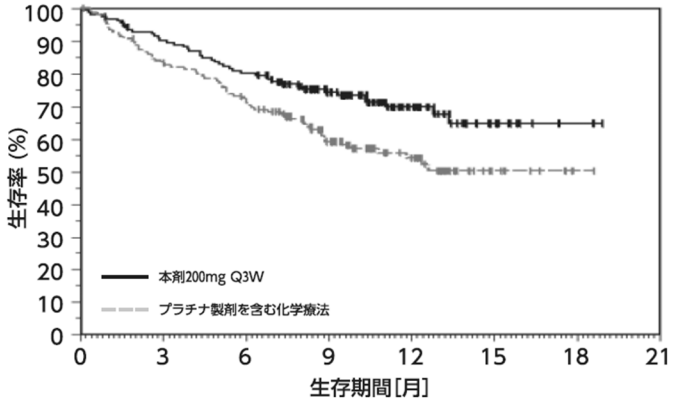
中間解析時のデータ：2016 年 5 月 9 日カットオフ

‡ 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［片側］、有意水準 α=0.0118

NE：Not Estimated

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



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

◆奏効率（ORR）
ORR は本剤群 44.8%（95%CI：36.8, 53.0）、化学療法群 27.8%（95%CI：20.8, 35.7）であった。

［安全性］
副作用の発現割合は本剤群で 73.4%（113/154 例）（日本人 21 例中 20 例を含む）、化学療法群で 90.0%（135/150 例）であった。主な副作用（10%以上）は、本剤群で下痢 14.3%（22/154 例）、疲労 10.4%（16/154 例）及び発熱 10.4%（16/154 例）であった。
重篤な副作用の発現割合は本剤群 21.4%（33/154 例）、化学療法群 20.7%（31/150 例）で、高頻度にみられた重篤な副作用は、本剤群では肺臓炎（4.5%）及び下痢（1.9%）で、化学療法群では貧血（2.7%）、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、肺炎及び血小板減少症（各 2.0%）であった。
投与中止に至った副作用はそれぞれ 7.1%（11/154 例）、10.7%（16/150 例）に認められた。
副作用による死亡はそれぞれ本剤群 0.6%（1/154 例）、化学療法群 2.0%（3/150 例）にみられ、その内訳は本剤群では突然死 1 例、化学療法群では肺敗血症、肺胞出血、死亡が各 1 例であった。

試験名：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）[28) 29)]

試験デザイン：多施設共同、非盲検、無作為化、第Ⅱ／Ⅲ相試験

対象：プラチナ製剤併用化学療法が既治療及び*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性で、それぞれの分子標的薬による治療で疾患進行を認め、腫瘍細胞のうち PD-L1 発現陽性細胞の割合が 1%以上（TPS≧1%）[*1]の非小細胞肺癌患者 1,034 例（日本人 91 例を含む）

目的：PD-L1 発現陽性の切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤 2mg/kg 又は 10mg/kg の 3 週間間隔投与（Q3W）、ドセタキセルとの有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤 2mg/kg Q3W 群、10mg/kg Q3W 群又はドセタキセル群（ドセタキセル 75mg/m^2 Q3W）のいずれかに 1：1：1 で無作為割付けした。層別因子は、腫瘍の PD-L1 発現割合（高発現：TPS≧50%、低発現：TPS 1～49%）、ECOG PS（0、1）、及び治験実施医療機関の地域（東アジア、東アジア以外）とした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：PD-L1 高発現（TPS≧50%）及び PD-L1 発現陽性（TPS≧1%）患者それぞれの ITT 集団[*2]における全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）[*3]、安全性及び忍容性

副次評価項目：PD-L1 高発現（TPS≧50%）及び PD-L1 発現陽性（TPS≧1%）患者それぞれの ITT 集団[*2]における奏効率（ORR）[*3]、奏効期間（DOR）[*3]

*1 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。
*2 無作為化したすべての患者
*3 奏効及び疾患進行は、盲検化された独立判定委員会が RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき盲検下で評価した（IRC 評価）。

結果：

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

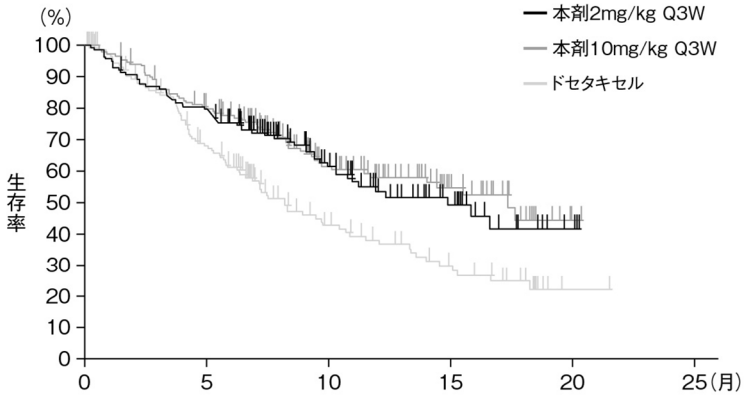
PD-L1 高発現患者（TPS≧50%）において、本剤両群でドセタキセル群と比較して OS の有意な延長が認められた。

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

	本剤 2mg/kg Q3W （n=139）	本剤 10mg/kg Q3W （n=151）	ドセタキセル （n=152）
イベント数（%）	58（41.7）	60（39.7）	86（56.6）
OS 中央値†（月）（95%CI）	14.9（10.4, NE）	17.3（11.8, NE）	8.2（6.4, 10.7）
9 ヵ月 OS 率（%）†（95%CI）	68.3（59.4, 75.6）	66.4（57.8, 73.7）	46.0（36.9, 54.7）
12 ヵ月 OS 率（%）†（95%CI）	53.4（43.1, 62.6）	58.1（48.8, 66.3）	38.0（28.9, 47.1）
ドセタキセルに対する各群ハザード比‡（95%CI）‡ P 値§	0.54 （0.38, 0.77） 0.00024	0.50 （0.36, 0.70） 0.00002	－
10mg/kg Q3W に対するハザード比‡（95%CI）‡	1.12（0.77, 1.62）	－	－

† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による。
‡ 治療を共変量とし、ECOG PS（0、1）、地域（東アジア、東アジア以外）、PD-L1 発現（高発現、低発現及び不明）を層別因子として適用した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。
§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.004125
NE：Not Estimated

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



at risk数						
本剤2mg/kg Q3W	139	110	51	20	3	0
本剤10mg/kg Q3W	151	115	60	25	1	0
ドセタキセル	152	90	38	19	1	0

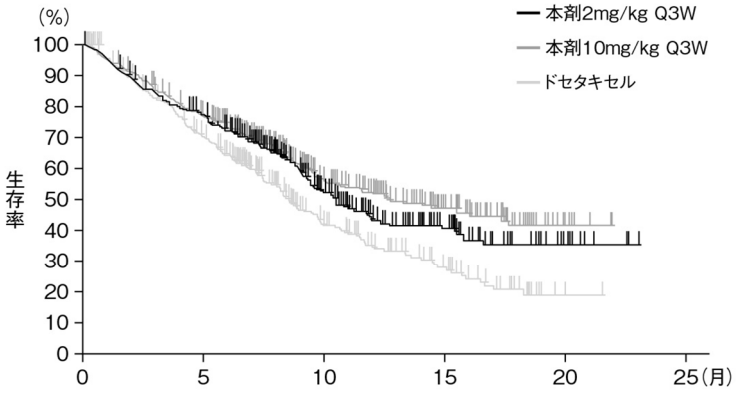
PD-L1 発現陽性患者（TPS≧1%）において、本剤両群でドセタキセル群と比較して OS の有意な延長が認められた。

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

	本剤 2mg/kg Q3W（n=344）	本剤 10mg/kg Q3W（n=346）	ドセタキセル（n=343）
イベント数	172（50.0）	156（45.1）	193（56.3）
OS 中央値†（月）（95%CI）	10.4（9.4, 11.9）	12.7（10.0, 17.3）	8.5（7.5, 9.8）
9 ヵ月 OS 率（%）†（95%CI）	59.2（53.5, 64.5）	61.5（55.7, 66.7）	46.6（40.5, 52.5）
12 ヵ月 OS 率（%）†（95%CI）	43.2（37.0, 49.3）	52.3（46.2, 58.1）	34.6（28.4, 40.8）
ドセタキセルに対する各群ハザード比‡（95%CI）‡ P 値§	0.71 （0.58, 0.88） 0.00076	0.61 （0.49, 0.75） ＜0.00001	－
10mg/kg Q3W に対するハザード比‡（95%CI）‡	1.17（0.94, 1.45）	－	－

† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による。
‡ 治療を共変量とし、ECOG PS（0、1）、地域（東アジア、東アジア以外）、PD-L1 発現（高発現、低発現及び不明）を層別因子として適用した層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。
§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.004125

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



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

◆無増悪生存期間（PFS）

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

PD-L1 発現陽性患者（TPS≧1%）における PFS の中央値は、本剤 2mg/kg 群 3.9 ヵ月（95%CI : 3.1, 4.1）、10mg/kg 群 4.0 ヵ月（95%CI : 2.6, 4.3）、及びドセタキセル群 4.0 ヵ月（95%CI : 3.1, 4.2）であった。ドセタキセル群に対するハザード比は本剤 2mg/kg 群が 0.88（95%CI : 0.73, 1.04）、10mg/kg 群が 0.79（95%CI : 0.66, 0.94）であり、本剤両群でドセタキセル群と比較した結果、PFS に有意差はみられなかった（P=0.06758 及び P=0.00462、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.001 及び α=0.0005）。また、本剤 10mg/kg 群に対する 2mg/kg 群の PFS のハザード比は 1.09（95%CI : 0.91, 1.30）であった。

［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）

PD-L1 高発現患者（TPS≧50%）における ORR は、本剤 2mg/kg 群 30.2%、10mg/kg 群 29.1%、ドセタキセル群 7.9%であった。

PD-L1 発現陽性患者（TPS≧1%）における ORR は、本剤 2mg/kg 群 18.0%、10mg/kg 群 18.5%、ドセタキセル群 9.3%であった。

◆奏効期間（DOR）
PD-L1 高発現患者（TPS≧50%）における DOR の中央値は、本剤 2mg/kg 群未到達（範囲：20＋～512＋日*）、10mg/kg 群未到達（範囲：64＋～542＋日*）、ドセタキセル群 246 日（範囲：63＋～268＋日*）であった。

PD-L1 発現陽性患者（TPS≧1%）における DOR の中央値は、本剤 2mg/kg 群で未到達（範囲：20＋～610＋日*）、10mg/kg 群で未到達（範囲：64＋～542＋日*）、ドセタキセル群で 189 日（範囲：43＋～268＋日*）であった。
* 「＋」は最後の疾患評価から PD がみられないことを示す。

［安全性］
副作用の発現割合は、本剤 2mg/kg 群で 63.4%（215/339 例）（日本人 28 例中 22 例）、10mg/kg 群で 65.9%（226/343 例）（日本人 34 例中 30 例）、ドセタキセル群で 81.2%（251/309 例）であった。主な副作用（10%以上）は、本剤 2mg/kg 群で疲労 13.6%（46/339 例）、食欲減退 13.6%（46/339 例）及び悪心 10.9%（37/339 例）、10mg/kg 群で疲労 14.3%（49/343 例）及び発疹 12.8%（44/343 例）であった。
重篤な副作用の発現割合は、本剤 2mg/kg 群 9.4%（32/339 例）、10mg/kg 群 11.4%（39/343 例）、ドセタキセル群 13.6%（42/309 例）で、高頻度にみられた重篤な副作用は、本剤併合群では肺臓炎（2.2%）、ドセタキセル群では発熱性好中球減少症（3.2%）及び好中球減少症（1.3%）であった。
投与中止に至った副作用は、本剤 2mg/kg 群、10mg/kg 群及びドセタキセル群でそれぞれ 4.4%（15/339 例）、5.0%（17/343 例）、10.0%（31/309 例）に認められた。
副作用による死亡はそれぞれ 0.9%（3/339 例）、0.9%（3/343 例）、1.6%（5/309 例）であり、その内訳は本剤 2mg/kg 群では肺炎 1 例、肺臓炎 2 例、10mg/kg 群では心筋梗塞、肺炎、肺臓炎 各 1 例、ドセタキセル群では脱水、気道感染、発熱性好中球減少症、間質性肺炎、急性心不全 各 1 例であった。

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

＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-671 試験）[30) 31)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検

対象：臨床病期Ⅱ期、ⅢA 期又はⅢB 期[*1]の周術期の非小細胞肺癌患者 797 例（日本人 82 例を含む）

目的：術前補助療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後補助療法としての本剤単独療法と、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の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：病期（Ⅱ期、Ⅲ期）、PD-L1 の発現状況（TPS＜50%、TPS≧50%）、組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）及び地域（東アジア、東アジア以外）によって層別し、本剤群[*2]又はプラセボ群[*3]に 1：1 の比で無作為に割り付けた。

計画された標準治療の一環として、術前補助療法期の治験薬初回投与から最長で 20 週間以内に外科切除を実施した。術前補助療法としての治験薬投与が 4 コース未満であっても、治験を継続し、治験薬の最終投与後 4～8 週間以内に外科切除を行い、その後の術後補助療法を続けることが可能とされた。外科手術後に顕微鏡下又は肉眼的な遺残を認めた場合はいずれの投与群であっても放射線治療を行った。治験薬の投与は、投与期間の完了（本剤又はプラセボを最大 17 コース）又は治験実施計画書で規定された中止理由に該当するまで継続した。

主要評価項目：無イベント生存期間（EFS）[*4*5]及び全生存期間（OS）[*6]

副次評価項目：病理学的奏効（mPR）率[*7]及び病理学的完全奏効（pCR）率[*7]、健康関連 QOL に関する患者報告アウトカム、安全性及び忍容性

解析方法：

解析対象集団：有効性の解析は ITT 集団[*8]、安全性の解析は ASaT 集団[*9]を対象として実施した。

有効性解析の統計手法：EFS、OS について、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定し、層別ログランク検定を用いて群間を比較した。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）によりハザード比（HR）及び 95%信頼区間（95% CI）を算出した。mPR 率及び pCR 率の群間比較には例数で重み付けした層別 Miettinen and Nurminen 法を用いた。本試験は 4 回の中間解析及び最終解析を事前に計画し、第 1 回中間解析では mPR 率、pCR 率、EFS 及び OS、第 2 回中間解析では EFS 及び OS、第 3、第 4 回中間解析及び最終解析では OS の検定を実施することとした。Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチに基づき、EFS、OS、mPR 率及び pCR 率に関連する複数の仮説の全体の第一種の過誤の確率を有意水準片側 2.5%に厳密に制御した。また、α 消費関数を用いた群逐次型の方法により中間解析と最終解析における有意水準を設定した。

*1 臨床病期は AJCC/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。

*2 21 日を 1 コースとして次の用法及び用量で治験薬を投与した。術前補助療法として、本剤 200mg を 3 週間間隔投与（Q3W）で最大 4 コース、並びに各コースの 1 日目にシスプラチン 75mg/m^2＋1 日目及び 8 日目にゲムシタビン 1000mg/m^2 の併用療法（扁平上皮癌）、あるいは 1 日目にシスプラチン 75mg/m^2＋1 日目にペメトレキセド 500mg/m^2 の併用療法（非扁平上皮癌）を最大 4 コースまで静脈内投与した。術後補助療法として、本剤 200mg を Q3W で最大 13 コースまで静脈内投与した。

*3 21 日を 1 コースとして、術前補助療法としてプラセボ Q3W と*2 と同一の化学療法を併用し、術後補助療法としてプラセボ Q3W を最大 13 コースまで静脈内投与した。

*4 治験実施医療機関の病理医が生検組織を評価し、治験担当医師が RECIST 1.1 に基づき画像を評価して判定

*5 無作為割付けから以下のいずれかの事象が最初に確認されるまでの期間：
RECIST 1.1 に基づく画像評価による疾患進行、予定されている外科切除を妨げる局所進行、切除不能の腫瘍、局所又は遠位再発、原因を問わない死亡
*6 無作為割付けから原因を問わない死亡までの期間
*7 盲検化された中央病理学的判定（BIPR）の評価に基づく判定
*8 無作為割付けしたすべての患者
*9 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆無イベント生存期間（EFS）

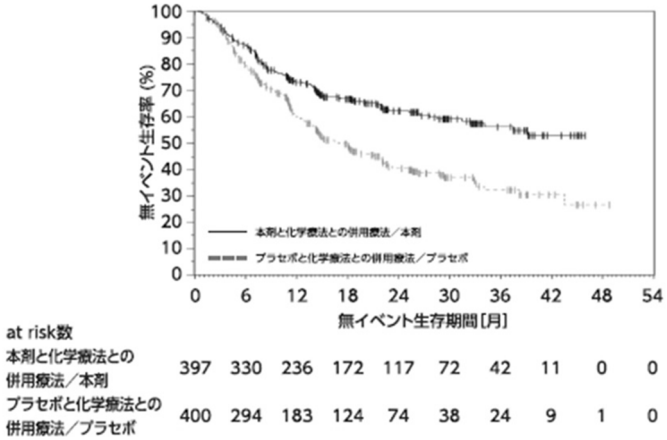
ITT 集団において、術前補助療法としての本剤と化学療法との併用療法及び術後補助療法としての本剤単独療法は、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法及び術後補助療法としてのプラセボ投与と比較して EFS を有意に延長した。

EFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W+化学療法／本剤 200mg Q3W（n=397）	プラセボ+化学療法／プラセボ（n=400）
イベント数（%）	139（35.0）	205（51.3）
EFS 中央値（月）（95%CI）†	NE（34.1, NE）	17.0（14.3, 22.0）
ハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.58（0.46, 0.72） <0.00001	―

中間解析時のデータ：2022 年 7 月 29 日カットオフ
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：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［片側］、有意水準 α=0.00462
NE：Not Estimated

EFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



◆全生存期間（OS）

ITT 集団において、術前補助療法としての本剤と化学療法との併用療法及び術後補助療法としての本剤単独療法は、術前補助療法としてのプラセボと化学療法との併用療法及び術後補助療法としてのプラセボ投与と比較して OS を有意に延長した。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W+化学療法／本剤 200mg Q3W（n=397）	プラセボ+化学療法／プラセボ（n=400）
イベント数（%）	110（27.7）	144（36.0）
OS 中央値（月）（95%CI）†	NE（NE, NE）	52.4（45.7, NE）
ハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.72（0.56, 0.93） 0.00517	－

中間解析時のデータ：2023 年 7 月 10 日カットオフ

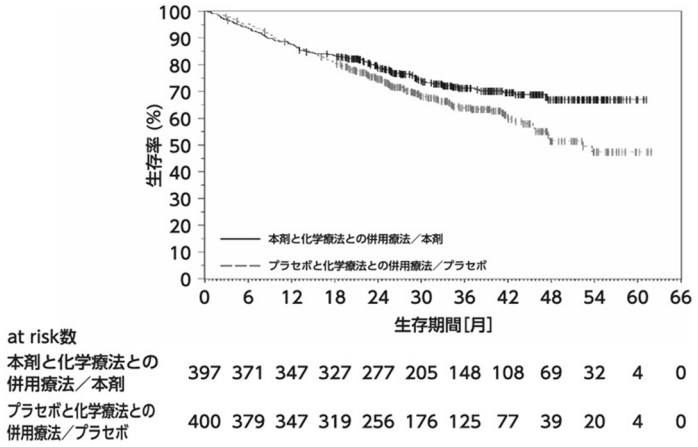
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による

‡：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［片側］、有意水準 α=0.005426

NE：Not Estimated

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



［副次評価項目］

◆病理学的奏効（mPR）率

BIPR の評価に基づく mPR 率について、本剤群で 30.2%、プラセボ群で 11.0%であった。プラセボ群に対する本剤群の mPR 率の差は 19.2%（95%CI：13.9, 24.7、P 値<0.00001：α=0.0001）であり、本剤群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した（2022 年 7 月 29 日データカットオフ）。

◆病理学的完全奏効（pCR）率

BIPR の評価に基づく pCR 率について、本剤群で 18.1%、プラセボ群で 4.0%であった。プラセボ群に対する本剤群の pCR 率の差は 14.2%（95%CI：10.1, 18.7、P 値<0.00001：α=0.0001）であり、本剤群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した（2022 年 7 月 29 日データカットオフ）。

［安全性］

本剤+化学療法／本剤群における副作用の発現割合は 96.7%（383/396 例）（日本人 39 例中 39 例を含む）であり、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。プラセボ+化学療法／プラセボ群における副作用の発現割合は 95.5%（381/399 例）であり、主な副作用（20%以上）は、悪心 205 例（51.4%）、好中球数減少 168 例（42.1%）、貧血 135 例（33.8%）、便秘 101 例（25.3%）、白血球数減少 98 例（24.6%）、疲労 95 例（23.8%）、食欲減退 89 例（22.3%）であった。

重篤な副作用の発現割合は本剤+化学療法／本剤群で 18.4%（73/396 例）、プラセボ+化学療法／プラセボ群で 14.5%（58/399 例）であり、主な重篤な副作用（1%以上）は、本剤+化学療法／本剤群で貧血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少 各 6 例（1.5%）、肺炎 5 例（1.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、免疫性肺疾患、悪心及び肺臓炎 各 4 例（1.0%）、プラセボ+化学療法／プラセボ群で血小板数減少 10 例（2.5%）、肺炎 8 例（2.0%）、悪心 4 例（1.0%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤+化学療法／本剤群で 19.4%（77/396 例）、プラセボ+化学療法／プラセボ群で 13.3%（53/399 例）であり、主ないずれかの治験薬の投与中止に至った副作用（1%以上）は、本剤+化学療法／本剤群で肺臓炎 7 例（1.8%）、好中球数減少 6 例（1.5%）、貧血 5 例（1.3%）、血中クレアチニン増加及び下痢 各 4 例（1.0%）、プラセボ+化学療法／プラセボ群で好中球数減少及び悪心 各 7 例（1.8%）、血中クレアチニン増加 5 例（1.3%）、肺炎 4 例（1.0%）であった。

副作用による死亡は本剤+化学療法／本剤群で 4 例（心房細動、免疫性肺疾患、肺炎、心突然死各 1 例）にみられ、プラセボ+化学療法／プラセボ群で 3 例（肺炎、急性冠動脈症候群、肺出血各 1 例）にみられた。（2023 年 7 月 10 日データカットオフ）

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

試験名：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験）[32) 33)]

試験デザイン：多施設共同、非無作為化、単群、マルチコホート

対象：再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（cHL）患者 210 例（日本人 10 例を含む）を対象とし、疾患の状態及び前治療歴によって下記の 3 つのコホートに分類した。

コホート 1：自家造血幹細胞移植（自家移植）無効又は移植後に進行が認められ、かつブレンツキシマブ ベドチン（BV）無効又は投与後に再発が認められた患者

コホート 2：救援化学療法による CR 又は PR が得られず自家移植が非適応、かつ BV 無効又は投与後に再発が認められた患者

コホート 3：自家移植無効又は移植後に進行が認められ、かつ自家移植実施後に BV による治療歴のない患者（ただし、一次治療又は救援化学療法の一環としての BV による前治療は可とする）

目的：再発又は難治性の cHL 患者を対象とし、本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）における有効性及び安全性を評価する。

方法：本剤 200mg を Q3W で点滴静注した。全体集団及びコホート別での解析を行った。本剤の投与は疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで最長 24 ヵ月継続した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者（ASaT）における奏効率（ORR）[*1]、安全性及び忍容性

副次評価項目：ASaT 集団を対象とした完全奏効率（CRR）[*1*2*3]、奏効期間（DOR）[*1*2]、無増悪生存期間（PFS）[*1*2]、全生存期間（OS）、及び奏効率（ORR）[*2]

*1 IWG 評価基準（2007 年改訂）による悪性リンパ腫の治療効果判定基準（Cheson, 2007）を用いた盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価

*2 IWG 評価基準（2007 年改訂）による悪性リンパ腫の治療効果判定基準（Cheson, 2007）を用いた治験担当医師による評価

*3 完全奏効（CR）は PET 陰性を含む、疾患の痕跡が認められない状態と定義

結果：

［主要評価項目］（追跡期間中央値 7.1 ヵ月）

◆奏効率（ORR）

コホート 1、2 及び 3 の ORR は事前に規定した治療の閾値奏効率*を上回った。

また、治験担当医師判定による試験全体の ORR は 66.7%（95%CI：59.9, 73.0）であった。

* 95%CI の下限値が 20%

IWG 評価基準（2007 年改訂）を用いた BICR による最良総合効果（ASaT 集団）

	コホート 1 自家移植及び BV 既治療（n=69）		コホート 2 自家移植非適応及び BV 既治療（n=81）		コホート 3 自家移植実施後 BV 治療歴無（n=60）		全体 （N=210）	
	n（%）	95%CI*	n（%）	95%CI*	n（%）	95%CI*	n（%）	95%CI*
奏効率 （ORR）	50（72.5）	60.4, 82.5	53（65.4）	54.0, 75.7	40（66.7）	53.3, 78.3	143（68.1）	61.3, 74.3
完全奏効 （CR）	15（21.7）	12.7, 33.3	18（22.2）	13.7, 32.8	13（21.7）	12.1, 34.2	46（21.9）	16.5, 28.1
部分奏効 （PR）	35（50.7）	38.4, 63.0	35（43.2）	32.2, 54.7	27（45.0）	32.1, 58.4	97（46.2）	39.3, 53.2
安定（SD）	13（18.8）	10.4, 30.1	9（11.1）	5.2, 20.0	13（21.7）	12.1, 34.2	35（16.7）	11.9, 22.4
進行（PD）	3（4.3）	0.9, 12.2	17（21.0）	12.7, 31.5	7（11.7）	4.8, 22.6	27（12.9）	8.6, 18.2
評価不能 （NE）	3（4.3）	0.9, 12.2	2（2.5）	0.3, 8.6	－	－	5（2.4）	0.8, 5.5

追跡期間中央値：7.1 ヵ月

* 二項分布の確率計算による正確法

［副次評価項目］（追跡期間中央値 7.1 ヵ月）

◆完全奏効率（CRR）

CRR は 21.9%（95%CI：16.5, 28.1）であった。

◆奏効期間（DOR）

奏効までの期間の中央値は、2.8 ヵ月（範囲：2.0～8.1 ヵ月）であり、DOR の中央値は未到達（範囲：0.0＋～8.3＋ヵ月）であった。

◆無増悪生存期間（PFS）

PFS の中央値は 10.8 ヵ月（95%CI：8.3 ヵ月, NE）であった。3 ヵ月及び 6 ヵ月時点の PFS 率は、それぞれ 86.3%及び 71.7%であった。

◆全生存期間（OS）

OS の中央値は未到達であり（95%CI：NE, NE）、6 ヵ月時点の OS 率は 99.5%であった。

［安全性］（追跡期間中央値：10.1 ヵ月）

副作用の発現割合は 68.6%（144/210 例）（日本人 10 例中 8 例を含む）であった。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症 12.4%（26/210 例）及び発熱 10.5%（22/210 例）であった。

重篤な副作用は 5.2%（11/210 例）に認められ、主な重篤な副作用（1%以上）は肺臓炎（3 例、1.4%）、呼吸困難（2 例、1.0%）であった。

治験薬投与中止に至った副作用は 4.3%（9/210 例）に認められた。

なお、副作用による死亡は認められなかった。

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-204 試験）[34) 35)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行比較

対象：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（cHL）患者[*1, 2] 304 例（日本人 16 例を含む）

目的：再発又は難治性の cHL 患者を対象とし、本剤と BV の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤 200mg 3 週間間隔（Q3W）群又は BV 1.8mg/kg Q3W 群のいずれかに、1：1 で無作為に割り付けた。

無作為割付では、自家移植歴（あり vs なし）、一次治療後の疾患の状態（治療抵抗性 vs 12 ヵ月未満での再発 vs 12 ヵ月以降の再発）によって患者を層別した。

治験薬の投与は、疾患進行、許容できない有害事象の発現等が生じるまで、最大 35 回継続した。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（4～6 週間後）の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：ITT 集団[*3]における無増悪生存期間（PFS）[*4]、全生存期間（OS）

副次評価項目：ITT 集団における PFS[*5]、奏効率（ORR）[*6]、完全奏効率（CRR）[*6]、等

解析方法：

解析対象集団：有効性は ITT 集団、安全性は ASaT 集団[*7]を解析対象とした。

有効性評価の統計手法：OS 及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定し、層別ログランク検定を用いて群間を比較した。ハザード比と 95%信頼区間（CI）は、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出した。ORR は Clopper-Pearson 法を用いて正確な両側 95%CI を算出し、層の症例数に基づき重み付けした層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて群間を比較した。

多重性の調整：本試験では 4 回の中間解析を事前に計画し、PFS は 2 回の中間解析及び最終解析、OS の 2 回の中間解析及び最終解析、ORR は 1 回の最終解析を実施することとした。Maurer and Bretz の graphical approach に基づいて OS、PFS（主要）及び ORR の仮説間で試験全体の有意水準を片側 2.45%に厳密に制御するとともに、α 消費関数を用いて中間解析と最終解析で用いる有意水準を設定した。PFS（副次）の仮説には α=0.05%（片側）を配分し、この評価項目については 1 回目の中間解析以降の解析は実施しないこととした。

*1 自家造血幹細胞移植（自家移植）施行後に再発、又は自家移植の適応とならない患者が対象とされた
*2 ブレンツキシマブ ベドチン（BV）又は BV を含むレジメンによる前治療で奏効（PR 又は CR）が得られた患者は組入れ可能とされた
*3 無作為化されたすべての患者
*4 IWG 基準に基づく盲検下独立中央判定、自家移植又は同種造血幹細胞移植（同種移植）後の臨床データ及び画像データを含む
*5 IWG 基準に基づく盲検下独立中央判定、自家移植又は同種移植後の臨床データ及び画像データは含めない
*6 盲検下独立中央判定及び治験担当医師判定
*7 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

本剤群は BV 群に対して統計的に有意な PFS の延長を示した。

PFS の要約（ITT 集団）

		本剤 200mg Q3W （151 例）	BV （153 例）
PFS†‡	イベント数（%）	81（53.6）	88（57.5）
	中央値（月）（95% CI）	13.2（10.9, 19.4）	8.3（5.7, 8.8）
	ハザード比§（95% CI） P 値‖	0.65（0.48, 0.88） 0.00271	―

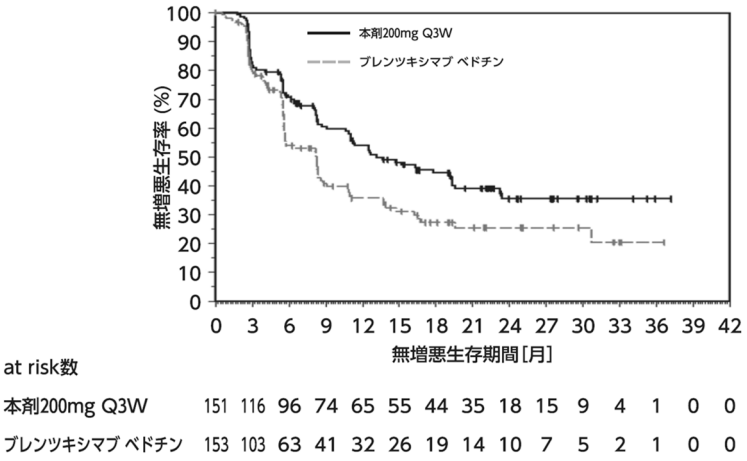
† 中間解析時のデータ：2020 年 1 月 16 日カットオフ

‡ 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、有意水準 α=0.0043

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



［安全性］

副作用の発現割合は、本剤群で 74.3%（110/148 例）（日本人 9 例中 8 例を含む）、BV 群で 77.0%（117/152 例）であった。主な副作用（10%以上）は、本剤群で甲状腺機能低下症 23 例（15.5%）、発熱 19 例（12.8%）、及びそう痒症 16 例（10.8%）であった。

重篤な副作用の発現割合は、本剤群で 16.2%（24/148 例）、BV 群で 10.5%（16/152 例）であった。

投与中止に至った副作用の発現割合は、本剤群で 12.8%（19/148 例）、BV 群で 16.4%（25/152 例）であった。

副作用による死亡は本剤群で 1 例（肺炎）に認められ、BV 群では認められなかった。

＜根治切除不能な尿路上皮癌＞

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A39／EV-302 試験）[4) 36)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、2 群比較

対象：一次治療として根治切除不能な尿路上皮癌患者[*1] 886 例（日本人 40 例を含む）

目的：局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象に、本剤とエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）（以下、EV）の併用療法の有効性及び安全性を検討する。

方法：本剤と EV との併用療法群[*2]、又はプラチナ製剤を含む化学療法群[*3]（以下、化学療法群）のいずれかに 1：1 の比率で無作為割付した。無作為化には、シスプラチン適応性（適応又は不適応）、PD-L1 発現状況（高発現又は低発現）、肝転移（転移あり又は転移なし）を層別因子として用いた。

化学療法群は最大 6 サイクルまで投与可能であった。本剤は、最大 35 回（約 2 年間）投与した時点で中止した。EV の投与サイクル数には上限を設けず、病勢進行又は許容できない有害事象が認められるまで継続した。

主要評価項目：全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）[*4]

副次評価項目：奏効率（ORR）[*5]、奏効期間（DOR）[*5]、痛みの増悪までの期間（TTPP）、26 週時の最も強い痛みのベースラインからの平均変化量　等

解析方法：

解析対象集団：OS、PFS の主要解析は ITT 集団[*6]、ORR、DOR の主要解析は奏効評価対象集団[*7]、安全性の解析は ASaT 集団[*8]を解析対象とした。

有効性評価の統計手法：OS、PFS の生存曲線及び中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、95%信頼区間（95%CI）は二重対数変換に基づき算出した。OS、PFS は層別ログランク検定を用いて群間を比較した。OS、PFS のハザード比（HR）及び 95%CI は投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。ORR は層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて群間を比較し、ORR の 95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。DOR 中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、95%CI は二重対数変換を用いて算出した。無作為化に用いた層別因子［シスプラチンの適格性（適格、不適格）、PD-L1 発現（CPS[*9]≧10、CPS＜10）、肝転移の有無（あり、なし）］を解析の層別因子とした。OS、PFS、ORR のサブグループ解析は、無作為化に用いた層別因子及びベースライン時の背景因子［年齢（＜65 歳、≧65 歳）、人種（白人、その他）、地域（北米、欧州、その他）、性別（男性、女性）、ECOG PS（0、1-2）、原発部位（上部尿路、下部尿路）、転移部位（内臓転移、リンパ節のみ）、腎機能（正常、軽度低下、中等度低下、重度低下）］を対象とした。本サブグループ解析は、投与群を共変量として無作為化に用いた層別因子による層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。サブグループが層別因子である場合、層別モデルは残りの層別因子で調整した。十分な例数がいない場合、2 つ以上のサブグループ変数を併合することとした。日本人集団については、治験実施計画書に記載されていないが、OS、PFS、ORR、DOR を算出し、評価資料として申請時に評価された。

多重性の調整：本試験では 2 回の解析を事前に計画し、解析時点 1 で PFS の最終解析及び OS の中間解析、解析時点 2 で OS の最終解析を実施することとした。Maurer & Bretz の群逐次型のグラフィカルアプローチにより、OS、PFS、ORR、TTPP、26 週時の最も強い痛みのベースラインからの平均変化量に関連する複数の仮説について、全体の有意水準（α）を両側 5%に厳密に制御した。主要評価項目である OS と PFS の最初の有意水準の割り当ては、それぞれ 0.5%と 4.5%とした。ある主要評価項目が指定された水準で統計的に有意である場合、有意水準を再利用し、もう一方の主要評価項目は 5%の有意水準で評価することとした。OS の中間解析と最終解析の有効性の境界値は、Lan-DeMets の消費関数により計算した O'Brien-Fleming 型の境界値に従って

決定することとした。主要評価項目の OS 及び PFS の帰無仮説がともに棄却された場合、ゲートキーピング法により、BICR による ORR→TTPP→26 週時の最も強い痛みのベースラインからの変化量の平均値の順に検定することとした。各検定は、先行するすべての帰無仮説が棄却される限り、有意水準を両側 5%とした。

*1 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。
*2 21 日を 1 コースとして、本剤 200mg を 1 日目に、EV 1.25mg/kg を 1、8 日目に投与した。併用投与時においては、EV を最初に投与し、本剤は EV の投与終了から約 30 分の間隔をおいて投与を開始した。なお、本剤の投与は最大 35 コースまでとした。
*3 21 日を 1 コースとして、ゲムシタビン 1000mg/m^2 を 1、8 日目に、治験担当医師が選択したプラチナ製剤（シスプラチン 70mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 4.5 又は 5mg･min/mL 相当量）を 1 日目に投与した。プラチナ製剤を含む化学療法は最大 6 コースまでとした。また、試験開始後にプラチナ製剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ（遺伝子組換え）の投与が許容された。
*4 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*5 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく BICR 及び治験担当医師による評価
*6 無作為化されたすべての患者
*7 ベースライン時に RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能な病変を有する無作為化されたすべての患者
*8 治験薬（又は併用療法のいずれかの薬剤）を 1 回以上投与された無作為化されたすべての患者
*9 CPS（combined positive score）＝PD-L1 陽性細胞数（腫瘍細胞、リンパ球及びマクロファージ）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた数値

結果：

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

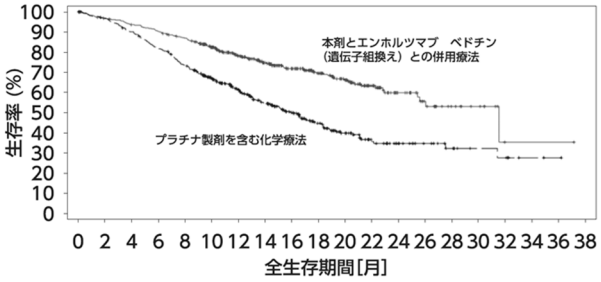
本剤と EV との併用療法群は、化学療法群に対して統計的に有意な OS の延長を示した。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W、EV （n=442）	プラチナ製剤を含む化学療法 （n=444）
イベント数（%）	133（30.1）	226（50.9）
OS の中央値（月）（95%CI）	31.5（25.4, NE）	16.1（13.9, 18.3）
プラチナ製剤を含む化学療法に対するハザード比†（95%CI） P 値‡	0.47 （0.38, 0.58） P＜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）、有意水準 α＝0.01548
NE：Not Estimated

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数																		
本剤とエンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1
プラチナ製剤を含む化学療法	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1

◆無増悪生存期間（PFS）

本剤と EV との併用療法群は、化学療法群に対して統計的に有意な PFS の延長を示した。

PFS†の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W、EV（n=442）	プラチナ製剤を含む化学療法（n=444）
イベント数（%）	223（50.5）	307（69.1）
PFS の中央値（月）（95%CI）	12.5（10.4, 16.6）	6.3（6.2, 6.5）
プラチナ製剤を含む化学療法に対するハザード比‡（95%CI） P 値‖	0.45 （0.38, 0.54） P＜0.00001	－

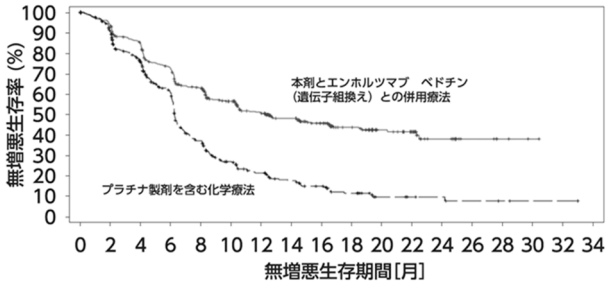
中間解析時のデータ：2023 年 8 月 8 日カットオフ

† 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）、有意水準 α＝0.005

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数																
本剤とエンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）との併用療法	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1

［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）

奏効評価対象集団における ORR は、本剤と EV との併用療法群で 67.7%（95%CI：63.1, 72.1）、化学療法群で 44.4%（95%CI：39.7, 49.2）であり、化学療法群と比較して本剤と EV との併用療法群では ORR が有意に高かった（P＜0.00001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定［両側］、有意水準 α＝0.05）。CR を達成した患者の割合は、本剤と EV との併用療法群で 29.1%、化学療法群で 12.5%であった。

◆奏効期間（DOR）

データカットオフ時点での DOR 中央値は、本剤と EV との併用療法群で未到達（範囲：2.04+～28.32+ヵ月*）、化学療法群で 7.0 ヵ月（範囲：1.48+～30.92+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、本剤と EV との併用療法群で 97.0%（427/440 例）（日本人 19 例中 19 例を含む）、化学療法群で 95.6%（414/433 例）であった。本剤と EV との併用療法群の主な副作用（20%以上）は、末梢性感覚ニューロパチー50.0%（220/440 例）、そう痒症 39.8%（175/440 例）、脱毛症 33.2%（146/440 例）、斑状丘疹状皮疹 32.7%（144/440 例）、疲労 29.3%（129/440 例）、下痢 27.5%（121/440 例）、食欲減退 26.8%（118/440 例）及び悪心 20.2%（89/440 例）であった。化学療法群の主な副作用（20%以上）は、貧血 56.6%（245/433 例）、好中球減少症 41.6%（180/433 例）、悪心 38.8%（168/433 例）、疲労 36.0%（156/433 例）、血小板減少症 34.2%（148/433 例）、食欲減退 22.6%（98/433 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は、本剤と EV の併用療法群で 27.7%（122/440 例）、化学療法群で 19.6%（85/433 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は、本剤と EV の併用療法群で 35.0%（154/440 例）、化学療法群で 18.5%（80/433 例）に認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤と EV との併用療法群で末梢性感覚ニューロパチー10.7%（47/440 例）及び肺臓炎 2.0%（9/440 例）、斑状丘疹状皮疹 1.6%（7/440 例）、免疫性肺疾患、錯感覚各 1.4%（6/440 例）、急性腎障害 0.9%（4/440 例）、疲労 0.5%（2/440 例）、貧血、血小板減少症 各 0.2%（2/440 例）、化学療法群で貧血 2.8%（12/433 例）、急性腎障害 1.8%（8/433 例）、血中クレアチニン増加、好中球減少症各 1.6%（7/433 例）、血小板減少症 1.4%（6/433 例）、疲労 1.2%（5/433 例）、末梢性感覚ニューロパチー0.2%（1/433 例）であった。

副作用による死亡は、本剤と EV の併用療法群で 4 例、化学療法群で 4 例にみられた。内訳は、本剤と EV の併用療法群で多臓器機能不全症候群、無力症、下痢、免疫性肺疾患それぞれ 1 例、化学療法群で敗血症、発熱性好中球減少症、心筋梗塞、好中球減少性敗血症それぞれ 1 例であった。

試験名：海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-052 試験）[37) 38)]

試験デザイン：多施設共同、非盲検、非無作為化、単群

対象：一次治療として、シスプラチンを含む化学療法に不適格[*1]の根治切除不能な尿路上皮癌患者370 例

目的：一次治療として、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を対象に、本剤単独療法の有効性及び安全性を検討する。

方法：本剤 200mg 3 週間間隔（Q3W）点滴静注の投与を最大 35 サイクルまで投与可能とした。組み入れられた全例で免疫組織化学染色（IHC）による PD-L1 判定のため腫瘍生検組織を採取した。PD-L1 IHC 検査の結果（CPS）に基づき、CPS≧1 は PD-L1 陽性、CPS＜1 は PD-L1 陰性と定義した。本剤の初回投与 9 週後、以降 6 週ごとに画像検査により治療効果を評価した。1 年を超えて投与を継続した患者については、以降 12 週ごとに画像を評価した。試験で取得した画像は全て中央画像判定機関に提出し、中央画像判定機関が RECIST 1.1 に基づき ORR 及び PFS を判定した。患者が臨床的ベネフィットを継続して示し、安定している場合には、治験担当医師の判断で RECIST 1.1 に基づく疾患進行が認められた後も治験薬を継続して投与できた。

主要評価項目：奏効率（ORR）[*2]

副次評価項目：奏効期間（DOR）[*2]、無増悪生存期間（PFS）[*2]、全生存期間（OS）、PFS 率[*3]、OS 率[*3]、安全性　等

解析方法：

解析対象集団：有効性及び安全性の解析には APaT 集団[*4]を用いた。

有効性評価の統計手法：ORR の 95%信頼区間（95%CI）は、Clopper and Pearson 法による二項分布に基づく正確な方法で算出した。仮説検定は実施しなかった。DOR の中央値は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。PFS 及び OS の中央値並びに 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の PFS 率及び OS 率は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。治験実施計画書に記載されていないが、プラチナ製剤を含む化学療法に不適格[*5]な患者集団からなる部分集団の ORR、PFS、OS を算出し、評価資料として承認時に評価された。

*1 以下の基準の①～⑤のうち 1 つ以上を満たす場合、シスプラチン不適格とみなした。
①ECOG PS 2、②30≦CrCL[注 1)]＜60mL/分（計算又は実測値）、③Grade 2[注 2)]以上の難聴、④Grade 2[注 2)]以上の末梢性ニューロパチー、⑤NYHA クラスⅢの心不全
*2 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による
*3 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点における評価
*4 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者
*5 ECOG PS 2 に加え、①～③のうち 1 つ以上を満たす場合、プラチナ製剤不適格とみなした。
①内臓転移あり、②腎機能障害（ベースライン時の CrCL[注 1)]＜60mL/分）、③80 歳以上

注 1：クレアチニン・クリアランス　注 2：NCI-CTCAE v4.0

結果：

［主要評価項目］

本剤の単独療法は、ORR（28.6%、95%CI：24.1, 33.5）を示した。また、高齢者、ECOG PS が不良な患者及び PD-L1 CPS＜1 の腫瘍を有する患者を含むすべての部分集団で治療効果がみられた。

RECIST1.1 を用いた中央画像判定機関評価に基づく ORR の要約（APaT 集団）

		n=370
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%CI）		28.6（24.1, 33.5）

データカットオフ：2018 年 9 月 26 日

RECIST1.1 の効果判定基準に基づく ORR（中央判定）の要約（APaT 集団）（プラチナ製剤不適格集団）

	本剤 200mg Q3W（n=143）	
	n（%）	95%CI†
完全奏効（CR）	8（5.6）	2.4, 10.7
部分奏効（PR）	30（21.0）	14.6, 28.6
奏効率（CR＋PR）	38（26.6）	19.5, 34.6
安定（SD）	20（14.0）	8.8, 20.8
病勢コントロール（CR＋PR＋SD）	58（40.6）	32.4, 49.1
疾患進行（PD）	60（42.0）	33.8, 50.5
評価不能（NE）	5（3.5）	1.1, 8.0
評価なし	20（14.0）	8.8, 20.8

データカットオフ：2020 年 9 月 26 日

† 二項分布に基づく正確法

［副次評価項目］

◆奏効期間（DOR）

全集団で奏効が認められた 106 例の奏効までの期間（中央判定）の中央値は 2.1 ヵ月（範囲：1.3～9.0 ヵ月）であった。DOR の中央値は 30.1 ヵ月（範囲：1.4+～35.9+ヵ月*）であり、46.2%の奏効はデータカットオフ日（2018 年 9 月 26 日）時点で継続していた。Kaplan-Meier 法による推定では、奏効が継続している患者の割合は、6 ヵ月以上で 81%、12 ヵ月以上で 67%であった。

プラチナ製剤不適格集団における DOR（中央判定）の中央値は 33.4 ヵ月（範囲：2.8～56.4+ヵ月 *）であった（データカットオフ：2020 年 9 月 26 日）。

* 「+」は最後の疾患評価まで PD がみられないことを示す。

◆無増悪生存期間（PFS）
全集団での PFS の中央値は 2.2 ヵ月（95%CI：2.1, 3.4）であり、PFS 率は 6 ヵ月時点で 33.4%、12 ヵ月時点で 22.0%であった。
プラチナ製剤不適格集団での PFS の中央値は 2.1 ヵ月（95%CI：2.0, 2.9）であり、PFS 率は 6 ヵ月時点で 33.1%、12 ヵ月時点で 20.1%、24 ヵ月時点で 16.4%、36 ヵ月時点で 10.9%であった（データカットオフ：2020 年 9 月 26 日）。

◆全生存期間（OS）
全集団での OS の中央値は 11.3 ヵ月（95%CI：9.7, 13.1）であり、OS 率は 6 ヵ月時点で 67.0%、12 ヵ月時点で 46.9%であった。
プラチナ製剤不適格集団での OS の中央値は 9.2 ヵ月（95%CI：5.3, 10.8）であり、OS 率は 6 ヵ月時点で 56.5%、12 ヵ月時点で 38.2%、24 ヵ月時点で 25.4%、36 ヵ月時点で 17.0%であった（データカットオフ：2020 年 9 月 26 日）。

［安全性］
副作用の発現割合は 67.3%（249/370 例）であった。主な副作用（10%以上）は、疲労 18.1%（67 例）、そう痒症 17.8%（66 例）、発疹 11.6%（43 例）、食欲減退 10.8%（40 例）及び甲状腺機能低下症 10.0%（37 例）であった。
重篤な副作用は 11.6%（43/370 例）に認められ、主な重篤な副作用は肺臓炎 1.4%（5 例）であった。
治験薬の投与中止に至った副作用は 9.2%（34/370 例）に認められ、主な投与中止例は肺臓炎 6 例及び大腸炎 4 例であった。
副作用による死亡は 1 例（筋炎）に認められた。

注）本剤の効能又は効果に関連する注意並びに用法及び用量に関連する注意は以下の通りである。
＜効能又は効果に関連する注意＞（抜粋）
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。
＜用法及び用量に関連する注意＞（抜粋）
7.4 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応となる化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験）[39) 40)]

試験デザイン：多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照、2 群比較

対象：プラチナ製剤併用化学療法後[*1] に再発又は進行した局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者 542 例（日本人 52 例を含む）

目的：プラチナ製剤併用化学療法後に再発又は進行した局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者における本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）と化学療法の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤（200mg Q3W で点滴静注）、若しくは治験担当医師が選択したパクリタキセル、ドセタキセル又は vinflunine の化学療法群（治験担当医師が無作為化の前に選択）のいずれかに、1：1 の比で無作為に割り付けた。なお、vinflunine は承認された国のみで選択可能であることが治験実施計画書で事前に規定されていたため、本邦では未承認の vinflunine を除く、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかが選択された。

無作為割付けでは、ECOG PS（0/1、2）、肝転移（あり、なし）、ヘモグロビン値（10g/dL 未満、10g/dL 以上）及び前回の化学療法の最終投与からの期間（3 ヵ月（90 日間）未満、3 ヵ月以上）を層別因子とした。本試験では 2 回の中間解析が計画されており、2 回目の中間解析以降では全患者の ITT 集団及び PD-L1 高発現患者（CPS[*2]≧10）を対象に有効性評価を行った。初回の画像評価は無作為割付け後 9 週（±7 日）時点に実施し、1 年間は 6 週間（±7 日）ごと、以降は 12 週間（±7 日）ごとに画像評価を実施した。本治験では疾患進行、許容できない毒性、最長 24 ヵ月の投与期間終了等の中止基準を満たさない限り、本剤の投与を継続した。画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

※vinflunine は国内未承認、パクリタキセル・ドセタキセルは国内適応外

主要評価項目：ITT 集団[*3] 及び PD-L1 高発現患者（CPS≧10）における無増悪生存期間（PFS）[*4] 及び全生存期間（OS）

副次評価項目：APaT 集団[*5] における安全性及び忍容性、ITT 集団及び PD-L1 高発現患者（CPS≧10）における奏効率[*4]（ORR）、奏効期間[*4]（DOR）など

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

*2 CPS=PD-L1 陽性細胞数（腫瘍細胞、リンパ球及びマクロファージ）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた数値

*3 無作為割付けされた患者集団

*4 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づいた盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価

*5 無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

ITT 集団において、化学療法群に対する本剤群の OS の優越性が示された。

PD-L1 高発現患者（CPS≧10）における OS 中央値は本剤群で 8.0 ヵ月（95%CI：4.0, 12.3）、化学療法群で 5.2 ヵ月（95%CI：4.0, 7.4）、ハザード比は 0.57（95%CI：0.37, 0.88）であり、ITT 集団と同様、化学療法群に対する本剤群の優越性が示された（P=0.005、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0065）。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W（n=270）	化学療法（n=272）
イベント数（%）	155（57.4）	179（65.8）
OS 中央値†（月）（95%CI）	10.3（8.0, 11.8）	7.4（6.1, 8.3）
6 ヵ月 OS 率（%）†（95%CI）	63.9（57.9, 69.4）	56.7（50.3, 62.6）
12 ヵ月 OS 率（%）†（95%CI）	43.9（37.8, 49.9）	30.7（25.0, 36.7）
化学療法に対するハザード比‡ （95%CI）‡ P 値§	0.73 （0.59, 0.91） 0.00224	—

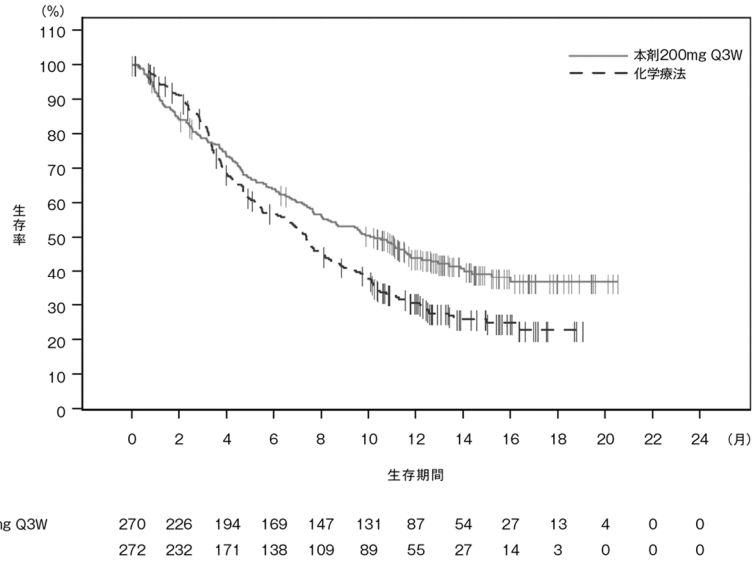
中間解析時のデータ：2016 年 9 月 7 日カットオフ

† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による

‡ ECOG PS（0/1 vs. 2）、肝転移の有無、ヘモグロビン（≧10g/dL 又は＜10g/dL）、前回の化学療法の最終投与からの期間（＜3 ヵ月又は≧3 ヵ月）を層別し、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく

§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0123

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数

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

◆無増悪生存期間（PFS）

ITT 集団において、化学療法群と比較して本剤群で PFS に有意差はみられなかった。

PD-L1 高発現患者（CPS≧10）における PFS の中央値は、本剤群で 2.1 ヵ月（95%CI：1.9, 2.1）、化学療法群で 3.1 ヵ月（95%CI：2.2, 3.4）、ハザード比は 0.89（95%CI：0.61, 1.28）であり、ITT 集団と同様、化学療法群と比較して本剤群で有意差はみられなかった（P=0.23958、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0029）。

PFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W（n=270）	化学療法（n=272）
イベント数（%）	218（80.7）	219（80.5）
PFS 中央値† （月）（95%CI）	2.1（2.0, 2.2）	3.3（2.3, 3.5）
6 ヵ月 PFS 率（%）†（95%CI）	28.8（23.5, 34.3）	26.8（21.2, 32.6）
12 ヵ月 PFS 率（%）†（95%CI）	16.8（12.3, 22.0）	6.2（3.3, 10.2）
化学療法に対するハザード比‡ （95%CI）‡ P 値§	0.98 （0.81, 1.19） 0.416	—

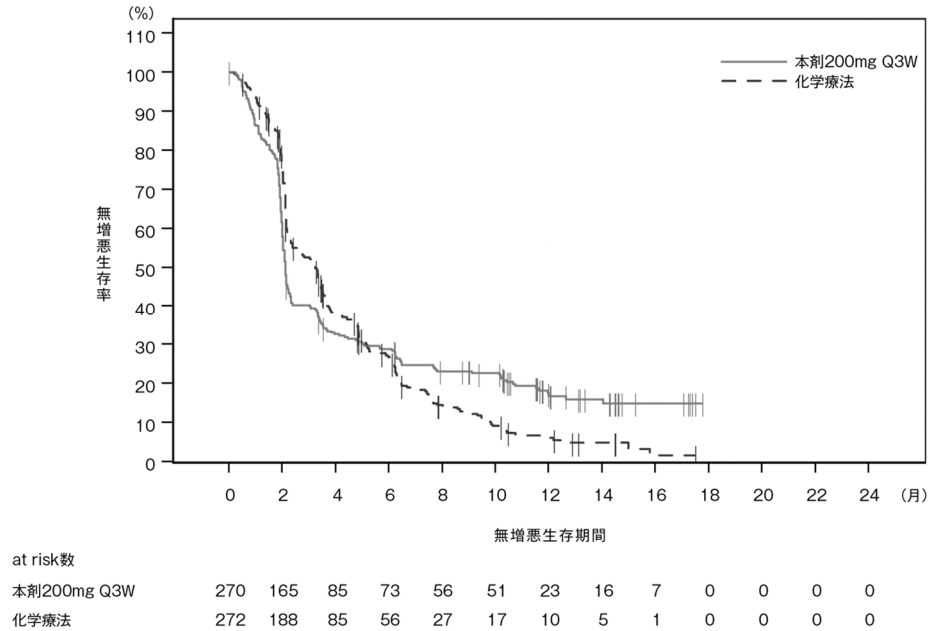
PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする

† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による

‡ ECOG PS（0/1 vs. 2）、肝転移の有無、ヘモグロビン（≧10g/dL 又は＜10g/dL）、前回の化学療法の最終投与からの期間（＜3 ヵ月又は≧3 ヵ月）を層別し、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく

§ 層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0151

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）

ITT 集団における RECIST 1.1 に基づき BICR が評価した ORR は、本剤群 21.1%（95%CI：16.4，26.5）、化学療法群 11.4%（95%CI：7.9，15.8）であり、化学療法群と比較して本剤群では ORR が有意に高かった（P=0.00106、層別 Miettinen & Nurminen 法［片側］、有意水準 α=0.0170）。

CR 又は PR が認められた患者の割合は、本剤群でそれぞれ 7.0%（19 例）及び 14.1%（38 例）であり、化学療法群でそれぞれ 3.3%（9 例）及び 8.1%（22 例）であった。

◆奏効期間（DOR）

ITT 集団の奏効例における DOR の中央値は、本剤群で未到達（範囲：1.6＋～15.6＋ヵ月）、化学療法群で 4.3 ヵ月（範囲：1.4＋～15.4＋ヵ月）であった。

奏効が 6 ヵ月以上持続した患者*は、本剤群で 41 例（78%）、化学療法群で 7 例（40%）、12 ヵ月以上持続した患者*は、本剤群で 14 例（68%）、化学療法群で 3 例（35%）であった。

* Kaplan-Meier 法に基づく推定値

「＋」はデータカットオフ時点で奏効が持続していることを示す

［安全性］

副作用は本剤群で 60.9%（162/266 例）（日本人 30 例中 16 例を含む）、化学療法群では 90.2%（230/255 例）で発現した。主な副作用（10%以上）は、本剤群でそう痒症 19.5%（52/266 例）、疲労 13.9%（37/266 例）及び悪心 10.9%（29/266 例）であった。

重篤な副作用は、本剤群では 10.2%（27/266 例）に、化学療法群では 22.4%（57/255 例）に発現した。発現割合が 1%以上の重篤な副作用は、本剤群では肺臓炎 1.9%（5/266 例）及び大腸炎 1.5%（4/266 例）であり、化学療法群では発熱性好中球減少症 5.9%（15/255 例）、便秘 2.7%（7/255 例）、貧血、好中球減少症、腸閉塞 各 2.0%（5/255 例）、尿路感染 1.6%（4/255 例）、好中球数減少 1.2%（3/255 例）であった。

投与中止に至った副作用の発現割合は本剤群 5.6%、化学療法群 11.0%であった。

副作用による死亡は本剤群で 4/266 例（1.5%）に認められ、その内訳は死亡、肺臓炎、尿路閉塞及び悪性新生物進行（各 1 例）であった。化学療法群では 4/266 例（1.6%）が副作用により死亡し、その内訳は敗血症性ショック、死亡（各 1 例）及び敗血症（2 例）であった。

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

試験名：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験 コホート A）[41) 42)]

試験デザイン：多施設共同、非無作為化、非盲検、単群、マルチコホート

対象：治療歴[*1]のある切除不能な局所進行又は転移性（Stage Ⅳ）の MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者（コホート A）61 例（日本人 7 例を含む）

目的：治療歴[*1]のある切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とし、本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）における有効性及び安全性を評価する。

方法：本剤 200mg を Q3W で点滴静注した。治療の奏効は画像検査で評価した。初回の画像検査は、割り付け日から起算して 9 週間後に実施し、その後も 9 週間ごとに、臨床的に必要であればより頻回に疾患進行となるまで実施した。本治験では、疾患進行などが認められるまで、最大約 2 年間本剤の投与を継続することとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者（ASaT 集団）における奏効率（ORR）[*2]

副次評価項目：ASaT 集団を対象とした病勢コントロール率（DCR）[*2*3]、奏効期間（DOR）[*2]、無増悪生存期間（PFS）[*2]及び全生存期間（OS）、安全性及び忍容性

*1 化学療法（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）を過去に受けた患者
*2 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立判定委員会（IRC）による評価
*3 完全奏効、部分奏効又は疾患進行となる前に 24 週間以上安定を示した患者の割合

結果：

＜中間解析（追跡期間中央値 13.2 ヵ月）＞

［主要評価項目］

◆奏効率（ORR）

ASaT 集団における ORR は下表のとおり。IRC 評価に基づく標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの縮小は、34 例（55.7%）で認められた。

RECIST1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約（コホート A）（ASaT 集団）

	本剤 200mg Q3W（N=61）	
	n（%）	95%CI†
奏効率（ORR）	17（27.9）	17.1, 40.8
完全奏効（CR）	0（0.0）	0.0, 5.9
部分奏効（PR）	17（27.9）	17.1, 40.8
安定（SD）	14（23.0）	13.2, 35.5
疾患進行（PD）	28（45.9）	33.1, 59.2
評価不能（NE）	2（3.3）	0.4, 11.3

中間解析時のデータ：2017 年 2 月 10 日カットオフ
† 二項分布に基づく正確法

［副次評価項目］

◆病勢コントロール率（DCR）

DCR は、50.8%（31/61 例）（95%CI[*1]：37.7, 63.9）であった。

◆奏効期間（DOR）

奏効までの期間の中央値は、4.0 ヵ月（範囲：1.8～10.4 ヵ月）であり、DOR の中央値[*2]は未到達（範囲：2.9＋～12.5＋ヵ月）[*3]であった。

◆無増悪生存期間（PFS）[*2]

PFS の中央値は 2.3 ヵ月（95%CI：2.1, 8.1）であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の PFS 率は、それぞれ 42.6%及び 34.3%であった。

◆全生存期間（OS）[*2]

OS の中央値は、未到達（95%CI：NE, NE）であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の OS 率は、それぞれ 86.8%及び 71.7%であった。

*1 二項分布に基づく正確法
*2 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による
*3 「+」は最終の画像評価において疾患進行がないことを示す

［安全性］

副作用の発現割合は、57.4%（35/61 例）（日本人 7 例中 5 例を含む）であった。主な副作用（10%以上）は、関節痛 16.4%（10/61 例）、悪心 14.8%（9/61 例）、下痢 13.1%（8/61 例）、無力症 11.5%（7/61 例）及びそう痒症 11.5%（7/61 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は 6.6%（4/61 例）であった。重篤な副作用は、脱水、扁平上皮癌、麻痺及び多形紅斑（各 1.6%）であった。

投与中止に至った副作用は 1.6%（1/61 例）に認められた。

副作用による死亡は認められなかった。

＜最終解析（追跡期間中央値 31.4 ヵ月）＞
［主要評価項目］
◆奏効率（ORR）
ORR は下表の通り。IRC 評価に基づく標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの縮小は、34 例（55.7%）で認められた。

RECIST1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約（コホート A）（ASaT 集団）

	本剤 200mg Q3W（N=61）	
	n（%）	95%CI†
奏効率（ORR）	20（32.8）	21.3, 46.0

最終解析時のデータ：2019 年 9 月 9 日カットオフ
†二項分布に基づく正確法

［副次評価項目］
◆病勢コントロール率（DCR）
DCR は、50.8%（31/61 例）であった。

◆奏効期間（DOR）
DOR の中央値は、未到達であった。

◆無増悪生存期間（PFS）
PFS の中央値は 2.3 ヵ月であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ 42.6%及び 34.4%、24 ヵ月及び 36 ヵ月時点の PFS 率はいずれも 31.0%であった。

◆全生存期間（OS）
OS の中央値は、31.4 ヵ月であった。6 ヵ月、12 ヵ月、24 ヵ月及び 36 ヵ月時点の OS 率はそれぞれ 86.9%、72.1%、55.3%及び 48.6%であった。

［安全性］
副作用の発現割合は 63.9%（39/61 例）であった。
重篤な副作用の発現割合は 8.2%（5/61 例）であった。
投与中止に至った副作用は、3.3%（2/61 例）に認められた。
副作用による死亡は認められなかった。

試験名：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）[43) 44)]

試験デザイン：多施設共同、非無作為化、非盲検、単群、マルチコホート

対象：一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High[*1*2] を有する進行性固形癌患者。

・承認時評価資料のデータカットオフ時点で 94 例が ASaT 集団に登録された（日本人 7 例を含む）。このうち 83 例が MSI-High と診断された後にグループ K として登録された。一方、グループ K 以外に登録された 11 例は、レトロスペクティブな解析で MSI-High であることが判明した患者である。

・アップデート解析のデータカットオフ時点（2022 年 1 月 12 日）では、グループ A～K に MSI-High 癌患者 373 例を組み入れ、373 例全例が ASaT 集団に含まれた（日本人 15 例を含む）。

目的：一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High を有する進行性固形癌患者を対象とし、本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）における有効性及び安全性を評価する。

方法：本剤 200mg を Q3W で点滴静注した。治療の奏効は画像検査で評価した。初回の画像検査は、割り付け日から起算して 9 週間後に実施し、その後も 9 週間ごとに、臨床的に必要であればより頻回に疾患進行となるまで実施した。治験薬投与開始後 12 ヵ月以降は、12 週間ごとに画像検査を実施した。本治験では、疾患進行などが認められるまで最大約 2 年間本剤の投与を継続することとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者（ASaT 集団）における奏効率（ORR）[*3]

副次評価項目：ASaT 集団を対象とした奏効期間（DOR）[*3]、無増悪生存期間（PFS）[*3] 及び全生存期間（OS）、安全性及び忍容性

*1 10 種類の希少がん（グループ A～J）のいずれかに罹患し、3 種類［腫瘍プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）発現状況、腫瘍 RNA 解析による遺伝子発現プロファイル（GEP）スコア、MSI ステイタス］すべての主要バイオマーカー解析が可能であることが確認された腫瘍組織検体を有する患者。グループ K は MSI-High を有する進行性固形癌患者。
A. 肛門癌（扁平上皮癌）
B. 胆道癌［腺癌：胆嚢又は胆道系（肝内又は肝外胆管癌）、ただしファーター膨大部腫瘍は除く］
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（肉腫又は間葉性腫瘍を除く）
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（肉腫又は間葉性腫瘍を除く）
K. MSI-High を有する進行性固形癌（結腸・直腸癌を除く）

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

*3 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立判定委員会（IRC）による評価

結果：

＜承認時解析結果（2017 年 4 月 28 日カットオフ、追跡期間中央値 8.4 ヵ月）＞

［主要評価項目］

◆奏効率（ORR）

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 ORR は下表の通り。

RECIST1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約（グループ K）（ASaT 集団）

	本剤 200mg Q3W（N=83†）	
	n（%）	95%CI
奏効率（ORR）	29（34.9）	24.8, 46.2
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）	－

† 日本人 3 例を含む

本試験（グループ A～K）に組み入れられた MSI-High を有する固形癌患者の ORR は下表の通り。少なくとも 1 回は治験薬投与後の画像評価を実施した患者 84 例のうち 56 例（66.7%）で、標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの縮小がみられた。

RECIST1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約（MSI-High 癌患者）（ASaT 集団）

	本剤 200mg Q3W（N=94）	
	n（%）	95%CI†
奏効率（ORR）	35（37.2）	27.5, 47.8
完全奏効（CR）	4（4.3）	1.2, 10.5
部分奏効（PR）	31（33.0）	23.6, 43.4
安定（SD）	20（21.3）	13.5, 30.9
疾患進行（PD）	29（30.9）	21.7, 41.2
評価データなし	10（10.6）	5.2, 18.7

承認時解析のデータ：2017 年 4 月 28 日カットオフ

† 二項分布に基づく正確法

RECIST1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約（がん種別）（ASaT 集団）

がん種	n（%）	奏効率（ORR）
	N=94	n（%）
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

がん種	n（%） N=94	奏効率（ORR） n（%）
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）

［副次評価項目］

◆奏効期間（DOR）[*1]

奏効までの期間の中央値は、2.1 ヵ月（範囲 : 1.3～10.2 ヵ月）であり、DOR の中央値[*2]は未到達（範囲：2.1＋～10.7＋ヵ月）[*3]であった。

◆無増悪生存期間（PFS）[*1*2]

PFS の中央値は 5.4 ヵ月（95%CI : 3.7, 10.0）であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の PFS 率は、それぞれ 48.1%及び 34.4%であった。

◆全生存期間（OS）[*1*2]

OS の中央値は 13.4（95%CI : 10.0, NE）であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の OS 率は、それぞれ 74.9%及び 55.7%であった。

*1 本試験（グループ A～K）に登録された MSI-High を有する固形癌患者 94 例の結果
*2 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による
*3 「+」は最終の画像評価において疾患進行がないことを示す。

［安全性］

副作用の発現割合は、61.7%（58/94 例）（日本人 7 例中 5 例を含む）であった。主な副作用（10%以上）は、疲労 11.7%（11/94 例）及びそう痒症 11.7%（11/94 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は 7.4%（7/94 例）であった。重篤な副作用は、肺臓炎（2.1%）、甲状腺機能亢進症、下痢、肝酵素上昇、劇症 1 型糖尿病及びギラン・バレー症候群（各 1.1%）であった。

投与中止に至った副作用は 6.4%（6/94 例）に認められた。

副作用による死亡は認められなかった。

＜アップデート解析結果（2022 年 1 月 12 日カットオフ、追跡期間中央値 17.0 ヵ月＞
［主要評価項目］
◆奏効率（ORR）
ORR は下表の通り。10.7%（40/373 例）が CR、23.1%（86/373 例）が PR であった。

RECIST 1.1 を用いた独立中央画像判定機関評価に基づく ORR の要約（ASaT 集団）

	本剤 200mg Q3W（N=373）	
	n（%）	95%CI†
奏効率（ORR）	126（33.8）	29.0, 38.8

アップデート解析時のデータ：2022 年 1 月 12 日カットオフ
† 二項分布に基づく正確法

RECIST 1.1 を用いた独立中央画像判定機関評価に基づく ORR の要約（がん種別）（ASaT 集団）

がん種	n（%）	奏効率（ORR）
	N=373	n（%）
子宮内膜癌	94（25.2）	47（50.0）
胃癌	51（13.7）	20（39.2）
小腸癌	27（7.2）	16（59.3）
卵巣癌	25（6.7）	8（32.0）
胆道癌	22（5.9）	9（40.9）
膵癌	22（5.9）	4（18.2）
脳腫瘍	21（5.6）	1（4.8）
肉腫	14（3.8）	3（21.4）
乳癌	13（3.5）	1（7.7）
子宮頸癌	11（2.9）	1（9.1）
神経内分泌腫瘍	11（2.9）	1（9.1）
前立腺癌	8（2.1）	1（12.5）
副腎皮質癌	7（1.9）	1（14.3）
中皮腫	7（1.9）	0（0.0）
甲状腺癌	7（1.9）	1（14.3）
小細胞肺癌	6（1.6）	2（33.3）
尿路上皮癌	6（1.6）	3（50.0）
唾液腺癌	5（1.3）	2（40.0）
腎細胞癌	4（1.1）	1（25.0）
その他†	12（－）	4（33.3）

† 患者数が 3 例以下のがん種：肛門癌、頭頸部癌、上咽頭癌、後腹膜腫瘍、精巣腫瘍、膣癌、外陰癌、虫垂腺癌 NOS（not otherwise specified）、肝細胞癌、原発不明癌

［副次評価項目］

◆奏効期間（DOR）*1

DOR の中央値は 63.2 ヵ月（範囲：1.9+～63.9+ヵ月）*2 であった。

Kaplan-Meier 法で推定した 12 ヵ月時点の DOR 率は 88.5%、24 ヵ月時点は 72.3%、60 ヵ月時点は 66.0%であった。

◆無増悪生存期間（PFS）

PFS の中央値は 4.0 ヵ月（95%CI：2.4～4.3）であった。

12 ヵ月の PFS 率は 35.1%、24 ヵ月時点は 28.8%、60 ヵ月時点は 22.0%であった。

◆全生存期間（OS）

OS の中央値は 19.8 ヵ月（95%CI：14.5～25.8）であった。

12 ヵ月時点の OS 率は 58.6%、24 ヵ月時点は 46.5%、60 ヵ月時点は 34.8%で、72 ヵ月は未到達であった。

*1 MSI-High 癌患者のうち CR 又は PR を認めた 126 例の結果

*2 「＋」は最後の疾患評価から疾患進行がみられないことを示す。

［安全性］

副作用の発現割合は、66.5%（248/373 例）であった。主な副作用（10%以上）は、そう痒症 15.8%（59/373 例）、疲労 13.1%（49/373 例）、下痢 12.1%（45/373 例）及び関節痛 10.5%（39/373 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は 7.5%（28/373 例）であった。

投与中止に至った副作用の発現割合は 8.3%（31/373 例）であった。

副作用による死亡は 3 例にみられた。内訳は心筋炎、肺炎及びギラン・バレー症候群各 1 例であった。また、死亡に至った副作用を認めたがん種は、胃癌（心筋炎及びギラン・バレー症候群）、並びに前立腺癌（肺炎）であった。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

アキシチニブ併用療法

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）[45) 46)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、2 群比較

対象：化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（淡明細胞型）861 例（日本人 94 例を含む）

目的：化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（淡明細胞型）を対象とし、本剤とアキシチニブの併用療法とスニチニブの有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤とアキシチニブ併用群（本剤 200mg 3 週間間隔（Q3W）静脈内投与とアキシチニブ 5mg 1 日 2 回（BID）経口投与の併用）、又はスニチニブ群（スニチニブ 50mg 1 日 1 回（QD）経口投与を 4 週間実施後 2 週間休薬）のいずれかに、1：1 で無作為割り付けした。

無作為割付けでは、1 回目の中間解析（IA1）の時点で適格と判定された患者 861 例を 1）IMDC[*1] リスク分類（favorable、intermediate、poor）、2）地域（北米、 西欧、その他）の 2 つの層別因子によって層別した。

無作為割付け後、治療効果を判定するための画像評価を実施した。

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤と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：ITT 集団[*2]における全生存期間（OS）、無増悪生存期間[*3]（PFS）

副次評価項目：ITT 集団[*2]における奏効率[*3]（ORR）、病勢コントロール率[*3]（DCR）、奏効期間[*3]（DOR）、ASaT 集団[*4]における安全性及び忍容性

*1 International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
*2 無作為化したすべての患者
*3 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*4 無作為化され、治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

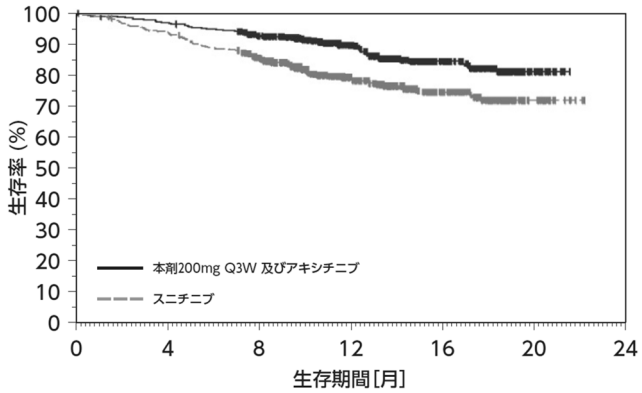
スニチニブ群に対して、本剤とアキシチニブ併用群は統計的に有意な OS の改善を示した。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W、アキシチニブ（n=432）	スニチニブ（n=429）
イベント数（%）	59（13.7）	97（22.6）
中央値（月）（95%CI）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
ハザード比†（95%CI）† P 値‡	0.53（0.38, 0.74） 0.00005	－
6 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	94.9（92.3, 96.6）	89.0（85.6, 91.6）
12 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	89.9（86.4, 92.4）	78.3（73.8, 82.1）
18 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	82.3（77.2, 86.3）	72.1（66.3, 77.0）

データカットオフ日：2018 年 8 月 24 日
†：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［片側］、有意水準 α=0.0001
NE：Not Estimated

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数							
本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	417	378	256	136	18	0
スニチニブ	429	401	341	211	110	20	0

◆無増悪生存期間（PFS）

スニチニブ群に対して、本剤とアキシチニブ併用群は統計的に有意な PFS の改善を示した。

PFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W、アキシチニブ（n=432）	スニチニブ（n=429）
イベント数（%）	183（42.4）	213（49.7）
中央値（月）（95%CI）	15.1（12.6, 17.7）	11.0（8.7, 12.5）
ハザード比†（95%CI） P 値‡	0.69（0.56, 0.84） 0.00012	―

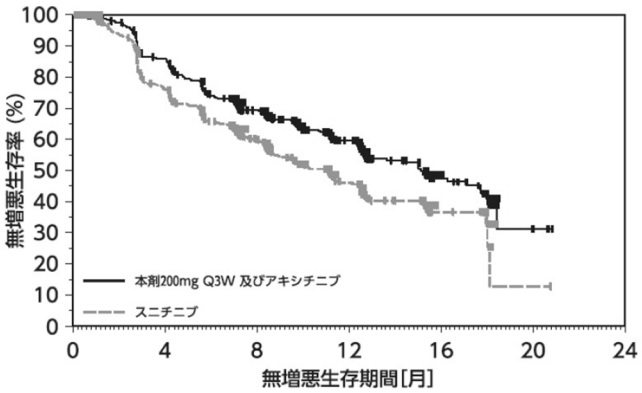
データカットオフ日：2018 年 8 月 24 日

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［片側］、有意水準 α=0.0013

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数							
本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	357	251	140	42	3	0
スニチニブ	429	302	193	89	29	1	0

［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）

ORR は、本剤とアキシチニブ併用群で 59.3%（95%CI : 54.5, 63.9）、スニチニブ群で 35.7%（95%CI : 31.1, 40.4）で、差の推定値は 23.6%（95%CI：17.2, 29.9）であった（P<0.0001、層別 Miettinen and Nurminen 法［片側］、有意水準 α=0.025）。

◆病勢コントロール率（DCR）

DCR［完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）＋6 ヵ月以上の安定（SD）と定義］は、本剤とアキシチニブ併用群及びスニチニブ群でそれぞれ 71.5%（95%CI : 67.0, 75.7）及び 60.6%（95%CI : 55.8, 65.3）であった。

◆奏効期間（DOR）

データカットオフ日時点での DOR 中央値は、本剤とアキシチニブ併用群及びスニチニブ群でそれぞれ未到達（範囲：1.4+～18.2+ヵ月）及び 15.2 ヵ月（範囲：1.1+～15.4+ヵ月）であった。

［安全性］

副作用の発現割合は、本剤とアキシチニブ併用群で 96.3%（413/429 例）（日本人 44 例中 44 例を含む）、スニチニブ群で 97.6%（415/425 例）であった。主な副作用（20%以上）は、本剤とアキシチニブ併用投与群では下痢 49.0%（210/429 例）、高血圧 41.7%（179/429 例）、甲状腺機能低下症 31.5%（135/429 例）、疲労 30.3%（130/429 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 27.7%（119/429 例）、ALT 増加 23.8%（102/429 例）、発声障害 22.8%（98/429 例）、AST 増加 22.6%（97/429 例）、食欲減退 21.9%（94/429 例）及び悪心 21.2%（91/429 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は本剤とアキシチニブ併用群で 23.8%（102/429 例）、スニチニブ群で 14.1%（60/425 例）であった。主な重篤な副作用は、本剤とアキシチニブ併用群（1%以上）では下痢（1.9%）、ALT 増加（1.4%）、AST 増加及び肺臓炎（各 1.2%）であり、スニチニブ群では認められなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤とアキシチニブ併用群で 25.9%（111/429 例）、スニチニブ群では 10.1%（43/425 例）に認められた。

副作用による死亡は本剤とアキシチニブ併用群 4 例、スニチニブ群 7 例にみられ、内訳は本剤とアキシチニブ併用群で心筋炎、壊死性筋膜炎、重症筋無力症及び肺臓炎各 1 例、スニチニブ群で急性心筋梗塞、心停止、胃腸出血、劇症肝炎、肺炎、悪性新生物進行及び頭蓋内出血各 1 例であった。

レンバチニブ併用療法

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）[47) 48)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検

対象：化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者[*1]（淡明細胞型）1069 例（日本人 117 例を含む）

目的：化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（淡明細胞型）を対象とし、本剤とレンバチニブの併用療法とスニチニブの有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤とレンバチニブの併用療法群[*2]、レンバチニブとエベロリムスの併用療法群[*3]、又はスニチニブ単独投与群[*4]のいずれかに、1：1：1 の比で無作為割付けした。

無作為割付けでは、地域（地域 1：西欧及び北米、又は地域 2：その他の地域）及び MSKCC のリスク分類（favorable、intermediate 又は poor risk）によって患者を層別した。

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：無増悪生存期間（PFS）[*5]

副次評価項目：全生存期間（OS）、奏効率（ORR）[*6]、治験担当医師により報告される次治療における疾患進行までの無増悪生存期間（PFS2）、治験担当医師による RECIST 1.1 を用いた評価に基づく PFS、安全性及び忍容性、健康関連 QOL に関する患者報告アウトカム、レンバチニブの母集団薬物動態、本剤の薬物動態を過去データと比較、曝露量と有効性／バイオマーカー／安全性の薬物動態／薬力学の関係

解析方法：

解析対象集団：有効性は ITT 集団[*7]、安全性は安全性解析対象集団[*8]を解析対象とした。

有効性評価の統計手法：OS、PFS は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。OS、PFS の群間比較は地域（西欧及び北米、又はその他）及び MSKCC リスク分類（favorable、intermediate 又は poor risk）を層とした層別ログランク検定により評価した。ハザード比と 95%CI の算出は、投与群を共変量とし、地域及び MSKCC リスク分類で層別した層別 Cox 比例ハザードモデルにより評価した。ORR の群間差は、地域及び MSKCC リスク分類を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定により評価した。また、年齢、性別、人種、地域、MSKCC リスク分類、International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium（IMDC）リスク分類、Karnofsky Performance Status（KPS）等についての PFS、OS 及び ORR の部分集団解析を実施した。

多重性の調整：本試験において、PFS は 1 回の中間解析及び最終解析、OS は 3 回の中間解析及び最終解析、ORR は 1 回の中間解析及び最終解析を事前に計画した。ORR の 1 回目の中間解析時の推定における両側 0.0001 の有意水準を差し引き、PFS、OS 及び ORR の検定の手順全体の有意水準を両側 0.0499 となるように厳密に制御した。これらの多重性の調整には、Maurer & Bretz の graphical approach を用いた。他の副次及び探索的なエンドポイントに関しては多重性の調整は実施しない。

最初に割り当てられた有意水準 0.045（又は 0.0049）にて PFS の帰無仮説が棄却された場合、この有意水準 0.045（又は 0.0049）に示される重みに従い、他の検定に再分配した。PFS、OS の中間解析及び最終解析の有意水準の配分は α 消費関数にて決定した。

*1 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。
*2 本剤 200mg 3 週間間隔（Q3W）投与とレンバチニブ 20mg 1 日 1 回投与（QD）を併用した。
*3 レンバチニブ 18mg QD とエベロリムス 5mg QD を併用した。レンバチニブとエベロリムスの併用療法は国内未承認。

*4 スニチニブ 50mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与後 2 週間休薬した。
*5 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*6 RECIST 1.1 を用いた独立画像判定による最良総合効果が CR 又は PR の患者の割合
*7 無作為化したすべての患者
*8 治験薬が 1 回以上投与された患者

結果：

［主要評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

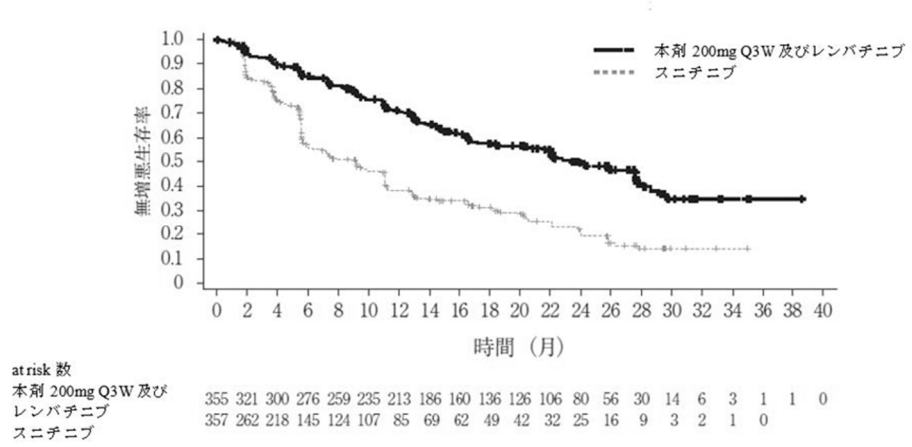
スニチニブ単独投与群に対して本剤とレンバチニブ併用療法群は統計的に有意な PFS の改善を示した。

PFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W、 レンバチニブ （n=355）	スニチニブ （n=357）
イベント数（%）	160（45.1）	205（57.4）
中央値（月）（95%CI）	23.9（20.8, 27.7）	9.2（6.0, 11.0）
ハザード比†（95%CI） 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［両側］、有意水準 α=0.0411

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



［副次評価項目］

◆全生存期間（OS）

データカットオフ時点で、本剤及びレンバチニブ併用療法群、スニチニブ単独投与群ともに OS の中央値は未到達であった。スニチニブ単独投与群に対する本剤とレンバチニブ併用療法群のハザード比は 0.66（95%CI：0.49, 0.88）であり、統計的に有意な改善を示した（P=0.0049、層別ログランク検定［両側］、有意水準 α=0.0161）。

◆奏効率（ORR）
第 2 回中間解析（IA2）における ORR は、本剤とレンバチニブ併用療法群で 67.3%（95%CI：62.4, 72.2）、スニチニブ単独投与群で 35.0%（95%CI：30.1, 40.0）であり、統計的に有意な改善を示した。両群間の ORR の差は 32.3%（95% CI：25.4，39.3%）。
第 3 回中間解析（IA3）における ORR は、本剤とレンバチニブ併用療法群で 71.0%（95%CI：66.3, 75.7）、スニチニブ単独投与群で 36.1%（95%CI：31.2, 41.1）であった。

［安全性］
副作用の発現割合は、本剤とレンバチニブ併用療法群で 96.9%（341/352 例）（日本人 42 例中 42 例を含む）であった。主な副作用（20%以上）は、下痢 54.5%（192/352 例）、高血圧 52.3%（184/352 例）、甲状腺機能低下症 42.6%（150/352 例）、食欲減退 34.9%（123/352 例）、口内炎及び疲労各 32.1%（各 113/352 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 28.1%（99/352 例）、蛋白尿 27.6%（97/352 例）、悪心 26.7%（94/352 例）、発声障害 24.7%（87/352 例）、発疹 21.9%（77/352 例）及び無力症 20.2%（71/352 例）であった。スニチニブ単独投与群での副作用発現割合は 92.1%（313/340 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は、本剤とレンバチニブ併用療法群で 9.7%（34/352 例）、スニチニブ単独投与群では 10.0%（34/340 例）に認められた。
副作用による死亡は本剤とレンバチニブ併用療法群で 4 例に認められた。内訳は、血中クレアチニン増加、高血圧クリーゼ、筋無力症候群（各 1 例に 1 件）、自己免疫性肝炎、心筋炎、腎炎及び肺臓炎（1 例に 4 件）であった。

＜腎細胞癌における術後補助療法＞

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564 試験）[49) 50)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 群比較試験

対象：腎摘除術又は腎部分摘除後の再発リスクが高い[*1]淡明細胞型腎細胞癌患者 994 例（日本人 59 例を含む）

目的：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を対象に、術後補助療法として本剤とプラセボの有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤群[*2]又はプラセボ群[*3]に 1：1 の割合で無作為割付けした。

無作為割付けでは、転移の有無（M0 又は M1 NED）で患者を層別した。M0 患者についてはさらに ECOG PS（0 又は 1）及び米国の患者であるかどうか（Yes 又は No）によって層別した。

再発が認められるまで又は治験薬の投与中止基準のいずれかに該当するまで、術後補助療法を最大 17 コース（約 1 年間）投与した。

無作為化割付け後の画像に基づいて疾患状態及び治療効果を評価した。17 コースの治験薬の投与を完了した又は疾患再発以外の理由で治験薬投与を中止したすべての患者を対象に、無病生存期間（DFS）の評価のための画像フォローアップ（1 年目は 12 週間ごと、2～4 年目は 16 週間ごと、5 年目以降は 24 週間ごと）を実施した。

主要評価項目：無病生存期間（DFS）[*4]

副次評価項目：全生存期間（OS）、安全性及び忍容性、Disease recurrence-specific survival（DRSS）[*5]、無イベント生存期間（EFS）[*6*7]、PD-L1 発現別（陽性、陰性）の DFS 及び OS、健康関連 QOL に関する患者報告アウトカム

解析方法：

解析対象集団：有効性は ITT 集団[*8]、安全性は APaT 集団[*9]を解析対象とした。

有効性の統計手法：DFS、OS、EFS の生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。DFS、OS の主要及び副次仮説は層別ログランク検定により評価し、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比及びその 95%信頼区間（CI）を推定した。層別ログランク検定及び層別 Cox 比例ハザードモデルの層別因子には無作為割付けに用いた層別因子［転移の有無（M0、M1NED）、M0 の患者はさらに ECOG PS（0、1）及び米国の患者であるかどうか（Yes、No）で層別］を用いた。Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（女性、男性）、人種（白人、白人以外）、ECOG PS（0、1）、PD-L1 発現（CPS1 未満、CPS1 以上）、地域（アメリカ以外、アメリカ）、転移状況（M0、M1NED）、腎摘除術の種類（腎部分切除術、根治的腎摘除術）別のサブグループ解析を実施した。

多重性の調整：本試験では有効性の 4 回の中間解析及び 1 回の追加解析と最終解析を計画し、DFS は 2 回目の中間解析を最終解析とした。Maurer and Bretz の多重性の調整方法を用いて、DFS 及び OS に関する全体の有意水準を片側 2.5%となるように厳密に制御した。本試験では 2 つの仮説（仮説 1：DFS、仮説 2：OS）を設定し、仮説 1 が有意水準片側 2.5%で棄却されれば、OS の帰無仮説について有意水準片側 2.5%で評価する仮説構造とした。DFS 及び OS の中間解析及び最終解析の有効性の境界値の設定には、Lan-DeMets による O’Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いた。

*1 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

*2 本剤 200 mg 3 週間間隔（Q3W）を 17 コース（約 12 ヵ月）

*3 プラセボ（生理食塩液）を 17 コース（約 12 ヵ月）

*4 治験担当医師による評価

*5 治験担当医師が評価した、無作為割付けから最初の腎細胞癌の局所再発までの期間（DRSS 1）、治験担当医師が評価した、無作為割付けから最初の内臓病変を伴う局所再発又は内臓病変を伴う腎癌の遠隔転移の発生のいずれか早い時点までの期間（DRSS 2）

*6 盲検下の独立中央画像判定機関（BICR）による評価

*7 無作為割付けから、以下のいずれか早い時点までの期間

- BICR がベースライン時に無病状態（M0/M1 NED）と評価した患者では最初の局所再発又は腎癌の遠隔転移の発生、又はあらゆる原因による死亡
- BICR がベースライン時に病変を有する（M1）と評価した患者では疾患進行、又はあらゆる原因による死亡

*8 無作為化されたすべての患者

*9 無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆無病生存期間（DFS）

本剤群は、プラセボ群に対して統計的に有意な DFS の改善を示した。

DFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W（n=496）	プラセボ（n=498）
イベント数（%）	109（22.0）	151（30.3）
DFS 中央値†（月）（95%CI）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
ハザード比‡（95%CI） P 値§	0.68（0.53, 0.87） 0.0010	―
12 ヵ月 DFS 率（%）（95%CI）	85.7（82.2, 88.5）	76.2（72.2, 79.7）
18 ヵ月 DFS 率（%）（95%CI）	81.5（77.7, 84.8）	71.9（67.7, 75.7）
24 ヵ月 DFS 率（%）（95%CI）	77.3（72.8, 81.1）	68.1（63.5, 72.2）

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）

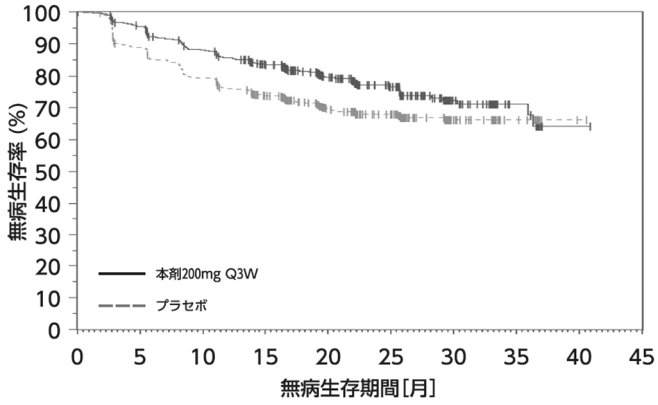
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による

‡：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［片側］、有意水準 α=0.0114

NE：Not Estimated

DFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数										
本剤200mg Q3W	496	457	414	371	233	151	61	21	1	0
プラセボ	498	436	389	341	209	145	56	19	1	0

［副次評価項目］

◆全生存期間（OS）

OS の中央値、ハザード比は以下のとおりであった。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W（n=496）	プラセボ（n=498）
イベント数（%）	18（3.6）	33（6.6）
OS 中央値†（月）（95%CI）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
ハザード比‡（95%CI） P 値§	0.54（0.30, 0.96） 0.0164037	―
6 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	98.6（97.0, 99.3）	98.0（96.3, 98.9）
12 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	97.9（96.1, 98.9）	96.8（94.8, 98.0）
18 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	96.6（94.3, 98.0）	93.5（90.5, 95.6）

中間解析時のデータ：2020 年 12 月 14 日カットオフ

†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による

‡：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［片側］、有意水準 $\alpha=9.3\times10^{-6}$

NE：Not Estimated

◆Disease recurrence-specific survival（DRSS）

本剤群及びプラセボ群における DRSS 1 率及び DRSS 2 率は以下のとおりであった。

DRSS 1 の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W（n=496）	プラセボ（n=498）
イベント数（%）	17（3.4）	32（6.4）
12 ヵ月 DRSS 1 率†（%）（95%CI）	1.9（0.9, 3.4）	5.5（3.7, 7.8）
18 ヵ月 DRSS 1 率†（%）（95%CI）	2.8（1.6, 4.6）	5.9（4.1, 8.3）
24 ヵ月 DRSS 1 率†（%）（95%CI）	3.4（2.0, 5.4）	6.6（4.6, 9.2）

中間解析時のデータ：2020 年 12 月 14 日カットオフ

DRSS 1 は、無作為割付けから最初の腎細胞癌の局所再発までの期間とする。

†：競合リスクイベントを考慮した対象イベントの累積発生率のノンパラメトリック推定

DRSS 2 の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W（n=496）	プラセボ（n=498）
イベント数（%）	94（19.0）	134（26.9）
12 ヵ月 DRSS 2 率† （%）（95%CI）	12.8（10.0, 16.0）	21.2（17.7, 24.9）
18 ヵ月 DRSS 2 率† （%）（95%CI）	16.3（13.1, 19.8）	25.0（21.2, 28.9）
24 ヵ月 DRSS 2 率† （%）（95%CI）	19.8（16.1, 23.9）	28.2（24.1, 32.5）

中間解析時のデータ：2020 年 12 月 14 日カットオフ
DRSS 2 は、無作為割付けから最初の内臓病変を伴う局所再発又は内臓病変を伴う腎癌の遠隔転移の発生のいずれか早い時点までの期間とする。
†：競合リスクイベントを考慮した対象イベントの累積発生率のノンパラメトリック推定

◆無イベント生存期間（EFS）
ベースライン時の画像のみで評価したベースライン時の病変状態に基づき、BICR が評価した EFS（無作為化に用いた層別因子に加え、BICR による病変状態を追加の層とする解析）のハザード比は 0.72（95%CI：0.56, 0.91）であった。

［安全性］
副作用の発現割合は、本剤群で 79.1%（386/488 例）（日本人 27 例中 18 例を含む）であった。主な副作用（10%以上）は、本剤群では疲労 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。プラセボ群での副作用発現割合は 53.4%（265/496 例）であった。
重篤な副作用の発現割合は本剤群で 12.1%（59/488 例）、プラセボ群では 0.2%（1/496 例）であった。本剤群の主な重篤な副作用（1%以上）は、副腎機能不全 6 例（1.2%）、大腸炎 5 例（1.0%）、糖尿病性ケトアシドーシス 5 例（1.0%）であった。
治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤群で 17.6%（86/488 例）、プラセボ群では 0.6%（3/496 例）に認められた。
副作用による死亡はいずれの投与群でもみられなかった。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048 試験）[51)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、3 群比較

対象：再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌[*1]の一次治療患者 882 例（日本人 67 例を含む）

目的：再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者を対象とし、一次治療として、本剤併用療法（本剤、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）、5-FU）又は本剤単独療法と標準化学療法（セツキシマブ、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）、5-FU）の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群[*2]、本剤単独群[*3]、又はセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群[*4]のいずれかに、1：1：1 で無作為割付けした[*5]。

無作為割付けでは、ヒトパピローマウイルス感染（陽性 vs 陰性）、ECOG PS（0 vs 1）、TPS による PD-L1 発現状況（50%以上 vs 50%未満）に従って患者を層別した。

プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が選択し、プラチナ製剤及び 5-FU の投与は最大 6 コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とプラチナ製剤及び 5-FU の併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：3 つの集団（PD-L1 陽性（CPS[*6]≧20）集団、PD-L1 陽性（CPS≧1）集団、ITT 集団[*7]）における全生存期間（OS）、無増悪生存期間[*8]（PFS）

副次評価項目：3 つの集団（PD-L1 陽性（CPS≧20）集団、PD-L1 陽性（CPS≧1）集団、ITT 集団[*7]）における奏効率[*8]（ORR）及び 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の PFS[*8]、ASaT 集団[*9]における安全性及び忍容性、等

*1 頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭

*2 本剤 200mg、シスプラチン 100mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5mg･min/mL 相当量及び 5-FU 1000mg/m^2/day（4 日間持続点滴投与）の順に 3 週間間隔（Q3W）で 6 コース投与後、本剤 200mg Q3W 投与

*3 本剤 200mg Q3W 投与

*4 セツキシマブ（初回 400mg/m^2、2 回目以降 250mg/m^2）、シスプラチン 100mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5mg･min/mL 相当量及び 5-FU 1000mg/m^2/day（4 日間持続点滴投与）の順に Q3W（セツキシマブのみ 1 週間間隔）で 6 コース投与後、セツキシマブ 250mg/m^2 を 1 週間間隔で投与

*5 本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群は安全性検証のため一時的に登録が中断された。登録中断期間にセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群に割り付けられた 22 例は、本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群と有効性を検証する対照群から除外された。そのため本剤単独群の対照群は 300 例、本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群の対照群は 278 例となった。

*6 CPS=PD-L1 陽性細胞数（腫瘍細胞、リンパ球及びマクロファージ）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた数値

*7 無作為化したすべての患者（PD-L1 の発現状況を問わない）

*8 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価

*9 治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

併用療法群

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

ITT 集団において、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群に対する本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群の OS の優越性が示された。

OS の解析（ITT 集団）

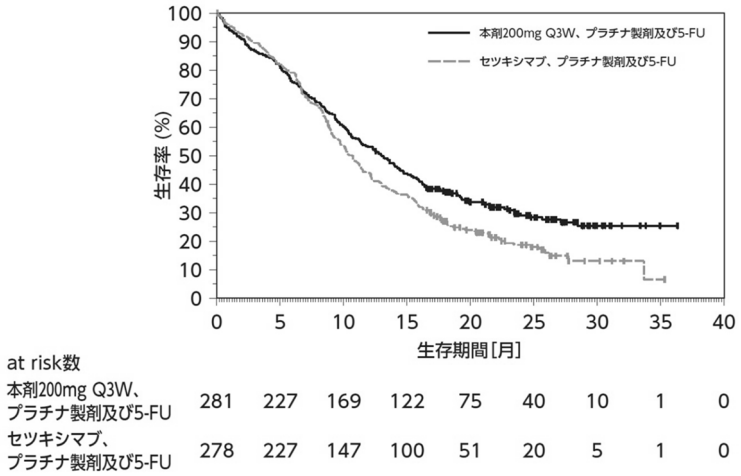
	本剤 200mg Q3W、プラチナ製剤及び 5-FU（n=281）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU（n=278）
イベント数（%）	197（70.1）	223（80.2）
中央値（月）（95%CI）	13.0（10.9, 14.7）	10.7（9.3, 11.7）
ハザード比（95%CI）†	0.77（0.63, 0.93）	―
P 値‡	0.00335	
12 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	53.0（47.0, 58.7）	43.9（38.0, 49.7）
18 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	37.6（31.9, 43.2）	27.0（21.9, 32.4）

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

‡：層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0041

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



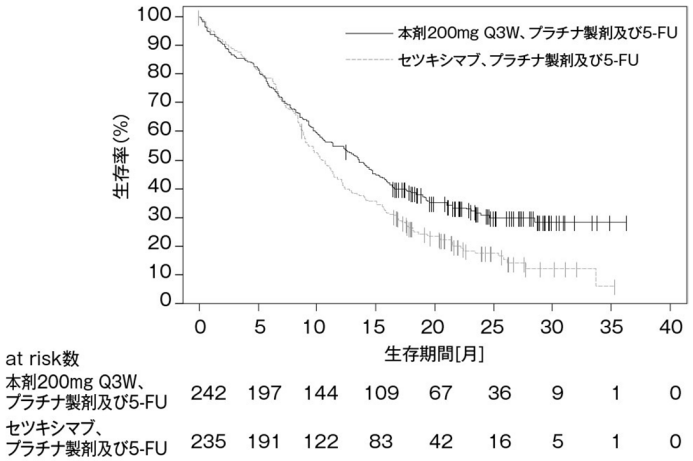
PD-L1 陽性（CPS≧1）集団における、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群に対する本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群のハザード比は以下のとおりであった。

OS の解析（PD-L1 陽性（CPS≧1）集団）

	本剤 200mg Q3W、プラチナ製剤及び 5-FU（n=242）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU（n=235）
イベント数（%）	164（67.8）	190（80.9）
中央値（月）（95%CI）	13.6（10.7, 15.5）	10.4（9.1, 11.7）
ハザード比（95%CI）†	0.71（0.57, 0.88）	―
12 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	55.0（48.5, 61.0）	43.5（37.0, 49.7）
18 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	39.1（32.9, 45.2）	26.4（20.9, 32.3）

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

OS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 陽性（CPS≧1）集団）



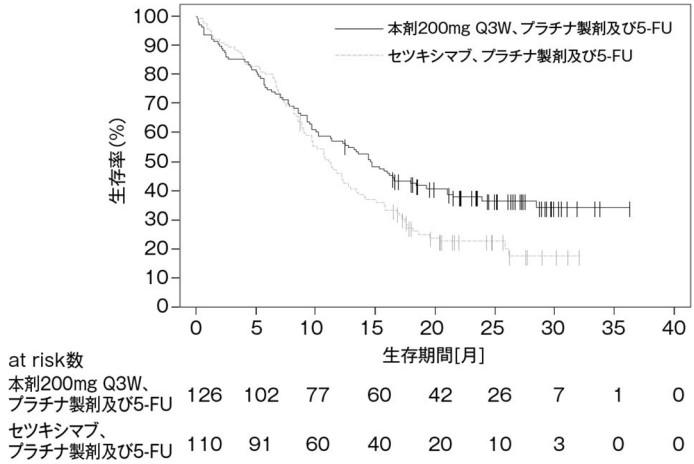
PD-L1 陽性（CPS≧20）集団では、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群に対する本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群の優越性は示されなかった。

OS の解析（PD-L1 陽性（CPS≧20）集団）

	本剤 200mg Q3W、プラチナ製剤及び 5-FU（n=126）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU（n=110）
イベント数（%）	79（62.7）	85（77.3）
中央値（月）（95%CI）	14.7（10.3, 19.3）	11.0（9.2, 13.0）
ハザード比（95%CI）† P 値‡	0.69（0.51, 0.94） 0.00984	―
12 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	57.1（48.0, 65.2）	46.1（36.6, 55.1）
18 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	43.5（34.7, 51.9）	27.2（19.2, 35.9）

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
‡：層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0018

OS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 陽性（CPS≧20）集団）



◆無増悪生存期間（PFS）

ITT 集団において、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群に対する本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群の PFS の優越性は示されなかった。

PD-L1 陽性（CPS≧1）集団の PFS の中央値は、本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 5.0 ヵ月（95%CI : 4.7, 6.2）、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 5.0 ヵ月（95%CI : 4.8, 5.8）であった。セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群に対する本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群の PFS のハザード比は 0.82（95%CI : 0.67, 1.00）であった。

PD-L1 陽性（CPS≧20）集団では、PFS の中央値は、本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 5.8 ヵ月（95%CI : 4.7, 7.6）、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 5.2 ヵ月（95%CI : 4.8, 6.2）であった。セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群に対する本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群の PFS のハザード比は 0.73（95%CI : 0.55, 0.97）であり、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群と比較して本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で優越性は示されなかった（P=0.01622、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0017）。

PFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W、プラチナ製剤及び 5-FU（n=281）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU（n=278）
イベント数（%）	244（86.8）	253（91.0）
中央値（月）（95%CI）	4.9（4.7, 6.0）	5.1（4.9, 6.0）
ハザード比（95%CI） P 値‡	0.92（0.77, 1.10） 0.16971	―
6 ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）	44.6（38.6, 50.3）	44.1（38.1, 50.0）
12 ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）	16.7（12.5, 21.4）	12.1（8.5, 16.4）

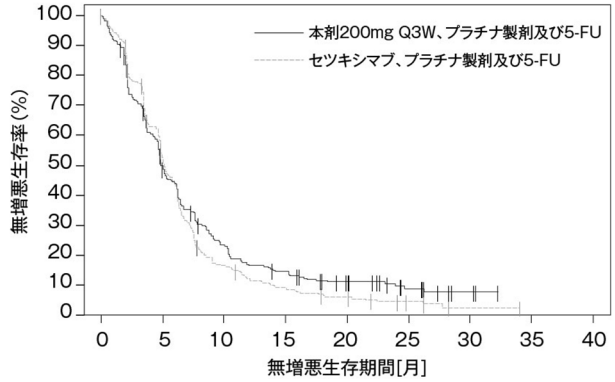
中間解析時のデータ：2018 年 6 月 13 日カットオフ

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

‡：層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0002

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数									
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	134	62	37	22	11	3	0	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	136	42	23	14	6	1	0	0

［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）

ITT 集団における ORR は、本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 35.6%（95%CI：30.0, 41.5）、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 36.3%（95%CI：30.7, 42.3）であった。PD-L1 陽性（CPS≧1）集団では、本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 36.4%（95%CI：30.3, 42.8）、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 35.7%（95%CI：29.6, 42.2）であった。PD-L1 陽性（CPS≧20）集団では、本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 42.9%（95%CI：34.1, 52.0）、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 38.2%（95%CI：29.1, 47.9）であった。

単独療法

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

ITT 集団において、本剤単独群はセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群と比較して OS で非劣性を示した。また、優越性は示されなかった。

OS の解析（ITT 集団）

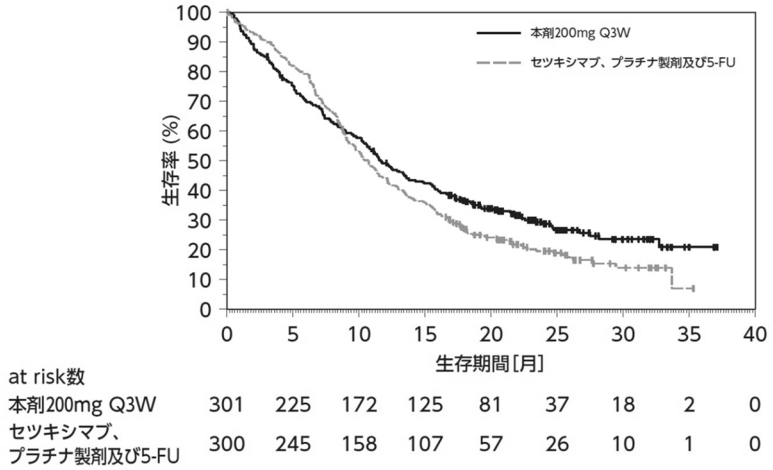
	本剤 200mg Q3W（n=301）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU（n=300）
イベント数（%）	213（70.8）	240（80.0）
中央値（月）（95%CI）	11.6（10.5, 13.6）	10.7（9.3, 11.7）
ハザード比（95%CI）†	0.85（0.71, 1.03）	－
P 値‡	0.0001399	
12 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	49.2（43.4, 54.7）	44.4（38.7, 49.9）
18 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	36.6（31.1, 42.1）	27.0（22.1, 32.2）

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

‡：層別ログランク検定（非劣性 P 値）［片側］、有意水準 α=0.0117、非劣性マージン 1.2

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



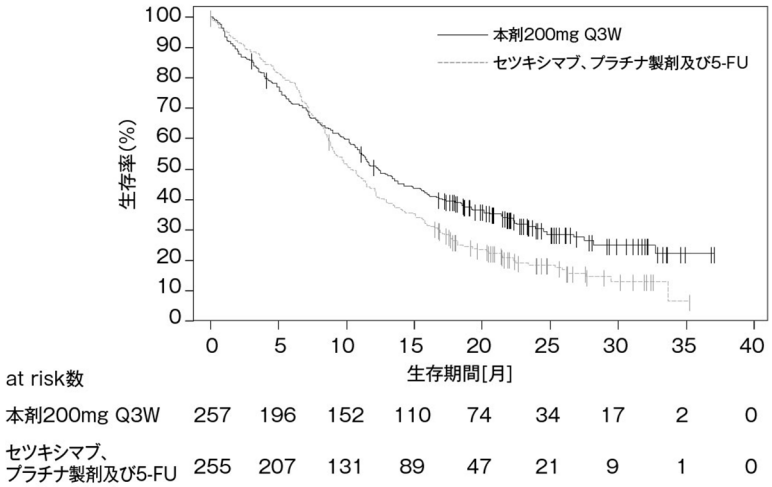
PD-L1 陽性（CPS≧1）集団では、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群に対する本剤単独群の優越性が示された。

OS の解析（PD-L1 陽性（CPS≧1）集団）

	本剤 200mg Q3W（n=257）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU（n=255）
イベント数（%）	177（68.9）	206（80.8）
中央値（月）（95%CI）	12.3（10.8, 14.9）	10.3（9.0, 11.5）
ハザード比（95%CI）†	0.78（0.64, 0.96）	―
P 値‡	0.00855	
12 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	51.0（44.7, 57.0）	43.6（37.4, 49.6）
18 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	39.5（33.4, 45.4）	26.3（21.0, 31.9）

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
‡：層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0109

OS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 陽性（CPS≧1）集団）



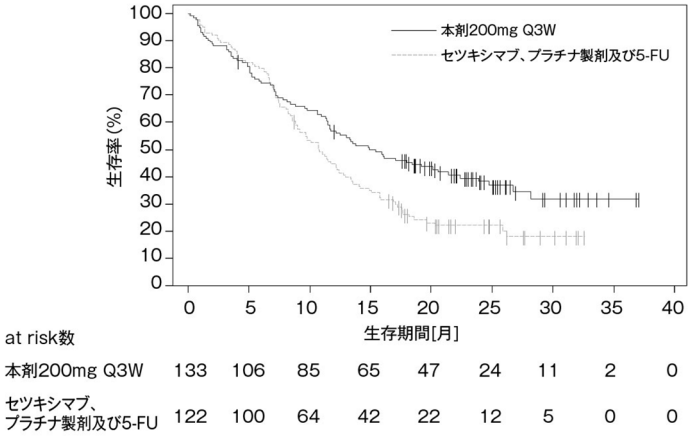
PD-L1 陽性（CPS≧20）集団では、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群に対する本剤単独群の優越性が示された。

OS の解析（PD-L1 陽性（CPS≧20）集団）

	本剤 200mg Q3W（n=133）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU（n=122）
イベント数（%）	82（61.7）	95（77.9）
中央値（月）（95%CI）	14.9（11.6, 21.5）	10.7（8.8, 12.8）
ハザード比（95%CI）†	0.61（0.45, 0.83）	―
P 値‡	0.00074	
12 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	56.9（48.0, 64.8）	44.9（35.9, 53.4）
18 ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	46.1（37.5, 54.4）	26.2（18.7, 34.4）

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
‡：層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0024

OS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 陽性（CPS≧20）集団）



OS の解析（PD-L1 発現状況別、探索的解析）

	本剤 200mg Q3W	セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU
CPS<1	（n=44）	（n=45）
中央値（月）（95%CI）	7.9（4.7, 13.6）	11.3（9.1, 15.9）
ハザード比（95%CI）†	1.37（0.86, 2.20）	－
1≦CPS＜20	（n=124）	（n=133）
中央値（月）（95%CI）	10.8（9.0, 12.6）	10.1（8.7, 12.1）
ハザード比（95%CI）†	0.90（0.68, 1.18）	－

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）

◆無増悪生存期間（PFS）

ITT 集団における PFS の解析は以下のとおり。

PD-L1 陽性（CPS≧1）集団の PFS の中央値は、本剤単独群で 3.2 ヵ月（95%CI：2.2, 3.4）、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 5.0 ヵ月（95%CI：4.8, 5.8）であった。セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群に対する本剤単独群の PFS のハザード比は 1.15（95%CI：0.95, 1.38）であった。

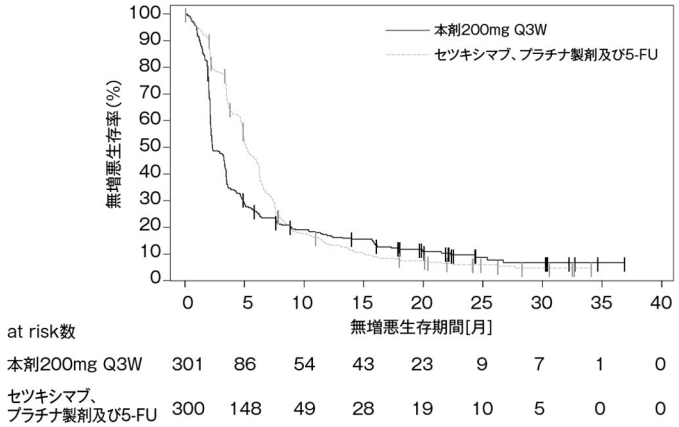
PD-L1 陽性（CPS≧20）集団では、PFS の中央値は、本剤単独群で 3.4 ヵ月（95%CI：3.2, 3.8）、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 5.0 ヵ月（95%CI：4.8, 6.2）であった。セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群に対する本剤単独群の PFS のハザード比は 0.97（95%CI：0.74, 1.27）であり、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群と比較して本剤単独群で優越性は示されなかった（P=0.41028、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0016）。

PFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W（n=301）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU（n=300）
イベント数（%）	269（89.4）	270（90.0）
中央値（月）（95%CI）	2.3（2.2, 3.3）	5.2（4.9, 6.0）
ハザード比（95%CI）	1.32（1.11, 1.57）	―
6 ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）	26.0（21.2, 31.0）	44.9（39.1, 50.6）
12 ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）	17.0（12.9, 21.5）	13.7（10.0, 18.0）

中間解析時のデータ：2018 年 6 月 13 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

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）

ITT 集団における ORR は、本剤単独群で 16.9%（95%CI：12.9, 21.7）、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 36.0%（95%CI：30.6, 41.7）であった。PD-L1 陽性（CPS≧1）集団では、本剤単独群で 19.1%（95%CI：14.5, 24.4）、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 34.9%（95%CI：29.1, 41.1）であった。PD-L1 陽性（CPS≧20）集団では、本剤単独群で 23.3%（95%CI：16.4, 31.4）、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 36.1%（95%CI：27.6, 45.3）であった。

［安全性］

本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群において、安全性解析対象例 276 例中 263 例（95.3%）（日本人 25 例中 25 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血 133 例（48.2%）、悪心 124 例（44.9%）、好中球減少症 91 例（33.0%）、疲労 84 例（30.4%）、粘膜の炎症 77 例（27.9%）、血小板減少症 75 例（27.2%）、嘔吐 75 例（27.2%）、口内炎 67 例（24.3%）及び食欲減退 62 例（22.5%）であった。本剤単独群において、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。セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群の副作用の発現割合は、96.9%（278/287 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 37.0%（102/276 例）、本剤単独群で 9.0%（27/300 例）、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 25.4%（73/287 例）であった。主な重篤な副作用（1%以上）は、本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群では発熱性好中球減少症（5.1%）、貧血（4.0%）、口内炎（2.9%）、好中球減少症（2.5%）、粘膜の炎症（2.2%）、悪心（2.2%）、敗血症性ショック（2.2%）、血小板減少症（2.2%）、急性腎障害（1.8%）、食欲減退（1.8%）、肺炎（1.8%）、低ナトリウム血症（1.4%）、間質性肺疾患（1.1%）、肺感染（1.1%）、血小板数減少（1.1%）及び嘔吐（1.1%）であった。本剤単独群では肺臓炎（1.0%）、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群では発熱性好中球減少症（3.5%）、貧血（2.8%）、悪心（2.4%）、肺炎（2.4%）、好中球減少症（1.7%）、口内炎（1.4%）、疲労（1.4%）、下痢（1.4%）、嘔吐（1.0%）、脱水（1.0%）、敗血症（1.0%）、注入に伴う反応（1.0%）及び好中球数減少（1.0%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で 22.8%（63/276 例）、本剤単独群で 4.7%（14/300 例）、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群では 19.9%（57/287 例）に認められた。

副作用による死亡は本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群 10 例、本剤単独群 3 例、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群 8 例にみられた。内訳は本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で敗血症性ショック 5 例、間質性肺疾患、腫瘍出血、出血、敗血症及び脳虚血各 1 例、本剤単独群で肺臓炎、播種性血管内凝固及び自己炎症疾患各 1 例、セツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU 併用群で肺炎 3 例、敗血症 2 例、低酸素症、骨髄炎及び肺動脈血栓症各 1 例であった。

＜局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法＞

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-689 試験）[52) 53)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照

対象：臨床病期Ⅲ又はⅣA の局所進行頭頸部扁平上皮癌患者[*1] 714 例（日本人 46 例を含む）

目的：臨床病期Ⅲ又はⅣA の局所進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、術前補助療法としての本剤単独療法、及び術後補助療法としての本剤と放射線療法（RT）±シスプラチンとの併用療法、その後の本剤単独療法[*2] と、術後補助療法としての RT±シスプラチンとの併用療法[*3] の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：患者を本剤群［術前補助療法として本剤（2 コース）、外科的切除、術後補助療法として本剤と標準療法である RT±シスプラチン（3 コース）併用後に本剤（12 コース）］又は対照群［術前補助療法は実施せず、外科的切除、術後補助療法として標準療法である RT±シスプラチン（3 コース）併用］のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。層別因子は、原発腫瘍部位（中咽頭／口腔、喉頭、下咽頭）、病期（Ⅲ期、ⅣA 期）、PD-L1 の発現状況（TPS 50%以上、TPS 50%未満）であった。

主要評価項目：全患者集団、CPS[*4]≧1 集団、CPS≧10 集団における無イベント生存期間（EFS）[*5]

副次評価項目：全患者集団、CPS≧1 集団、CPS≧10 集団における全生存期間（OS）、病理学的奏効（mPR）率[*6]、病理学的完全奏効（pCR）率[*6]、健康関連 QOL に関する患者報告アウトカム（patient reported outcome；PRO）、安全性

解析方法：

解析対象集団：有効性は ITT[*7] 集団、安全性は APaT[*8] 集団を解析対象とした。

有効性の統計手法：EFS 及び OS は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。EFS 及び OS は層別ログランク検定を用いて群間を比較し、治療群のみを共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比及びその 95%信頼区間（95%CI）を算出した。mPR 率及び pCR 率の群間比較には、例数で重み付けした層別 Miettinen and Nurminen 法を用いた。層別ログランク検定、層別 Cox 比例ハザードモデル及び層別 Miettinen and Nurminen 法の層別因子には、無作為割付けに用いる 2 つの層別因子（原発腫瘍部位、病期）を用いた。

多重性の調整：本試験は 2 回の中間解析及び最終解析を事前に計画し、第 1 回中間解析では EFS、mPR 及び OS、第 2 回中間解析では EFS 及び OS、最終解析では OS の検定を実施することとした。mPR は 1 回目の中間解析を最終解析とし、EFS は 2 回目の中間解析を最終解析とした。Maurer and Bretz の多重性の調整方法を用いて、EFS、mPR 率及び OS に関する全体の有意水準を片側 2.5%となるように厳密に制御した。Lan-DeMets による O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いた群逐次検定の方法により EFS 及び OS の中間解析と最終解析における有意水準を設定した。

*1 組織学的に切除可能な次のいずれかの非転移性の扁平上皮癌と新たに診断された患者が対象とされた［Ⅲ期の中咽頭｛p16 陽性、T4（N0～N2）、M0｝、Ⅲ期若しくはⅣA 期の中咽頭（p16 陰性）、又はⅢ期若しくはⅣA 期の喉頭／下咽頭／口腔（p16 発現状況を問わない）］。なお、臨床病期は AJCC/UICC 病期分類（第 8 版）に基づく。

*2 術前補助療法として本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）を 2 コース、術後補助療法として本剤 200mg Q3W と RT±シスプラチン 100mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）の併用療法を 3 コース、その後に本剤 200mg Q3W を 12 コース投与した。術後補助療法のシスプラチンは、再発リスクが高いと判断された患者［外科的切除検体の断端陽性（1mm 未満）又はリンパ節外浸潤陽性（扁平上皮癌細胞がリンパ節内から線維膜を通過して周囲結合組織に浸潤することと定義）］に対してのみ投与した。

*3 術後補助療法として RT±シスプラチン 100mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）を 3 コース投与した。

*4 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
*5 RECIST ガイドライン 1.1 に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*6 盲検下中央判定病理医により評価
*7 無作為化されたすべての患者
*8 無作為化され、治療を 1 回以上受けたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆無イベント生存期間（EFS）

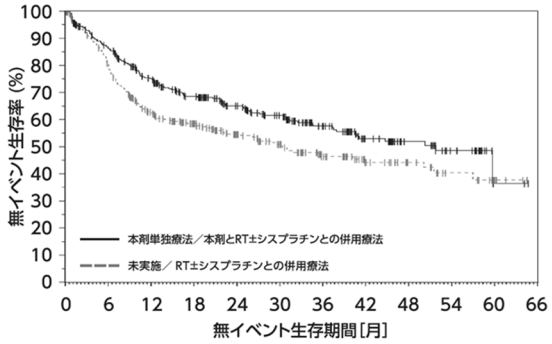
全患者集団、CPS≧1 集団及び CPS≧10 集団において、術前補助療法としての本剤単独療法及び術後補助療法としての本剤と RT±シスプラチンの併用療法、その後の本剤単独療法群（本剤群）は、術後補助療法としての RT±シスプラチンとの併用療法群（対照群）と比較して EFS を有意に延長した。

EFS の解析（全患者集団）

術前補助療法／術後補助療法		本剤単独療法／本剤と RT±シスプラチンとの併用療法、その後の本剤単独療法（n=363）	未実施／RT±シスプラチンとの併用療法（n=351）
EFS†	イベント数（%）	136（37.5）	159（45.3）
	中央値［月］（95%CI）	51.8（37.5, NE）	30.4（21.8, 50.1）
	ハザード比‡（95%CI） 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［片側］、有意水準 α=0.0120
‖：有意水準に対応した 97.6%CI は（0.56, 0.96）
NE：Not Estimated

EFS の Kaplan-Meier 曲線（全患者集団）



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

CPS≧1 集団において、EFS の中央値は本剤群で 59.7 ヵ月（95%CI：37.9, NE）、対照群で 29.6 ヵ月（95%CI：19.5, 41.9）であった。EFS のハザード比は 0.70（95%CI：0.55, 0.89）であり、本剤群は対照群と比較して EFS を有意に延長した（P=0.00140、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0124）。

CPS≧10 集団において、EFS の中央値は本剤群で 59.7 ヵ月（95%CI：41.1, NE）、対照群で 26.9 ヵ月（95%CI：18.3, 51.5）であった。EFS のハザード比は 0.66（95%CI：0.49, 0.88）であり、本剤群は対照群と比較して EFS を有意に延長した（P=0.00217、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0138）。

探索的解析として、CPS に関する部分集団に基づき、EFS の部分集団解析を行った。

EFS の解析（PD-L1 発現状況別、探索的解析）

術前補助療法／術後補助療法	本剤単独療法／本剤と RT±シスプラチンとの併用療法、その後の本剤単独療法	未実施／RT±シスプラチンとの併用療法
CPS＜1	（n=13）	（n=14）
イベント数（%）	5（38.5）	2（14.3）
中央値［月］（95%CI）	NE（10.0, NE）	NE（12.9, NE）
ハザード比†（95%CI）	2.57（0.50, 13.36）	－
1≦CPS＜10	（n=113）	（n=104）
イベント数（%）	43（38.1）	49（47.1）
中央値［月］（95%CI）	37.9（24.8, NE）	30.3（13.8, NE）
ハザード比†（95%CI）	0.80（0.53, 1.21）	－
CPS≧10	（n=234）	（n=231）
イベント数（%）	85（36.3）	107（46.3）
中央値［月］（95%CI）	59.7（41.1, NE）	26.9（18.3, 51.5）
ハザード比†（95%CI）	0.66（0.49, 0.87）	－

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

［副次評価項目］

◆全生存期間（OS）

全患者集団における本剤群の OS の中央値は未到達（95%CI：61.9, NE）であり、対照群に対する本剤群の OS のハザード比は 0.76（95% CI：0.59, 0.98）であった。CPS≧1 集団における本剤群の OS の中央値は未到達（95%CI : NE, NE）であり、対照群に対する本剤群の OS のハザード比は 0.72（95%CI：0.56, 0.94）であった。CPS≧10 集団における本剤群の OS の中央値は未到達（95%CI：NE, NE）であり、対照群に対する本剤群の OS のハザード比は 0.72（95%CI : 0.52, 0.98、P=0.01793、有意水準 α=0.0104）であった。

◆病理学的奏効（mPR）率

全患者集団における mPR 率は、本剤群で 9.4%、対照群で 0%であった。mPR 率の群間差は 9.3%（95%CI：6.7, 12.8、P<0.00001、有意水準 α=0.0005）であった。CPS≧1 集団における mPR 率は、本剤群で 9.8%、対照群で 0%であった。mPR 率の群間差は 9.8%（95%CI：7.0, 13.3、P<0.00001、

有意水準 α=0.0005）であった。CPS≧10 集団における mPR 率は、本剤群で 13.7%、対照群で 0%であった。mPR 率の群間差は 13.7%（95%CI：9.7, 18.7、P<0.00001、有意水準 α=0.0005）であった。

◆病理学的完全奏効（pCR）率
全患者集団における pCR 率は、本剤群で 3.0%、対照群で 0%であった。pCR 率の群間差は 3.0%（95%CI：1.5, 5.3）であった。CPS≧1 集団における pCR 率は、本剤群で 3.2%、対照群で 0%であった。pCR 率の群間差は 3.1%（95%CI：1.6, 5.6）であった。CPS≧10 集団における pCR 率は、本剤群で 4.3%、対照群で 0%であった。pCR 率の群間差は 4.2%（95%CI：2.1, 7.6）であった。

［安全性］
本剤群の副作用発現割合は 81.4%（294/361 例）（日本人 24 例中 21 例を含む）であり、主な副作用（20%以上）は放射線皮膚損傷 142 例（39.3%）、口内炎 140 例（38.8%）であった。
対照群の副作用発現割合は 81.9%（258/315 例）（日本人 22 例中 21 例を含む）であり、主な副作用（20%以上）は口内炎 164 例（52.1%）、放射線皮膚損傷 148 例（47.0%）、口内乾燥 68 例（21.6%）、悪心 67 例（21.3%）であった。
重篤な副作用の発現割合は、本剤群で 19.1%（69/361 例）、対照群で 10.5%（33/315 例）であった。主な重篤な副作用（1%以上）は、本剤群では大腸炎及び口内炎 各 6 例（1.7%）、免疫性肝炎及び肺臓炎 各 5 例（1.4%）、副腎機能不全 4 例（1.1%）であった。対照群では急性腎障害 6 例（1.9%）、発熱性好中球減少症 4 例（1.3%）、悪心 3 例（1.0%）であった。
いずれかの治療（本剤、シスプラチン又は放射線治療）の中止に至った副作用の発現割合は、本剤群で 17.7%（64/361 例）、対照群で 12.4%（39/315 例）であった。
副作用による死亡は本剤群で 4 例、対照群で 1 例にみられた。内訳は、本剤群で COVID-19 肺炎、死亡、肺臓炎及び腎不全 各 1 例、対照群で急性腎障害 1 例であった。
なお、術前補助療法として本剤単独療法を受けた患者のうち、手術を実施しなかった患者は 41 例であり、うち 15 例は疾患進行による本剤投与の中止、5 例は有害事象が理由で手術を実施しなかった。

＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

<u>併用療法</u>

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590 試験）[54) 55)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 群比較

対象：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）

目的：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）の腺癌患者を対象とし、本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法とプラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群[*1] 又はプラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群[*2] のいずれかに、1 : 1 で無作為割付けした。無作為割付けでは、地域（アジア又はアジア以外）、組織学的分類（食道腺癌又は食道扁平上皮癌）及び ECOG PS（0 又は 1）に従って患者を層別した。

シスプラチンの投与は最大 6 コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤と 5-FU 及びシスプラチンの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：ITT 集団[*3]、食道扁平上皮癌患者集団、PD-L1 CPS[*4]≧10 集団及び PD-L1 CPS≧10 の食道扁平上皮癌患者集団における全生存期間（OS）及び ITT 集団、食道扁平上皮癌患者集団、PD-L1 CPS≧10 集団における無増悪生存期間[*5]（PFS）

副次評価項目：ITT 集団、食道扁平上皮癌患者集団、PD-L1 CPS≧10 集団及び PD-L1 CPS≧10 の食道扁平上皮癌患者集団における奏効率[*5]（ORR）、奏効期間[*5]（DOR）、ASaT 集団[*6] における安全性及び忍容性

*1 本剤 200mg、シスプラチン 80mg/m^2 及び 5-FU 800mg/m^2/day（5 日間持続点滴投与）の順に 3 週間間隔（Q3W）で 6 コース投与後、本剤 200mg 及び 5-FU 800mg/m^2/day（5 日間持続点滴投与）を Q3W で投与。

*2 プラセボ、シスプラチン 80mg/m^2 及び 5-FU 800mg/m^2/day（5 日間持続点滴投与）の順に Q3W で 6 コース投与後、プラセボ及び 5-FU 800mg/m^2/day（5 日間持続点滴投与）を Q3W で投与。

*3 無作為割付けされたすべての患者

*4 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

*5 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価

*6 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

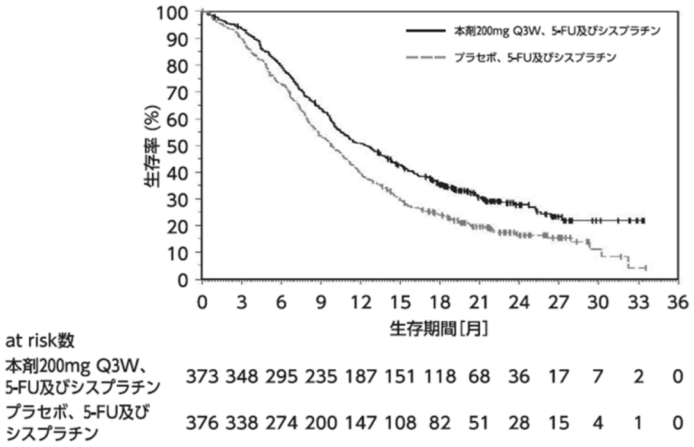
ITT 集団において、本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群はプラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群に対して統計的に有意な OS の改善を示した。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W、5-FU 及びシスプラチン（n=373）	プラセボ、5-FU 及びシスプラチン（n=376）
イベント数（%）	262（70.2）	309（82.2）
OS 中央値†（月）（95%CI）	12.4（10.5, 14.0）	9.8（8.8,. 10.8）
ハザード比‡（95%CI） P 値§	0.73（0.62, 0.86） <0.0001	―

中間解析時のデータ：2020 年 7 月 2 日カットオフ
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：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［片側］、有意水準 α=0.01421

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



食道扁平上皮癌患者集団における OS の中央値は、本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 12.6 ヵ月（95%CI : 10.2, 14.3）、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 9.8 ヵ月（95%CI : 8.6, 11.1）、ハザード比は 0.72（95%CI : 0.60, 0.88）であり、統計的に有意な改善を示した（P=0.0006、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.01003）。

PD-L1 CPS≧10 集団における OS の中央値は、本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 13.5 ヵ月（95%CI : 11.1, 15.6）、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 9.4 ヵ月（95%CI : 8.0, 10.7）、ハザード比は 0.62（95%CI : 0.49, 0.78）であった（P<0.0001、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.01414）。

PD-L1 CPS≧10 の食道扁平上皮癌患者集団における OS の中央値は、本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 13.9 ヵ月（95%CI : 11.1, 17.7）、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 8.8 ヵ月（95%CI : 7.8, 10.5）、ハザード比は 0.57（95%CI : 0.43, 0.75）であった（P<0.0001、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0067）。

◆無増悪生存期間（PFS）

ITT 集団において、本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群はプラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群に対して統計的に有意な PFS の改善を示した。

PFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W、5-FU 及びシスプラチン（n=373）	プラセボ、5-FU 及びシスプラチン（n=376）
イベント数（%）	297（79.6）	333（88.6）
PFS 中央値†（月）（95%CI）	6.3（6.2, 6.9）	5.8（5.0, 6.0）
ハザード比‡（95%CI） P 値§	0.65（0.55, 0.76） <0.0001	―

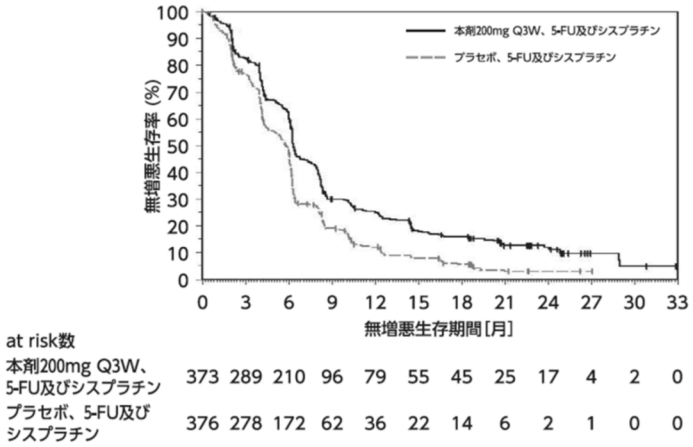
治験担当医師による評価

†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による

‡：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［片側］、有意水準 α=0.02477

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



食道扁平上皮癌患者集団における PFS の中央値は本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 6.3 ヵ月（95%CI：6.2, 6.9）、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 5.8 ヵ月（95%CI：5.0, 6.1）、ハザード比は 0.65（95%CI：0.54, 0.78）であり、統計的に有意な改善を示した（P<0.0001、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.002）。

PD-L1 CPS≧10 集団における PFS の中央値は本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 7.5 ヵ月（95%CI：6.2, 8.2）、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 5.5 ヵ月（95%CI：4.3, 6.0）、ハザード比は 0.51（95%CI：0.41, 0.65）であり、統計的に有意な改善を示した（P<0.0001、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.002）。

［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）

ITT 集団における ORR は、本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 45.0%（95%CI : 39.9, 50.2）、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 29.3%（95%CI : 24.7, 34.1）であり、統計的に有意な改善を示した（P<0.0001、有意水準 α=0.025）。

◆奏効期間（DOR）

ITT 集団におけるデータカットオフ時点での DOR 中央値は、本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 8.3 ヵ月（範囲：1.2+～31.0+ヵ月*）、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群は 6.0 ヵ月（範囲：1.5+～25.0+ヵ月*）であった。

* 「+」は最後の疾患評価から PD がみられないことを示す。

［安全性］

本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群において、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。プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群では副作用は 97.3%（360/370 例）に認められた。

重篤な副作用の発現割合は本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 31.6%（117/370 例）、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群で 26.2%（97/370 例）であった。主な重篤な副作用（5%以上）は、本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群では肺炎（10.3%）であった。プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群では肺炎（8.6%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤、5-FU 及びシスプラチン併用群で 19.5%（72/370 例）、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用群では 11.6%（43/370 例）に認められた。

副作用による死亡は本剤、5-FU 及びシスプラチン併用群 9 例、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用群 5 例にみられた。内訳は本剤、5-FU 及びシスプラチン併用群で多臓器機能不全症候群、肺塞栓症、間質性肺疾患、肺臓炎、発熱性好中球減少症、肺炎、急性腎障害、下痢、肝不全各 1 例、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用群で敗血症、間質性肺疾患、死亡、発熱性好中球減少症、多臓器機能不全症候群各 1 例であった。

注）シスプラチンの用法及び用量は以下のとおりである。

＜用法及び用量＞（抜粋）

1.食道癌には、B 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により A 法を選択する。

B 法 : シスプラチンとして 50～70mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

A 法 : シスプラチンとして 15～20mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

単独療法

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181 試験）[56) 57)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、2 群比較

対象：一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能進行・再発食道扁平上皮癌又は食道腺癌（Siewert 分類 type Ⅰ食道胃接合部腺癌含む）患者 628 例（日本人 152 例を含む）

目的：一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能進行・再発食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者を対象とし、本剤と化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤群（本剤 200mg 3 週間間隔（Q3W）静脈内投与）又は治験担当医師が選択した化学療法群（パクリタキセル 80～100mg/m^2 を 28 日間間隔コースの 1、8、15 日目に静脈内投与、ドセタキセル 75mg/m^2 Q3W 静脈内投与又はイリノテカン 180mg/m^2 2 週間間隔（Q2W）静脈内投与）のいずれかに、1：1 の比でグローバルコホートに無作為割付けした。

組織型（食道扁平上皮癌又は食道腺癌）及び地域（アジア又はアジア以外）によって層別された。

CT 又は MRI による腫瘍画像評価を実施し、疾患状態を評価した。

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：ITT 集団[*1]、PD-L1 CPS[*2]≧10 集団及び食道扁平上皮癌患者集団における全生存期間（OS）

副次評価項目：ITT 集団、PD-L1 CPS≧10 集団及び食道扁平上皮癌患者集団における無増悪生存期間[*3]（PFS）、奏効率[*3]（ORR）、奏効期間[*3]（DOR）、ASaT 集団[*4]における安全性及び忍容性

*1 投与期間によらず無作為割付けされた患者から構成される集団
*2 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］は、コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。
*3 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*4 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

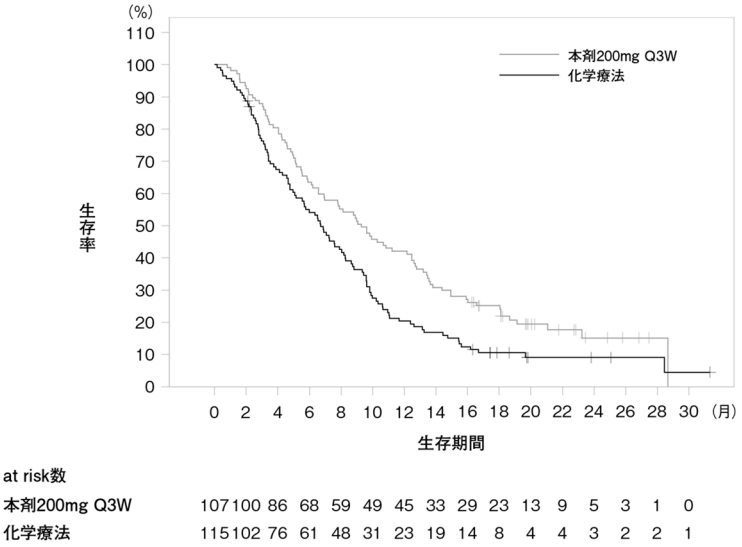
最終解析後に、死亡情報が打ち切りとして扱われていた 2 例を Analysis data model 上での死亡として反映し再解析を行った。PD-L1 CPS≧10 集団における OS の解析結果は以下の通り。

OS の解析（PD-L1 CPS≧10 集団）

	本剤 200mg Q3W（n=107）	化学療法（n=115）
イベント数（%）	88（82.2）	103（89.6）
OS 中央値[†]（月）（95%CI）	9.3（6.6, 12.5）	6.7（5.1, 8.2）
ハザード比（95%CI）[‡] P 値[§]	0.70（0.52, 0.94） 0.00855	—

データカットオフ日：2018 年 10 月 15 日
† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡ 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［片側］、有意水準 α=0.00853

OS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 CPS≧10 集団）



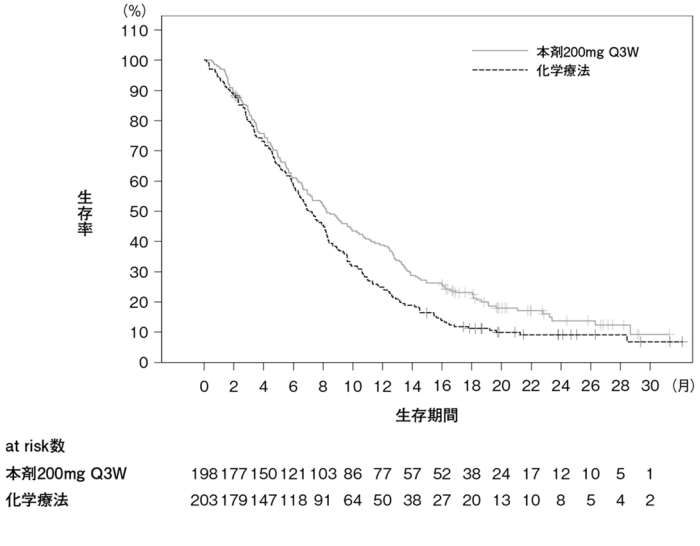
食道扁平上皮癌患者集団における OS の解析結果は以下の通り。

OS の解析（食道扁平上皮癌患者集団）

	本剤 200mg Q3W（n=198）	化学療法（n=203）
イベント数（%）	166（83.8）	182（89.7）
OS 中央値† （月）（95%CI）	8.2（6.7, 10.3）	7.1（6.1, 8.2）
ハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.77（0.63, 0.96） 0.00894	—

データカットオフ日：2018 年 10 月 15 日
† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡ 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［片側］、有意水準 α=0.0077

OS の Kaplan-Meier 曲線（食道扁平上皮癌患者集団）



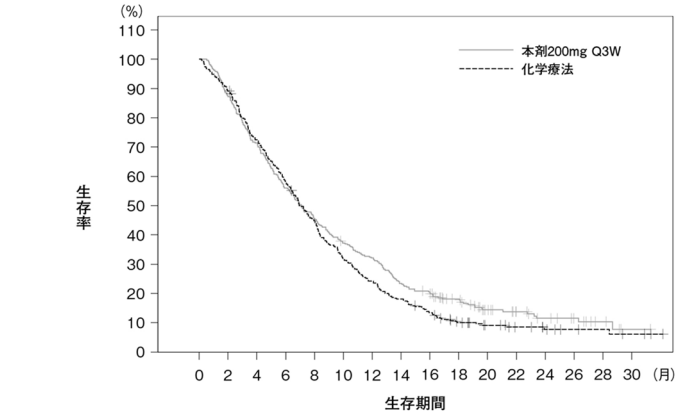
ITT 集団における OS の解析結果は以下の通り。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W（n=314）	化学療法（n=314）
イベント数（%）	271（86.3）	284（90.4）
OS 中央値†（月）（95%CI）	7.1（6.2, 8.1）	7.1（6.3, 8.0）
ハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.89（0.75, 1.05） 0.0531	—

データカットオフ日：2018 年 10 月 15 日
† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡ 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 maximum weighted log-rank test［片側］、有意水準 α=0.0077

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数

本剤200mg Q3W	314	275	224	176	143	116	100	73	63	46	28	20	14	10	5	1
化学療法	314	280	226	181	139	98	75	56	41	26	18	13	9	6	5	3

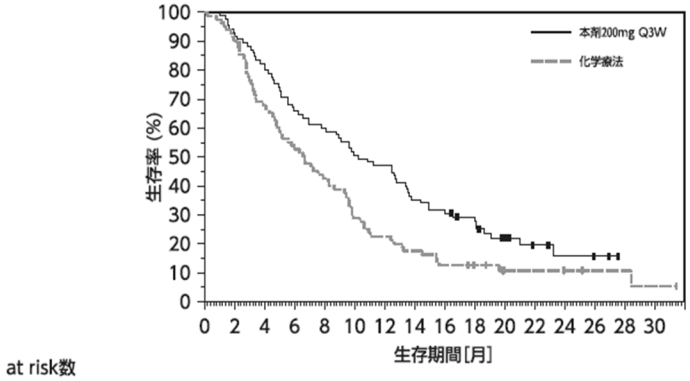
PD-L1 陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者 167 例（日本人 77 例を含む）における有効性は、以下のとおりであった。

OS の解析（PD-L1 陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者）

	本剤 200mg Q3W（n=85）	化学療法（n=82）
OS 中央値（月）（95%CI）	10.3（7.0, 13.5）	6.7（4.8, 8.6）
ハザード比†（95%CI）	0.64（0.46, 0.90）	—

データカットオフ日：2018 年 10 月 15 日
† 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

OS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者）



［安全性］

本剤群において、安全性解析対象例 314 例中 202 例（64.3%）（日本人 77 例中 57 例を含む）に副作用が認められ、主な副作用（10%以上）は、疲労 37 例（11.8%）及び甲状腺機能低下症 33 例（10.5%）であった。化学療法群においては 86.1%（255/296 例）に副作用が認められ、主な副作用（10%以上）は脱毛症 86 例（29.1%）、貧血 66 例（22.3%）、悪心 64 例（21.6%）、疲労 61 例（20.6%）、下痢 60 例（20.3%）、好中球数減少 50 例（16.9%）、末梢性感覚ニューロパチー50 例（16.9%）、白血球数減少 49 例（16.6%）、食欲減退 46 例（15.5%）、無力症 34 例（11.5%）、好中球減少症 34 例（11.5%）及び嘔吐 33 例（11.1%）であった。

重篤な副作用の発現割合は本剤群で 12.7%（40/314 例）、化学療法群で 19.3%（57/296 例）であった。主な重篤な副作用（1%以上）は、本剤群では肺臓炎（2.2%）、自己免疫性肝炎（1.0%）、大腸炎（1.0%）及び肺炎（1.0%）であった。化学療法群では発熱性好中球減少症（7.1%）、肺炎（2.7%）、発熱（1.4%）、下痢（1.4%）、嘔吐（1.4%）、貧血（1.0%）、悪心（1.0%）、好中球減少症（1.0%）及び好中球数減少（1.0%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤群で 6.1%（19/314 例）、化学療法群では 6.4%（19/296 例）に認められた。

副作用による死亡は本剤群 5 例、化学療法群 5 例にみられた。内訳は本剤群で肺臓炎 2 例、心筋炎、死亡及び食道出血各 1 例、化学療法群で敗血症、肺炎、出血性ショック及び誤嚥性肺炎各 1 例、並びに好中球数減少及び白血球数減少が 1 例であった。

なお、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。

いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（PD-L1 陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌患者における安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.21.0	例数（%）			
	本剤 200mg Q3W		化学療法	
	85 例		82 例	
	全 Grade		全 Grade	
全副作用	55	(64.7)	67	(81.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	4	(4.7)	22	(26.8)
発熱性好中球減少症	0		8	(9.8)
好中球減少症	0		6	(7.3)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	7	(8.2)	0	
胃腸障害				
下痢	4	(4.7)	13	(15.9)
悪心	5	(5.9)	17	(20.7)
口内炎	3	(3.5)	11	(13.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	5	(5.9)	9	(11.0)
疲労	10	(11.8)	16	(19.5)
倦怠感	7	(8.2)	5	(6.1)
発熱	5	(5.9)	9	(11.0)
臨床検査				
好中球数減少	1	(1.2)	17	(20.7)
白血球数減少	0		22	(26.8)
代謝および栄養障害				
食欲減退	10	(11.8)	16	(19.5)
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	0		8	(9.8)
神経系障害				
味覚異常	0		6	(7.3)
末梢性ニューロパチー	1	(1.2)	5	(6.1)
末梢性感覚ニューロパチー	0		22	(26.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
肺臓炎	7	(8.2)	0	
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	1	(1.2)	28	(34.1)
発疹	4	(4.7)	6	(7.3)
斑状丘疹状皮疹	2	(2.4)	6	(7.3)

注）本剤の承認された効能又は効果は以下のとおりである。
○ 根治切除不能な進行・再発の食道癌

＜治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌＞

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-177 試験）[58) 59)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、2 群比較

対象：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 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）

目的：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 MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とし、本剤と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］の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤群［本剤 200mg 3 週間間隔（Q3W）静脈内投与）］又は担当医師の選択する化学療法群［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］[*1] のいずれかに、1：1 の比で無作為割付けした。使用する化学療法は無作為割付け前に選択した。

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本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：ITT 集団[*2]における無増悪生存期間[*3]（PFS）及び全生存期間（OS）

副次評価項目：ITT 集団における奏効率[*3]（ORR）、ASaT 集団[*4]における安全性及び忍容性

*1 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 85mg/m^2、ホリナート 400mg/m^2 又はレボホリナート 200mg/m^2、5-FU 400mg/m^2（急速静注）、5-FU 2400mg/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 180mg/m^2、ホリナート 400mg/m^2 又はレボホリナート 200mg/m^2、5-FU 400mg/m^2（急速静注）、5-FU 2400mg/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：

5mg/kg を 2 週間間隔で投与した。

セツキシマブ：

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

*2 無作為割付けされたすべての患者

*3 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価

*4 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

ITT 集団において、本剤群は化学療法群に対して統計的に有意な PFS の改善を示した。

PFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W（n=153）	化学療法（n=154）
イベント数（%）	82（53.6）	113（73.4）
PFS 中央値†（月）（95%CI）	16.5（5.4, 32.4）	8.2（6.1, 10.2）
ハザード比‡（95%CI） P 値§	0.60（0.45, 0.80） 0.0002	―

データカットオフ日：2020 年 2 月 19 日

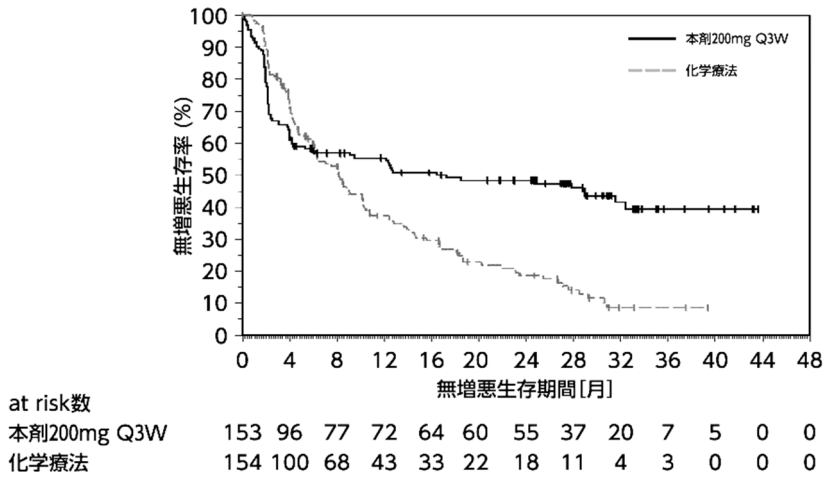
RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定

†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による

‡：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［片側］、有意水準 α=0.0117

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



◆全生存期間（OS）

ITT 集団における OS の結果は以下の通り。

OS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W（n=153）	化学療法（n=154）
イベント数（%）	56（36.6）	69（44.8）
OS 中央値†（月）（95%CI）	NE（NE, NE）	34.8（26.3, NE）
ハザード比‡（95%CI）‡ P 値§	0.77（0.54, 1.09） 0.0694	―

データカットオフ日：2020 年 2 月 19 日

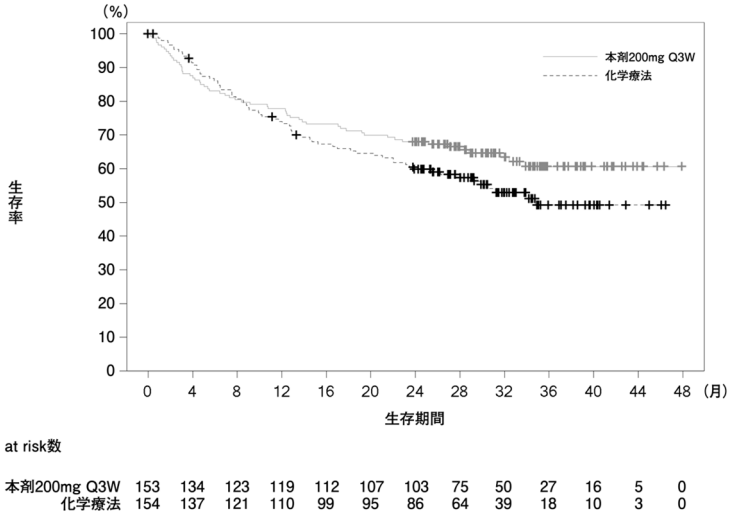
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による

‡：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［片側］、有意水準 α=0.0053

NE：Not Estimated

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）

ITT 集団における ORR は、本剤群 43.8%（95%CI : 35.8，52.0）、化学療法群 33.1%（95%CI : 25.8，41.1）であった。

［安全性］

本剤群において、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。化学療法群においては 98.6%（141/143 例）に副作用が認められ、主な副作用（10%以上）は悪心 79 例（55.2%）、下痢 75 例（52.4%）、疲労 63 例（44.1%）、食欲減退 49 例（34.3%）、口内炎 43 例（30.1%）、嘔吐 40 例（28.0%）、好中球数減少 33 例（23.1%）、好中球減少症 30 例（21.0%）、末梢性感覚ニューロパチー29 例（20.3%）、脱毛症 28 例（19.6%）、無力症 25 例（17.5%）、粘膜の炎症 25 例（17.5%）、末梢性ニューロパチー25 例（17.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 25 例（17.5%）、鼻出血 20 例（14.0%）、貧血 17 例（11.9%）、白血球数減少 17 例（11.9%）及び浮動性めまい 15 例（10.5%）であった。

重篤な副作用の発現割合は本剤群で 16.3%（25/153 例）、化学療法群で 28.7%（41/143 例）であった。主な重篤な副作用（2%以上）は、本剤群では大腸炎（2.0%）であった。化学療法群では下痢（6.3%）、発熱性好中球減少症（3.5%）、食欲減退（2.1%）、疲労（2.1%）及び好中球減少症（2.1%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤群で 9.8%（15/153 例）、化学療法群では 5.6%（8/143 例）に認められた。投与期間で調整した治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は、本剤群及び化学療法群で同程度であった。

副作用による死亡は本剤群では認められず、化学療法群 1 例にみられた。内訳は、化学療法群で腸管穿孔が 1 例であった。

試験名：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験 コホート B）[60)]

試験デザイン：多施設共同、非無作為化、非盲検、単群、マルチコホート

対象：治療歴[*1]のある切除不能な局所進行又は転移性（Stage Ⅳ）の MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者（コホート B）63 例（日本人 6 例を含む）

目的：治療歴[*1]のある切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とし、本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）における有効性及び安全性を評価する。

方法：本剤 200mg を Q3W で点滴静注した。治療の奏効は画像検査で評価した。初回の画像検査は、割り付け日から起算して 9 週間後に実施し、その後も 9 週間ごとに、臨床的に必要であればより頻回に疾患進行となるまで実施した。本治験では、疾患進行などが認められるまで、最大約 2 年間本剤の投与を継続することとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者（ASaT）における奏効率（ORR）[*2]

副次評価項目：ASaT 集団を対象とした病勢コントロール率（DCR）[*2*3]、奏効期間（DOR）[*2]、無増悪生存期間（PFS）[*2]及び全生存期間（OS）、安全性及び忍容性

*1 化学療法（フッ化ピリミジン系製剤＋オキサリプラチン若しくはフッ化ピリミジン系製剤＋イリノテカンのいずれか、又はそのいずれかに抗 VEGF 若しくは抗 EGFR モノクローナル抗体を加えたレジメン）を過去に 1 レジメン以上受けた患者
*2 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立判定委員会（IRC）による評価
*3 完全奏効、部分奏効又は疾患進行となる前に 24 週間以上安定を示した患者の割合

結果：

［主要評価項目］（追跡期間中央値 36.1 ヵ月）

◆奏効率（ORR）

コホート B の ASaT 集団における ORR は以下の通りであった。IRC 評価に基づく標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの縮小は、39 例（61.9%）で認められた。

RECIST1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約（コホート B）（ASaT）

	本剤 200mg Q3W（N= 63）	
	n（%）	95%CI†
奏効率（ORR）	22（34.9）	23.3, 48.0
完全奏効（CR）	8（12.7）	5.6, 23.5
部分奏効（PR）	14（22.2）	12.7, 34.5
安定（SD）	14（22.2）	12.7, 34.5
疾患進行（PD）	25（39.7）	27.6, 52.8
評価不能（NE）	2（3.2）	0.4, 11.0

2019 年 9 月 9 日カットオフ
† 二項分布に基づく正確法

［副次評価項目］（追跡期間中央値 36.1 ヵ月）

◆病勢コントロール率（DCR）

DCR は、57.1%（36/63 例）（95%CI[*1]：44.0, 69.5）であった。

◆奏効期間（DOR）

奏効までの期間の中央値は、4.0 ヵ月（範囲 : 1.8～31.3 ヵ月）であり、DOR の中央値[*2]は未到達（範囲：3.9+～37.1+ ヵ月）[*3]であった。

◆無増悪生存期間（PFS）[*2]

PFS の中央値は 4.1 ヵ月（95%CI : 2.1, 18.9）であった。6 ヵ月、12 ヵ月、24 ヵ月及び 36 ヵ月時点の PFS 率は、それぞれ 48.9%、40.6%、36.7%及び 33.9%であった。

◆全生存期間（OS）[*2]

OS の中央値は未到達（95%CI : NE, NE）であった。6 ヵ月、12 ヵ月、24 ヵ月及び 36 ヵ月時点の OS 率は、それぞれ 84.1%、76.2%、63.0%及び 52.2%であった。

*1 二項分布に基づく正確法
*2 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による
*3 「+」は最終の画像評価において疾患進行がないことを示す

［安全性］

副作用の発現割合は、69.8%（44/63 例）（日本人 6 例中 5 例を含む）であった。主な副作用（10%以上）は、疲労 11 例（17.5%）、甲状腺機能低下症 11 例（17.5%）、関節痛 7 例（11.1%）、下痢 7 例（11.1%）及び甲状腺機能亢進症 7 例（11.1%）であった。

重篤な副作用の発現割合は 9.5%（6/63 例）であった。重篤な副作用は、自己免疫性関節炎、気管支炎、肺臓炎、腸壁気腫症、失神、血小板減少症であった。

投与中止に至った副作用は 3.2%（2/63 例）に認められた。

副作用による死亡は認められなかった。

＜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＞

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-355 試験）[61) 62)]

試験デザイン：

パート 1：多施設共同、非無作為化、非盲検（Safety Run-in）

パート 2：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照

対象：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

有効性解析対象集団：ITT 集団[*1] 847 例（日本人 87 例を含む）［パート 2］

安全性解析対象集団：ASaT 集団[*2] 877 例（日本人 91 例を含む）［パート 1 及びパート 2］

目的：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とし、本剤と化学療法の併用療法と、プラセボと化学療法の併用療法の有効性及び安全性を比較検討する（Safety Run-in では 3 つの併用療法の安全性及び忍容性を評価する）。

方法：

パート 1：本剤と化学療法（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[*3]のいずれかに割付けした。

パート 2：本剤と化学療法（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）の併用療法群[*3]又はプラセボと化学療法（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）の併用療法群[*4]のいずれかに、2：1 の比で無作為割付けした。

無作為割付けでは、治験中の化学療法［タキサン系薬剤（パクリタキセル又は nab-パクリタキセル） vs ゲムシタビン／カルボプラチン］、腫瘍 PD-L1 の発現状況（CPS≧1 vs CPS<1）及び術前／術後補助療法での同一クラスの化学療法治療歴（あり vs なし）によって患者を層別した。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本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：PD-L1 CPS[*5]≧10 集団、PD-L1 CPS[*5]≧1 集団及び全集団における無増悪生存期間[*6]（PFS）及び全生存期間（OS）

副次評価項目：PD-L1 CPS≧10 集団、PD-L1 CPS≧1 集団及び全集団における奏効率[*6]（ORR）、奏効期間[*6]（DOR）、病勢コントロール率（DCR）[*6*7]、ASaT 集団における安全性及び忍容性

解析方法：

有効性評価の統計手法：PFS、OS は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。PFS 及び OS の群間比較には層別ログランク検定を用いた。ハザード比（HR）及び 95%CI は、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、CPS カットオフ、年齢、地域、ECOG PS、併用化学療法、術前/術後化学療法における同クラスの化学療法歴の有無、術前/術後化学療法の有無、無病期間、転移臓器数等についての PFS、OS の部分集団解析を実施した。ORR 及び DCR は層別 Miettinen and Nurminen 法にて評価した。DOR は Kaplan-Meier 法を用いて要約した。

多重性の調整：本試験は 3 回の有効性の中間解析を事前に計画し、試験全体の有意水準を片側 2.5%となるように厳密に制御した。PFS の解析は 1 回目の中間解析及び 2 回目の中間解析（PFS の最終解析）で実施し、OS は 3 回の中間解析及び最終解析を実施することとした。1 回目の中間解析後に解析計画を改訂し、最初に配分する有意水準を改訂した。OS の中間解析と最終解析

における有意水準の配分には群逐次検定（α 消費関数）を用いた。PFS、OS 及び ORR の多重性の調整は、Maurer & Bretz の graphical approach の拡張法を用いた。PFS に関しては、PFS に配分された最初の有意水準は CPS≧10 集団に割り当て、CPS≧10 集団、CPS≧1 集団、全集団の順番に、これら 3 つの PFS において階層的検定手順を用いることとした。

*1 無作為化されたすべての患者
*2 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者
*3 本剤 200mg 3 週間間隔（Q3W）投与（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 1000mg/m^2 及びカルボプラチン AUC 2mg·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 90mg/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 100mg/m^2（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）］。
*4 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 1000mg/m^2 及びカルボプラチン AUC 2mg·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 90mg/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 100mg/m^2（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）
*5 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
*6 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*7 完全奏効、部分奏効又は 24 週間以上安定を示した患者の割合

結果：

［主要評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

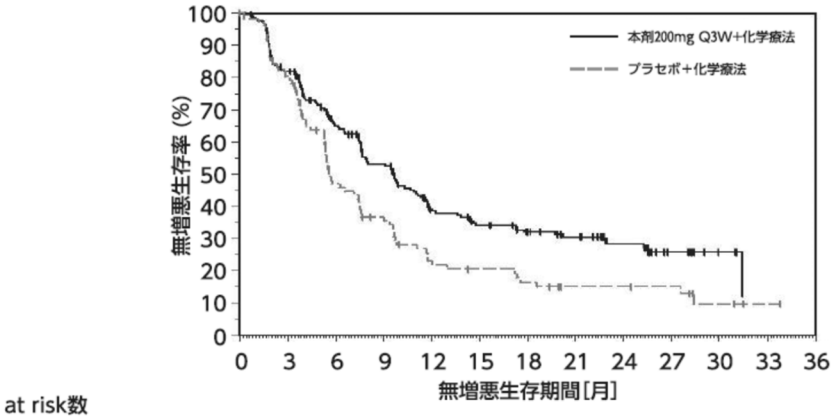
PD-L1 CPS≧10 集団において、プラセボと化学療法の併用療法群に対して本剤と化学療法の併用療法群で統計的に有意な PFS の延長が認められた。

PFS の解析（PD-L1 CPS≧10 集団）

	本剤 200mg Q3W＋化学療法 （n=220）	プラセボ＋化学療法 （n=103）
イベント数（%）	136（61.8%）	79（76.7%）
PFS 中央値†（月）（95%CI）	9.7（7.6, 11.3）	5.6（5.3, 7.5）
ハザード比‡（95%CI） P 値§	0.65（0.49, 0.86） 0.0012	―

データカットオフ日：2019 年 12 月 11 日
RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：投与群を共変量とし、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［片側］、有意水準 α=0.00411

PFS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 CPS≧10 集団）



at risk数												
本剤200mg Q3W+化学療法	220	173	122	96	63	52	44	37	25	12	5	0	0
プラセボ+化学療法	103	80	41	30	18	15	12	8	8	7	3	1	0

［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）

PD-L1 CPS≧10 集団における ORR は、本剤と化学療法の併用療法群で 53.2%（117/220 例）（95%CI：46.4, 59.9）、プラセボと化学療法の併用療法群で 39.8%（41/103 例）（95%CI：30.3, 49.9）であった。

◆奏効期間（DOR）

PD-L1 CPS≧10 集団のうち奏効が認められた患者における DOR 中央値は、本剤と化学療法の併用療法群で 19.3 ヵ月（範囲：1.6+～29.8 ヵ月*）、プラセボと化学療法の併用療法群は 7.3 ヵ月（範囲：1.5～32.5+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。

◆病勢コントロール率（DCR）

PD-L1 CPS≧10 集団における DCR［完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）＋24 週間以上の安定（SD）と定義］は、本剤と化学療法の併用療法群及びプラセボと化学療法の併用療法群でそれぞれ 65.0%（143/220 例）（95%CI：58.3, 71.3）及び 54.4%（56/103 例）（95%CI：44.3, 64.2）であった。

［安全性］

＜ASaT 集団：パート 1 及びパート 2＞

副作用の発現割合は、本剤と化学療法の併用療法群で 574/596 例（96.3%）に認められ、主な副作用（発現割合 20%以上）は、貧血 291 例（48.8%）、好中球減少症 241 例（40.4%）、悪心 229 例（38.4%）、脱毛症 197 例（33.1%）、疲労 164 例（27.5%）、好中球数減少 132 例（22.1%）であった。プラセボと化学療法の併用療法群では副作用は 267/281 例（95.0%）に認められた。

重篤な副作用の発現割合は本剤と化学療法の併用療法群で 17.6%（105/596 例）、プラセボと化学療法の併用療法群で 12.1%（34/281 例）であった。主な重篤な副作用（1%以上）は、本剤と化学療法の併用療法群では貧血 13 例（2.2%）、血小板減少症 10 例（1.7%）、発熱性好中球減少症 8 例（1.3%）、嘔吐 8 例（1.3%）、肺臓炎 7 例（1.2%）、発熱 6 例（1.0%）であった。プラセボと化学療法の併用療法群では貧血 4 例（1.4%）、好中球減少症 4 例（1.4%）、血小板減少症 3 例（1.1%）、発熱性好中球減少症 3 例（1.1%）、嘔吐 3 例（1.1%）、発熱 3 例（1.1%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤と化学療法の併用療法群で 18.6%（111/596 例）、プラセボと化学療法の併用療法群では 11.0%（31/281 例）に認められた。
副作用による死亡は本剤と化学療法の併用療法群で 2 例にみられ、プラセボと化学療法の併用療法群ではみられなかった。内訳は本剤と化学療法の併用療法群で肺炎及び急性腎障害各 1 例であった。

＜パート 2 における PD-L1 CPS≧10 集団＞
本剤と化学療法の併用療法群において、PD-L1 CPS≧10 集団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）本剤の承認された効能又は効果は以下のとおりである。
○PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

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

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522 試験）[63）64）65）]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、2 群間比較

対象：ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスク[*1]の乳癌患者 1,174 例（日本人 76 例を含む）

目的：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プラセボ＋化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチンを 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）の併用療法、及び術後薬物療法としてプラセボ投与を対照として、術前薬物療法として本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）＋化学療法の併用療法、及び術後薬物療法として本剤 200mg Q3W 単独療法の有効性及び安全性を検討する。

方法：リンパ節の状態（あり vs. なし）、腫瘍径（T1/T2 vs. T3/T4）、カルボプラチンの選択（Q3W vs. QW）によって層別し、本剤＋化学療法／本剤群[*2]及びプラセボ＋化学療法／プラセボ群[*3]に 2：1 の比で無作為に割り付けた。

術前薬物療法期の完了又は早期中止の 3～6 週間後に、根治手術を実施した。術後の放射線治療は標準療法として該当する場合に許容された。治験薬の投与は、治験薬投与の完了（本剤／プラセボ 17 コース）、疾患進行、再発又は許容できない有害事象の発現等が生じるまで継続した。

主要評価項目：ITT 集団[*4]における病理学的完全奏効（pCR）率［ypT0/Tis ypN0 [*5]（乳房内の浸潤巣とリンパ節転移がみられないもので、非浸潤巣の有無は問わないもの）］及び無イベント生存期間（EFS）[*6*7]

副次評価項目：ITT 集団における全生存期間[*8]（OS）、pCR 率［ypT0 ypN0 [*5]（乳房内の浸潤巣、非浸潤巣、リンパ節転移いずれもみられないもの）］、pCR 率［ypT0/Tis [*5]（乳房内の浸潤巣がみられないもので、非浸潤巣とリンパ節転移の有無は問わないもの）］、ASaT 集団[*9]における安全性及び忍容性

解析方法：

有効性評価の統計手法：pCR 率の群間比較は、例数で重み付けした層別 Miettinen and Nurminen 法により評価した。EFS は、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定し、群間比較には層別ログランク検定を用いた。全例と PD-L1 発現別の部分集団解析における pCR 率、EFS の各ハザード比及び 95%CI は、層別 Miettinen and Nurminen 法及び層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した（EFS は投与群を共変量）。また、Miettinen and Nurminen 法及び Cox 比例ハザードモデルを用いて、リンパ節の状態、腫瘍径、カルボプラチン投与スケジュール、閉経状態、年齢、地域、ECOG PS、HER2 発現、乳酸脱水素酵素（LDH）、ステージ[*10]についての pCR 率（ypT0/Tis ypN0）及び EFS の部分集団解析を実施した。OS 及び DRFS は EFS と同様の統計手法で評価した。pCR（ypT0/Tis ypN0）達成別の EFS については Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定し、ハザード比及び 95%CI は投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。日本人集団については、ITT 集団と同様の統計手法により解析したが層での調整は行わなかった。

多重性の調整：本試験では、7 回の中間解析を事前に計画し、試験全体の有意水準を片側 2.5%に厳密に制御した。pCR（ypT0/Tis ypN0）は 2 回（1 回目及び 2 回目）、EFS は 6 回（2 回目以降）の中間解析及び最終解析を実施することとした。また、EFS の優越性が示された場合は OS を検定することとした。pCR（ypT0/Tis ypN0）、EFS 及び OS の多重性の調整は、Maurer and Bretz の graphical approach を用いた。中間解析と最終解析における有意水準の配分には、α 消費関数を用いた。

*1 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 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。

*2 術前薬物療法として本剤 200mg 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本剤 200mg 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 80mg/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 5mg･ 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 1.5mg･ 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 60mg/m^2 Q3W 又はエピルビシン塩酸塩 90mg/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）600mg/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］。
*3 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*2 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。
*4 無作為化されたすべての患者
*5 根治手術の際に、治験実施医療機関の病理医が AJCC Breast Cancer Staging に基づいて評価
*6 無作為化から以下のいずれかの事象が最初に記録された日までの期間：
疾患進行による根治手術不能、局所再発又は遠隔転移、二次がん、あらゆる原因による死亡
*7 治験担当医師による盲検下での評価
*8 無作為化から原因を問わない死亡までの期間
*9 無作為化され、治療（治験薬投与又は手術）を 1 回以上受けたすべての患者
*10 ステージ別の部分集団解析は EFS のみ実施した。

結果：

［主要評価項目］

◆pCR 率（ypT0/Tis ypN0）

1 回目の中間解析（IA1、データカットオフ日：2018 年 9 月 24 日）において、pCR の解析対象となった 602 例で、本剤＋化学療法群ではプラセボ＋化学療法群に対して統計的に有意な pCR 率の改善が認められた。

pCR（ypT0/Tis ypN0）の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W＋化学療法（n=401）	プラセボ＋化学療法（n=201）
pCR 率（%）（95%CI）	64.8（59.9, 69.5）	51.2（44.1, 58.3）
群間差の推定値 (%) † (95%CI) P 値	13.6（5.4, 21.8） 0.00055	―

中間解析時のデータ：2018 年 9 月 24 日カットオフ
根治手術時に治験実施医療機関の病理医が評価
†：層別 Miettinen and Nurminen 法［片側］、有意水準 α=0.003

◆無イベント生存期間（EFS）

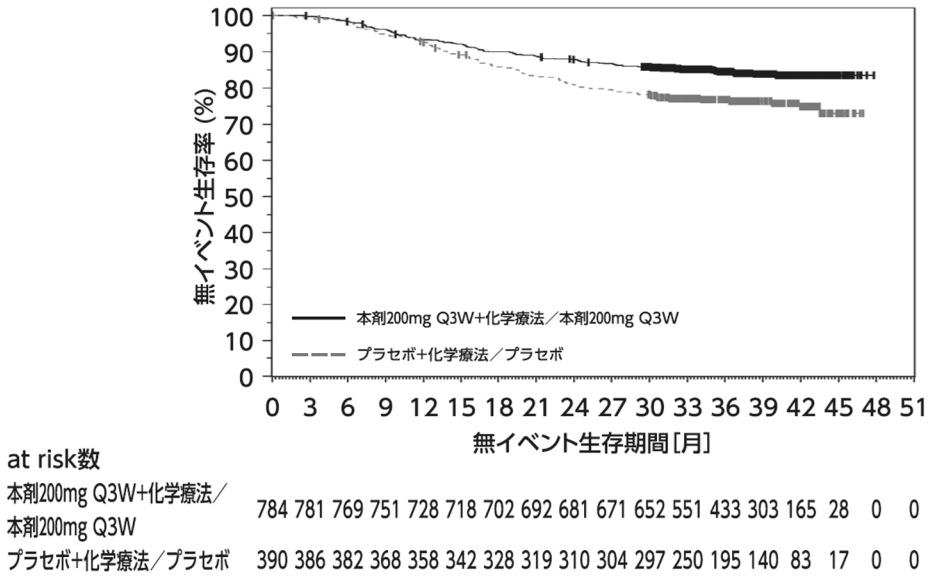
4 回目の中間解析（IA4、データカットオフ日：2021 年 3 月 23 日）において、本剤＋化学療法／本剤群ではプラセボ＋化学療法／プラセボ群に対する統計的に有意な EFS の延長が認められた。

EFS の解析（ITT 集団）

	本剤 200mg Q3W＋化学療法／本剤 200mg Q3W（n=784）	プラセボ＋化学療法／プラセボ（n=390）
イベント数（%）	123（15.7）	93（23.8）
3 年 EFS 率（%）（95%CI）	84.5（81.7, 86.9）	76.8（72.2, 80.7）
ハザード比（95%CI）†	0.63（0.48, 0.82）	―
P 値‡	0.00031	

中間解析時のデータ：2021 年 3 月 23 日カットオフ
†：投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ＋化学療法／プラセボとの比較
‡：層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.00516941

EFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



［副次評価項目］
◆全生存率（OS）
IA4 において、OS のイベントは、本剤＋化学療法／本剤群で 10.2%（80/784 例）、プラセボ＋化学療法／プラセボ群で 14.1%（55/390 例）で発現した。OS の HR は 0.72（95%CI : 0.51, 1.02）であり、優越性は示されなかった（P=0.0321377、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.00085861）。

◆pCR 率（ypT0 ypN0 及び ypT0/Tis）
IA1 における pCR（ypT0 ypN0 及び ypT0/Tis）は、下表の通りであった。

pCR（ypT0 ypN0 及び ypT0/Tis）の解析（ITT 集団）

	pCR（ypT0 ypN0）		pCR（ypT0/Tis）	
	本剤＋化学療法（n=401）	プラセボ＋化学療法（n=201）	本剤＋化学療法（n=401）	プラセボ＋化学療法（n=201）
pCR 率（%）（95%CI）	59.9（54.9, 64.7）	45.3（38.3, 52.4）	68.6（63.8, 73.1）	53.7（46.6, 60.8）

［安全性］

ASaT 集団［併合期（術前薬物療法期及び術後薬物療法期）］における副作用の発現割合は、本剤＋化学療法／本剤群で 98.9%（774/783 例）（日本人 45 例中 45 例を含む）であった。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。プラセボ＋化学療法／プラセボ群での副作用発現割合は、99.7%（388/389 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は本剤＋化学療法／本剤群で 34.1%（267/783 例）、プラセボ＋化学療法／プラセボ群で 20.1%（78/389 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は、本剤＋化学療法／本剤群で 27.7%（217/783 例）、プラセボ＋化学療法／プラセボ群では 14.1%（55/389 例）に認められた。

副作用による死亡は本剤＋化学療法／本剤群で 4 例にみられ、プラセボ＋化学療法／プラセボ群では 1 例にみられた。内訳は本剤＋化学療法／本剤群で肺臓炎、肺塞栓症、敗血症/多臓器不全症候群、自己免疫性脳炎各 1 例、プラセボ＋化学療法／プラセボ群で敗血症性ショック 1 例であった。

＜進行・再発の子宮体癌＞

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験）[66)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照

対象：化学療法歴のない[*1]進行・再発の子宮体癌患者[*2] 810 例（日本人 7 例を含む）

目的：化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者を対象に、本剤と化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチン）との併用療法、及びその後の本剤単独療法（本剤と化学療法との併用療法群）[*3]と、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（プラセボと化学療法との併用療法群）[*4]の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：MMR ステータス［正常（pMMR）vs. 欠損（dMMR）］、ECOG PS（0 又は 1 vs. 2）、術後補助化学療法歴（あり vs. なし）によって層別し、本剤と化学療法との併用療法群及びプラセボと化学療法との併用療法群に 1：1 の比で無作為割付けした。

主要評価項目：無増悪生存期間[*5]（PFS）

副次評価項目：全生存期間（OS）、奏効率[*6]（ORR）、奏効期間[*6]（DOR）、QOL 及び PRO、安全性、治験実施医療機関での MMR IHC 検査結果と中央検査機関での MMR IHC 検査結果の一致度

解析方法：

解析対象集団：有効性は ITT 集団（ORR、DOR についてはベースライン時に測定可能病変を有する集団）[*7]、安全性は APaT 集団[*8]を解析対象とした。

有効性評価の統計手法 : PFS は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。PFS の群間比較は層別ログランク検定を用いて評価し、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。層別ログランク検定及び層別 Cox 比例ハザードモデルの層別因子には術後補助化学療法歴（あり、なし）を用いた。OS は、中間解析時点では多重性を調整した正式な検定は計画していなかった。ORR の群間比較には層別 Miettinen and Nurminen 法を用いた。DOR は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。PFS、ORR、DOR、OS の解析は MMR ステータスに基づき、pMMR 又は dMMR の集団別に評価した。

多重性の調整：本試験では有効性の 1 回の中間解析を事前に計画し、試験全体の第一種の過誤の確率を有意水準片側 2.5%となるように厳密に制御した。PFS の解析では、各 MMR 集団に対して Lan-DeMets による O'Brien-Fleming 型の消費関数による境界値を用いた。中間解析は両 MMR 集団の登録が完了し、各 MMR 集団で PFS の目標イベント数の 50%以上の情報量が観察された時点で実施することとした。本試験では 2 つの仮説（H1 : pMMR 集団の PFS、H2 : dMMR 集団の PFS）を設定し、多重性の調整は、Maurer and Bretz の graphical approach を用いた。最初に H1、H2 にそれぞれ有意水準片側 1.25%を割り当て、一方の MMR 集団の帰無仮説が棄却された場合もう一方の MMR 集団に再配分できることとした。両方の仮説を同時に検定する場合、H2 を最初に検定し、H2 が統計学的に有意であった場合、有意水準片側 1.25%を H1 に再配分する。それ以外の場合では、PFS の目標イベント数の 50%以上の情報量が先に観察された MMR 集団から先に検定を実施することとした。

*1 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。

*2 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 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

*3 本剤 200mg 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 175mg/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 75mg/m^2（日本は 60-70mg/m^2）又はアルブミン懸濁型パクリタキセル 175mg/m^2 の投与が可能とされた。但し、日本ではアルブミン懸濁型パクリタキセルは使用しない運用であった］及びカルボプラチン AUC 5mg･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、維持療法として本剤 400mg 6 週間間隔（Q6W）で投与した（試験開始時、維持療法期の本剤は 200mg Q3W 投与であったが、試験途中で 400mg Q6W 投与に変更された）。
*4 プラセボ Q3W 投与（各コースの 1 日目に投与）と*3 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）。
*5 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師による評価
*6 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央画像判定機関又は治験担当医師による評価
*7 無作為化されたすべての患者
*8 無作為化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

<u>pMMR 集団</u>

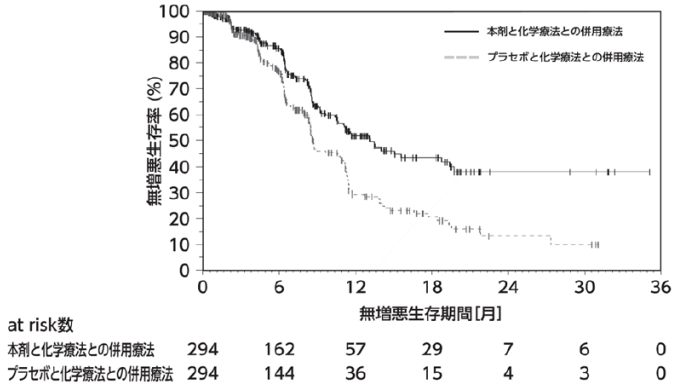
pMMR 集団において、本剤と化学療法との併用療法群はプラセボと化学療法との併用療法群に対して統計的に有意な PFS の延長を示した。

PFS の解析（pMMR 集団）

	本剤と化学療法との併用療法（n=294）	プラセボと化学療法との併用療法（n=294）
イベント数（%）	95（32.3）	138（46.9）
PFS 中央値†（月）（95%CI）	13.1（10.6, 19.5）	8.7（8.4, 11.0）
ハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.57（0.44, 0.74） ＜0.0001	—

中間解析時のデータ：2022 年 12 月 6 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による判定
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：投与群を共変量とした層別 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群との比較
§：層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.001162

PFS の Kaplan-Meier 曲線（pMMR 集団）



dMMR 集団

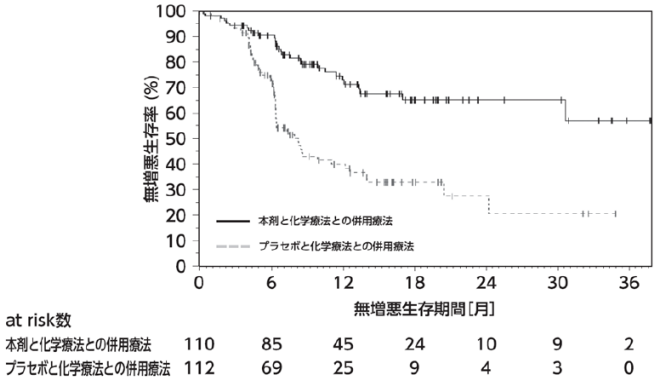
dMMR 集団において、本剤と化学療法との併用療法群はプラセボと化学療法との併用療法群に対して統計的に有意な PFS の延長を示した。

PFS の解析（dMMR 集団）

	本剤と化学療法との併用療法（n=110）	プラセボと化学療法との併用療法（n=112）
イベント数（%）	29（26.4）	60（53.6）
PFS 中央値†（月）（95%CI）	NE（30.7, NE）	8.3（6.5, 12.3）
ハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.34（0.22, 0.53） ＜0.0001	—

中間解析時のデータ：2022 年 12 月 16 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による判定
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：投与群を共変量とした層別 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群との比較
§：層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.002074
NE：Not Estimated

PFS の Kaplan-Meier 曲線（dMMR 集団）



［副次評価項目］

◆全生存期間（OS）

pMMR 集団

pMMR 集団において、データカットオフ日時点で OS の中央値*は、本剤と化学療法との併用療法群で 27.96 ヵ月（95% CI : 21.42, NE）、プラセボと化学療法との併用療法群で 27.37 ヵ月（95%CI : 19.52, NE）であった。

dMMR 集団

dMMR 集団において、データカットオフ日時点で OS の中央値*は、両群とも未到達であった。

*打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による

◆奏効率（ORR）

pMMR 集団

pMMR 集団における ORR は、本剤と化学療法との併用療法群で 61.4%（95% CI：54.6, 67.8）、プラセボと化学療法との併用療法群で 51.5%（95% CI：44.9, 58.0）、群間差は 9.9%［95% CI：0.7, 18.8、名目 P 値（片側）：0.01718］であった。

dMMR 集団

dMMR 集団における ORR は、本剤と化学療法との併用療法群で 77.9%（95% CI：68.2, 85.8）、プラセボと化学療法との併用療法群で 69.5%（95% CI：59.2, 78.5）、群間差は 8.2%［95% CI：-4.5, 20.7、名目 P 値（片側）：0.10240］であった。

◆奏効期間（DOR）

pMMR 集団

pMMR 集団における DOR の中央値[*1]は、本剤と化学療法との併用療法群で 7.1 ヵ月（範囲：0.0+～32.8+ヵ月[*2]）、プラセボと化学療法との併用療法群で 6.4 ヵ月（範囲：0.0+～20.1+ヵ月[*2]）であった。

dMMR 集団

dMMR 集団における DOR の中央値[*1]は、本剤と化学療法との併用療法群で未到達（範囲：0.0+～33.0+ヵ月[*2]）、プラセボと化学療法との併用療法群で 4.4 ヵ月（範囲：0.0+～32.8+ヵ月[*2]）であった。

*1 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
*2 「+」は最終の疾患評価まで疾患進行がないことを示す

［安全性］

副作用発現割合は、本剤と化学療法との併用療法群で 95.5%（365/382 例）（日本人 2 例中 2 例を含む）であり、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。プラセボと化学療法との併用療法群での副作用発現割合は 95.0%（358/377 例）（日本人 3 例中 2 例を含む）であり、主な副作用（20%以上）は、疲労 197 例（52.3%）、脱毛症 167 例（44.3%）、貧血 162 例（43.0%）、悪心 129 例（34.2%）、末梢性感覚ニューロパチー113 例（30.0%）、白血球数減少 107 例（28.4%）、下痢 103 例（27.3%）、関節痛 97 例（25.7%）、便秘 90 例（23.9%）、末梢性ニューロパチー86 例（22.8%）、好中球数減少 81 例（21.5%）及び血小板数減少 77 例（20.4%）であった。

重篤な副作用の発現割合は本剤と化学療法との併用療法群で 21.5%（82/382 例）であり、主な重篤な副作用（1%以上）は、貧血 13 例（3.4%）、発熱性好中球減少症、高血糖及び好中球数減少 各 6 例（1.6%）、白血球数減少 5 例（1.3%）、下痢、低カリウム血症、悪心、好中球減少症及び血小板数減少 各 4 例（1.0%）であった。プラセボと化学療法との併用療法群での重篤な副作用の発現割合は 11.4%（43/377 例）であり、主な重篤な副作用（1%以上）は、貧血 9 例（2.4%）、発熱性好中球減少症、好中球数減少、脱水、嘔吐及び注入に伴う反応 各 4 例（1.1%）であった。

副作用による死亡は、本剤と化学療法との併用療法群で 1 例、プラセボと化学療法との併用療法群で 2 例に認められた。内訳は、本剤と化学療法との併用療法群で心停止（1 例）、プラセボと化学療法との併用療法群で敗血症及び敗血症性ショック（各 1 例）であった。

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）[67) 68)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、2 群比較

対象：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）

目的：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とし、本剤とレンバチニブの併用療法と、化学療法の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤とレンバチニブの併用療法群[*1]、又は治験担当医師が選択した化学療法群[*2]（ドキソルビシン又はパクリタキセル）のいずれかに、1：1 で無作為割付けした。

無作為割付けでは、まず MMR ステータス［保有（pMMR）又は欠損（dMMR）］によって患者を層別した。このうち pMMR の患者層は、ECOG PS（0 又は 1）、地域（地域 1：欧州、米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド及びイスラエル、又は地域 2：その他の地域）及び骨盤照射による放射線治療歴（あり又はなし）でさらに層別された。

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：全生存期間（OS）及び無増悪生存期間[*3]（PFS）

副次評価項目：奏効率[*3]（ORR）、健康関連 QOL に関する患者報告アウトカム、安全性、レンバチニブの血漿中濃度、クリアランス及び AUC

解析方法：

解析対象集団：有効性は ITT 集団[*4]、安全性は APaT 集団[*5]を解析対象とした。

有効性評価の統計手法：OS 及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。OS 及び PFS の群間比較は層別ログランク検定を用いて評価し、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比及びその 95%CI を算出した。ORR の群間比較には層別 Miettinen and Nurminen 法を用いた。層別ログランク検定及び層別 Cox 比例ハザードモデルの層別因子には無作為割付けに用いた層別因子を用いた。OS、PFS 及び ORR の解析は全集団及び pMMR 集団を対象として実施した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、人種（白人、アジア人、その他）、地域（地域 1、地域 2）、MMR ステータス（pMMR、dMMR）、ECOG PS（0、1）、骨盤照射による放射線治療歴（あり、なし）、組織型（類内膜癌、類内膜癌以外）、前治療ライン数（1、2、3 以上）別のサブグループ解析を実施した。日本人集団については、治験実施計画書に記載されていないが、OS、PFS、ORR、DOR 及び DCR についても算出し、評価資料として承認時に評価された。

多重性の調整：本試験では有効性の 2 回の中間解析を事前に計画し、PFS は 1 回目の中間解析を最終解析とし、OS は 2 回の中間解析及び最終解析を実施することとした。全集団及び pMMR 集団での OS、PFS 及び ORR の全体の有意水準を片側 2.5%となるように厳密に制御した。これらの多重性の調整には、Maurer & Bretz の graphical approach を用いた。まず pMMR 集団の PFS に有意水準片側 0.05%、pMMR 集団の OS に有意水準片側 2.45%を配分した。以降、統計的に有意であった場合に、graphical approach に基づいて有意水準 α を再配分した。OS の中間解析及び最終解析における有意水準の配分には、α 消費関数を用いた。ORR は 1 回目の中間解析のデータを用いて検定を実施することとした。

*1 本剤 200 mg 3 週間間隔（Q3W）、レンバチニブ 20 mg（経口）を 1 日 1 回（QD）で投与

*2 ドキソルビシン塩酸塩 60mg/m^{2}を Q3W、又はパクリタキセル 80mg/m^{2}を各コース（1 コース 28 日間）の 1、8、15 日目に投与

*3 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価

*4 無作為化されたすべての患者
*5 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

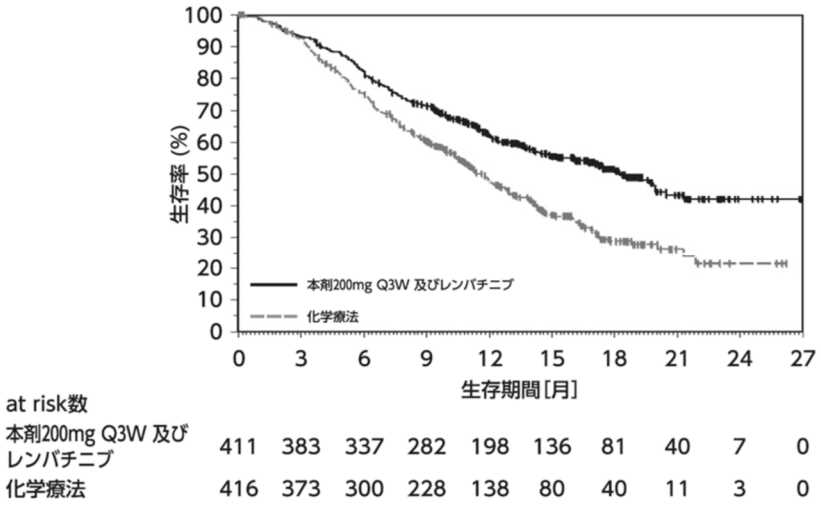
全集団において、本剤とレンバチニブの併用療法群は化学療法群に対して統計的に有意な OS の改善を示した。

OS の解析（全集団）

	本剤 200mg Q3W、 レンバチニブ（n=411）	化学療法 （n=416）
イベント数（%）	188（45.7）	245（58.9）
OS 中央値†（月）（95%CI）	18.3（15.2, 20.5）	11.4（10.5, 12.9）
ハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.62（0.51, 0.75） ＜0.0001	—

中間解析時のデータ：2020 年 10 月 26 日カットオフ
† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡ 投与群を共変量とした層別 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［片側］、有意水準 α=0.0064

OS の Kaplan-Meier 曲線（全集団）



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本剤とレンバチニブの併用療法群の OS のハザード比は、それぞれ①0.49（95%CI : 0.39, 0.61）及び②1.40（95%CI : 0.93, 2.12）であった。

pMMR 集団において、本剤とレンバチニブの併用療法群は化学療法群に対して統計的に有意な OS の改善を示した。

OS の解析（pMMR 集団）

	本剤 200mg Q3W、 レンバチニブ（n=346）	化学療法 （n=351）
イベント数（%）	165（47.7）	203（57.8）
OS 中央値†（月）（95%CI）	17.4（14.2, 19.9）	12.0（10.8, 13.3）
ハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.68（0.56, 0.84） 0.0001	—

中間解析時のデータ：2020 年 10 月 26 日カットオフ
† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡ 投与群を共変量とした層別 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［片側］、有意水準 α=0.0073

◆無増悪生存期間（PFS）
全集団において、本剤とレンバチニブの併用療法群は化学療法群に対する統計的に有意な PFS の改善を示した。

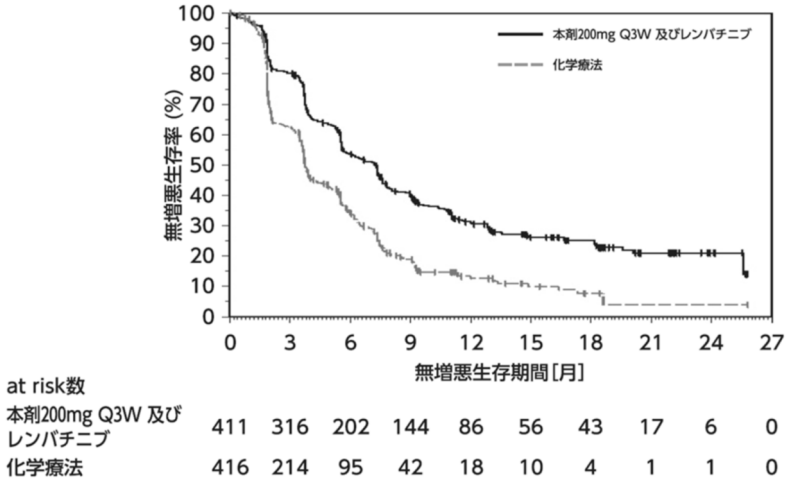
PFS の解析（全集団）

	本剤 200mg Q3W、 レンバチニブ（n=411）	化学療法 （n=416）
イベント数（%）	281（68.4）	286（68.8）
PFS 中央値†（月）（95%CI）	7.2（5.7, 7.6）	3.8（3.6, 4.2）
ハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.56（0.47, 0.66） ＜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
† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡ 投与群を共変量とした層別 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［片側］、有意水準 α=0.0005

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本剤とレンバチニブの併用療法群の PFS のハザード比は、それぞれ①0.47（95%CI：0.39, 0.58）及び②0.85（95%CI：0.61, 1.20）であった。

PFS の Kaplan-Meier 曲線（全集団）



pMMR集団において、本剤とレンバチニブの併用療法群は化学療法群に対する統計的に有意なPFSの改善を示した。

PFS の解析（pMMR 集団）

	本剤 200mg Q3W、 レンバチニブ（n=346）	化学療法 （n=351）
イベント数（%）	247（71.4）	238（67.8）
PFS 中央値†（月）（95%CI）	6.6（5.6, 7.4）	3.8（3.6, 5.0）
ハザード比（95%CI）‡ P 値§	0.60（0.50, 0.72） ＜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
† 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡ 投与群を共変量とした層別 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［片側］、有意水準 α=0.0005

［副次評価項目］
◆奏効率（ORR）
全集団における ORR は、本剤とレンバチニブの併用療法群で 31.9%（95%CI：27.4, 36.6）、化学療法群で 14.7%（95%CI：11.4, 18.4）であり、統計的に有意な改善を示した（P＜0.0001、層別 Miettinen and Nurminen 法［片側］、有意水準 α=0.025）。

pMMR 集団における ORR は、本剤とレンバチニブの併用療法群で 30.3%（95%CI：25.5, 35.5）、化学療法群で 15.1%（95%CI：11.5, 19.3）であり、統計的に有意な改善を示した（P＜0.0001、層別 Miettinen and Nurminen 法［片側］、有意水準 α=0.025）。

［安全性］
副作用の発現割合は本剤とレンバチニブの併用療法群で 97.3%（395/406 例）（日本人 52 例中 51 例を含む）であった。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。化学療法群での副作用発現割合は 93.8%（364/388 例）であった。
重篤な副作用の発現割合は本剤とレンバチニブの併用療法群で 33.7%（137/406 例）、化学療法群で 14.4%（56/388 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は、本剤とレンバチニブの併用療法群で 29.1%（118/406 例）、化学療法群では 5.9%（23/388 例）に認められた。
副作用による死亡は本剤とレンバチニブの併用療法群 6 例、化学療法群 9 例にみられた。内訳は本剤とレンバチニブの併用療法群で心筋梗塞、右室機能不全、大腸炎、多臓器機能不全症候群、骨髄異形成症候群、脳血管発作各 1 例、化学療法群で肺炎 2 例、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、中毒性心筋症、敗血症、肺塞栓症、誤嚥各 1 例であった。（データカットオフ日：2021 年 2 月 8 日）

＜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）＞

試験名：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験　グループ A～J）[69)]

試験デザイン：多施設共同、非無作為化、非盲検、単群、マルチコホート

対象：化学療法歴[*1]のある進行・再発の固形癌患者[*2]

有効性解析対象集団：データカットオフ日の 26 週間前までに組み入れられ、本剤を 1 回以上投与された TMB スコアを有するすべての患者［TMB-High[*3]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）］

安全性解析対象集団：データカットオフ日までに本剤を 1 回以上投与された、TMB-High を有する 105 例（日本人 6 例を含む）

目的：化学療法歴のある TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者を対象とし、本剤 200mg 3 週間間隔（Q3W）投与における有効性及び安全性を評価する。

方法：本剤 200mg を Q3W で点滴静注した。治療の奏効は画像検査で評価した。

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最大約 2 年間本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：データカットオフ日の 26 週間前までに組み入れられ、本剤を 1 回以上投与された TMB スコアを有するすべての患者（有効性解析対象集団）における奏効率（ORR）[*4]

副次評価項目：有効性解析対象集団における奏効期間（DOR）[*4]、無増悪生存期間（PFS）[*4]及び全生存期間（OS）、安全性解析対象集団における安全性及び忍容性

*1 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。

*2 10 種類の希少がん（グループ A～J）のいずれかに罹患し、標準治療が無効で、プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）、免疫関連遺伝子発現プロファイル（GEP）及び MSI-High 検査に十分な組織が得られた患者。

A. 肛門癌（扁平上皮癌）
B. 胆道癌［腺癌：胆嚢又は胆道系（肝内又は肝外胆管癌）、ただしファーター膨大部腫瘍は除く］
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（肉腫又は間葉性腫瘍を除く）
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（肉腫又は間葉性腫瘍を除く）

*3 TMB スコア（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））が 10 以上の場合と事前に定義した。

*4 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立判定委員会（IRC）による評価

結果：

［主要評価項目］（追跡期間中央値 11.1 ヵ月）

◆奏効率（ORR）

有効性解析対象集団における ORR は以下の通りであった。

RECIST1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約（有効性解析対象集団）

	本剤 200mg Q3W			
	TMB-High (N=102)		Non TMB-High (N=689)	
	n（%）	95%CI†	n（%）	95%CI†
奏効率（ORR）	30（29.4）	20.8, 39.3	43（6.2）	4.6, 8.3
完全奏効（CR）	4（3.9）	1.1, 9.7	11（1.6）	0.8, 2.8
部分奏効（PR）	26（25.5）	17.4, 35.1	32（4.6）	3.2, 6.5
安定（SD）	14（13.7）	7.7, 22.0	228（33.1）	29.6, 36.7
Non-CR/Non-PD‡	0（0.0）	0.0, 3.6	3（0.4）	0.1, 1.3
疾患進行（PD）	48（47.1）	37.1, 57.2	349（50.7）	46.9, 54.4
評価不能（NE）	10（9.8）	－	66（9.6）	－

データカットオフ日：2019 年 6 月 27 日

†：二項分布に基づく正確法

‡：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

RECIST1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約（がん種別）（有効性解析対象集団）

がん種	TMB-High		Non TMB-High	
	n	奏効率（ORR）	n	奏効率（ORR）
	N=102	n（%）	N=689	n（%）
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（0.0）	84	9（10.7）
胆道癌	0	－	63	2（3.2）

データカットオフ日：2019 年 6 月 27 日

－：推定不可

［副次評価項目］（追跡期間中央値 11.1 ヵ月）

◆奏効期間（DOR）

TMB-High 集団の奏効までの期間の中央値は、2.1 ヵ月（範囲：1.3～6.3 ヵ月）であり、DOR の中央値[*1]は未到達（範囲：2.2＋～34.8＋ヵ月）[*2]であった。

◆無増悪生存期間（PFS）[*1]

TMB-High 集団の PFS の中央値は 2.1 ヵ月（95%CI：2.1, 4.1）であった。6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点の PFS 率は、それぞれ 38.2%、26.4%、22.9%及び 21.6%であった。

◆全生存期間（OS）[*1]

TMB-High 集団の OS の中央値は 11.7 ヵ月（95%CI：9.1, 19.1）であった。6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点の OS 率は、それぞれ 70.6%、49.6%、42.5%及び 34.3%であった。

*1 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による
*2 「+」は最終の画像評価までに疾患進行がないことを示す。

［安全性］

副作用の発現割合は 63.8%（67/105 例）（日本人 6 例中 5 例を含む）であった。主な副作用（10%以上）は、疲労 16.2%（17/105 例）、甲状腺機能低下症 12.4%（13/105 例）、無力症 12.4%（13/105 例）、食欲減退 10.5%（11/105 例）及びそう痒症 10.5%（11/105 例）であった。
重篤な副作用の発現割合は 10.5%（11/105 例）であった。
投与中止に至った副作用は 7.6%（8/105 例）に認められた。
副作用による死亡は 1 例（肺炎）であった。

＜進行又は再発の子宮頸癌＞

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験）[70) 71)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 群比較

対象：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）

目的：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とし、本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］との併用療法と、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本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］との併用療法群[*1]、又はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群[*2]のいずれかに、1：1 で無作為割付けした。なお、対象患者 617 例のうち 63%がベバシズマブの投与を受けた。

無作為割付けでは、初回診断時の遠隔転移[*3]の有無（あり vs なし）、ベバシズマブの併用の有無（あり vs なし）、及び PD-L1 発現状況（CPS[*4]<1 vs 1≦CPS<10 vs CPS≧10）に従って患者を層別した。

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目：全生存期間（OS）及び無増悪生存期間[*5]（PFS）

副次評価項目：奏効率[*5]（ORR）、奏効期間[*5]（DOR）、12 ヵ月 PFS 率[*5]、無増悪生存期間[*6]（PFS）、安全性及び忍容性、健康関連 QOL に関する患者報告アウトカム

解析方法：

解析対象集団：有効性は ITT 集団[*7]、安全性は APaT 集団[*8]を解析対象とした。

有効性評価の統計手法：OS、PFS 及び 12 ヵ月時点の無増悪生存率は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。OS 及び PFS の群間比較は層別ログランク検定を用いて評価し、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比及びその 95%CI を算出した。ORR の群間比較には層別 Miettinen and Nurminen 法を用いた。層別ログランク検定、層別 Cox 比例ハザードモデル及び層別 Miettinen and Nurminen 法の層別因子には、無作為割り付けに用いた層別因子を用いた。また、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、診断時の遠隔転移の有無、ベバシズマブ併用投与の有無、PD-L1 の発現状況、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、人種（白人、白人以外）、ECOG PS（0、1）別のサブグループ解析を実施した。日本人集団については、全集団と同様の解析手法により解析したが、層での調整については行わなかった。

仮説：本試験では 6 つの仮説［H1：PD-L1 発現陽性（CPS≧1）患者の PFS、H2：全集団の PFS、H3：PD-L1 発現陽性（CPS≧10）患者の PFS、H4：PD-L1 発現陽性（CPS≧1）患者の OS、H5：全集団の OS、H6：PD-L1 発現陽性（CPS≧10）患者の OS］検定のいずれかで有意差が示された場合、成功したものとみなした。

多重性の調整：本試験では 2 回の有効性の中間解析を事前に計画し、PFS は 2 回目の中間解析を最終解析とし、OS は 2 回の中間解析及び最終解析を実施することとした。全集団、PD-L1 発現陽性（CPS≧1）患者及び PD-L1 発現陽性（CPS≧10）患者での OS 及び PFS の全体の有意水準は片側 2.5%となるように厳密に制御した。これらの多重性の調整には、Maurer & Bretz の graphical approach を用いた。まず、有意水準を H1 に片側 0.4%、H3 に片側 0.1%、H4 に片側 1.6%、H6 に片側 0.4%を配分する。H1 が統計学的に有意であった場合、有意水準を H2 に再配分し、

H2 が統計学的に有意であった場合、有意水準を H3 に再配分する。H3 が統計学的に有意であった場合、有意水準を H4 及び H6 に 5 割ずつ再配分する。H4 が統計学的に有意であった場合、有意水準を H5 に再配分し、H5 が統計学的に有意であった場合、有意水準を H6 に再配分する。H6 が統計学的に有意であった場合、有意水準を H1 及び H3 に 5 割ずつ再配分する。中間解析と最終解析における有意水準の配分には、α 消費関数を用いた。

*1 本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）と以下の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用
・パクリタキセル 175mg/m^2 及びプラチナ製剤（シスプラチン 50mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5mg· min/mL 相当量）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与、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 175mg/m^2、プラチナ製剤（シスプラチン 50mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5mg· min/mL 相当量）及びベバシズマブ 15mg/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
*2 プラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と*1 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
*3 FIGO2009 分類のⅣB 期注)
注：FIGO 2009 分類では傍大動脈リンパ節転移はⅣB 期に含まれ、初回診断時の傍大動脈リンパ節転移を遠隔転移とした。
*4 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
*5 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師による評価
*6 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*7 無作為化されたすべての患者
*8 無作為化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

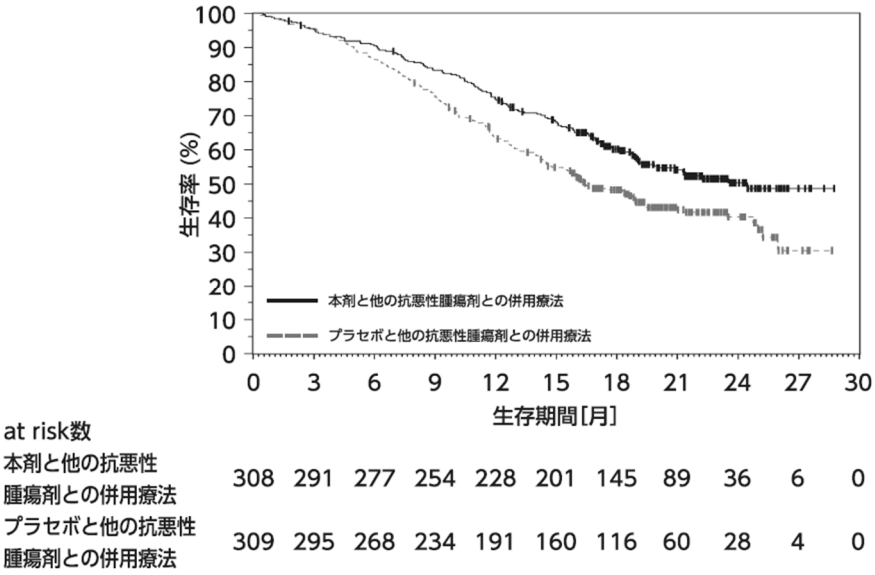
全集団において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群に対して統計的に有意な OS の改善を示した。

OS の解析（全集団）

		本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（n=308）	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（n=309）
OS†	イベント数（%）	138（44.8）	174（56.3）
	中央値［月］（95%CI）	24.4（19.2, NE）	16.5（14.5, 19.4）
	ハザード比‡（95%CI） P 値§	0.67（0.54, 0.84） 0.0003	―

中間解析時のデータ：2021 年 5 月 3 日カットオフ
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：投与群を共変量とした、層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ＋抗悪性腫瘍剤との比較
§：層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0049074
NE：Not Estimated

OS の Kaplan-Meier 曲線（全集団）



CPS に関する部分集団に基づき OS の部分集団解析を行った。

OS の解析（PD-L1 発現状況別）

	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
CPS<1	（n=35）	（n=34）
イベント数（%）	20（57.1）	20（58.8）
中央値（月）（95%CI）	19.0（12.6, 21.4）	18.9（11.7, 21.3）
ハザード比†（95%CI）	1.00（0.53, 1.89）‡	―
1≦CPS＜10	（n=115）	（n=116）
イベント数（%）	52（45.2）	66（56.9）
中央値（月）（95%CI）	24.4（18.2, NE）	15.9（13.4, 23.5）
ハザード比†（95%CI）	0.67（0.46, 0.97）‡	―
CPS≧10	（n=158）	（n=159）
イベント数（%）	66（41.8）	88（55.3）
中央値（月）（95%CI）	NE（19.1, NE）	16.4（14.0, 25.0）
ハザード比†（95%CI）	0.61（0.44, 0.84）	―

中間解析時のデータ：2021 年 5 月 3 日カットオフ
†：投与群を共変量とした、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

◆無増悪生存期間（PFS）

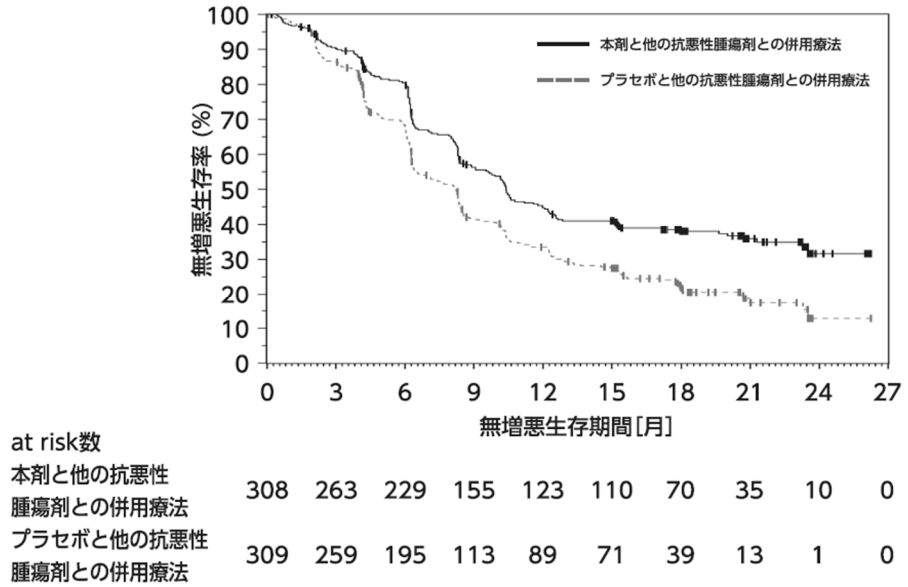
全集団において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群に対して統計的に有意な PFS の改善を示した。

PFS の解析（全集団）

		本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（n=308）	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（n=309）
PFS†	イベント数（%）	180（58.4）	226（73.1）
	中央値［月］（95%CI）	10.4（9.1, 12.1）	8.2（6.4, 8.4）
	ハザード比‡（95%CI） 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
RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく担当医師判定
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：投与群を共変量とした、層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ＋抗悪性腫瘍剤との比較
§：層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0012843

PFS の Kaplan-Meier 曲線（全集団）



CPS に関する部分集団に基づき PFS の部分集団解析を行った。

PFS†の解析（PD-L1 発現状況別）

	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
CPS<1	（n=35）	（n=34）
イベント数（%）	23（65.7）	28（82.4）
中央値（月）（95%CI）	8.1（6.1, 12.6）	8.2（6.2, 10.4）
ハザード比‡（95%CI）	0.94（0.52, 1.70）§	―
1≦CPS＜10	（n=115）	（n=116）
イベント数（%）	70（60.9）	82（70.7）
中央値（月）（95%CI）	11.2（8.3, 15.3）	8.2（6.3, 10.0）
ハザード比‡（95%CI）	0.68（0.49, 0.94）§	―
CPS≧10	（n=158）	（n=159）
イベント数（%）	87（55.1）	116（73.0）
中央値（月）（95%CI）	10.4（8.9, 15.1）	8.1（6.2, 8.8）
ハザード比‡（95%CI）	0.58（0.44, 0.77）	―

中間解析時のデータ：2021 年 5 月 3 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
‡：投与群を共変量とした、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

［副次評価項目］
◆奏効率（ORR）
全集団における ORR は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 65.9%（95%CI : 60.3, 71.2）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 50.8%（95%CI : 45.1, 56.5）であった。

◆奏効期間（DOR）
全集団における DOR 中央値*1 は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 18.0 ヵ月（範囲 : 1.3+～24.2+ヵ月）*2、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 10.4 ヵ月（範囲 : 1.5+～22.0+ヵ月）*2 であった。

◆12 ヵ月無増悪生存（PFS）率
全集団における 12 ヵ月時点の PFS 率*1 は、は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 44.7%（95%CI : 38.8, 50.4）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 33.5%（95%CI : 28.0, 39.1）であった。

*1 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
*2 「+」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、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 97.1%（298/307 例）（日本人 35 例中 35 例を含む）であった。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。プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群での副作用発現割合は 97.1%（300/309 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 30.3%（93/307 例）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 23.0%（71/309 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、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 31.3%（96/307 例）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 22.3%（69/309 例）であった。

副作用による死亡は本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 2 例、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 4 例にみられた。内訳は本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で腸管穿孔及び自己免疫性脳炎各 1 例、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で肺敗血症、塞栓症、大腸穿孔、女性生殖器瘻 各 1 例であった。

＜局所進行子宮頸癌＞

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18 試験）[72) 73) 74)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 群比較

対象：未治療[*1]の FIGO 2014 進行期分類のⅠB2～ⅡB 期[*2]（リンパ節転移陽性）又はⅢ～ⅣA 期[*3]（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）

目的：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、本剤と同時化学放射線療法（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）との併用と、プラセボと CCRT との併用の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤と CCRT との併用（本剤＋CCRT）群[*4]、又はプラセボと CCRT との併用（プラセボ＋CCRT）群[*5]のいずれかに、1：1 で無作為割付けした。無作為化には、計画された外部照射の種類（IMRT 又は VMAT vs. IMRT 又は VMAT 以外）、スクリーニング時の子宮頸癌の病期［FIGO 2014 進行期分類でⅠB2～ⅡB 期（リンパ節転移陽性）vs. FIGO 2014 進行期分類でⅢ～ⅣA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）］、計画された外部照射及び小線源治療の総線量［＜70Gy（EQD2：2Gy 換算等価線量）vs. ≧70Gy（EQD2）］を層別因子として用いた。

主要評価項目：全生存期間（OS）及び無増悪生存期間[*6]（PFS）

副次評価項目：PFS[*7]、2 年 PFS 率[*6*7]、3 年 OS 率、CCRT 実施後 12 週時点の完全奏効（CR）率[*7*8]、奏効率（ORR）[*7*8]、PD-L1 発現状況別の OS 及び PFS[*6*7]、治験薬投与中止後の次治療での無増悪生存期間（PFS2）、健康関連 QOL に関する患者報告アウトカム、安全性及び忍容性

解析方法：

解析対象集団：有効性は ITT 集団[*9]（ORR、12 週時点の CR 率は測定可能病変を有する ITT 集団）、安全性は APaT 集団[*10]を解析対象とした。

有効性の統計手法：OS、PFS、2 年 PFS 率、3 年 OS 率は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。OS、PFS の群間比較には、層別ログランク検定を用い、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比及び 95%CI を算出した。

層別ログランク検定、層別 Cox 比例ハザードモデルの層別因子には、無作為化層別因子を用いた。日本人集団は、全体集団と同様の解析手法により解析したが、層での調整については行わなかった。

多重性の調整：本試験では 2 回の中間解析及び最終解析を実施する計画とした。OS は 2 回の中間解析及び最終解析を実施し、PFS は 2 回目の中間解析を最終解析とした。OS 及び PFS の有意水準は片側 2.5%となるように厳密に制御した。これらの多重性の調整には、Maurer & Bretz の graphical approach を用いた。まず、有意水準を PFS に片側 2.5%配分する。PFS が統計学的に有意であった場合、有意水準をすべて OS に再配分する。2 回の中間解析と最終解析における有意水準の配分には、α 消費関数を用いた。

*1 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

*2 病巣が 4cm を超えるもの、又は臨床的に明らかな病巣が子宮頸部を超えて広がっているが骨盤壁又は腟壁下 1/3 には達していないもの

*3 腟壁浸潤が腟壁下にあるが骨盤側壁にまでは達していないもの、骨盤側壁にまで達しているもの若しくは水腎症や無機能腎を認めるもの、又は隣接する骨盤内臓器に浸潤があるもの

*4 本剤 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 40mg/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）[注)] 後、本剤 400mg を 6 週間間隔投与（Q6W）（各コースの 1 日目に投与）で 15 コース投与又は疾患進行等による投与中止まで継続

*5 プラセボを Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 5 コース及び*4 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 コース投与又は疾患進行等による投与中止まで継続
注）外部照射と小線源治療を合わせた全体の治療期間は 50 日（予期しない遅延のために最大 56 日間まで延長可能）を超えないこととした。
*6 RECIST ガイドライン 1.1 版又は病理組織学的に確認された疾患進行（PD）（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく画像上の PD が確認されていない場合）に基づく治験担当医師による評価
*7 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*8 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師による評価
*9 無作為化されたすべての患者
*10 無作為化され、治療を 1 回以上受けたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

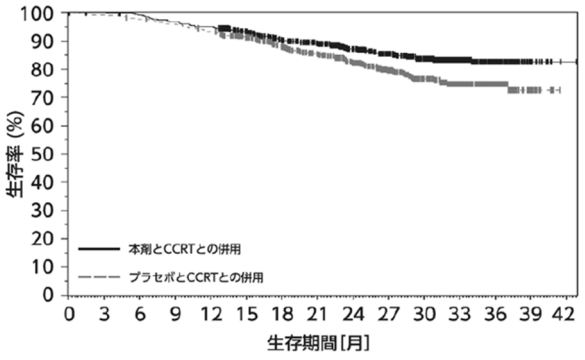
2 回目の中間解析時点（IA2、データカットオフ：2024 年 1 月 8 日）で、ITT 集団において、本剤＋CCRT 群はプラセボ＋CCRT 群に対して統計的に有意な OS の改善を示した。

OS の解析（ITT 集団）

		本剤＋CCRT （n=529）	プラセボ＋CCRT （n=531）
OS†	イベント数（%）	75（14.2）	109（20.5）
	中央値［月］（95%CI）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
	ハザード比‡（95%CI） P 値§	0.67（0.50, 0.90） 0.0040	―

中間解析時のデータ：2024 年 1 月 8 日カットオフ
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ＋CCRT との比較
§：層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.01026
NE：Not Estimated

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数														
本剤と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

◆無増悪生存期間（PFS）

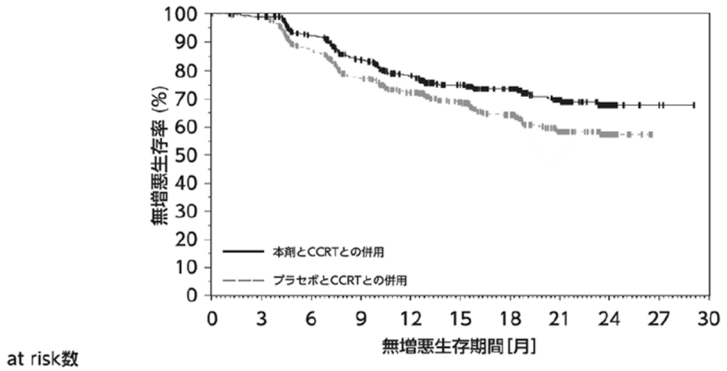
1 回目の中間解析時点（IA1、データカットオフ：2023 年 1 月 9 日）で、ITT 集団において、本剤＋CCRT 群はプラセボ＋CCRT 群に対して統計的に有意な PFS の改善を示した。

PFS の解析（ITT 集団）

		本剤＋CCRT （n=529）	プラセボ＋CCRT （n=531）
PFS†	イベント数（%）	115（21.7）	154（29.0）
	中央値［月］（95%CI）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
	ハザード比‡（95%CI） P 値§	0.70（0.55, 0.89） 0.0020	―

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 版又は病理組織学的に確認された疾患進行（PD）（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく画像上の PD が確認されていない場合）に基づく治験担当医師判定
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ＋CCRT との比較
§：層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0172
NE：Not Estimated

PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



at risk数											
本剤と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

［副次評価項目］
◆3 年生存（OS）率
IA2 において、3 年 OS 率[*1]は、本剤＋CCRT 群で 82.6%（95% CI：78.4, 86.1）、プラセボ＋CCRT 群で 74.8%（95% CI：70.1, 78.8）であった。

◆2 年無増悪生存（PFS）率
IA1 において、治験担当医師により評価された又は病理組織学的に確認された PD による 2 年 PFS 率[*1]は、本剤＋CCRT 群で 67.8%（95% CI：61.8, 73.0）、プラセボ＋CCRT 群で 57.3%（95% CI：51.2, 62.9）であり、2 年 PFS 率の群間差は 10.5%（95% CI：2.4, 18.5）であった。

◆CCRT 実施後 12 週時点の完全奏効（CR）率
IA1 において、治験担当医師が評価した CCRT 実施後 12 週時点の CR 率は、本剤＋CCRT 群で 32.4%（95% CI[*2]：28.4, 36.6）、プラセボ＋CCRT 群で 30.3%（95% CI[*2]：26.4, 34.4）であった。

◆奏効率（ORR）
IA1 において、治験担当医師が評価した ORR の点推定値は、本剤＋CCRT 群で 79.3%（95% CI[*2]：75.5, 82.7）、プラセボ＋CCRT 群で 75.9%（95% CI[*2]：72.0, 79.5）であった。

◆治験担当医師評価による PFS2
IA1 において、プラセボ＋CCRT 群に対する本剤＋CCRT 群の PFS2 のハザード比は 0.65（95% CI : 0.45, 0.94）であった。

*1 打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
*2 二項分布に基づく正確法

［安全性］（IA2、データカットオフ：2024 年 1 月 8 日）
本剤＋CCRT 群における副作用の発現割合は 512/528 例（97.0%）（日本人 41 例中 41 例を含む）であり、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%）、甲状腺機能低下症 112 例（21.2%）であった。プラセボ＋CCRT 群における副作用の発現割合は 513/530 例（96.8%）（日本人 48 例中 48 例を含む）であり、主な副作用（20%以上）は、悪心 317 例（59.8%）、貧血 296 例（55.8%）、下痢 271 例（51.1%）、白血球数減少 183 例（34.5%）、嘔吐 150 例（28.3%）、好中球数減少 148 例（27.9%）、血小板数減少 109 例（20.6%）であった。
重篤な副作用の発現割合は、本剤＋CCRT 群で 102/528 例（19.3%）、プラセボ＋CCRT 群で 71/530 例（13.4%）であった。
いずれかの治療（本剤 / プラセボ、シスプラチン又は放射線治療）の中止に至った副作用の発現割合は、本剤＋CCRT 群で 99/528 例（18.8%）、プラセボ＋CCRT 群で 69/530 例（13.0%）であった。
副作用による死亡は本剤＋CCRT 群で 2 例、プラセボ＋CCRT 群で 2 例に認められた。内訳は本剤＋CCRT 群で免疫性胃炎及び大腸穿孔 各 1 例、プラセボ＋CCRT 群で骨髄機能不全及び好中球減少性大腸炎 各 1 例であった。
有害事象の要約は下表のとおりであった。

有害事象の要約[*1]

	本剤＋CCRT n（%）	プラセボ＋CCRT n（%）
患者数	528	530
全有害事象	528（100）	526（99.2）
Grade 3 以上の有害事象	413（78.2）	371（70.0）
死亡に至った有害事象	5（0.9）	7（1.3）
重篤な有害事象	172（32.6）	151（28.5）
投与中止に至った有害事象[*2]	107（20.3）	77（14.5）
本剤 / プラセボ	50（9.5）	22（4.2）
シスプラチン	67（12.7）	62（11.7）
休薬に至った有害事象[*2]	302（57.2）	252（47.5）
本剤 / プラセボ	251（47.5）	212（40.0）
シスプラチン	129（24.4）	95（17.9）
シスプラチンの減量に至った有害事象	26（4.9）	32（6.0）
放射線治療の中止に至った有害事象	5（0.9）	4（0.8）
放射線治療の中断に至った有害事象	130（24.6）	126（23.8）
放射線照射量の減量に至った有害事象	0	0

*1 非重篤な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。
*2 いずれかの治験薬（本剤 / プラセボ又はシスプラチン）の投与中止又は休薬に至った有害事象

＜再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

試験名：国内第 I 相試験（KEYNOTE-A33 試験）[75)]

試験デザイン：多施設共同、非無作為化、非盲検、単群

対象：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[*1] 7 例（日本人）

目的：日本人の再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する

方法：本剤 200mg 3 週間間隔（Q3W）点滴静注の投与を疾患進行が認められるまで又は治験薬の投与中止基準のいずれかに該当するまで、最大 35 回継続した。

主要評価項目：治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者（ASaT）における奏効率（ORR）[*2]、安全性及び忍容性

副次評価項目：ASaT 集団における病勢コントロール率（DCR）[*3]、奏効率（ORR）[*4]

*1 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
*2 IWG の効果判定基準に基づく中央画像判定機関による評価
*3 IWG の効果判定基準に基づく中央画像判定機関及び治験担当医師による評価
*4 IWG の効果判定基準に基づく治験担当医師による評価

結果：

［主要評価項目］（追跡期間中央値 5.6 ヵ月）

◆奏効率（ORR）（中央判定）

中央画像判定機関の評価による ORR は以下の通りであった。

IWG の効果判定基準に基づく ORR（中央判定）の要約（ASaT）

	本剤 200mg Q3W（N=7）
	n（%）
奏効率（ORR）	3（42.9）
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）

データカットオフ日：2022 年 4 月 12 日

［副次評価項目］（追跡期間中央値 5.6 ヵ月）

◆病勢コントロール率（DCR）（中央判定、治験担当医師判定）

中央画像判定機関の評価による DCR は 57.1%（4/7 例、95%CI：18.4, 90.1）であった。

治験担当医師の評価による DCR は 71.4%（5/7 例、95%CI：29.0, 96.3）であった。

◆奏効率（ORR）（治験担当医師判定）

治験担当医師の評価による ORR は 57.1%（4/7 例、95%CI：18.4, 90.1）であった。

［安全性］

副作用の発現割合は 71.4%（5/7 例）であった。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。

重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用及び副作用による死亡は認められなかった。

試験名：海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170 試験）[76)]

試験デザイン：多施設共同、非無作為化、非盲検、単群
対象：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[*1]（53 例）
目的：再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する
方法：本剤 200mg 3 週間間隔（Q3W）点滴静注の投与を疾患進行が認められるまで又は治験薬の投与中止基準のいずれかに該当するまで、最大 35 回継続した。
主要評価項目：治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者（ASaT）における奏効率（ORR）[*2]
副次評価項目：ASaT 集団における奏効率（ORR）[*3]、無増悪生存期間（PFS）[*4]、奏効期間（DOR）[*4]、病勢コントロール率（DCR）[*4]、全生存期間（OS）、安全性及び忍容性

*1 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
*2 IWG の効果判定基準に基づく中央画像判定機関による評価
*3 IWG の効果判定基準に基づく治験担当医師による評価
*4 IWG の効果判定基準に基づく中央画像判定機関及び治験担当医師による評価

結果：
［主要評価項目］（追跡期間中央値 22.3 ヵ月）
◆奏効率（ORR）（中央判定）
中央画像判定機関の評価による ORR は以下の通りであった。

IWG の効果判定基準に基づく ORR（中央判定）の要約（ASaT）

	本剤 200mg Q3W（N=53）	
	n（%）	95%CI†
奏効率（ORR）	24（45.3）	31.6, 59.6
完全奏効（CR）	10（18.9）	9.4, 32.0
部分奏効（PR）	14（26.4）	15.3, 40.3
安定（SD）	5（9.4）	3.1, 20.7
疾患進行（PD）	13（24.5）	13.8, 38.3
評価不能	11（20.8）	10.8, 34.1

データカットオフ日：2020 年 5 月 7 日
† 二項分布に基づく正確法

［副次評価項目］（追跡期間中央値 22.3 ヵ月）

◆奏効率（ORR）（治験担当医師判定）

治験担当医師の評価による ORR は 41.5%（22/53 例、90%CI：30.0, 53.7）であった。

◆奏効期間（DOR）

中央画像判定機関の評価による奏効までの期間の中央値は 2.9 ヵ月（範囲：2.1～16.4 ヵ月）であり、DOR の中央値は未到達（範囲：1.1+～46.9+ヵ月*）（95%CI：NE）であった。

*「+」は最終の画像評価までに疾患進行がないことを示す

◆病勢コントロール率（DCR）

中央画像判定機関の評価による DCR は 54.7%（29/53 例、90%CI：42.6, 66.5）であった。

◆無増悪生存期間（PFS）

中央画像判定機関の評価による PFS の中央値は 5.5 ヵ月（95%CI：2.7, 15.1）であり、24 ヵ月及び 36 ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ 36.3%及び 34.2%であった。

◆全生存期間（OS）

OS の中央値は 22.3 ヵ月（95%CI：7.3, NE）であり、24 ヵ月及び 36 ヵ月時点の OS 率はそれぞれ 49.1%及び 45.3%であった。

［安全性］

副作用の発現割合は 56.6%（30/53 例）であった。主な副作用（10%以上）は、好中球減少症 10 例（18.9%）であった。

重篤な副作用の発現割合は 7.5%（4/53 例）であった。

治験薬の投与中止に至った副作用は 3.8%（2/53 例）に認められた。

副作用による死亡は認められなかった。

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

HER2 陰性胃癌

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-859 試験）[77) 78)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照

対象：化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者 1,579 例（日本人 101 例を含む）

目的：HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者を対象に、一次治療としての本剤と化学療法（FP[*1] 又は CAPOX[*2]）の併用療法と、プラセボと化学療法の併用療法との有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤＋化学療法[*3] 又はプラセボ＋化学療法[*4] に 1：1 の比で無作為割付けした。無作為割付けでは、患者を地域、PD-L1 発現状況（CPS[*5]≧1、CPS＜1）及び化学療法レジメン（FP 又は CAPOX）により層別した。

主要評価項目：ITT 集団[*6]、CPS≧1 集団及び CPS≧10 集団における全生存期間（OS）

副次評価項目：ITT 集団、CPS≧1 集団及び CPS≧10 集団における無増悪生存期間[*7]（PFS）、奏効率[*7]（ORR）、奏効期間[*7]（DOR）、APaT 集団[*8] における安全性及び忍容性

解析方法：

解析対象集団：有効性は ITT 集団、安全性は APaT 集団を解析対象とした。

有効性評価の統計手法：OS 及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。OS 及び PFS の群間比較は層別ログランク検定を用いて評価し、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比及びその 95%CI を算出した。ORR の群間比較には層別 Miettinen and Nurminen 法を用いた。層別ログランク検定、層別 Cox 比例ハザードモデル及び層別 Miettinen and Nurminen 法の層別因子には無作為割付けに用いた層別因子を用いた。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、年齢、性別、人種、層別因子（地域、PD-L1 発現状況、化学療法レジメン）、MSI ステータス、ECOG PS、疾患の状態、原発部位、組織型別の部分集団解析を実施した。日本人集団については、ITT 集団と同様の統計手法により解析したが、層での調整は行わなかった。

多重性の調整：本試験では、1 回の中間解析を事前に計画し、試験全体の有意水準を片側 2.5%に厳密に制御した。これらの多重性の調整には、Maurer & Bretz の graphical approach の拡張法を用いた。最初に CPS≧10 集団の OS 及び ITT 集団の OS にそれぞれ有意水準片側 1.7%及び 0.8%を配分した。以降、統計的に有意であった場合に、graphical approach に基づいて有意水準を再配分した。OS のすべての評価項目で優越性が示された場合、再配分の方針により中間解析時のデータを用いて PFS 及び ORR の検定を実施することとした。中間解析と最終解析における有意水準の配分には、α 消費関数を用いた。

*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 本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）と以下の化学療法（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用[注)]

・シスプラチン 80mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）及び 5-FU 800mg/m^2/day Q3W（5 日間持続点滴投与）を 6 コース投与後、5-FU 800mg/m^2/day Q3W（5 日間持続点滴投与）を投与。

・オキサリプラチン 130mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）及びカペシタビン 1000mg/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 1000mg/m^2 Q3W（各コース 1～14 日目に 1 日 2 回経口投与）を投与。

*4 プラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と*3 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[注)]

注：シスプラチン又はオキサリプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い 6 コースまでとしてよいが、5-FU 又はカペシタビンの投与は治験実施計画書に従って継続してもよいこととした。
*5 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
*6 無作為化されたすべての患者
*7 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*8 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

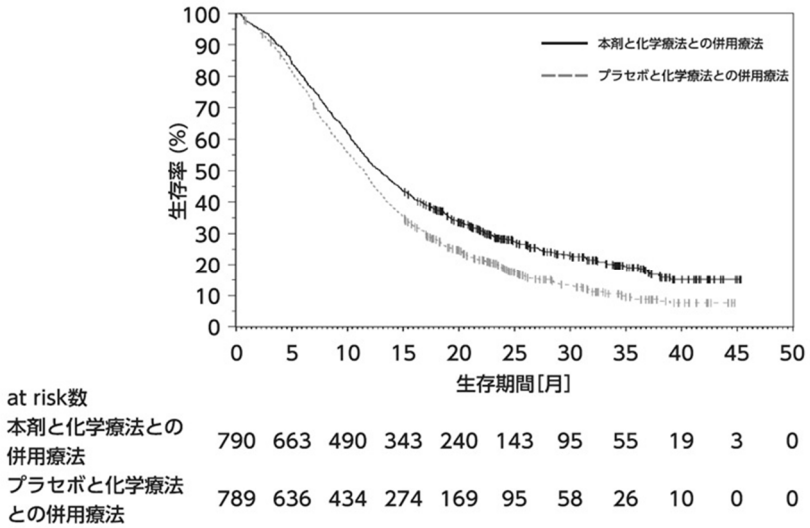
ITT 集団において、本剤＋化学療法群はプラセボ＋化学療法群に対し、統計的に有意な OS の改善を示した。

OS の解析（ITT 集団）

		本剤＋化学療法 （n=790）	プラセボ＋化学療法 （n=789）
OS†	イベント数（%）	603（76.3）	666（84.4）
	中央値［月］（95%CI）	12.9（11.9, 14.0）	11.5（10.6, 12.1）
	ハザード比‡（95%CI） 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
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：投与群を共変量とした層別 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［片側］、有意水準 α=0.006079

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



CPS に関する部分集団に基づき、CPS 別に解析を行った。

OS の解析（PD-L1 発現状況別）

	本剤＋化学療法群	プラセボ＋化学療法群
CPS＜1	（n=172）	（n=172）
中央値（月）（95%CI）	12.7（11.4, 15.0）	12.2（9.5, 14.0）
ハザード比（95%CI）	0.94（0.74, 1.20）§	―
1≦CPS＜10	（n=336）	（n=344）
中央値（月）†（95%CI）	11.0（10.1, 12.2）	10.9（9.9, 11.9）
ハザード比（95%CI）‡	0.83（0.71, 0.98）§	―
CPS≧10	（n=280）	（n=273）
中央値（月）†（95%CI）	15.7（14.0, 19.4）	11.8（10.3, 12.7）
ハザード比（95%CI）‡	0.65（0.53, 0.79）	―

中間解析時のデータ：2022 年 10 月 3 日カットオフ
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：投与群を共変量とした層別 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
§：探索的な解析

［副次評価項目］
◆無増悪生存期間（PFS）
ITT 集団の PFS の中央値は、本剤＋化学療法群で 6.9 ヵ月（95%CI：6.3, 7.2）、プラセボ＋化学療法群で 5.6 ヵ月（95%CI：5.5, 5.7）、ハザード比は 0.76（95%CI：0.67, 0.85）であり、統計的に有意な改善を示した（P<0.0001、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.025）。
CPS≧1 集団の PFS の中央値は、本剤＋化学療法群で 6.9 ヵ月（95%CI：6.0, 7.2）、プラセボ＋化学療法群で 5.6 ヵ月（95%CI：5.4, 5.7）、ハザード比は 0.72（95%CI：0.63, 0,82）であり、統計的に有意な改善を示した（P<0.0001、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.025）。
CPS≧10 集団の PFS の中央値は、本剤＋化学療法群で 7.8 ヵ月（95%CI：6.8, 8.5）、プラセボ＋化学療法群で 5.6 ヵ月（95%CI：5.4, 6.7）、ハザード比は 0.62（95%CI：0.51, 0.76）であり、統計的に有意な改善を示した（P<0.0001、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.025）。

◆奏効率（ORR）
ITT 集団における ORR は、本剤＋化学療法群で 51.3%（95%CI：47.7, 54.8）、プラセボ＋化学療法群で 42.0%（95%CI：38.5, 45.5）、群間差は 9.3%（95%CI：4.4, 14.1）であり、統計的に有意な改善を示した（P=0.00009、層別 Miettinen & Nurminen 法、有意水準 α=0.025）。
CPS≧1 集団における ORR は、本剤＋化学療法群で 52.1%（95%CI：48.1, 56.1）、プラセボ＋化学療法群で 42.6%（95%CI：38.7, 46.6）、群間差は 9.5%（95%CI：3.9, 15.0）であり、統計的に有意な改善を示した（P=0.00041、層別 Miettinen & Nurminen 法、有意水準 α=0.025）。
CPS≧10 集団における ORR は、本剤＋化学療法群で 60.7%（95%CI：54.7, 66.5）、プラセボ＋化学療法群で 43.2%（95%CI：37.3, 49.3）、群間差は 17.4%（95%CI：9.2, 25.4）であり、統計的に有意な改善を示した（P=0.00002、層別 Miettinen & Nurminen 法、有意水準 α=0.025）。

◆奏効期間（DOR）
ITT 集団における DOR 中央値は、本剤＋化学療法群で 8.0 ヵ月（範囲：1.2+～41.5+ヵ月）*、プラセボ＋化学療法群で 5.7 ヵ月（範囲：1.3+～34.7+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、本剤＋化学療法群で 95.7%（751/785 例）（日本人 48 例中 48 例を含む）であった。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。

プラセボ＋化学療法群での副作用の発現割合は、93.5%（736/787 例）であった。主な副作用（20%以上）は、悪心 326 例（41.4%）、下痢 214 例（27.2%）、貧血 212 例（26.9%）、血小板数減少 177 例（22.5%）、嘔吐 175 例（22.2%）、好中球数減少 170 例（21.6%）、食欲減退 168 例（21.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 166 例（21.1%）、疲労及び末梢性ニューロパチー各 164 例（20.8%）であった。

重篤な副作用の発現割合は、本剤＋化学療法群で 23.4%（184/785 例）、プラセボ＋化学療法群で 18.6%（146/787 例）であった。主な重篤な副作用（1%以上）は、本剤＋化学療法群では下痢 31 例（3.9%）、大腸炎 16 例（2.0%）、嘔吐 14 例（1.8%）及び悪心 12 例（1.5%）、プラセボ＋化学療法群では下痢 24 例（3.0%）、嘔吐 17 例（2.2%）及び食欲減退 8 例（1.0%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、本剤＋化学療法群で 26.4%（207/785 例）、プラセボ＋化学療法群で 20.1%（158/787 例）であった。主な投与中止例（1%以上）は、本剤＋化学療法群では末梢性感覚ニューロパチー28 例（3.6%）、末梢性ニューロパチー26 例（3.3%）、下痢 15 例（1.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 13 例（1.7%）、好中球数減少及び血小板数減少各 12 例（1.5%）、好中球減少症 11 例（1.4%）及び嘔吐 9 例（1.1%）、プラセボ＋化学療法群では末梢性ニューロパチー32 例（4.1%）、末梢性感覚ニューロパチー21 例（2.7%）、血小板数減少 14 例（1.8%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 9 例（1.1%）及び好中球減少症 8 例（1.0%）であった。

副作用による死亡は本剤＋化学療法群で 8 例、プラセボ＋化学療法群で 16 例にみられた。内訳は、本剤＋化学療法群では死亡、下痢、末梢塞栓症、肺臓炎、肺出血、敗血症、敗血症性ショック、血栓性血小板減少性紫斑病（各 1 例）、プラセボ＋化学療法群では敗血症性ショック（3 例）、急性心筋梗塞（2 例）、下痢、肺臓炎、敗血症、脳出血、脳血管発作、胃穿孔、肝機能異常、神経毒性、肺塞栓症、突然死、尿路性敗血症（各 1 例）であった。

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-062 試験）[79)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、部分盲検

対象：HER2 陰性かつ PD-L1 陽性（CPS≧1）の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者 763 例（日本人 103 例を含む）

目的：PD-L1 陽性（CPS≧1）かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者を対象に、一次治療としての本剤単独療法又は本剤と化学療法（FP[*1] 又は XP[*2]）の併用療法と、プラセボと化学療法の併用療法との有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤単独療法[*3]、本剤＋化学療法[*4] 又はプラセボ＋化学療法[*5] に 1：1：1 の比で無作為割付けした。無作為割付けでは、患者を地域、疾患状態（切除不能な局所進行病変、転移性病変）、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の治療（5-FU、カペシタビン）により層別した。

主要評価項目：CPS≧1 集団における無増悪生存期間[*6]（PFS）、CPS≧1 及び CPS≧10 集団における全生存期間（OS）

副次評価項目：CPS≧1 集団における奏効率[*6]（ORR）及び奏効期間[*6]（DOR）、安全性及び忍容性 等

解析方法：

解析対象集団：有効性は ITT 集団[*7]、安全性は ASaT 集団[*8] を解析対象とした。

有効性評価の統計手法：OS 及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。OS 及び PFS の群間比較は層別ログランク検定を用いて評価し、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比及びその 95%CI を算出した。ORR の群間比較には層別 Miettinen and Nurminen 法を用いた。層別ログランク検定、層別 Cox 比例ハザードモデル及び層別 Miettinen and Nurminen 法の層別因子には無作為割付けに用いた層別因子を用いた。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、層別因子（地域、疾患状態、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の治療）、年齢、性別、ECOG PS、原発部位、組織型、腫瘍量、転移数、胃切除の手術歴別の部分集団解析を実施した。日本人集団については、ITT 集団と同様の統計手法により解析したが、層での調整は行わなかった。

多重性の調整：本試験では、2 回の中間解析を事前に計画し、試験全体の有意水準を片側 2.5%に厳密に制御した。ORR は 1 回目の中間解析を最終解析、PFS は 2 回目の中間解析を最終解析、OS は 2 回の中間解析及び最終解析を実施することとした。これらの多重性の調整には、Maurer & Bretz の graphical approach を用いた。最初に本剤＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群の比較に関する CPS≧1 集団の PFS、CPS≧1 集団の OS、CPS≧10 集団の OS にそれぞれ有意水準片側 0.1%、1.25%、0.75%を配分し、本剤単独療法群とプラセボ＋化学療法群の比較に関する CPS≧1 集団の OS（非劣性）に有意水準片側 0.4%を配分した。以降、統計的に有意であった場合に、graphical approach に基づいて有意水準を再配分した。中間解析と最終解析における有意水準の配分には、α 消費関数を用いた。

*1 5-FU ＋シスプラチン
*2 カペシタビン＋シスプラチン
*3 本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）
*4 本剤 200mg 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[注)]
- シスプラチン 80mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）及び 5-FU800 mg/m^2/day Q3W（5 日間持続点滴投与）を 6 コース投与後、5-FU 800mg/m^2/day Q3W（5 日間持続点滴投与）を投与。
- シスプラチン 80mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）及びカペシタビン 1000mg/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 1000mg/m^2 Q3W（各コース 1～14 日目に 1 日 2 回経口投与）を投与。

*5 プラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と*4 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[注)]
注 : 5-FU の使用が望ましいが、地域ごとのガイドラインに従い、治験担当医師の判断でカペシタビンの使用も可能とした。シスプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い 6 コースまでとしてよいが、5-FU 又はカペシタビンの投与は治験実施計画書に従って継続してもよいこととした。
*6 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*7 無作為化されたすべての患者
*8 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：
［主要評価項目］
◆無増悪生存期間（PFS）（2 回目の中間解析時のデータ：2018 年 9 月 26 日カットオフ）
CPS ≧1 集団の PFS の中央値は、本剤＋化学療法群で 6.9 ヵ月（95%CI：5.7, 7.3）、プラセボ＋化学療法群で 6.4 ヵ月（95%CI：5.7, 7.0）、ハザード比 0.84（95%CI：0.70, 1.02）であり、本剤＋化学療法群はプラセボ＋化学療法群と比較して優越性を示さなかった（P=0.03918、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0008）。

◆全生存期間（OS）（最終解析時のデータ：2019 年 3 月 26 日カットオフ）
CPS ≧1 集団の OS の中央値は、本剤＋化学療法群で 12.5 ヵ月（95%CI：10.8, 13.9）、プラセボ＋化学療法群で 11.1 ヵ月（95%CI：9.2, 12.8）、ハザード比は 0.85（95%CI：0.70, 1.03）であり、本剤＋化学療法群はプラセボ＋化学療法群と比較して優越性を示さなかった（P=0.04611、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0088）。
CPS ≧10 集団の OS の中央値は、本剤＋化学療法群で 12.3 ヵ月（95%CI：9.5, 14.8）、プラセボ＋化学療法群で 10.8 ヵ月（95%CI：8.5, 13.8）、ハザード比は 0.85（95%CI：0.62, 1.17）であり、本剤＋化学療法群はプラセボ＋化学療法群と比較して優越性を示さなかった（P=0.15804、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0064）。

［副次評価項目］（1 回目の中間解析時のデータ：2018 年 3 月 26 日カットオフ）
◆奏効率（ORR）
CPS ≧1 集団における ORR は、本剤＋化学療法群で 48.6%（95%CI：42.4, 54.9）、プラセボ＋化学療法群で 36.8%（95%CI：30.8, 43.1）であった。

◆奏効期間（DOR）
CPS ≧1 集団における DOR の中央値は、本剤＋化学療法群で 6.8 ヵ月（範囲：0.0+～25.0+）*、プラセボ＋化学療法群で 6.8 ヵ月（範囲：1.4+～24.7+）*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、本剤＋化学療法群で 94.0%（235/250 例）であった。主な副作用（20%以上）は、悪心 145 例（58.0%）、貧血 90 例（36.0%）、疲労 90 例（36.0%）、好中球減少症 88 例（35.2%）、食欲減退 75 例（30.0%）、嘔吐 66 例（26.4%）、下痢 63 例（25.2%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 59 例（23.6%）及び好中球数減少 56 例（22.4%）であった。プラセボ＋化学療法群での副作用の発現割合は、91.8%（224/244 例）であった。プラセボ＋化学療法群における主な副作用（20%以上）は、悪心 120 例（49.2%）、好中球減少症 95 例（38.9%）、貧血 80 例（32.8%）、食欲減退 74 例（30.3%）、嘔吐 71 例（29.1%）、疲労 63 例（25.8%）及び下痢 62 例（25.4%）であった。

重篤な副作用の発現割合は、本剤＋化学療法群で 29.2%（73/250 例）、プラセボ＋化学療法群で 29.1%（71/244 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、本剤＋化学療法群で 27.6%（69/250 例）、プラセボ＋化学療法群で 18.0%（44/244 例）であった。

副作用による死亡は本剤＋化学療法群で 5 例、プラセボ＋化学療法群で 3 例にみられた。内訳は、本剤＋化学療法群で悪性新生物進行、腸炎、敗血症、発熱性好中球減少症、心筋虚血（各 1 例）、プラセボ＋化学療法群で肺臓炎、多臓器不全症候群、肺塞栓症（各 1 例）であった。

注）〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉における本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。
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。

試験名：国内後期第Ⅱ相試験（KEYNOTE-659 試験）[80) 81)]

試験デザイン：多施設共同、非無作為化、非盲検
対象：日本人の HER2 陰性かつ PD-L1 陽性（CPS ≧1）の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者 100 例
目的：日本人の HER2 陰性かつ PD-L1 陽性（CPS ≧1）の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者を対象に、一次治療としての本剤と化学療法（SOX[*1] 又は SP[*2]）の併用療法の有効性及び安全性を検討する。
方法：患者をコホート 1（本剤＋SOX）[*3] とコホート 2（本剤＋SP）[*4] に登録した。
主要評価項目：奏効率[*5]（ORR）
副次評価項目：奏効期間[*5*6]（DOR）、奏効率[*6]（ORR）、病勢コントロール率（DCR）[*5*6]、無増悪生存期間[*5*6]（PFS）、奏効までの期間[*5*6]（TTR）、全生存期間（OS）、安全性
解析方法：
解析対象集団：有効性及び安全性はともに ASaT 集団[*7] を解析対象とした。
ORR の 95%CI は二項分布に基づく正確法により算出した。

*1 S-1＋オキサリプラチン
*2 S-1＋シスプラチン
*3 本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）、オキサリプラチン 130mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）及び S-1[注)] 40～60mg/回 Q3W（各コースの 1～14 日目に 1 日 2 回経口投与）を投与
*4 本剤 200mg Q3W（各コースの 1 日目に投与）、シスプラチン 60mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）及び S-1[注)] 40～60mg/回 Q3W（各コースの 1～14 日目に 1 日 2 回経口投与）を投与
注：S-1 の初回投与量は、体表面積（<1.25m^2：1 回投与量 40mg、≥1.25～<1.5m^2：1 回投与量 50mg、≥1.5m^2：1 回投与量 60mg）に従い、1 日 2 回朝食後及び夕食後に服用することとした。
*5 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*6 iRECIST ガイドライン 1.1 版に基づく BICR による評価
*7 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：
［主要評価項目］（データカットオフ日：2021 年 5 月 30 日）
◆奏効率（ORR）
RECIST 1.1 に基づく BICR 判定による ORR は、コホート 1 で 72.2%（95%CI：58.4, 83.5）、コホート 2 で 80.4%（95%CI：66.1, 90.6）であった。

［副次評価項目］（データカットオフ日：2021 年 5 月 30 日）
◆奏効期間（DOR）
RECIST 1.1 に基づく BICR 判定による DOR の中央値は、コホート 1 で 10.6 ヵ月（95%CI：5.6, 未到達）、コホート 2 で 9.5 ヵ月（95%CI：4.7, 15.3）であった。

◆病勢コントロール率（DCR）
RECIST 1.1 に基づく BICR 判定による DCR は、コホート 1 で 96.3%（95%CI：87.3, 99.5）、コホート 2 で 97.8%（95% CI：88.5, 99.9）であった。

◆無増悪生存期間（PFS）
RECIST 1.1 に基づく BICR 判定による PFS の中央値は、コホート 1 で 9.4 ヵ月（95%CI：6.6, 12.6）、コホート 2 で 8.3 ヵ月（95% CI：5.8, 15.3）であった。

◆奏効までの期間（TTR）
RECIST 1.1 に基づく BICR 判定による TTR の中央値は、両コホート共に 1.5 ヵ月であった。

◆全生存期間（OS）
OS の中央値は、コホート 1 で 16.9 ヵ月（95%CI：13.4, 20.0）、コホート 2 で 17.1 ヵ月（95%CI：12.6, 23.1）であった。

［安全性］
副作用の発現割合は、コホート 1 で 100.0%（54/54 例）、コホート 2 で 100.0%（46/46 例）であった。主な副作用（30%以上）は、コホート 1 では末梢性感覚ニューロパチー51 例（94.4%）、食欲減退 33 例（61.1%）、悪心 32 例（59.3%）、血小板数減少 28 例（51.9%）、好中球数減少 22 例（40.7%）、下痢 21 例（38.9%）、倦怠感 20 例（37.0%）及び味覚不全 19 例（35.2%）、コホート 2 では好中球数減少 32 例（69.6%）、悪心及び食欲減退各 28 例（60.9%）、便秘 22 例（47.8%）、下痢 20 例（43.5%）、貧血及び口内炎各 15 例（32.6%）並びに味覚不全 14 例（30.4%）であった。
重篤な副作用の発現割合は、コホート 1 で 33.3%（18/54 例）、コホート 2 で 37.0%（17/46 例）であった。主な重篤な副作用（3%以上）は、コホート 1 で副腎機能不全 3 例（5.6%）、大腸炎及び嘔吐各 2 例（3.7%）、コホート 2 で副腎機能不全 3 例（6.5%）、低ナトリウム血症及び発疹各 2 例（4.3%）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、コホート 1 で 5.6%（3/54 例）、コホート 2 で 4.3%（2/46 例）であった。投与中止例の内訳は、コホート 1 で心停止、小腸炎、膵仮性嚢胞、膵炎各 1 例、コホート 2 で発疹 2 例であった。
副作用による死亡がコホート 1 で 1 例（心停止）にみられ、コホート 2 ではみられなかった。

HER2 陽性胃癌

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-811 試験）[82) 83) 84) 85)]

【グローバルコホート】

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照

対象：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）

目的：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を対象に、一次治療としての本剤と他の抗悪性腫瘍剤［トラスツズマブ＋化学療法（FP[*1] 又は CAPOX[*2]）］との併用療法と、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤と他の抗悪性腫瘍剤[*3] 又はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤[*4] に 1：1 の比で無作為割付けした。無作為割付けでは、患者を地域、PD-L1 発現状況（CPS[*5]≧1、CPS＜1）及び化学療法（FP 及び CAPOX）により層別した。

主要評価項目：全生存期間（OS）、無増悪生存期間[*6]（PFS）

副次評価項目：奏効率[*6]（ORR）、奏効期間[*6]（DOR）、安全性及び忍容性　等

解析方法：

解析対象集団：有効性は ITT 集団[*7]、安全性は APaT 集団[*8] を解析対象とした。

有効性評価の統計手法：OS 及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。OS 及び PFS の群間比較は層別ログランク検定を用いて評価し、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比及びその 95%CI を算出した。ORR の群間比較には層別 Miettinen and Nurminen 法を用いた。層別ログランク検定、層別 Cox 比例ハザードモデル及び層別 Miettinen and Nurminen 法の層別因子には無作為割付けに用いた層別因子を用いた。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、年齢、性別、人種、地域、PD-L1 発現状況、MSI ステータス、ECOG PS、原発部位、組織型、腫瘍量、転移数、胃切除術の施行歴、化学療法レジメン別の部分集団解析を実施した。日本人集団については、ITT 集団と同様の統計手法により解析したが、層での調整は行わなかった。

多重性の調整：本試験では、3 回の中間解析を事前に計画し、試験全体の有意水準を片側 2.5%に厳密に制御した。ORR は 1 回目の中間解析を最終解析とし、PFS の解析は 2 回目の中間解析及び 3 回目の中間解析（PFS の最終解析）で実施し、OS の解析は 2 回目の中間解析、3 回目の中間解析及び最終解析で実施することとした。これらの多重性の調整には、Maurer & Bretz の graphical approach の拡張法を用いた。最初に有意水準片側 0.2%を ORR に、0.3%を PFS 及び 2%を OS に割り当て、いずれかの仮説が棄却された場合、当該有意水準を他の仮説に再配分することとした。中間解析と最終解析における有意水準の配分には、α 消費関数を用いた。

*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 本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）と以下の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用

・トラスツズマブ初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg Q3W（各コースの 1 日目に投与）、シスプラチン 80mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）及び 5-FU 800mg/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 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg Q3W（各コースの 1 日目に投与）、オキサリプラチン 130mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）及びカペシタビン 1000mg/m^2 Q3W（各コース 1～14 日目に 1 日 2 回経口投与）を投与

*4 プラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と*3 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

*5 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

*6 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*7 無作為化されたすべての患者
*8 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）［最終解析（FA）時のデータ］

本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群と比較して統計学的に有意な OS の改善を示した。

OS の解析（ITT 集団）

		本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（n=350）	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（n=348）
OS†	イベント数（%）	267（76.3）	288（82.8）
	中央値［月］（95%CI）	20.0（17.8, 22.1）	16.8（14.9, 18.7）
	ハザード比‡（95%CI） P 値§	0.80（0.67, 0.94） 0.0040	－

最終解析時のデータ：2024 年 3 月 20 日カットオフ
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：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［片側］、有意水準 α=0.0201

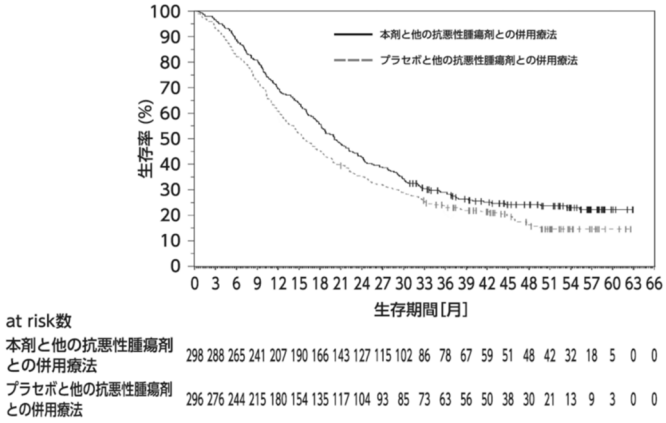
探索的に実施された CPS 別の OS の解析結果は下表のとおりであった。

OS の解析（PD-L1 発現状況別）

	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
CPS＜1	（n=52）	（n=52）
イベント数（%）	41（78.8）	44（84.6）
中央値（月）†（95%CI）	18.2（13.9, 22.9）	20.4（16.4, 24.7）
ハザード比‡（95%CI）	1.10（0.72, 1.68）§	－
CPS≧1	（n=298）	（n=296）
イベント数（%）	226（75.8）	244（82.4）
中央値（月）†（95%CI）	20.1（17.9, 22.9）	15.7（13.5, 18.5）
ハザード比‡（95%CI）	0.79（0.66, 0.95）§	－

最終解析時のデータ：2024 年 3 月 20 日カットオフ
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：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

OS の Kaplan-Meier 曲線［PD-L1 陽性（CPS≧1）の患者］



◆無増悪生存期間（PFS）［2 回目の中間解析（IA2）時のデータ］
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群と比較して統計学的に有意な PFS の改善を示した。

PFS の解析（ITT 集団）

		本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（n=350）	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（n=348）
PFS†	イベント数（%）	234（66.9）	250（71.8）
	中央値［月］（95%CI）	10.0（8.6, 11.7）	8.1（7.0, 8.5）
	ハザード比‡（95%CI） P 値§	0.72（0.60, 0.87） 0.0002	―

中間解析時のデータ：2022 年 5 月 25 日カットオフ
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：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［片側］、有意水準 α=0.0012795

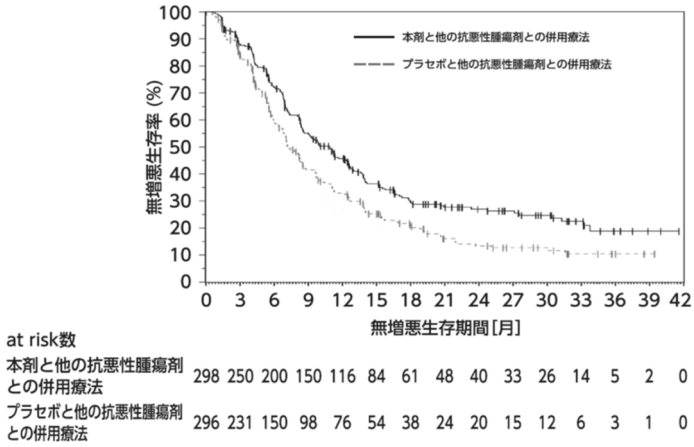
探索的に実施された CPS 別の PFS の解析結果は下表のとおりであった。

PFS の解析（PD-L1 発現状況別）

	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
CPS＜1	（n=52）	（n=52）
イベント数（%）	35（67.3）	35（67.3）
中央値（月）†（95%CI）	9.5（8.3, 11.3）	9.6（7.9, 13.0）
ハザード比‡（95%CI）	1.17（0.73, 1.89）§	―
CPS≧1	（n=298）	（n=296）
イベント数（%）	199（66.8）	215（72.6）
中央値（月）†（95%CI）	10.8（8.5, 12.5）	7.2（6.8, 8.4）
ハザード比‡（95%CI）	0.70（0.58, 0.85）§	―

中間解析時のデータ：2022 年 5 月 25 日カットオフ
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：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

PFS の Kaplan-Meier 曲線［PD-L1 陽性（CPS≧1）の患者］



［安全性］

副作用の発現割合は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 97.4%（341/350 例）（日本人 44 例中 41 例を含む）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 96.5%（334/346 例）であった。

主な副作用（20%以上）は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で下痢 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%）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で悪心 153 例（44.2%）、下痢 145 例（41.9%）、貧血 112 例（32.4%）、血小板数減少 93 例（26.9%）、食欲減退 91 例（26.3%）、嘔吐 86 例（24.9%）、好中球数減少 83 例（24.0%）、末梢性感覚ニューロパチー及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 各 73 例（21.1%）であった。

重篤な副作用は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 91 例（26.0%）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 79 例（22.8%）に認められた。主な重篤な副作用（2%以上）は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群では下痢 16 例（4.6%）、注入に伴う反応、肺炎及び肺臓炎

7 例（2.0%）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群では下痢 15 例（4.3%）及び嘔吐 8 例（2.3%）に認められた。
いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 130 例（37.1%）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 117 例（33.8%）であった。主な投与中止に至った副作用（2%以上）は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で末梢性ニューロパチー19 例（5.4%）、末梢性感覚ニューロパチー17 例（4.9%）、血小板数減少 13 例（3.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 11 例（3.1%）及び好中球数減少 7 例（2.0%）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で末梢性ニューロパチー18 例（5.2%）、末梢性感覚ニューロパチー16 例（4.6%）、血小板数減少 14 例（4.0%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 8 例（2.3%）に認められた。
副作用による死亡は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 4 例、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 3 例に認められた。内訳は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で肺臓炎、肝炎、敗血症及び脳梗塞（各 1 例）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で心筋炎、肺塞栓症及び胆管炎（各 1 例）であった。

【日本人追加コホート】

対象：日本人の化学療法歴のない 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 40 例

目的：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を対象に、一次治療としての本剤と他の抗悪性腫瘍剤（トラスツズマブ＋SOX[*9]）との併用療法と、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤と他の抗悪性腫瘍剤[*10]又はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤[*11]に 1：1 の比で無作為割付けした。無作為割付けでは、患者を PD-L1 発現状況（CPS≧1、CPS＜1）により層別した。

解析方法：

有効性評価の統計手法：グローバルコホートと同様の統計手法により解析したが、層での調整は行わなかった。また、本コホートは KEYNOTE-811 試験の主要な治験実施計画書データとは別に解析し、主要評価項目の解析には含めないこととした。

*9 S-1＋オキサリプラチン
*10 本剤 200mg 3 週間間隔投与（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）とトラスツズマブ初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg Q3W（各コースの 1 日目に投与）、オキサリプラチン 130mg/m^2 Q3W（各コースの 1 日目に投与）及び S-1 40～60mg（体表面積による基準量）Q3W（各コース 1～14 日目に 1 日 2 回経口投与）を投与
*11 プラセボ Q3W（各コースの 1 日目に投与）と*10 と同一の抗悪性腫瘍剤を併用

結果：

［有効性］

◆全生存期間（OS）（FA 時のデータ）

OS の中央値は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 29.4 ヵ月（95%CI：16.7, 36.0）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 16.6 ヵ月（95%CI：11.1, 30.0）、ハザード比は 0.63（95%CI：0.31, 1.29）であった。

◆無増悪生存期間（PFS）（IA2 時のデータ）
PFS の中央値は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 9.9 ヵ月（95%CI : 5.6, 16.7）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 9.5 ヵ月（95%CI : 6.7, 15.0）、ハザード比は 1.25（95%CI : 0.57, 2.76）であった。

［安全性］
副作用の発現割合は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 100.0%（20/20 例）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 100.0%（20/20 例）であった。
主な副作用（20%以上）は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で好中球数減少及び末梢性感覚ニューロパチー 各 14 例（70.0%）、食欲減退及び下痢 各 12 例（60.0%）、味覚不全 9 例（45.0%）、悪心 8 例（40.0%）、口内炎 7 例（35.0%）、疲労、血小板数減少及び嘔吐 各 6 例（30.0%）、貧血及び倦怠感 各 5 例（25.0%）、便秘、手掌・足底発赤知覚不全症候群及びそう痒症 各 4 例（20.0%）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で末梢性感覚ニューロパチー14 例（70.0%）、悪心 11 例（55.0%）、好中球数減少及び下痢 10 例（50.0%）、食欲減退 8 例（40.0%）、血小板数減少 6 例（30.0%）、味覚不全、貧血、倦怠感及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 各 4 例（20.0%）であった。
重篤な副作用は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 9 例（45.0%）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 4 例（20.0%）に認められた。主な重篤な副作用（2 例以上）は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で貧血、脱水及び下痢 各 2 例（10.0%）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で食欲減退 2 例（10.0%）であった。
いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 10 例（50.0%）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で 11 例（55.0%）に認められた。主な投与中止に至った副作用（2 例以上）は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で過敏症及び末梢性感覚ニューロパチー 各 3 例（15.0%）、好中球数減少 2 例（10.0%）、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法群で末梢性感覚ニューロパチー5 例（25.0%）、好中球数減少 2 例（10.0%）であった。
副作用による死亡は認められなかった。

注）〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉における本剤の効能又は効果に関連する注意は以下のとおりである。
＜効能又は効果に関連する注意＞（抜粋）
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。

＜治癒切除不能な胆道癌＞

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-966 試験）[86) 87)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間

対象：化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者[*1] 1,069 例（日本人 102 例を含む）

目的：化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者を対象とし、本剤及び化学療法（ゲムシタビン／シスプラチン）の併用療法と、プラセボ及び化学療法（ゲムシタビン／シスプラチン）の併用療法の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤と化学療法との併用療法群[*2]、又はプラセボと化学療法との併用療法群[*3] のいずれかに、1 : 1 で無作為割付けした。無作為割付けでは、地域（地域 1 : アジア、地域 2 : アジア以外）、局所進行又は転移性、及び原発部位（胆嚢、肝内又は肝外）により層別した。

本剤又はプラセボは最大 35 コース、シスプラチンは最大 8 コースまで投与可能であり、ゲムシタビンは疾患進行又は許容できない有害事象の発現まで投与可能とした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤と化学療法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：全生存期間（OS）

副次評価項目：無増悪生存期間[*4]（PFS）、奏効率[*4]（ORR）、奏効期間[*4]（DOR）、安全性及び忍容性プロファイル

解析方法：

解析対象集団：DOR 以外の有効性は ITT 集団[*5]、安全性は APaT 集団[*6] を解析対象とした。DOR の解析は、ITT 集団の奏効例（CR 又は PR が認められた患者）を対象とした。

有効性評価の統計手法：OS 及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。OS 及び PFS の群間比較は層別ログランク検定を用いて評価し、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比及びその 95%CI を算出した。ORR の群間比較には層別 Miettinen and Nurminen 法を用いた。層別ログランク検定、層別 Cox 比例ハザードモデル及び層別 Miettinen and Nurminen 法の層別因子には無作為割付けに用いた層別因子を用いた。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、地域、局所進行又は転移性、原発部位、年齢、性別、胆道ステント留置及び胆道ドレナージ、治験開始前 1 ヵ月以内の抗菌薬投与、前治療、喫煙状況、MSI-H、PD-L1 の発現状況、無作為割付け時点の ECOG PS について OS と PFS の部分集団解析を実施した。日本人集団については、ITT 集団と同様の統計手法により解析したが、層での調整は行わなかった。

多重性の調整：本試験では 2 回の有効性の中間解析を事前に計画した。PFS 及び ORR は 1 回目の中間解析を最終解析とし、OS は 2 回の中間解析及び最終解析を実施することとした。試験全体の有意水準が片側 2.5%になるよう厳密に制御し、これらの多重性の調整には、Maurer & Bretz の graphical approach を用いた。最初に有意水準片側 2.5%を OS に割り当て、OS の仮説が棄却された場合、当該有意水準を PFS 及び ORR の仮説に等しく再配分することとした。PFS の仮説が棄却された場合、当該有意水準を ORR に再配分し、ORR 仮説が棄却された場合、対応する有意水準は PFS に再配分することとした。中間解析と最終解析における有意水準の配分には、α 消費関数を用いた。

*1 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された。

*2 本剤 200mg（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 1000mg/m^2 及びシスプラチン 25mg/m^2（各コースの 1、8 日目に投与）を 3 週間間隔（Q3W）で投与

*3 プラセボ（各コースの 1 日目に投与）と*2 と同一の化学療法を Q3W で投与

*4 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく BICR（盲検下独立中央判定委員会）判定による評価
*5 無作為化されたすべての患者
*6 治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］（最終解析）

◆全生存期間（OS）

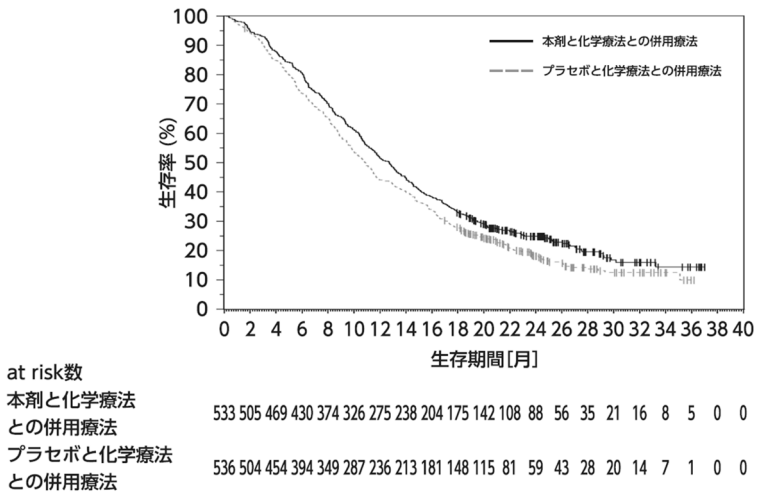
本剤と化学療法との併用療法はプラセボと化学療法との併用療法と比較して統計的に有意な OS の改善を示した。

OS の解析（ITT 集団）

		本剤+化学療法 （533 例）	プラセボ+化学療法 （536 例）
OS†	イベント数（%）	414（77.7）	443（82.6）
	中央値［月］（95%CI）	12.7（11.5, 13.6）	10.9（9.9, 11.6）
	ハザード比‡（95%CI） P 値§	0.83（0.72, 0.95） 0.0034	―

最終解析時のデータ：2022 年 12 月 15 日カットオフ
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：投与群を共変量とした層別 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［片側］、有意水準 α=0.0200

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



［副次評価項目］（1 回目の中間解析時のデータ：2021 年 12 月 15 日カットオフ）

◆無増悪生存期間（PFS）

PFS の中央値は、本剤+化学療法群で 6.5 ヵ月（95%CI：5.7, 6.9）、プラセボ+化学療法群で 5.6 ヵ月（95%CI：5.1, 6.6）であった。本剤+化学療法群のプラセボ+化学療法群に対する PFS のハザード比は 0.86（95%CI：0.75, 1.00）であり（P=0.0225、層別ログランク検定［片側］、有意水準 α=0.0125）、事前に規定した有意水準を満たさなかった。6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月時点の PFS 率は、本剤+化学療法群でそれぞれ 52.3%、25.4%、11.9%、プラセボ+化学療法群でそれぞれ 46.1%、19.8%、8.4%であった。

◆奏効率（ORR）
ORR は、本剤+化学療法群で 28.7%（153/533 例）（95%CI：24.9, 32.8）、プラセボ+化学療法群で 28.5%（153/536 例）（95%CI：24.8, 32.6）であった。群間差は 0.2%（95%CI：-5.2, 5.6）であり（P=0.4735、層別 Miettinen and Nurminen 検定［片側］、有意水準 α=0.0125）、事前に規定した有意水準を満たさなかった。

◆奏効期間（DOR）
DOR の中央値は、本剤+化学療法群で 9.7 ヵ月（範囲：1.2+ ～22.7+ ヵ月*）、プラセボ+化学療法群で 6.9 ヵ月（範囲：0.0+ ～19.2+ ヵ月*）であった。

*「+」は最後の疾患評価から PD がみられないことを示す。

［安全性］
副作用の発現割合は、本剤+化学療法群及びプラセボ+化学療法群で、93.2%（493/529 例）（日本人 58 例中 55 例を含む）及び 93.6%（500/534 例）（日本人 44 例中 42 例を含む）であった。主な副作用（20%以上）は、本剤+化学療法群で好中球数減少 60.7%（321/529 例）、貧血 52.6%（278/529 例）、血小板数減少 37.6%（199/529 例）、悪心 36.9%（195/529 例）、疲労 29.1%（154/529 例）及び白血球数減少 26.3%（139/529 例）、プラセボ+化学療法群で好中球数減少 59.9%（320/534 例）、貧血 50.4%（269/534 例）、悪心 41.0%（219/534 例）、血小板数減少 36.9%（197/534 例）、疲労 27.5%（147/534 例）及び白血球数減少 23.2%（124/534 例）であった。
重篤な副作用の発現割合は、本剤+化学療法群及びプラセボ+化学療法群で、22.9%（121/529 例）及び 15.7%（84/534 例）であった。主な重篤な副作用（1%以上）は、本剤+化学療法群で血小板数減少 3.0%（16/529 例）、好中球数減少 2.1%（11/529 例）、発熱 1.7%（9/529 例）、貧血 1.3%（7/529 例）、発熱性好中球減少症 1.3%（7/529 例）及び肺臓炎 1.3%（7/529 例）、プラセボ+化学療法群で血小板数減少 1.9%（10/534 例）及び発熱性好中球減少症 1.5%（8/534 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は、本剤+化学療法群で 19.3%（102/529 例）、プラセボ+化学療法群で 15.2%（81/534 例）であった。主な治験薬の投与中止に至った副作用（1%以上）は、本剤+化学療法群で好中球数減少 3.6%（19/529 例）、血小板数減少 3.6%（19/529 例）、血中クレアチニン増加 1.5%（8/529 例）及び肺臓炎 1.3%（7/529 例）、プラセボ+化学療法群で好中球数減少 2.8%（15/534 例）、貧血 1.1%（6/534 例）及び血中クレアチニン増加 1.1%（6/534 例）であった。
副作用による死亡は、本剤+化学療法群で 8 例、プラセボ+化学療法群で 3 例に認められた。内訳は本剤+化学療法群で胆管炎、下気道感染、心筋梗塞、ウイルス性肺炎、敗血症性ショック、腹部膿瘍、悪性新生物進行、肺臓炎各 1 例、プラセボ+化学療法群で敗血症、肝腎症候群、上部消化管出血各 1 例であった。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

試験名：国内第Ⅰb相試験（KEYNOTE-A17試験）[88) 89)]

試験デザイン：多施設共同、非無作為化、非盲検

対象：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

目的：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本剤と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の忍容性、安全性及び有効性を評価する。

方法：本剤＋ペメトレキセドナトリウム500mg/m^2＋シスプラチン75mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静注した。用量制限毒性（DLT）[*1]の評価期間は1コース目（最初の3週間）とした。最初の24週は6週間ごと、その後60週までは9週間ごと、それ以降は12週間ごとに画像診断により評価した。疾患進行又は許容できない毒性発現等による投与中止、又は投与完了まで投与を継続した。本剤の投与は最大で35サイクルまで、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サイクルとした。

主要評価項目：DLT、安全性

副次評価項目：奏効率[*2]（ORR）、病勢コントロール率[*2]（DCR）、奏効期間[*2]（DOR）

解析方法：

解析対象集団：安全性及び有効性はAPaT集団[*3]を解析対象とした。ただし、DLTの評価はDLT評価可能集団[*4]を対象とした。

DLTの統計解析：DLTの発現割合及びBeta（1,1）を事前分布とした際のDLTの発現割合のベイズ流90%CIを算出した。

有効性解析の統計手法：ORR及びDCRは、点推定値及び二項分布に基づく正確法による95%CIを算出した。DORはKaplan-Meier法を用いて推定した。

*1 DLT評価期間である1コース目に、血液毒性、非血液毒性及び全般のうち、いずれかが認められ、治験担当医師が本剤及び/又は併用する化学療法と因果関係があると評価した場合をDLTとする。

血液毒性：

・Grade 4の血液毒性（発現期間を問わない。ただし、好中球減少症及び発熱性好中球減少症は下記の通りとする。）

・Grade 4の好中球減少症（適切な支持療法にもかかわらず7日間を超えて持続する場合）

・Grade 4の発熱性好中球減少症（発現期間を問わない。ただし、治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重大な事象であると判断した場合のみ）

非血液毒性：

・Grade 4の非血液毒性（一過性の電解質異常を含む臨床検査値異常を除く）

・適切な支持療法にもかかわらず72時間を超えて持続する、Grade 3の非血液毒性（臨床検査値異常を除く）

・Grade 4の臨床検査値異常（血小板数減少と好中球数減少は、「血液毒性」の定義に従う）

・7日間を超えて持続するGrade 3以上の臨床検査値異常

全般：

・本剤及び/又は併用する化学療法と因果関係のある毒性により2コース目の投与開始が2週間を超えて遅延（初回投与日から36日以上）した場合

・Grade 5

*2 modified RECIST（mRECIST：modified RECIST 1.1 for mesothelioma）[注)]に基づく治験担当医師による評価

注：悪性胸膜中皮腫患者向けに改編したRECISTガイドライン1.1版の改訂版

*3 治験薬を1回以上投与されたすべての患者

*4 APaT集団から、DLT評価期間終了前に治験薬投与を中止した1例が除外された。

結果：

［安全性（主要評価項目）］

試験終了時点の副作用の発現割合は 94.7%（18/19 例）であった。主な副作用（20%以上）は、悪心 84.2%（16/19 例）、便秘 63.2%（12/19 例）、貧血 57.9%（11/19 例）、倦怠感 47.4%（9/19 例）、下痢 36.8%（7/19 例）、白血球数減少 36.8%（7/19 例）、味覚不全 31.6%（6/19 例）、好中球減少症 31.6%（6/19 例）、食欲減退 26.3%（5/19 例）、しゃっくり 26.3%（5/19 例）、肺臓炎 26.3%（5/19 例）、好中球数減少 21.1%（4/19 例）及び発疹 21.1%（4/19 例）であった。

重篤な副作用は 26.3%（5/19 例）に認められ、内訳は肺臓炎 10.5%（2/19 例）、発熱性好中球減少症、ぶどう膜炎及び発熱 各 5.3%（1/19 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は 26.3%（5/19 例）に認められた。内訳は、肺臓炎 10.5%（2/19 例）、発熱性好中球減少症、ぶどう膜炎、倦怠感、発熱、過敏症 各 5.3%（1/19 例）であった。

副作用による死亡は認められなかった。

なお、DLT については「Ⅴ．5．(2) 臨床薬理試験 5）国内第Ⅰb 相試験（KEYNOTE-A17 試験）」を参照のこと。

［副次評価項目］

◆奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）

試験終了時点における ORR は 73.7%（95%CI : 48.8, 90.9）、DCR（CR＋PR＋SD）は 94.7%（95%CI : 74.0, 99.9）であった。

有効性成績（APaT 集団）－試験終了時点－

		n=19
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%CI）		73.7 （48.8, 90.9）

データカットオフ日：2022 年 9 月 21 日

◆奏効期間（DOR）

試験終了時点の治験担当医師の評価に基づく DOR の中央値は 16.8 ヵ月（範囲：3.0～26.3＋*）であった。

* 「＋」は最後の疾患評価までに PD がみられないことを示す。

試験名：海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-483 試験）[90)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検

対象：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（有効性評価対象 440 例、安全性評価対象 473 例）

目的：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、本剤と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、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の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群［本剤 200mg＋ペメトレキセドナトリウム 500mg/m^2＋シスプラチン 75mg/m^2（又はカルボプラチン[*1] AUC5 又は 6mg･min/mL 相当量）を 3 週間間隔（Q3W）で点滴静注］、プラチナ製剤併用化学療法群［ペメトレキセドナトリウム 500mg/m^2＋シスプラチン 75mg/m^2（又はカルボプラチン AUC5 又は 6mg･min/mL 相当量）を Q3W で点滴静注］に 1：1 の割合で無作為に割り付けた。最初の 18 週は、6 週間ごと、その後は 12 週間ごとに画像診断により評価した。疾患進行又は再発、許容できない毒性発現等による投与中止、又は投与完了まで投与を継続した。各群とも本剤の投与は最大で 35 サイクルまで、ペメトレキセドナトリウム及びシスプラチン、カルボプラチンの投与は最大で 6 サイクルまでとした。

主要評価項目：全生存期間（OS）

副次評価項目：無増悪生存期間[*2]（PFS）、奏効率[*2]（ORR）、健康関連 QOL に関する患者報告アウトカム、安全性　等

解析方法：

解析対象集団：有効性は第Ⅲ相パート ITT 集団[*3]、健康関連 QOL は PRO FAS 集団[*4]、安全性は APaT 集団[*5]を解析対象とした。

有効性解析の統計手法：OS 及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定し、層別ログランク検定を用いて群間を比較した。OS 及び PFS 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%CI を算出した。ORR の群間比較は各層の症例数に基づき重み付けした層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて評価し、ORR の差及びその 95%CI を算出した。また、ORR の点推定値及びその 95%CI は Clopper-Pearson 法（二項分布による正確法）を用いて算出した。OS、PFS 及び ORR のサブグループ解析を、層別因子［組織型（上皮様、非上皮様）］及び地域（EU、EU 以外）、ECOG PS（0、1）、初回化学療法（シスプラチン、カルボプラチン）、PD-L1 CPS [*6] 発現状況（陽性、陰性）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）（65 歳未満、65-74 歳、75-84 歳、85 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、その他）、喫煙歴（現喫煙者/喫煙歴あり、喫煙歴なし）について、OS 及び PFS は非層別 Cox 比例ハザードモデル、ORR は非層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて実施した。

健康関連 QOL の TTD の統計手法：悪性胸膜中皮腫の一般的な症状［咳嗽、胸痛（EORTC QLQ-LC13 項目 1、10）、呼吸困難（EORTC QLQ-C30 項目 8）］及び全般的な健康状態／QOL スコア、身体機能スコア（EORTC QLQ-C30 項目 29、30、1-5）について、ベースラインから最初に 10 ポイント以上悪化が確認されるまでの期間を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、層別ログランク検定を用いて群間を比較した。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）によりハザード比及び 95%CI を算出した。

多重性の調整：本試験は 1 回の中間解析及び最終解析を事前に計画し、中間解析では OS、PFS 及び ORR、最終解析では OS 及び PFS を解析した。多重性については、Maurer and Bretz によるグラフィカルアプローチを用いて試験全体の有意水準を片側 2.5%として厳密に制御した。中間解析及び最終解析のいずれかの時点で OS の仮説が棄却された場合に、PFS を検定することとした。PFS では Lan-DeMets による O'Brien-Fleming 型の境界値を用いて、第 1 種の過誤の確率を制

御した。また、OS の仮説が棄却された場合は、ORR は α=0.0075（片側）にて中間解析時点のデータを用いて検定することとした。PFS の仮説が棄却された場合、有意水準を ORR に再配分し、ORR の仮説が棄却された場合、有意水準を PFS に再配分した。

*1 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。
*2 mRECIST に基づく盲検下独立中央判定委員会（BICR）による評価
*3 無作為化されたすべての患者
*4 第Ⅲ相パートで無作為化されたすべての患者のうち、治験薬を 1 回以上投与され、かつ、患者アンケート（Patient-reported outcome：PRO）の評価を 1 回以上実施された患者
*5 第Ⅱ相パート及び第Ⅲ相パートで治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者
*6 PD-L1 陽性細胞数（腫瘍細胞、リンパ球及びマクロファージ）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値

結果：

［主要評価項目］

◆全生存期間（OS）

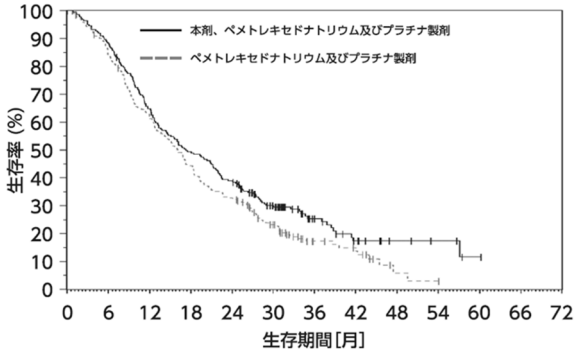
第Ⅲ相パートの最終解析時点において、本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群はプラチナ製剤併用化学療法群と比較して統計的に有意な OS の改善を示した。

OS の解析（第Ⅲ相パート ITT 集団）

		本剤＋プラチナ製剤併用化学療法（n=222）	プラチナ製剤併用化学療法（n=218）
OS†	イベント数（%）	167（75.2）	175（80.3）
	中央値［月］（95%CI）	17.3（14.4, 21.3）	16.1（13.1, 18.2）
	ハザード比‡（95%CI） P 値§	0.79（0.64, 0.98）‖ 0.0162	―

第Ⅲ相パート最終解析時のデータ：2022 年 9 月 16 日カットオフ
†：打ち切りデータに対応する Kaplan-Meier 法による
‡：投与群を共変量とした層別 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［片側］、有意水準 α=0.0204
‖：有意水準に対応した 95.92%信頼区間は（0.63, 0.99）

OS の Kaplan-Meier 曲線（第Ⅲ相パート ITT 集団）



at risk数												
本剤、ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤	222	196	143	109	86	54	25	13	6	4	1	0	0
ペメトレキセドナトリウム及びプラチナ製剤	218	176	128	92	68	40	16	12	2	1	0	0	0

［副次評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

第Ⅲ相パートの最終解析時点で、mRECIST を用いた BICR の評価に基づく PFS において、本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群はプラチナ製剤併用化学療法群と比較して統計的に有意な PFS の改善を示した。PFS の HR は 0.80［（95%CI：0.65, 0.99）、片側 P 値=0.0194、有意水準 α=0.0227（片側）］であり、死亡を含む疾患進行のリスクを 20%減少させた。PFS の中央値は、本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群で 7.1 ヵ月（95%CI：6.9, 8.1）、プラチナ製剤併用化学療法群で 7.1 ヵ月（95%CI：6.8, 7.7）であった。

◆奏効率（ORR）

ORR の解析では第Ⅲ相パートの中間解析時点（データカットオフ日：2021 年 7 月 30 日）のデータを用いた。

第Ⅲ相パートの中間解析時点における mRECIST を用いた BICR の評価に基づく ORR は、本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群で 52.3%、プラチナ製剤併用化学療法群で 28.9%であり、本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群で統計的に有意な改善を示した［ORR の点推定値の差：23.5%（95%CI：14.6, 32.0）、片側 P 値<0.00001、有意水準 α=0.0075（片側）］。

［安全性］

副作用の発現割合は、本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群で 90.0%（217/241 例）、プラチナ製剤併用化学療法群で 81.5%（189/232 例）であった。主な副作用（20%以上）は、本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群で疲労 49.8%（120/241 例）、悪心 49.4%（119/241 例）、下痢 23.2%（56/241 例）、嘔吐 20.7%（50/241 例）及び口内炎 20.3%（49/241 例）、プラチナ製剤併用化学療法群で疲労 52.2%（121/232 例）及び悪心 44.8%（104/232 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は、本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群で 27.8%（67/241 例）、プラチナ製剤併用化学療法群で 8.2%（19/232 例）であった。主な重篤な副作用（1%以上）は、本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群で発熱性好中球減少症 4.1%（10/241 例）、肺臓炎 3.3%（8/241 例）、下痢 2.9%（7/241 例）、貧血 2.5%（6/241 例）、悪心、血小板数減少、敗血症、嘔吐 各 2.1%（5/241 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、大腸炎 各 1.7%（4/241 例）、肺炎 1.2%（3/241 例）、プラチナ製剤併用化学療法群で発熱性好中球減少症、疲労 各 1.3%（3/232 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は、本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群で 30.7%（74/241 例）、プラチナ製剤併用化学療法群で 15.9%（37/232 例）に認められた。内訳は、本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群で疲労 5.8%（14/241 例）、悪心 3.7%（9/241 例）、肺臓炎 3.3%（8/241 例）、嘔吐 2.9%（7/241 例）、急性腎障害、下痢、耳鳴 各 2.1%（5/241 例）、発熱性好中球減少症、敗血症 各 1.7%（4/241 例）、聴力低下、末梢性感覚ニューロパチー、肺炎 各 1.2%（3/241 例）、プラチナ製剤併用化学療法群で疲労 3.9%（9/232 例）、悪心、耳鳴 各 3.0%（7/232 例）、聴力低下 2.2%（5/232 例）、嘔吐 1.3%（3/232 例）であった。

副作用による死亡は、本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群で 7 例、プラチナ製剤併用化学療法群で 2 例に認められた。内訳は本剤＋プラチナ製剤併用化学療法群で敗血症 1.2%（3/241 例）、心停止、呼吸困難、発熱性好中球減少症、突然死 各 0.4%（1/241 例）、プラチナ製剤併用化学療法群で敗血症、心筋梗塞 各 0.4%（1/232 例）であった。

＜白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌＞

試験名：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-B96 試験）[91) 92)]

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照

対象：1 又は 2 レジメンの化学療法歴[*1]を有するプラチナ製剤抵抗性[*2]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）

目的：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を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル±ベバシズマブ）との併用療法と、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の有効性及び安全性を比較検討する。

方法：本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（本剤＋他の抗悪性腫瘍剤）[*3]群、又はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プラセボ＋他の抗悪性腫瘍剤）[*4]群に 1：1 の比で無作為割付けした。無作為割付けでは、本試験でのベバシズマブの使用予定（あり vs なし）、地域（米国 vs EU vs その他の地域）及び PD-L1 発現状況（CPS[*5]＜1 vs 1≦CPS＜10 vs CPS≧10）により層別した。

主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）[*6]

副次評価項目：全生存期間（OS）、PFS[*7]、健康関連 QOL に関する患者報告アウトカム、安全性

解析方法：

解析対象集団：有効性は ITT[*8]集団、安全性は APaT[*9]集団を解析対象とした。

有効性評価の統計手法：PFS 曲線及び OS 曲線は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。PFS 及び OS の群間比較には、層別ログランク検定を用い、投与群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比及びハザード比の 95%CI を算出した。層別ログランク検定及び層別 Cox 比例ハザードモデルの層別因子には、無作為化層別因子を用いた。

多重性の調整：本試験では 4 つの仮説［H1：PD-L1 発現陽性（CPS≧1）の患者集団の PFS、H2：全患者集団の PFS、H3：CPS≧1 の患者集団の OS 及び H4：全患者集団の OS］を設定し、多重性の調整は、Maurer and Bretz の graphical approach を用いた。試験全体の有意水準は片側 2.5%となるように厳密に制御した。有意水準は、まず H1 に 2.0%を、H2 に 0.5%を配分した。H1 が統計的に有意であった場合、対応する有意水準を H2 に再配分することとした。H2 が棄却された場合、対応する有意水準を H1 に再配分することとした。H1 及び H2 の両方が統計的に有意であった場合、有意水準を H3 に再配分することとした。H3 が統計的に有意であった場合、有意水準を H4 に再配分することとした。

本試験では 2 回の中間解析及び最終解析を実施する計画とした。PFS は 2 回目の中間解析を最終解析とし、OS は 2 回の中間解析及び最終解析を実施することとした。中間解析及び最終解析における有意水準の配分には、Lan-DeMets による O'Brien Fleming 型の α 消費関数を用いた。

*1 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。

*2 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。

*3 本剤 400mg 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、本剤、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 80mg/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 75mg/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 80mg/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 75mg/m^2（本邦では開始用量 70mg/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 10mg/kg を 2 週間間隔投与（本邦では 15mg/kg を Q3W も選択可能）

*4 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*3 と同一の抗悪性腫瘍剤のいずれかを併用した。

*5 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

*6 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定

*7 RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検化された中央画像判定機関（BICR）による評価

*8 無作為化されたすべての患者

*9 無作為化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

結果：

［主要評価項目］

◆無増悪生存期間（PFS）

1 回目の中間解析時点において、本剤＋他の抗悪性腫瘍剤群はプラセボ＋他の抗悪性腫瘍剤群と比較して統計的に有意な PFS の延長を示した。

PFS†の解析（全患者）

	本剤＋他の抗悪性腫瘍剤（n=322）	プラセボ＋他の抗悪性腫瘍剤（n=321）
イベント数（%）	231（71.7）	253（78.8）
中央値‡［月］（95%CI）	8.3（7.2, 8.6）	6.4（6.2, 8.1）
ハザード比§（95%CI）	0.70（0.58, 0.84）	―
p 値‖	＜0.0001	

1 回目の中間解析時のデータ：2024 年 4 月 3 日カットオフ

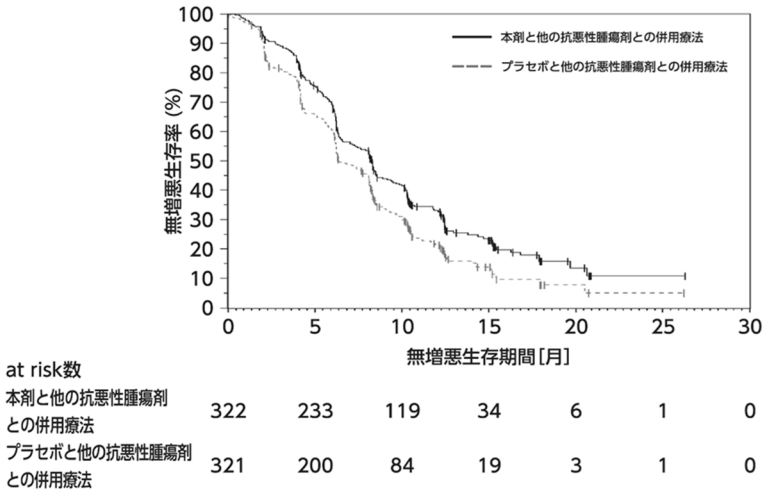
†：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定

‡：打ち切りデータを考慮した Kaplan-Meier 法による

§：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）α=0.0023

PFS の Kaplan-Meier 曲線（全患者）



［副次評価項目］

◆全生存期間（OS）

最終解析時点において、本剤＋他の抗悪性腫瘍剤群はプラセボ＋他の抗悪性腫瘍剤群と比較して統計的に有意な OS の延長を示した。

OS の解析（全患者）

	本剤＋他の抗悪性腫瘍剤 （n=322）	プラセボ＋他の抗悪性腫瘍剤 （n=321）
イベント数（%）	247（76.7）	266（82.9）
中央値†［月］（95%CI）	17.7（15.2, 19.2）	14.0（12.5, 15.6）
ハザード比‡（95%CI）	0.82（0.69, 0.97）	—
p 値§	0.0115	

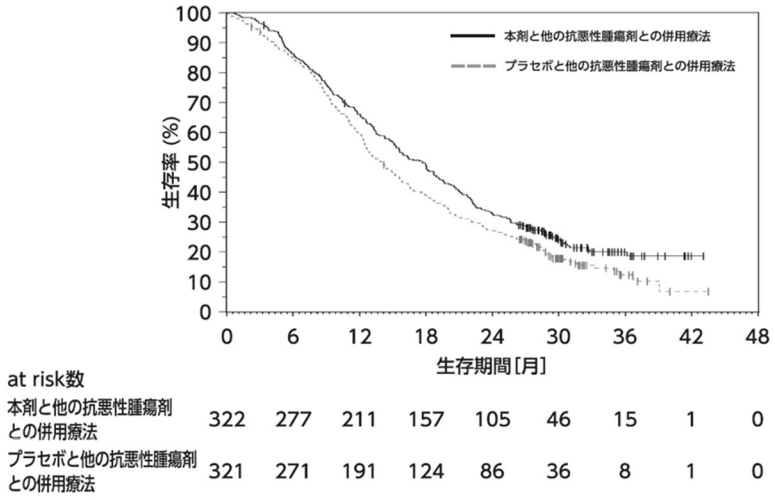
最終解析時のデータ：2025 年 9 月 5 日カットオフ

†：打ち切りデータを考慮した Kaplan-Meier 法による

‡：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）α=0.0242

OS の Kaplan-Meier 曲線（全患者）



［安全性］（データカットオフ：2025 年 9 月 5 日）

本剤＋他の抗悪性腫瘍剤群における副作用の発現割合は、97.8%（313/320 例）（日本人 22 例中 21 例を含む）であり、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。

プラセボ＋他の抗悪性腫瘍剤群における副作用の発現割合は、95.3%（303/318 例）（日本人 15 例中 13 例を含む）であり、主な副作用（20%以上）は、貧血 134 例（42.1%）、脱毛症 108 例（34.0%）、疲労 105 例（33.0%）、末梢性ニューロパチー99 例（31.1%）、悪心 87 例（27.4%）、下痢 79 例（24.8%）、好中球減少症 78 例（24.5%）、好中球数減少 71 例（22.3%）及び鼻出血 69 例（21.7%）であった。

重篤な副作用の発現割合は、本剤＋他の抗悪性腫瘍剤群で 33.4%（107/320 例）、プラセボ＋他の抗悪性腫瘍剤群で 19.8%（63/318 例）であった。主な重篤な副作用（1%以上）は、本剤＋他の抗

悪性腫瘍剤群で貧血、下痢、発熱性好中球減少症及び好中球数減少 各 7 例（2.2%）、副腎機能不全、肺炎及び尿路感染 各 6 例（1.9%）、大腸炎、肺塞栓症、発熱及び嘔吐 各 5 例（1.6%）、免疫性腸炎 4 例（1.3%）、プラセボ＋他の抗悪性腫瘍剤群で好中球数減少及び肺塞栓症 各 5 例（1.6%）、貧血 4 例（1.3%）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、本剤＋他の抗悪性腫瘍剤群で 37.5%（120/320 例）、プラセボ＋他の抗悪性腫瘍剤群で 28.3%（90/318 例）であった。

副作用による死亡は、本剤＋他の抗悪性腫瘍剤群で 4 例、プラセボ＋他の抗悪性腫瘍剤群で 5 例に認められた。内訳は、本剤＋他の抗悪性腫瘍剤群で大腸炎、間質性肺疾患、腸管穿孔及び急性骨髄性白血病（各 1 例）、プラセボ＋他の抗悪性腫瘍剤群で腸管穿孔及び大腸穿孔（各 2 例）、心不全（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

＜がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌＞

本剤使用患者を対象とした特定使用成績調査を実施

＜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）＞

本剤使用患者を対象とした一般使用成績調査を実施

＜再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

本剤使用患者を対象とした特定使用成績調査を実施

上記は令和 8 年 3 月 16 日提出の医薬品リスク管理計画書（RMP）に基づく情報です。

［使用成績調査（終了）］

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌[93)94)]＞

使用実態下における根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤とアキシチニブ併用時の肝関連有害事象の発現状況及び発現時の対処方法を検討することを目的として、2020 年 3 月～2023 年 4 月の期間で使用成績調査を行った（観察期間：9 ヵ月）。調査票回収症例数は 196 例であり、そのうち安全性解析対象例数は 193 例であった。

安全性の主な結果は次のとおりであった。本剤との因果関係が否定できない肝関連副作用は 49/193 例（25.4%）に発現し、主な副作用（5.0%以上）は、肝機能異常 17 例（8.8%）、免疫介在性肝障害 16 例（8.3%）であった。また、重篤な副作用は 29 例（15.0%）に発現し、非重篤な副作用は 22 例（11.4%）に発現した*。重篤な副作用のうち主な副作用（4.0%以上）は免疫介在性肝障害 16 例（8.3%）及び薬物性肝障害 8 例（4.2%）であった。肝関連副作用の転帰は、46/49 例（93.9%）が回復又は軽快であり、死亡の症例はなかった。Grade3 以上の肝関連副作用の転帰は、回復又は軽快が 23/24 例（95.8%）であった。

本剤との因果関係が否定できない肝関連副作用発現症例 49 例のうち、処置としてステロイド投与が行われた症例は 13 例（26.5%）で、転帰はすべて回復又は軽快であった（ステロイド等薬物療法の施行状況が不明の 1 例は転帰「未回復」であった）。そのうちステロイドパルス療法が施行された症例は 1/13 例（7.7%）であった。

本剤又はアキシチニブとの因果関係が否定できない両剤の肝関連副作用 55 例において、本剤及びアキシチニブの両剤を継続した症例は 4 例（7.3%）、本剤のみ継続した症例は 5 例（9.1%）、アキシチニブのみ継続した症例は 3 例（5.5%）、本剤及びアキシチニブの両剤を休薬した症例は 38 例（69.1%）であった。

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

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

「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、「根治切除不能な悪性黒色腫」、「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」及び「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」の効能又は効果追加時に次の承認条件が付され、使用成績調査を終了した。

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

「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」の効能又は効果追加時に次の承認条件が付され、使用成績調査を終了した。（2 つの第Ⅱ相試験の結果は p.121～128 参照）

「1. がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者を対象に実施中の 2 つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。

2. MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

［使用成績調査（終了）］

＜PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌[95)]＞

使用実態下における PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対するキイトルーダ単剤療法での安全性及び有効性に影響を与える因子の特定を目的として、2016 年 12 月～2019 年 6 月の期間で全例調査を行った（観察期間：1 年）。調査票回収症例数は 2798 例であり、そのうち安全性解析対象症例数は 2740 例、有効性解析対象症例数は 2400 例であった。

安全性の主な結果は次のとおりであった。副作用は 1527/2740 例（55.7%）に発現し、安全性検討事項に該当する副作用（AEOSI）は全体で 801 例（29.2%）、Grade 3 以上が 306 例（11.2%）、Grade 5 が 40 例（1.5%）であった。AEOSI で最も多く認められた事象は間質性肺疾患であり、次いで内分泌障害、肝機能障害、大腸炎/重度の下痢の順に多く認められた。また、間質性肺疾患の発現又は悪化の因子について多変量解析を行った結果、1 次治療では、喫煙状況、既往歴又は投与前からの間質性肺疾患、肺癌以外の新生物の合併・既往等が主な因子であった。2 次治療以降では COPD の合併・既往、呼吸器、胸郭及び縦隔障害の合併・既往などが主な因子であった。有効性の主な結果は、RECIST による奏効率が 39.2%、1 次治療では 51.5%、2 次治療以降では 30.0%であった。

＜根治切除不能な悪性黒色腫[96)]＞

使用実態下における根治切除不能な悪性黒色腫患者*に対するキイトルーダ単剤療法での安全性及び有効性に影響を与える因子の特定を目的として、2017 年 2 月～2020 年 3 月の期間で全例調査を行った（観察期間：1 年）。調査票回収症例数は 300 例であり、そのうち安全性解析対象例数は 294 例、有効性解析対象例数（RECIST による評価）は 236 例であった。

安全性の主な結果は次のとおりであった。副作用は 133/294 例（45.2%）に発現した。安全性検討事項に該当する副作用（AEOSI）は全体で 73 例（24.8%）、Grade 3 以上は 27 例（9.2%）、Grade 5 は報告されなかった。本剤に関連する AEOSI で最も多く認められた事象は内分泌障害であり、次いで肝機能障害、間質性肺疾患の順に多く認められた。有効性の主な結果は、RECIST による奏効率が 16.5%であった。

* 2018 年に悪性黒色腫に対する用法及び用量変更の承認を取得している（2mg/kg Q3W から 200mg Q3W）。

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

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 [97)]＞

使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者に対するキイトルーダ単剤療法での安全性及び有効性に影響を与える要因の特定を目的として、2017 年 12 月～2020 年 4 月の期間で全例調査を行った（観察期間：1 年）。調査票回収症例数は 1302 例であり、そのうち安全性解析対象症例数は 1293 例、有効性解析対象症例数（RECIST 評価例）は 1136 例であった。

安全性の主な結果は次のとおりであった。副作用は 696/1293 例（53.8%）に発現し、そのうち安全性検討事項に該当する副作用（AEOSI）は全体で 323 例（25.0%）、Grade 3 以上が 141 例（10.9%）、Grade 5 が 18 例（1.4%）であった。AEOSI で最も多く認められた事象は内分泌障害であり、次いで間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎/重度の下痢の順に多く認められた。有効性の主な結果は、奏効率が 26.1%、病勢コントロール率が 50.7%であった。

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）[98) 99)]＞

実臨床下におけるがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対するキイトルーダ単剤療法での有効性を検討し、医薬品リスク計画書で規定した、安全性検討事項に該当する副作用を収集することを目的として、2018 年 12 月～2022 年 6 月の期間で使用成績調査を行った（観察期間：1 年）。調査票回収症例数は 410 例であり、そのうち安全性解析対象症例数は 406 例、有効性解析対象症例数（RECIST による評価）は 377 例であった。

安全性の主な結果は次のとおりであった。安全性解析対象症例 406 例における安全性検討事項に該当する副作用（以下、AEOSI）は 128 例（31.5%）に発現し、Grade 3 以上は 43 例、Grade 5 は 1 例であった。主な AEOSI は内分泌障害 63 例（15.5%）、肝機能障害・硬化性胆管炎 26 例（6.4%）、大腸炎・重度の下痢 17 例（4.2%）及び間質性肺疾患 15 例（3.7%）の順であった。

有効性の主な結果は次のとおりであった。有効性解析対象症例における RECIST による奏効率は 49.9%（188/377 例）であった。主ながん種（症例数が 20 例以上）での奏効率は、子宮体癌 56.7%（89/157 例）、胃癌 40.4%（21/52 例）、胆道癌 57.5%（23/40 例）、膵癌 39.3%（11/28 例）であった。安全性解析対象症例 403 例[*1] における PFS[*2] の中央値は 8.9 ヵ月であり、安全性解析対象症例 406 例における OS[*2] の中央値は未到達であった。

*1 安全性解析対象症例より観察期間中の疾患進行の有無が不明である 3 例を除外した。

*2 生存解析において、死亡又は病勢進行による中止例は、RECIST に基づく臨床効果が評価不能、不明又は未報告を理由に有効性解析対象集団から除外した場合でも評価可能であるため、生存解析は安全性解析対象症例で実施した。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 [93) 94)]＞

使用実態下における再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の患者に対するキイトルーダ単剤療法での安全性及び有効性に影響を与える要因の特定を目的として、2017 年 11 月～2021 年 11 月の期間で全例調査を行った（観察期間：9 ヵ月）。調査票回収症例数は 129 例であり、安全性解析対象症例数は 128 例、有効性解析対象症例数は 124 例、改訂 Cheson（改訂 IWG 基準）[100)] 評価対象症例数が 47 例（37.9%）であった。

安全性の主な結果は次のとおりであった。副作用は 78/128 例（60.9%）に発現した。安全性検討事項に該当する副作用（AEOSI）は全体で 43 例（33.6%）、Grade 3 以上が 19 例（14.8%）、Grade 5 が 2 例（1.6%）であった。AEOSI で最も多く認められた事象は内分泌障害であり、次いで Infusion reaction、間質性肺疾患、肝機能障害の順に多く認められた。本調査実施期間中に収集した症例のうち、臓器移植歴のある患者はいなかったが、造血幹細胞移植歴のある患者への使用は 36 例確認された。36 例の内訳は同種造血幹細胞移植歴 10 例（うち 2 例は自家造血幹細胞移植歴もあり）、自家造血幹細胞移植歴のみが 26 例であった。36 例のうち Allo-SCT 歴のある 1 例で皮膚 GVHD が認められ、転帰は未回復であった。また、本剤投与後に Allo-SCT が施行された 6 例のうち、安全性検討事項の「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に関連する事象」ありの症例は 3 例（50.0%）であり、すべての有害事象は報告医により本剤との因果関係ありと評価された。有効性の主な結果は、調査担当医師判定による奏効率が 53.2%、改訂 IWG 基準評価による奏効率が 61.7%であった。

(7) その他

該当資料なし

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、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[101)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）結合親和性及びリガンド結合阻害（*in vitro*）[102)]

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

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

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

固相干渉法による PD-1-Fc に対する結合親和性

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

ヒト及びカニクイザルとも 1 試験の値を示す。

K_d=解離定数

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

PD-1 及び PD-L1/PD-L2 に対する結合阻害

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

独立した 3 試験の平均値を示す。

IC_{50}=50%阻害濃度；SEM=標準誤差

2）T 細胞機能調節能への影響（*in vitro*）[103)]

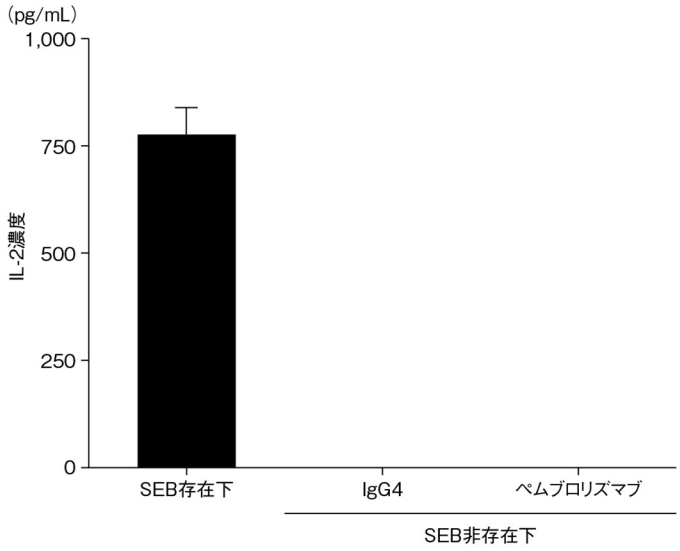
T 細胞活性調節能を、カニクイザル及びヒト（健康成人ドナー）の末梢血を用いたブドウ球菌エンテロトキシン B（SEB）アッセイにより評価した。ペムブロリズマブは最高濃度（25μg/mL）で IL-2 産生をカニクイザルの血液では 2～3 倍、ヒト血液では 3～4 倍増強した。
また、進行性転移性黒色腫（Ⅳ期）患者及び前立腺癌患者の末梢血を用いた SEB アッセイにおいても、ペムブロリズマブは最高濃度（25μg/mL）で IL-2 産生を 3～4 倍増強し、健康成人ドナーと同程度であった。

さらに、抗原特異的な T 細胞受容体の活性化に対する本剤の影響を評価するため、健康成人ドナーの末梢血を用いて破傷風トキソイド（TT）によるヒト T 細胞リコール応答についてのアッセイを行った。
ペムブロリズマブは TT 誘発 IFNγ 産生を濃度依存的に増強した。

3）免疫系に対する直接的な刺激作用（*in vitro*）[104)]

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

ヒト血液の IL-2 産生への影響



IgG4：ヒト IgG4 アイソタイプ対照抗体
ドナー3 例の平均値±SEM を示す。

さらに、ペムブロリズマブによる急激なサイトカイン放出のリスクを評価した。ペムブロリズマブ、抗 CD28 抗体（陽性対照）又はヒト IgG4 抗体を 96 ウェルポリスチレンプレートのウェル壁面で風乾（固定化）し、ヒト PBMC をこのウェルで 48 時間培養後、上清中 IL-2 の濃度を測定した。
その結果、追加刺激の無い状態で抗 CD28 抗体が強力に IL-2 を産生させたのに対し、ペムブロリズマブは IL-2 を産生させなかった。

4）補体成分及び Fc 受容体との結合性（*in vitro*）[105)]

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

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

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

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

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

a：n=2（14nM、9nM）

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

5）マウスでの各種同系腫瘍に対する抗マウス PD-1 代替抗体の有効性（*in vivo*）[106)]

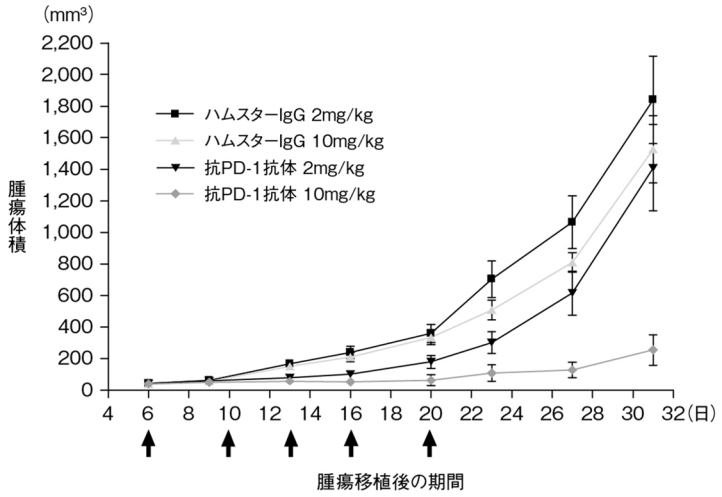
ペムブロリズマブはヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体であり、マウス PD-1 とは交差しない。このため、PD-1 阻害による抗腫瘍効果を *in vivo* で検証することを目的に、ペムブロリズマブの代替抗体として抗マウス PD-1 抗体（J43）を作製し、マウス担癌モデルを用いて評価した。

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

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

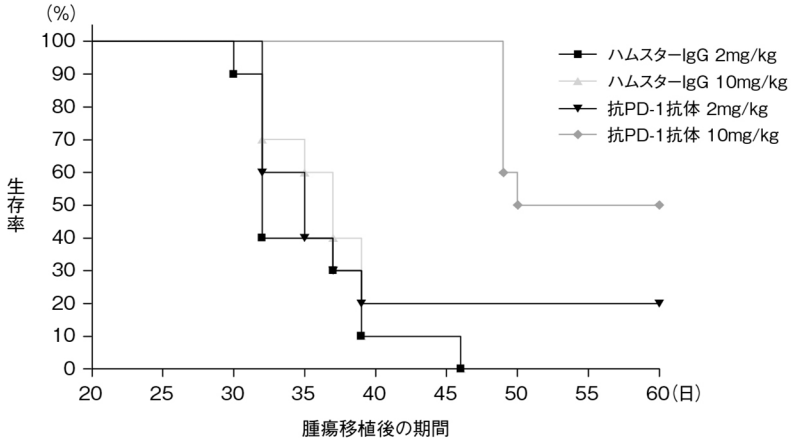
さらに、10mg/kg 群の 50%及び 2mg/kg 群の 20%は試験終了まで生存したが、ハムスターIgG 対照抗体投与動物で試験終了まで生存したものはいなかった。

MC38 同系腫瘍モデルでの J43 単独療法の阻害効果



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

MC38 同系腫瘍モデルでの J43 単独療法による生存率



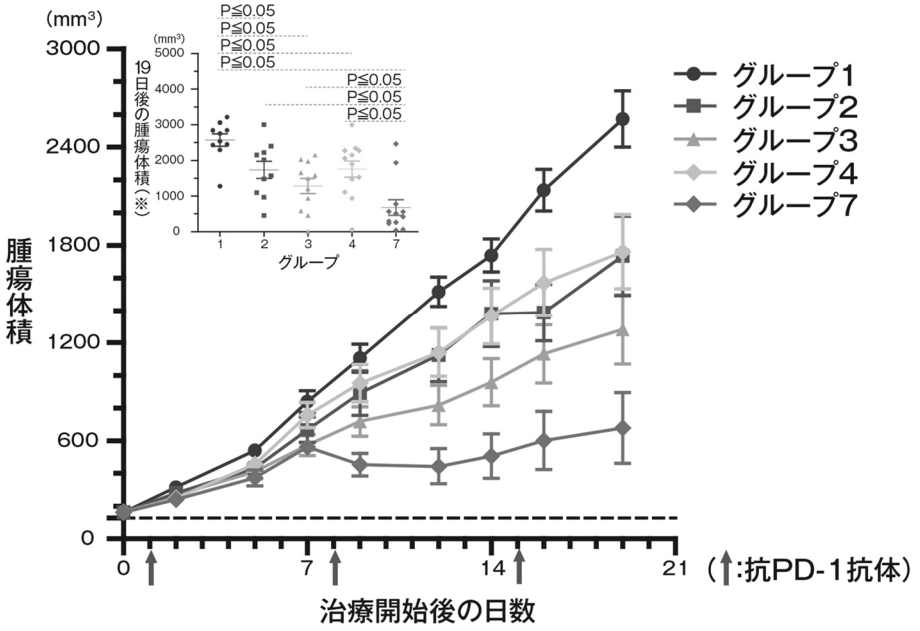
MC38 結腸腺癌細胞はマウスに皮下移植した。J43（図中では抗 PD-1 抗体と表示）又はハムスター IgG 対照抗体は第 6、10、13、16 及び 20 日に腹腔内投与した。GraphPad Prism 6 を用いてログランク（Mantel-Cox）検定により生存曲線を解析した。ログランク（Mantel-Cox）検定では P 値=0.0046 であったことから、4 つの投与群間の生存率に差はないとする帰無仮説の棄却が確認された。

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

6）担癌モデルでの非小細胞肺癌標準治療に対する抗マウス PD-1 代替抗体の有効性（*in vivo*）[107)]

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

腎癌のマウス担癌モデルにおける muDX400 の併用療法による抗腫瘍効果



平均値±SEM
グループ 1 アイソタイプ対照抗体＋シスプラチン/ペメトレキセド溶媒＋デキサメタゾン溶媒
グループ 2 抗 PD-1 抗体＋シスプラチン/ペメトレキセド溶媒＋デキサメタゾン溶媒
グループ 3 アイソタイプ対照抗体＋シスプラチン＋ペメトレキセド＋デキサメタゾン溶媒
グループ 4 アイソタイプ対照抗体＋シスプラチン＋ペメトレキセド＋デキサメタゾン 0.5mg/kg
グループ 7 抗 PD-1 抗体＋シスプラチン＋ペメトレキセド＋デキサメタゾン 0.5mg/kg
（※） 比較グループを点線で示した。

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

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(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) 単回投与

①単独投与時

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011 試験 パート A）

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

2mg/kg 又は 10mg/kg 投与群でいずれも $t_{1/2}$ の幾何平均値は 18 日であり、血清中濃度は緩やかに減少した。クリアランス（CL）及び分布容積（Vz）の幾何平均値は用量間で概して同様の値を示した[108)]。

日本人進行性固形がん患者における初回投与後の薬物動態パラメータ

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

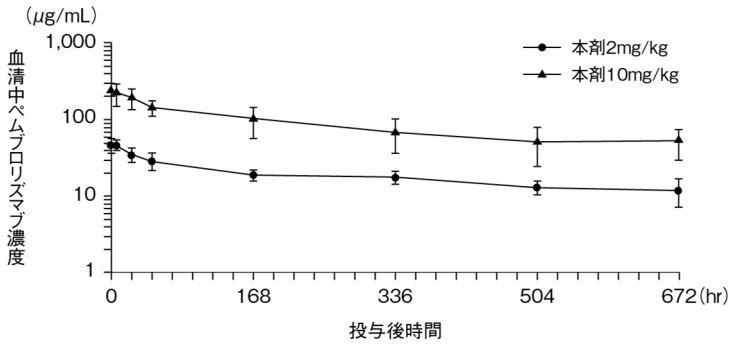
KEYNOTE-011 試験パート A において、日本人の進行性固形がん患者に本剤 2mg/kg 又は 10mg/kg を初回点滴静注した際のサイクル 1 の薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）

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

a：T_{max}：中央値（範囲）

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

日本人進行性固形がん患者における初回投与後の平均血清中濃度推移



算術平均±標準偏差、投与後時間は投与開始後の規定採血時間を示す

注）本剤の承認用法及び用量は、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。

②併用投与時

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011 試験 パート B）

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

200mg 3 週間間隔とペメトレキセド及びシスプラチンとの併用投与、コホート 2 は本剤 200mg 3 週間間隔とペメトレキセド及びカルボプラチンとの併用投与を行った。
コホート 1 及びコホート 2 における C_{max}、AUC_{last}、C_{last} の幾何平均値（幾何変動係数）の結果から、コホート 1 及びコホート 2 において本剤の曝露量はおおむね類似していることが示された[109)]。

日本人未治療非扁平上皮癌患者における初回投与後の薬物動態パラメータ

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

KEYNOTE-011 試験パート B において、日本人の未治療非扁平上皮癌患者を対象に本剤 200mg とペメトレキセド及びプラチナ製剤を点滴静注した際の初回投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）
AUC_{last}=投与後 0 時間から測定可能な最終時点までの濃度-時間曲線下面積
a：T_{max}、T_{last}：中央値（範囲）
b：サイクル 2 の投与前値（測定可能な最終時点の血清中濃度）

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011 試験 パート C）
日本人未治療扁平上皮癌患者を対象に、本剤 200mg をパクリタキセル又は nab-パクリタキセル及びカルボプラチンの併用にて反復点滴静注したときの初回投与時の薬物動態パラメータを以下に示す。
コホート 1 は本剤 200mg 3 週間間隔とパクリタキセル及びカルボプラチンとの併用投与、コホート 2 は本剤 200mg 3 週間間隔と nab-パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用投与を行った。
コホート 1 及びコホート 2 における C_{max}、C_{last} の幾何平均値（幾何変動係数）の結果から、コホート 1 及びコホート 2 において本剤の曝露量はおおむね類似していることが示された[109)]。

日本人未治療扁平上皮癌患者における初回投与後の薬物動態パラメータ

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

KEYNOTE-011 試験パート C において、日本人の未治療扁平上皮癌患者に本剤 200mg とパクリタキセル又は nab-パクリタキセル及びカルボプラチンを点滴静注した際の初回投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）
a：T_{max}、T_{last}：中央値（範囲）
b：サイクル 2 の投与前値（測定可能な最終時点の血清中濃度）

2) 反復投与

①単独投与時

＜悪性黒色腫＞

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041 試験）

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

サイクル 8 における、本剤の平均トラフ濃度は 24.5μg/mL、平均 $AUC_{0\text{-}21day}$ は 797μg·day/mL であった。本剤のトラフ濃度はサイクル 8（21 週）までにおおむね定常状態に到達した[110)]。

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

投与サイクル	例数	C_{max}（μg/mL）	C_{trough}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}21day}$（μg·day/mL）	CL（mL/day/kg）
1	42	40.9（28.1）	11.3（19.0）[a,c]	393（18.2）[a]	－
8	28	61.8（24.5）	24.5（48.8）[b,d]	797（32.4）[b]	2.51（32.4）[b]

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

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

a：41 例

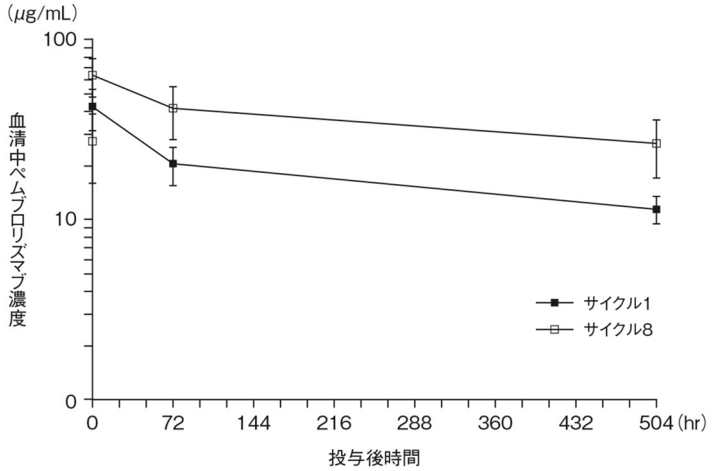
b：25 例

c：サイクル 2 投与前の血清中濃度

d：サイクル 9 投与前の血清中濃度

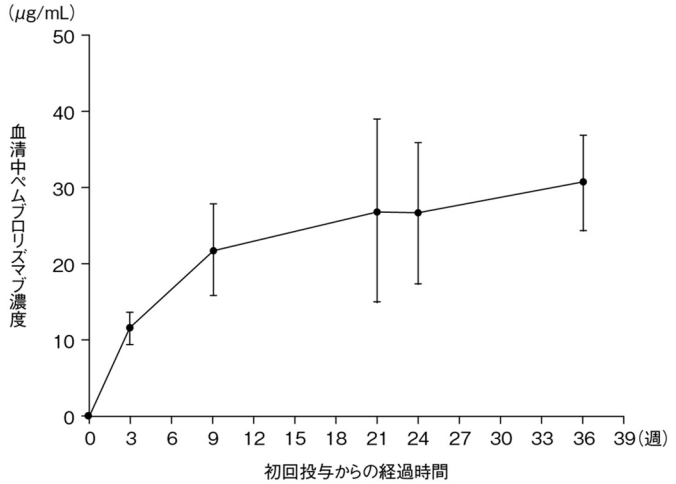
－：該当なし

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



算術平均±標準偏差、投与後時間は投与開始後の規定採血時間を示す

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



算術平均±標準偏差、投与後時間は投与開始後の規定採血時間を示す

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

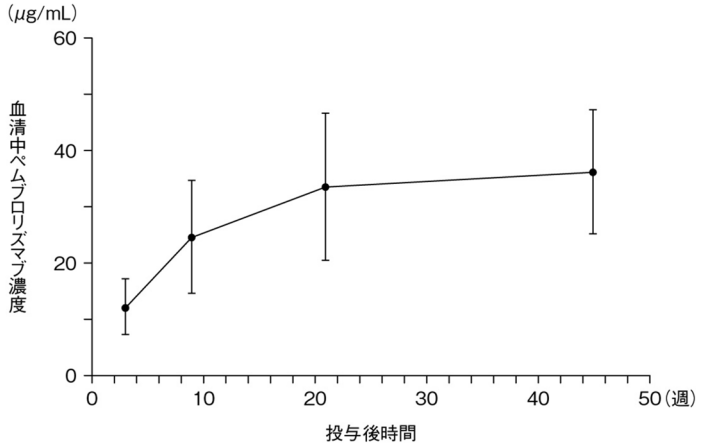
＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）

PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象 152 例、日本人 21 例を含む）に、本剤 200mg を 3 週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を以下に示す。初回（サイクル 1）の C_{max} の幾何平均（幾何変動係数）は 67.5μg/mL（23%）で、投与後 21 週（サイクル 8）のトラフ濃度†の幾何平均（幾何変動係数）は 30.6μg/mL（50%）であった。日本人患者における血清中トラフ濃度推移も同様な傾向を示した。本剤のトラフ濃度はサイクル 8（21 週）までにおおむね定常状態に到達した [111]。

†：サイクル 8 投与前の血清中濃度

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



算術平均±標準偏差、投与後時間は投与開始後の規定採血時間を示す

＜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*1、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（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、根治切除不能な進行・再発の食道癌*2 及び再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-013 試験）、海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験、KEYNOTE-164 試験 コホート A 及び KEYNOTE-158 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験、KEYNOTE-048 試験及び KEYNOTE-181 試験）

本剤の薬物動態は、古典的ホジキンリンパ腫患者、尿路上皮癌*1 患者、MSI-High 固形癌患者、頭頸部癌（5-FU 及びプラチナ製剤との併用投与データを含む）患者、及び食道癌*2 患者において日本人と外国人で概ね類似していた。さらに悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌*1、MSI-High 固形癌、頭頸部癌、食道癌*2 及び原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者の各がん種間で、本剤の薬物動態に違いは認められなかった[112)～117)]。

*1 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

*2 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

＜400mg 6 週間間隔投与＞

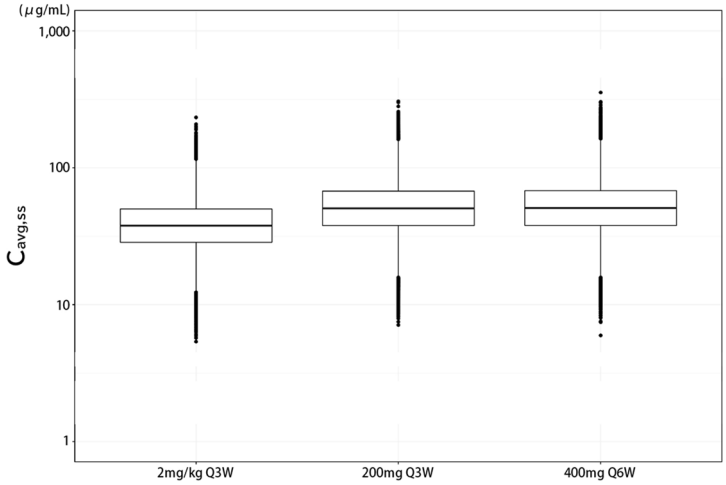
薬物動態シミュレーションに基づくデータ

主に外国人患者を対象として本剤の薬物動態シミュレーションを実施した結果、400mg 6 週間間隔投与の定常状態における平均血清中濃度（$C_{avg,ss}$）予測値の幾何平均は 200mg 3 週間間隔投与と類似しており、分布もほぼ重なった。

400mg 6 週間間隔投与の定常状態における最低血清中濃度（$C_{trough,ss}$）予測値の幾何平均は、200mg 3 週間間隔投与に比べて、約 34%と低値を示した。しかしながら、400mg 6 週間間隔投与の $C_{trough,ss}$ 予測値の分布は、200mg 3 週間間隔投与と概ね重なった。

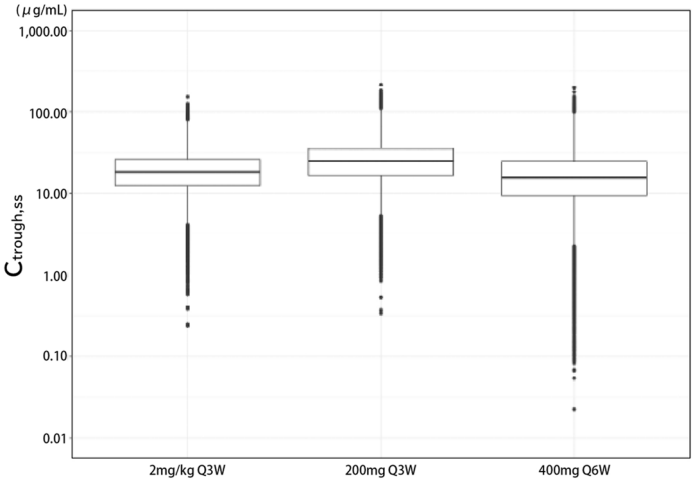
また 400mg 6 週間間隔投与の定常状態における最高血清中濃度（$C_{max,ss}$）予測値の幾何平均は、10mg/kg 2 週間間隔投与より約 66%低値を示した。400mg 6 週間間隔投与の $C_{max,ss}$ 予測値が、これまでの臨床試験にて検討した用法及び用量投与時の $C_{max,ss}$ 予測値の範囲内に含まれることが示された[118) 119)]。

本剤 400mg 6 週間間隔投与、200mg 3 週間間隔投与及び
2mg/kg 3 週間間隔投与時の $C_{avg,ss}$ 予測値の比較



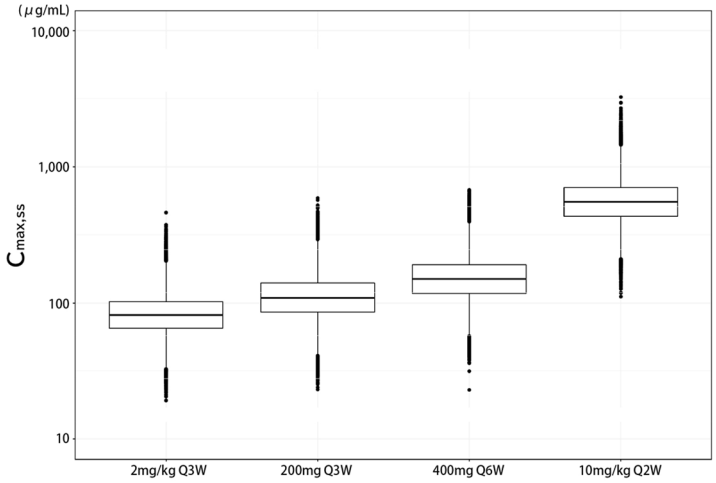
2,993 例の患者（主に外国人）に 400mg を 6 週間間隔、200mg を 3 週間間隔又は 2mg/kg を 3 週間間隔で投与した際のシミュレーション（100 回）に基づいた $C_{avg,ss}$（定常状態における投与間隔内の平均血清中ペムブロリズマブ濃度）予測値
実線：中央値、箱：25 及び 75 パーセンタイル、ヒゲ：5 及び 95 パーセンタイル、点：5 パーセンタイル未満及び 95 パーセンタイル超の個別値
Q3W：3 週間間隔、Q6W：6 週間間隔

本剤 400mg 6 週間間隔投与、200mg 3 週間間隔投与及び
2mg/kg 3 週間間隔投与時の $C_{trough,ss}$ 予測値の比較



2,993 例の患者（主に外国人）に 400mg を 6 週間間隔、200mg を 3 週間間隔又は 2mg/kg を 3 週間間隔で投与した際のシミュレーション（100 回）に基づいた $C_{trough,ss}$（定常状態における最低血清中ペムブロリズマブ濃度）予測値
実線：中央値、箱：25 及び 75 パーセンタイル、ヒゲ：5 及び 95 パーセンタイル、点：5 パーセンタイル未満及び 95 パーセンタイル超の個別値
Q3W：3 週間間隔、Q6W：6 週間間隔

本剤 400mg 6 週間間隔投与、200mg 3 週間間隔投与、2mg/kg 3 週間間隔投与及び 10mg/kg 2 週間間隔投与時の $C_{max,ss}$ 予測値の比較



2,993 例の患者（主に外国人）に 400mg を 6 週間間隔、200mg を 3 週間間隔、2mg/kg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間間隔で投与した際のシミュレーション（100 回）に基づいた $C_{max,ss}$（定常状態における最高血清中ペムブロリズマブ濃度）予測値
実線：中央値、箱：25 及び 75 パーセンタイル、ヒゲ：5 及び 95 パーセンタイル、点：5 パーセンタイル未満及び 95 パーセンタイル超の個別値
Q3W：3 週間間隔、Q6W：6 週間間隔、Q2W：2 週間間隔

本剤 200mg 3 週間間隔投与又は 400mg 6 週間間隔投与時の薬物動態パラメータ予測値及び 400mg 6 週間間隔投与時の薬物動態パラメータ実測値

	サイクル 1			定常状態*		
	$C_{max,wk6}$（μg/mL）	$C_{avg,wk6}$（μg/mL）	$C_{trough,wk6}$（μg/mL）	$C_{max,ss}$（μg/mL）	$C_{avg,ss}$（μg/mL）	$C_{trough,ss}$（μg/mL）
200mg Q3W	59.1（58.5, 59.7）	27.9（27.7, 28.1）	18.1†（17.8, 18.3）	92.8（91.7, 94.1）	50.4（49.8, 51.0）	30.9（30.5, 31.4）
400mg Q6W	123（122, 124）	32.4（32.0, 32.7）	10.6†（10.4, 10.8）	148（146, 149）	50.7（50.1, 51.3）	20.3（19.8, 20.9）
400mg Q6W（実測値）‡	136.0§（135.6, 136.4）	NA	14.9‖（14.4, 15.4）	—	—	—

2,993 例の患者（主に外国人）に 400mg を 6 週間間隔又は 200mg を 3 週間間隔で投与した際のシミュレーションを行い、C_{max}、C_{avg}、C_{trough} の幾何平均値を算出した。このシミュレーションを 100 回繰り返し、それぞれのパラメータの中央値（2.5 及び 97.5 パーセンタイル）を示した。
$C_{avg,wk6}$：初回投与後の投与間隔内の平均血清中本剤濃度、$C_{avg,ss}$：定常状態における投与間隔内の平均血清中本剤濃度、$C_{max,wk6}$：初回投与後の最高血清中本剤濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中本剤濃度、$C_{trough,wk6}$：初回投与後の最低血清中本剤濃度、$C_{trough,ss}$：定常状態における最低血清中本剤濃度
Q3W：3 週間間隔、Q6W：6 週間間隔
*：24 週間後
†：サイクル 2 投与前の血清中濃度
‡：海外第 I 相試験（KEYNOTE-555 試験）結果
§：56 例の幾何平均値（95%信頼区間）
‖：41 例の幾何平均値（95%信頼区間）

日本人患者を対象とした 400mg 6 週間間隔投与の $C_{avg,ss}$ 予測値の幾何平均は、200mg 3 週間間隔投与と類似しており、その分布もほぼ重なっていた。
また、400mg 6 週間間隔投与の $C_{trough,ss}$ 予測値の分布は、200mg 3 週間間隔投与の分布に概ね重なっていた。
さらに、日本人患者を対象とした 400mg 6 週間間隔投与の $C_{max,ss}$ のシミュレーションの結果、400mg 6 週間間隔投与の $C_{max,ss}$ 予測値の幾何平均は、200mg 3 週間間隔投与を上回り、10mg/kg 2 週間間隔投与より約 54%低値を示した。400mg 6 週間間隔投与の $C_{max,ss}$ 予測値が、これまでの臨床試験にて検討した用法及び用量投与時の $C_{max,ss}$ 予測値の範囲内に含まれることが示された[118)]。

②併用投与時

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011 試験 パート B）

日本人未治療非扁平上皮癌患者を対象に本剤 200mg をペメトレキセド及びプラチナ製剤との併用にて反復点滴静注したときの薬物動態パラメータを以下に示す。コホート 1 は本剤 200mg 3 週間間隔とペメトレキセド及びシスプラチンとの併用投与、コホート 2 は本剤 200mg 3 週間間隔とペメトレキセド及びカルボプラチンとの併用投与を行った。
コホート 1 及びコホート 2 における C_{max}、C_{trough} の幾何平均値（幾何変動係数）の結果より、コホート 1 及びコホート 2 において本剤の曝露量はおおむね類似していることが示された[109)]。

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

コホート	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)	C_{trough} (μg/mL)
1	2	124[a]	0.024[b]	39.3[a]
2	3	95.5 (17.4)	0.026 (0.025～0.026)	37.4 (8.87)

KEYNOTE-011 試験パート B において、日本人の未治療非扁平上皮癌患者を対象に本剤 200mg とペメトレキセド及びプラチナ製剤を反復点滴静注した際の薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）
a：幾何平均値、b：中央値
C_{trough}：サイクル 8 の投与前値（トラフ血清中濃度）

＜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）

日本人及び外国人腎細胞癌患者を対象に、本剤 200mg 3 週間間隔をアキシチニブとの併用投与にて反復点滴静注したときの本剤血清中濃度を以下に示す。サイクル 1 の投与後（C_{max}）、サイクル 3 及びサイクル 9 の投与前（C_{trough}）、並びにサイクル 9 の投与後（C_{max}）の本剤の血清中濃度を比較した結果、本剤とアキシチニブ併用投与時において、本剤の薬物動態に日本人と外国人で明らかな差はないことが示された[120]。

日本人及び外国人腎細胞癌患者における反復投与時の本剤の血清中濃度（サイクル 1、3 及び 9）

		サイクル 1	サイクル 3	サイクル 9	
		C_{max}（μg/mL）[a]	C_{trough}（μg/mL）[b]	C_{trough}（μg/mL）[c]	C_{max}（μg/mL）[d]
日本人	例数	42	36	20	22
	平均値（標準偏差）	76.2（15.9）	24.9（9.7）	46.1（13.2）	131（30.3）
外国人	例数	336	318	228	218
	平均値（標準偏差）	62.0（17.4）	21.8（8.2）	35.6（13.5）	108（28.0）

a：サイクル 1 投与後の血清中濃度
b：サイクル 3 投与前の血清中濃度
c：サイクル 9 投与前の血清中濃度
d：サイクル 9 投与後の血清中濃度

国内後期第Ⅰ相試験（E7080-115／KEYNOTE-523 試験）

日本人の固形がん（非小細胞肺癌、腎細胞癌、子宮体癌、尿路上皮癌、頭頸部扁平上皮癌、悪性黒色腫）患者を対象に、本剤 200mg 3 週間間隔の静脈内投与とレンバチニブ 20mg の 1 日 1 回経口投与を併用した。サイクル 1、2、4、6、8 及びサイクル 8 以降 4 サイクルごとの Day 1 の投与前に採取し、本剤単独投与時の母集団薬物動態モデルを用いて比較した結果、初回投与及び定常状態時のいずれも、母集団薬物動態モデルに基づく 90%予測区間にそのほとんどが含まれた[121]。

国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）

日本人及び外国人腎細胞癌患者に本剤をレンバチニブと併用投与した際の本剤の血清中濃度の実測値は、本剤の単独投与における母集団薬物動態モデルによる予測値と類似していた[121]。

＜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）

頭頸部癌患者を対象に、本剤と 5-FU 及びプラチナ製剤との薬物相互作用を検討するため、本剤 200mg 3 週間間隔単独投与及び本剤 200mg 3 週間間隔、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 併用投与時の薬物動態パラメータを実測値に基づいて比較した。その結果、本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用投与時の曝露量の分布は本剤単独投与時の曝露量の分布とおおむね類似していたことから、これらの併用薬は、本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[115]。

頭頸部癌患者における本剤単独投与時及び本剤、5-FU 及びプラチナ製剤併用投与時の
薬物動態パラメータ（サイクル 1 及び 7）

		サイクル 1		サイクル 7
		C_{max}（μg/mL）[a]	C_{trough}（μg/mL）[b]	C_{trough}（μg/mL）[c]
本剤単独投与	例数	254	245	110
	平均値（標準偏差）	65.2（17.6）	13.7（4.7）	35.1（14.3）
本剤、プラチナ製剤及び 5-FU 併用投与	例数	241	213	125
	平均値（標準偏差）	63.0（17.5）	13.0（4.4）	39.7（15.5）

a：サイクル 1 投与後の血清中濃度
b：サイクル 2 投与前の血清中濃度
c：サイクル 8 投与前の血清中濃度

＜根治切除不能な尿路上皮癌＞

海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（KEYNOTE-869／EV-103 **試験 用量漸増コホート、コホート A 及びコホート K**）

シスプラチンを含む化学療法に不適格の局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象に、21 日間を 1 コースとして、各コースの 1 日目に本剤を 200mg、エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）1.0mg/kg 又は 1.25mg/kg を各コースの 1 及び 8 日目に投与した。

本剤の薬物動態はエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）との併用投与により影響を受けず、KEYNOTE-869／EV-103 試験で得られたペムブロリズマブの血清中濃度の分布は、既存の母集団薬物動態モデルから推定した予測値範囲と概して一貫していた[122)]。

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-811 **試験**）

HER2 陽性の進行・再発の日本人及び外国人胃癌患者を対象に、本剤 200mg 3 週間間隔とトラスツズマブ及び化学療法との併用投与を行った。

全体集団において、血清中のペムブロリズマブ濃度の実測値を、既存の母集団薬物動態モデルから推定した予測値（中央値及び 90%予測区間）と比較した結果、血清中のペムブロリズマブ濃度における実測値の分布の大部分は、90%予測区間に含まれた。

また、日本人患者と外国人患者で薬物動態は類似していた[123)]。

＜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**）

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を対象に、本剤 400mg 6 週間間隔投与とパクリタキセル及びベバシズマブとの併用投与を行った。

全体集団において、血清中のペムブロリズマブ濃度の実測値を、既存の母集団薬物動態モデルから推定した予測値（中央値及び 90%予測区間）と比較した結果、実測値の分布の大部分は、90%予測区間に含まれた。

また、日本人患者と外国人患者との間で薬物動態は類似していた[124)]。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1）単独投与時

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

2）併用投与時

①ペメトレキセド及びプラチナ製剤

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

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

本剤の単独投与試験における曝露量と本剤とパクリタキセル又はnab-パクリタキセル及びカルボプラチンの併用投与試験における曝露量を探索的に比較した結果、併用療法は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

③アキシチニブ

悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者に本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本剤とアキシチニブを併用投与した試験より得られた本剤の血清中濃度の実測値を比較した。

その結果、併用投与時の本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、アキシチニブは本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[120)]。

④5-FU及びプラチナ製剤

本剤単独投与における曝露量と本剤とプラチナ製剤（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、本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[115)]。

⑤レンバチニブ

日本人及び外国人腎細胞癌患者に本剤をレンバチニブと併用投与した際の本剤の血清中濃度の実測値と、本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本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本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本剤をシスプラチン＋5-FU又はカペシタビンと併用投与した際の本剤の血清中濃度の実測値と、本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本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、本剤を単独投与又は化学療法

と併用投与したときの本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、これらの併用薬は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[125)]。

注）本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

本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 試験より得られた本剤の血清中濃度の実測値を比較した。その結果、併用投与時の本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本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[126)]。

⑧エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）

本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本剤の血清中濃度の実測値と本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）との併用は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[127)]。

⑨トラスツズマブ

日本人及び外国人胃癌患者に本剤をトラスツズマブ及び化学療法と併用投与した際の本剤の血清中濃度の実測値と、本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本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[123)]。

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本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本剤の血清中濃度の実測値と、本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、併用投与時の本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本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[124)]。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

クリアランス及び分布容積は、本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（2 コンパートメントモデル）により推定し、日本人進行性固形がん患者についてはノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

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

母集団薬物動態解析の結果、本剤のクリアランスは、初回投与［幾何平均（GM）：252mL/day（CV：37%）］に比べて、定常状態［GM：195mL/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[128)]。

日本人進行性固形がん患者を対象に本剤 2mg/kg 又は 10mg/kg を 30 分間かけて点滴静注したときのクリアランス（CL）は 2.46～2.93mL/day/kg（幾何平均値）であった[108)]。

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

(5) 分布容積

本剤は血管外分布が限られており、母集団薬物動態解析の結果、定常状態における分布容積は 6.0L（CV：20%）であった[128)]。

また、日本人進行性固形がん患者を対象に本剤 2mg/kg 又は 10mg/kg を 30 分間かけて点滴静注したときの分布容積（Vz）は 65.3～76.5mL/kg（幾何平均値）であった[108)]。

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

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

内因性要因（患者背景）及び外因性要因（併用薬等）における用量調整の必要性を検討するため、海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001 試験）、海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）及び海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）を対象に、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌を含む本剤単独療法における 2,188 例のデータを統合して母集団薬物動態解析を実施した。解析には、中心コンパートメントモデルから一次線形消失を仮定した 2-コンパートメントモデルを用いた。これらの結果は、悪性黒色腫、非小細胞肺癌（単独投与及び化学療法併用投与）、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌及び MSI-High 癌の承認申請時に評価済みである。患者データ集積に伴い、上記データに非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）を加え、2,993 例の患者を対象に母集団薬物動態解析を実施した。この母集団薬物動態モ

デルは、これまでのモデルのクリアランスに時間依存性を組み込んだ。なお両モデルのいずれを用いた場合でも、薬物動態パラメータ及び曝露－応答関係は類似しており、これらに関してこれまでに提供した情報と一貫していた。

(2) パラメータ変動要因 [129)]

母集団薬物動態解析を実施した結果、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：15mL/min/1.73m^{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。

4. 吸収

該当資料なし

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

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。

(3) 乳汁への移行性

本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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

(2) 代謝に関与する酵素（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

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

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）

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

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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）

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 海外の臨床試験において死亡例を含む重篤な間質性肺疾患が認められていることから、特に注意を喚起すべき事象として記載した。

2. 禁忌内容とその理由

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）

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「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 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、9.1.2、11.1.1参照］

8.3 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を定期的に行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.7-11.1.9 参照］
8.4 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的（特にアキシチニブとの併用投与時は頻回）に行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6 参照］
8.5 1 型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。［11.1.10 参照］
8.6 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.11 参照］
8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.13 参照］
8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。［11.1.14 参照］
8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.15 参照］
8.10 ぶどう膜炎等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［11.1.19 参照］
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）・ベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下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 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがあり、複数の器官で同時に発現する可能性もある。異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の可能性を念頭に置いて適切な鑑別診断を行い、副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。本剤は半減期が長く、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるため、本剤投与終了後も観察を十分に行う必要があることから設定した。

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定期的に甲状腺機能検査（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 本剤の投与後に劇症肝炎、肝不全、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎及び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等の重篤な眼障害が発現することがある。定期的に眼の異常の有無を確認し、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導する必要があることから設定した。

8.11 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）配合皮下注製剤（製品名：キイジェクト®配合皮下注 395mg／キイジェクト®配合皮下注 790mg）が承認されたことにより、点滴静注製剤である本剤と誤って投与することのないように設定した。

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 国内及び海外臨床試験において免疫関連の副作用が認められている。一般的に自己免疫疾患の合併症及び既往歴を有する患者では十分注意する必要があることから設定した。

9.1.2 国内及び海外臨床試験において重篤な間質性肺疾患が認められており、本剤の投与に際しては間質性肺疾患の合併症及び既往歴に十分注意する必要があることから設定した。

9.1.3 海外において臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者で移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が認められている。本剤の投与に際して臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者では十分注意する必要があることから設定した。

9.1.4. 結核の感染又は既往を有する患者において、本剤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。
本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。［9.4 参照］

（解説）
本剤の作用機序である PD-1－PD-L1/L2 経路の阻害から明らかにリスクが予想されるため、生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の臨床試験における妊婦に対する使用経験がなく安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことを原則としているが、やむを得ず投与する場合には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。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

（解説）
本剤のヒト母乳中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが報告されており、本剤も同様に移行する可能性が考えられる。また、本剤の臨床試験において授乳中の女性に対する使用経験がなく安全性は確立していないことから、本剤投与中の授乳に関する注意を記載した。（「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及び有効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（3.8%）

［1.2、8.2、9.1.2 参照］

11.1.2 大腸炎（2.3%）、**小腸炎**（0.1%）、**重度の下痢**（2.6%）

腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.1%未満）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、**多形紅斑**（0.2%）

11.1.4 類天疱瘡（0.1%）

水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.5 神経障害

末梢性ニューロパチー（6.3%）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

劇症肝炎（頻度不明）、肝不全（0.1%未満）、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（17.5%）、肝炎（1.1%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（14.4%）、甲状腺機能亢進症（5.6%）、甲状腺炎（1.1%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.8 下垂体機能障害

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

11.1.9 副腎機能障害

副腎機能不全（1.1%）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.10 1 型糖尿病

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

11.1.11 腎障害

腎不全（1.7%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）、糸球体腎炎（0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。［8.6 参照］

11.1.12 膵炎（0.4%）、**膵外分泌機能不全**（0.1%未満）

11.1.13 筋炎（0.3%）、**横紋筋融解症**（0.1%未満）
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（0.1%）
重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。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（0.2%）
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（0.1%）、髄膜炎（0.1%）、脊髄炎（0.1%未満）があらわれることがある。また、多発性硬化症の増悪（頻度不明）、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明）も報告されている。
11.1.17 重篤な血液障害
免疫性血小板減少症（0.1%）、溶血性貧血（0.1%）、赤芽球癆（0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。
11.1.18 重度の胃炎（0.1%）
免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
11.1.19 ぶどう膜炎（0.2%）
［8.10 参照］
11.1.20 血管炎（0.2%）
大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎［抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、IgA 血管炎を含む］があらわれることがある。
11.1.21 血球貪食症候群（頻度不明）
11.1.22 結核（0.1%未満）
［9.1.4 参照］
11.1.23 Infusion reaction（3.3%）
アナフィラキシーを含む Infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

（解説）
重大な副作用の項では、特に注意を要すると考えられる本剤に特徴的な間質性肺疾患、大腸炎をはじめとする免疫関連などの副作用について、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、単独投与として国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験及び A33 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 試験、006 試験、052 試験及び 170 試験）、国際共同臨床試験（KEYNOTE-010 試験、024 試験、042 試験、045 試験、048 試験（本剤単独群）、054 試験、087 試験、158 試験（MSI-High を有する固形癌患者及び TMB-High を有する固形癌患者）、164 試験、177 試験、181 試験（CPS≧10 かつ扁平上皮癌患者）、204 試験、564 試験及び 716 試験）、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与として国内臨床試験（KEYNOTE-A17 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-483 試験）、国際共同臨床試験（KEYNOTE-048 試験（本剤併用群）、189 試験、355 試験（Part2 における CPS≧10）、407 試験、426 試験、522 試験、581 試験、590 試験、671 試験、689 試験、775 試験、811 試験（グローバルコホート）、826 試験、859 試験、868 試験、966 試験、A39 試験及び B96 試験）、同時化学放射線療法との併用として国際共同臨床試験（KEYNOTE-A18 試験）又は海外製造販売後の結果に基づき記載した。
KEYNOTE-158 試験における TMB-High を有する固形癌患者において、MSI-High を有する固形癌の承認申請時データに含まれていた患者と同一の患者が 9 例含まれていたことから、これら重複患者の安全性データについては、単純な合算による重複を避けるため、MSI-High を有する固形癌の適応追加時に集計したデータは採択せず、TMB-High を有する固形癌の集計データを使用した。

(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
血液及びリンパ系障害	好中球減少、貧血、血小板減少、白血球減少	リンパ球減少、発熱性好中球減少症	好酸球増加症、ヘモグロビン減少
耳及び迷路障害		耳鳴	回転性めまい
内分泌障害		血中 TSH 増加	血中 TSH 減少
眼障害		眼乾燥、流涙増加	霧視、フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐	便秘、口内炎、口内乾燥、腹痛、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	腹部膨満、口腔内痛、嚥下障害、胃炎、口腔内潰瘍形成、鼓腸
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、無力症	発熱、粘膜の炎症、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒	インフルエンザ様疾患、疼痛、浮腫、胸痛
感染症及び寄生虫症		尿路感染、肺炎	口腔カンジダ症、結膜炎、上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、脱水、低カルシウム血症、リパーゼ増加、低リン酸血症、アミラーゼ増加	高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加、高コレステロール血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋痙縮、筋力低下	関節炎、骨痛、筋骨格硬直、筋骨格痛
精神・神経障害		末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、不眠症、感覚鈍麻	嗜眠、神経毒性、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、視神経炎
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	排尿困難、血中尿素増加、腎機能障害、血尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻出血、発声障害、しゃっくり	口腔咽頭痛、肺塞栓症、鼻漏、労作性呼吸困難、胸水
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、脱毛症、発疹	斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、紅斑、放射線皮膚損傷、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、尋常性白斑、湿疹	皮膚色素過剰、そう痒性皮疹、斑状皮疹、爪変色、爪の障害、じん麻疹、丘疹性皮疹、爪甲剥離症、乾癬、皮膚剥脱、皮膚病変、多汗症、皮膚色素減少、寝汗、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色
血管障害		高血圧、ほてり	低血圧、潮紅
その他		体重減少	血中 LDH 増加、血中 CK 増加、体重増加、サルコイドーシス

（解説）

その他の副作用の項では、単独投与として国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験及び A33 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002 試験、006 試験、052 試験及び 170 試験）又は国際共同臨床試験（KEYNOTE-010 試験、024 試験、042 試験、045 試験、048 試験（本剤単独群）、054 試験、087 試験、158 試験（MSI-High を有する固形癌患者及び TMB-High を有する固形癌患者）、164 試験、177 試験、181 試験（CPS≧10 かつ扁平上皮癌患者）、204 試験、564 試験及び 716 試験）、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与として国内臨床試験（KEYNOTE-A17 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-483 試験）、国際共同臨床試験（KEYNOTE-048 試験（本剤併用群）、189 試験、355 試験（Part2 における CPS≧10）、407 試験、426 試験、522 試験、581 試験、590 試験、671 試験、689 試験、775 試験、811 試験（グローバルコホート）、826 試験、859 試験、868 試験、966 試験、A39 試験及び B96 試験）、同時化学放射線療法との併用として国際共同臨床試験（KEYNOTE-A18 試験）で発現した 0.5%以上の副作用を発現頻度順に記載した。

また、発現頻度が 0.5%未満であったもののうち、これまで承認されている適応症の承認時電子添文のその他の副作用として記載した事象については 1%未満の区分に記載を残した。

KEYNOTE-158 試験における TMB-High を有する固形癌患者において、MSI-High を有する固形癌の承認申請時データに含まれていた患者と同一の患者が 9 例含まれていたことから、これら重複患者の安全性データについては、単純な合算による重複を避けるため、MSI-High を有する固形癌の適応追加時に集計したデータは採択せず、TMB-High を有する固形癌の集計データを使用した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	954		954		954	
副作用あり	731	76.6	142	14.9	3	0.3
副作用なし	223	23.4	812	85.1	951	99.7

血液およびリンパ系障害	**43**	**4.5**	**8**	**0.8**	**0**	**0.0**
貧血	27	2.8	5	0.5	0	0.0
好酸球増加症	6	0.6	0	0.0	0	0.0
白血球増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ節痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ節炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	5	0.5	2	0.2	0	0.0
好中球減少症	2	0.2	1	0.1	0	0.0
血小板減少症	6	0.6	2	0.2	0	0.0
心臓障害	**4**	**0.4**	**2**	**0.2**	**0**	**0.0**
心房細動	1	0.1	1	0.1	0	0.0
動悸	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心嚢液貯留	2	0.2	1	0.1	0	0.0
耳および迷路障害	**8**	**0.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
外耳痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
聴力低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	6	0.6	0	0.0	0	0.0
頭位性回転性めまい	1	0.1	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**117**	**12.3**	**9**	**0.9**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	4	0.4	2	0.2	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	2	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	36	3.8	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	6	0.6	3	0.3	0	0.0
下垂体機能低下症	3	0.3	3	0.3	0	0.0
甲状腺機能低下症	82	8.6	0	0.0	0	0.0
原発性甲状腺機能低下症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
続発性副腎皮質機能不全	1	0.1	1	0.1	0	0.0
甲状腺炎	3	0.3	0	0.0	0	0.0
眼障害	**52**	**5.5**	**1**	**0.1**	**0**	**0.0**
眼の異常感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼精疲労	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
結膜出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
結膜充血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
複視	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	8	0.8	0	0.0	0	0.0
眼瞼湿疹	3	0.3	0	0.0	0	0.0
眼瞼紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼の障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼の炎症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼刺激	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	3	0.3	0	0.0	0	0.0
眼部腫脹	2	0.2	0	0.0	0	0.0
睫毛変色	4	0.4	0	0.0	0	0.0
眼瞼落屑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼発疹	2	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼瞼そう痒症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼の異物感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼色素減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
虹彩毛様体炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
虹彩炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
流涙増加	4	0.4	0	0.0	0	0.0
眼部不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
視神経乳頭浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
光視症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
強膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	7	0.7	0	0.0	0	0.0
霧視	6	0.6	0	0.0	0	0.0
視力障害	5	0.5	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**290**	**30.4**	**38**	**4.0**	**0**	**0.0**
腹部不快感	4	0.4	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	7	0.7	0	0.0	0	0.0
腹痛	30	3.1	1	0.1	0	0.0
上腹部痛	13	1.4	0	0.0	0	0.0
空気嚥下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腹水	1	0.1	1	0.1	0	0.0
自己免疫性大腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
自己免疫性膵炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
大腸炎	21	2.2	14	1.5	0	0.0
顕微鏡的大腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
便秘	30	3.1	0	0.0	0	0.0
便意切迫	2	0.2	0	0.0	0	0.0
下痢	138	14.5	15	1.6	0	0.0
口内乾燥	44	4.6	0	0.0	0	0.0
十二指腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
消化不良	4	0.4	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	4	0.4	1	0.1	0	0.0
小腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
軟便	5	0.5	0	0.0	0	0.0
鼓腸	1	0.1	0	0.0	0	0.0
排便回数増加	3	0.3	0	0.0	0	0.0
胃炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	2	0.2	0	0.0	0	0.0
歯肉出血	2	0.2	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	3	0.3	0	0.0	0	0.0
舌炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
痔核	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯の知覚過敏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
イレウス	1	0.1	1	0.1	0	0.0
過敏性腸症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔白斑症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口唇障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口唇浮腫	2	0.2	0	0.0	0	0.0
口唇腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	2	0.2	0	0.0	0	0.0
悪心	100	10.5	2	0.2	0	0.0
食道炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口腔粘膜水疱形成	1	0.1	0	0.0	0	0.0
膵炎	3	0.3	1	0.1	0	0.0
慢性膵炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯周病	1	0.1	0	0.0	0	0.0
直腸出血	2	0.2	0	0.0	0	0.0
吐き戻し	1	0.1	0	0.0	0	0.0
唾液腺障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
唾液分泌低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
小腸穿孔	1	0.1	1	0.1	0	0.0
口内炎	3	0.3	0	0.0	0	0.0
舌変色	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯の脱灰	1	0.1	0	0.0	0	0.0
嘔吐	34	3.6	3	0.3	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**381**	**39.9**	**12**	**1.3**	**2**	**0.2**
医薬品副作用	1	0.1	0	0.0	0	0.0
無力症	85	8.9	4	0.4	0	0.0
腋窩痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0
胸部不快感	2	0.2	0	0.0	0	0.0
胸痛	4	0.4	1	0.1	0	0.0
悪寒	21	2.2	0	0.0	0	0.0
死亡	1	0.1	0	0.0	1	0.1
顔面浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
疲労	235	24.6	4	0.4	0	0.0
冷感	4	0.4	0	0.0	0	0.0
熱感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
線維症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歩行障害	2	0.2	0	0.0	0	0.0
全身健康状態悪化	1	0.1	0	0.0	1	0.1
全身性浮腫	3	0.3	2	0.2	0	0.0
高体温症	3	0.3	0	0.0	0	0.0
炎症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	20	2.1	0	0.0	0	0.0
注入部位溢出	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注入部位腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注射部位溢出	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	2	0.2	0	0.0	0	0.0
倦怠感	11	1.2	0	0.0	0	0.0
粘膜変色	1	0.1	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	8	0.8	0	0.0	0	0.0
浮腫	2	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	16	1.7	0	0.0	0	0.0
疼痛	7	0.7	0	0.0	0	0.0
活動状態低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
発熱	34	3.6	0	0.0	0	0.0
全身性炎症反応症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0
温度変化不耐症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
口渇	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾燥症	4	0.4	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**16**	**1.7**	**12**	**1.3**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	6	0.6	5	0.5	0	0.0
胆道閉塞	1	0.1	1	0.1	0	0.0
胆管炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胆汁うっ滞	1	0.1	0	0.0	0	0.0
薬物性肝障害	2	0.2	2	0.2	0	0.0
肝細胞融解	2	0.2	1	0.1	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝機能異常	1	0.1	1	0.1	0	0.0
肝炎	2	0.2	2	0.2	0	0.0
肝障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
免疫系障害	**15**	**1.6**	**3**	**0.3**	**0**	**0.0**
動物アレルギー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アナフィラキシー反応	1	0.1	1	0.1	0	0.0
アナフィラキシー様反応	1	0.1	1	0.1	0	0.0
造影剤アレルギー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
サイトカイン放出症候群	2	0.2	0	0.0	0	0.0
薬物過敏症	2	0.2	1	0.1	0	0.0
過敏症	5	0.5	0	0.0	0	0.0
サルコイドーシス	1	0.1	0	0.0	0	0.0
季節性アレルギー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**44**	**4.6**	**7**	**0.7**	**0**	**0.0**
細菌性敗血症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
カンジダ感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
慢性副鼻腔炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
結膜炎	6	0.6	0	0.0	0	0.0
脳炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
丹毒	1	0.1	1	0.1	0	0.0
毛包炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝膿瘍	1	0.1	1	0.1	0	0.0
リンパ節感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
髄膜炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
鼻ヘルペス	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪真菌症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	2	0.2	0	0.0	0	0.0
中耳炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺炎	2	0.2	1	0.1	0	0.0
気道感染	3	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻炎	3	0.3	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	3	0.3	1	0.1	0	0.0
ブドウ球菌感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌皮膚感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
癜風	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯膿瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上気道感染	3	0.3	0	0.0	0	0.0
尿路感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰部炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**13**	**1.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
凍瘡	1	0.1	0	0.0	0	0.0
挫傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0
切開部位合併症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	7	0.7	0	0.0	0	0.0
処置による疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
放射線皮膚損傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯牙破折	1	0.1	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**146**	**15.3**	**18**	**1.9**	**0**	**0.0**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	37	3.9	7	0.7	0	0.0
アミラーゼ増加	2	0.2	0	0.0	0	0.0
大動脈雑音	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42	4.4	5	0.5	0	0.0
抱合ビリルビン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	16	1.7	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	14	1.5	1	0.1	0	0.0
血中コレステロール増加	8	0.8	0	0.0	0	0.0
血中コルチコトロピン減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血中コルチコトロピン増加	2	0.2	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	0.5	2	0.2	0	0.0
血中クレアチニン増加	11	1.2	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	6	0.6	1	0.1	0	0.0
血中黄体形成ホルモン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中プロラクチン増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	8	0.8	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	11	1.2	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	2	0.2	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	3	0.3	0	0.0	0	0.0
尿中血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
コルチゾール減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	4	0.4	0	0.0	0	0.0
便潜血陽性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	0.8	1	0.1	0	0.0
握力低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	2	0.2	1	0.1	0	0.0
眼圧低下	1	0.1	1	0.1	0	0.0
リパーゼ増加	4	0.4	1	0.1	0	0.0
肝機能検査異常	1	0.1	1	0.1	0	0.0
リンパ球数減少	14	1.5	1	0.1	0	0.0
好中球数減少	7	0.7	0	0.0	0	0.0
好中球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	3	0.3	0	0.0	0	0.0
総蛋白増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
QOL低下	2	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能検査異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0
サイロキシン減少	2	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	3	0.3	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン減少	2	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン増加	2	0.2	0	0.0	0	0.0
体重減少	10	1.0	0	0.0	0	0.0
体重増加	5	0.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数減少	2	0.2	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**120**	**12.6**	**16**	**1.7**	**0**	**0.0**
細胞死	1	0.1	0	0.0	0	0.0
食欲減退	65	6.8	2	0.2	0	0.0
脱水	5	0.5	0	0.0	0	0.0
糖尿病	2	0.2	0	0.0	0	0.0
電解質失調	2	0.2	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
高血糖	7	0.7	1	0.1	0	0.0
高カリウム血症	3	0.3	0	0.0	0	0.0
高マグネシウム血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	11	1.2	1	0.1	0	0.0
高尿酸血症	7	0.7	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	3	0.3	2	0.2	0	0.0
低カルシウム血症	13	1.4	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	8	0.8	4	0.4	0	0.0
低マグネシウム血症	6	0.6	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	6	0.6	4	0.4	0	0.0
低リン血症	9	0.9	1	0.1	0	0.0
鉄欠乏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ラクトース不耐性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
代謝障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
1型糖尿病	1	0.1	1	0.1	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**184**	**19.3**	**11**	**1.2**	**0**	**0.0**
強直性脊椎炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節痛	98	10.3	4	0.4	0	0.0
関節炎	8	0.8	0	0.0	0	0.0
関節障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
背部痛	18	1.9	0	0.0	0	0.0
骨痛	5	0.5	0	0.0	0	0.0
軟骨石灰化症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
線維筋痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
成長痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節滲出液	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節可動域低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節硬直	6	0.6	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	2	0.2	0	0.0	0	0.0
四肢不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	13	1.4	0	0.0	0	0.0
筋緊張	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋攣縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋力低下	3	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	7	0.7	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	50	5.2	4	0.4	0	0.0
筋炎	2	0.2	0	0.0	0	0.0
頚部痛	4	0.4	0	0.0	0	0.0
結節性変形性関節症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
変形性関節症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
四肢痛	16	1.7	2	0.2	0	0.0
足底筋膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	3	0.3	0	0.0	0	0.0
リウマチ性多発筋痛	3	0.3	0	0.0	0	0.0
関節リウマチ	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
仙骨痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
シェーグレン症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0
滑膜炎	2	0.2	1	0.1	0	0.0
腱炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
斜頸	1	0.1	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**12**	**1.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
癌疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
感染性新生物	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ケラトアカントーマ	1	0.1	0	0.0	0	0.0
メラノサイト性母斑	2	0.2	0	0.0	0	0.0
腫瘍合併症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脂漏性角化症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚乳頭腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腫瘍疼痛	3	0.3	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**112**	**11.7**	**9**	**0.9**	**1**	**0.1**
味覚消失	1	0.1	0	0.0	0	0.0
健忘	3	0.3	1	0.1	0	0.0
運動失調	1	0.1	0	0.0	0	0.0
平衡障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脳出血	1	0.1	0	0.0	1	0.1
脳卒中	1	0.1	0	0.0	0	0.0
認知障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
注意力障害	2	0.2	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	15	1.6	0	0.0	0	0.0
異常感覚	1	0.1	0	0.0	0	0.0
構語障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
味覚不全	10	1.0	0	0.0	0	0.0
脳症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
てんかん	3	0.3	2	0.2	0	0.0
ギラン・バレー症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0
頭痛	36	3.8	0	0.0	0	0.0
知覚過敏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
過眠症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	1	0.1	0	0.0	0	0.0
味覚減退	2	0.2	0	0.0	0	0.0
筋緊張低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
嗜眠	5	0.5	0	0.0	0	0.0
意識消失	1	0.1	0	0.0	0	0.0
記憶障害	5	0.5	0	0.0	0	0.0
非感染性髄膜炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
筋無力症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0
神経痛	3	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	6	0.6	0	0.0	0	0.0
視神経炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
錯感覚	5	0.5	0	0.0	0	0.0
嗅覚錯誤	2	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	3	0.3	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	3	0.3	0	0.0	0	0.0
失神寸前の状態	3	0.3	1	0.1	0	0.0
下肢静止不能症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
味覚障害	10	1.0	0	0.0	0	0.0
振戦	4	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	**27**	**2.8**	**1**	**0.1**	**0**	**0.0**
激越	2	0.2	0	0.0	0	0.0
不安	3	0.3	0	0.0	0	0.0
無感情	1	0.1	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	4	0.4	1	0.1	0	0.0
うつ病	2	0.2	0	0.0	0	0.0
不快気分	2	0.2	0	0.0	0	0.0
不眠症	9	0.9	0	0.0	0	0.0
易刺激性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
中期不眠症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
気分変化	1	0.1	0	0.0	0	0.0
人格変化	1	0.1	0	0.0	0	0.0
恐怖症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
睡眠の質低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
睡眠障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**14**	**1.5**	**2**	**0.2**	**0**	**0.0**
急性腎障害	3	0.3	1	0.1	0	0.0
着色尿	1	0.1	0	0.0	0	0.0
慢性腎臓病	1	0.1	0	0.0	0	0.0
非感染性膀胱炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
排尿困難	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血尿	2	0.2	0	0.0	0	0.0
頻尿	2	0.2	0	0.0	0	0.0
腎不全	2	0.2	1	0.1	0	0.0
尿細管間質性腎炎	2	0.2	0	0.0	0	0.0
尿臭異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**8**	**0.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
無月経	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乳房圧痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
月経困難症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
勃起不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0
前立腺閉塞	1	0.1	0	0.0	0	0.0
陰嚢紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰腟乾燥	1	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰腟そう痒症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**98**	**10.3**	**11**	**1.2**	**0**	**0.0**
喘息	1	0.1	0	0.0	0	0.0
気管支反応性亢進	1	0.1	0	0.0	0	0.0
咳嗽	41	4.3	0	0.0	0	0.0
発声障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
呼吸困難	26	2.7	3	0.3	0	0.0
労作性呼吸困難	5	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻出血	2	0.2	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	2	0.2	1	0.1	0	0.0
喉頭不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
喉頭の炎症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
肺障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
鼻閉	3	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻粘膜潰瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	5	0.5	0	0.0	0	0.0
呼吸時疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胸水	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	16	1.7	7	0.7	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺うっ血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺水腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	4	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻漏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
くしゃみ	1	0.1	0	0.0	0	0.0
咽喉刺激感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
喘鳴	6	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**437**	**45.8**	**11**	**1.2**	**0**	**0.0**
ざ瘡	3	0.3	0	0.0	0	0.0
光線角化症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脱毛症	12	1.3	0	0.0	0	0.0
血管性浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
水疱	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	8	0.8	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	8	0.8	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾癬様皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
薬疹	2	0.2	1	0.1	0	0.0
皮膚乾燥	40	4.2	0	0.0	0	0.0
湿疹	18	1.9	0	0.0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
貨幣状湿疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
紅斑	18	1.9	0	0.0	0	0.0
剥脱性発疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
毛髪変色	9	0.9	0	0.0	0	0.0
多汗症	8	0.8	0	0.0	0	0.0
過角化	1	0.1	0	0.0	0	0.0
多毛症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
後天性魚鱗癬	1	0.1	0	0.0	0	0.0
毛孔性角化症	3	0.3	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	2	0.2	1	0.1	0	0.0
硬化性苔癬	1	0.1	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
線状IgA病	1	0.1	0	0.0	0	0.0
斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚粘膜発疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪の障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪ジストロフィー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪線状隆起	1	0.1	0	0.0	0	0.0
寝汗	8	0.8	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4	0.4	0	0.0	0	0.0
脂肪織炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
丘疹	9	0.9	0	0.0	0	0.0
類乾癬	1	0.1	0	0.0	0	0.0
類天疱瘡	2	0.2	2	0.2	0	0.0
点状出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	7	0.7	0	0.0	0	0.0
痒疹	4	0.4	0	0.0	0	0.0
そう痒症	197	20.6	0	0.0	0	0.0
アレルギー性そう痒症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾癬	4	0.4	1	0.1	0	0.0
発疹	136	14.3	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	5	0.5	0	0.0	0	0.0
毛孔性皮疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	6	0.6	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
斑状丘疹状皮疹	45	4.7	4	0.4	0	0.0
丘疹性皮疹	4	0.4	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	11	1.2	0	0.0	0	0.0
脂腺障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚灼熱感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚色素脱失	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	3	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	3	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	21	2.2	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	8	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚腫瘤	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚局面	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
日光皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0
化学療法時の中毒性紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
中毒性皮疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	6	0.6	0	0.0	0	0.0
丘疹状蕁麻疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	92	9.6	0	0.0	0	0.0
黄色板腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾皮症	2	0.2	0	0.0	0	0.0
血管障害	**29**	**3.0**	**4**	**0.4**	**0**	**0.0**
動脈血栓症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
チアノーゼ	1	0.1	0	0.0	0	0.0
潮紅	6	0.6	0	0.0	0	0.0
血腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ほてり	9	0.9	0	0.0	0	0.0
高血圧	5	0.5	3	0.3	0	0.0
低血圧	1	0.1	0	0.0	0	0.0
間欠性跛行	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢冷感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高血圧前症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
レイノー現象	4	0.4	0	0.0	0	0.0
静脈瘤性静脈炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血管炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
静脈血栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0

データカットオフ日

国内臨床試験（KEYNOTE-041 試験）：2015 年 8 月 20 日

海外臨床試験（KEYNOTE-002 試験）：2015 年 2 月 28 日

海外臨床試験（KEYNOTE-006 試験）：2015 年 3 月 3 日

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

悪性黒色腫患者を対象とした国際共同臨床試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）
における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	509		509		509	
副作用あり	396	77.8	74	14.5	1	0.2
副作用なし	113	22.2	435	85.5	508	99.8
血液およびリンパ系障害	**17**	**3.3**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
貧血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好酸球増加症	5	1.0	0	0.0	0	0.0
リンパ節症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	5	1.0	1	0.2	0	0.0
好中球減少症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
心臓障害	**7**	**1.4**	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**
狭心症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
自己免疫性心膜炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心筋炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
動悸	4	0.8	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
ポイツ・イェガース症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**6**	**1.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
耳痛	3	0.6	0	0.0	0	0.0
耳そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
耳鳴	2	0.4	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	1	0.2	0	0.0	0	0.0
前庭障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**115**	**22.6**	**4**	**0.8**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	4	0.8	0	0.0	0	0.0
急性副腎皮質機能不全	1	0.2	1	0.2	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
グルココルチコイド欠乏症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	49	9.6	1	0.2	0	0.0
下垂体炎	8	1.6	2	0.4	0	0.0
下垂体機能低下症	3	0.6	1	0.2	0	0.0
甲状腺機能低下症	73	14.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺障害	2	0.4	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	12	2.4	0	0.0	0	0.0
亜急性甲状腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼障害	**24**	**4.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
白内障	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	7	1.4	0	0.0	0	0.0
眼刺激	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼部腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
虹彩毛様体炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
流涙増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
羞明	2	0.4	0	0.0	0	0.0
光視症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
霧視	2	0.4	0	0.0	0	0.0
視力障害	2	0.4	0	0.0	0	0.0
硝子体浮遊物	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**184**	**36.1**	**17**	**3.3**	**0**	**0.0**
腹部不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腹痛	20	3.9	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	9	1.8	1	0.2	0	0.0
異常便	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肛門失禁	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肛門そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
自己免疫性大腸炎	2	0.4	1	0.2	0	0.0
大腸炎	13	2.6	6	1.2	0	0.0
顕微鏡的大腸炎	2	0.4	1	0.2	0	0.0
便秘	12	2.4	0	0.0	0	0.0
下痢	94	18.5	4	0.8	0	0.0
口内乾燥	23	4.5	0	0.0	0	0.0
消化不良	8	1.6	0	0.0	0	0.0
小腸炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心窩部不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
軟便	3	0.6	0	0.0	0	0.0
胃炎	5	1.0	1	0.2	0	0.0
胃腸の炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
消化管運動障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	1	0.2	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
痔核	1	0.2	0	0.0	0	0.0
免疫性腸炎	3	0.6	2	0.4	0	0.0
口唇乾燥	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口唇潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	3	0.6	0	0.0	0	0.0
悪心	58	11.4	0	0.0	0	0.0
嚥下痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔内不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔扁平苔癬	2	0.4	1	0.2	0	0.0
口腔内痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
膵炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
急性膵炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
唾液分泌低下	2	0.4	0	0.0	0	0.0
乾燥症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
小腸穿孔	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口内炎	4	0.8	0	0.0	0	0.0
舌腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
臍ヘルニア	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嘔吐	17	3.3	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**205**	**40.3**	**7**	**1.4**	**0**	**0.0**
無力症	48	9.4	0	0.0	0	0.0
胸痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
悪寒	6	1.2	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
疲労	143	28.1	4	0.8	0	0.0
冷感	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肉芽腫	1	0.2	1	0.2	0	0.0
炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	14	2.8	0	0.0	0	0.0
注射部位過敏反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	2	0.4	0	0.0	0	0.0
倦怠感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
非心臓性胸痛	3	0.6	0	0.0	0	0.0
浮腫	2	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	4	0.8	0	0.0	0	0.0
疼痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
乳頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発熱	6	1.2	1	0.2	0	0.0
全身性炎症反応症候群	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肝胆道系障害	**11**	**2.2**	**6**	**1.2**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	3	0.6	3	0.6	0	0.0
胆汁うっ滞	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝炎	4	0.8	3	0.6	0	0.0
高ビリルビン血症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**6**	**1.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
サルコイドーシス	6	1.2	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**28**	**5.5**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
気管支炎	2	0.4	1	0.2	0	0.0
結膜炎	4	0.8	0	0.0	0	0.0
憩室炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
丹毒	1	0.2	0	0.0	0	0.0
毛包炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	2	0.4	0	0.0	0	0.0
乳腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	4	0.8	0	0.0	0	0.0
鼻炎	3	0.6	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	4	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
白癬感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膣感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	2	0.4	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**94**	**18.5**	**10**	**2.0**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26	5.1	3	0.6	0	0.0
アミラーゼ増加	4	0.8	1	0.2	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19	3.7	1	0.2	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	6	1.2	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	7	1.4	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	1.2	2	0.4	0	0.0
血中クレアチニン増加	6	1.2	0	0.0	0	0.0
血中ゴナドトロピン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	7	1.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4	0.8	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	3	0.6	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	5	1.0	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	1.8	2	0.4	0	0.0
リパーゼ増加	7	1.4	4	0.8	0	0.0
リンパ球数減少	5	1.0	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	2	0.4	0	0.0	0	0.0
総蛋白増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
体重減少	12	2.4	0	0.0	0	0.0
体重増加	15	2.9	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**47**	**9.2**	**12**	**2.4**	**0**	**0.0**
食欲減退	25	4.9	1	0.2	0	0.0
脱水	2	0.4	0	0.0	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	2	0.4	2	0.4	0	0.0
食物嫌悪	1	0.2	0	0.0	0	0.0
痛風	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高アミラーゼ血症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
高クレアチニン血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高血糖	4	0.8	1	0.2	0	0.0
高カリウム血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
低ナトリウム血症	2	0.4	2	0.4	0	0.0
低リン血症	5	1.0	1	0.2	0	0.0
1型糖尿病	5	1.0	5	1.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**85**	**16.7**	**5**	**1.0**	**0**	**0.0**
関節痛	55	10.8	3	0.6	0	0.0
関節炎	5	1.0	0	0.0	0	0.0
背部痛	4	0.8	0	0.0	0	0.0
滑液包炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	5	1.0	0	0.0	0	0.0
筋力低下	2	0.4	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	26	5.1	0	0.0	0	0.0
筋炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
頚部痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
四肢痛	7	1.4	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リウマチ性多発筋痛	1	0.2	1	0.2	0	0.0
関節リウマチ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脊椎痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
滑膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4**	**0.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
異形成母斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
メラノサイト性母斑	2	0.4	0	0.0	0	0.0
脂漏性角化症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**74**	**14.5**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
味覚消失	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
健忘	2	0.4	0	0.0	0	0.0
平衡障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	10	2.0	0	0.0	0	0.0
味覚不全	6	1.2	0	0.0	0	0.0
頭痛	37	7.3	0	0.0	0	0.0
味覚減退	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嗅覚減退	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嗜眠	4	0.8	0	0.0	0	0.0
記憶障害	4	0.8	0	0.0	0	0.0
重症筋無力症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
錯感覚	4	0.8	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	4	0.8	1	0.2	0	0.0
傾眠	1	0.2	0	0.0	0	0.0
味覚障害	3	0.6	0	0.0	0	0.0
振動覚亢進	1	0.2	0	0.0	0	0.0
精神障害	**12**	**2.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
感情障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
激越	1	0.2	0	0.0	0	0.0
うつ病	1	0.2	0	0.0	0	0.0
不眠症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
易刺激性	2	0.4	0	0.0	0	0.0
リビドー減退	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経過敏	2	0.4	0	0.0	0	0.0
睡眠障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**3**	**0.6**	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**
急性腎障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
自己免疫性腎炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
生殖系および乳房障害	**7**	**1.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
射精障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
勃起不全	3	0.6	0	0.0	0	0.0
陰茎障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
陰部そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰腟そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**55**	**10.8**	**5**	**1.0**	**0**	**0.0**
喘息クリーゼ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
気管支痙攣	1	0.2	0	0.0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	1	0.2	0	0.0	0	0.0
咳嗽	17	3.3	0	0.0	0	0.0
発声障害	2	0.4	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	27	5.3	1	0.2	0	0.0
労作性呼吸困難	3	0.6	0	0.0	0	0.0
肺障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	15	2.9	3	0.6	0	0.0
湿性咳嗽	3	0.6	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	2	0.4	2	0.4	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻漏	2	0.4	0	0.0	0	0.0
副鼻腔うっ血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**205**	**40.3**	**5**	**1.0**	**1**	**0.2**
光線角化症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脱毛症	10	2.0	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	8	1.6	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アトピー性皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
乾癬様皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1	0.2	1	0.2	1	0.2
皮膚乾燥	20	3.9	0	0.0	0	0.0
異汗性湿疹	2	0.4	0	0.0	0	0.0
湿疹	11	2.2	0	0.0	0	0.0
紅斑	6	1.2	0	0.0	0	0.0
汗腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	2	0.4	1	0.2	0	0.0
苔癬化	1	0.2	1	0.2	0	0.0
苔癬様角化症	5	1.0	1	0.2	0	0.0
爪の障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪ジストロフィー	1	0.2	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	0.6	0	0.0	0	0.0
脂肪織炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
丘疹	2	0.4	0	0.0	0	0.0
点状出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	3	0.6	0	0.0	0	0.0
そう痒症	89	17.5	0	0.0	0	0.0
乾癬	2	0.4	0	0.0	0	0.0
紫斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発疹	49	9.6	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	3	0.6	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	24	4.7	1	0.2	0	0.0
丘疹性皮疹	3	0.6	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	4	0.8	0	0.0	0	0.0
小水疱性皮疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
酒さ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脂漏	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	8	1.6	0	0.0	0	0.0
皮膚硬結	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	2	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
うっ滞性皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	23	4.5	0	0.0	0	0.0
血管障害	**14**	**2.8**	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**
深部静脈血栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
潮紅	2	0.4	0	0.0	0	0.0
ほてり	2	0.4	0	0.0	0	0.0
高血圧	5	1.0	1	0.2	0	0.0
低血圧	1	0.2	1	0.2	0	0.0
リンパ浮腫	2	0.4	0	0.0	0	0.0
レイノー現象	1	0.2	0	0.0	0	0.0
表在性静脈血栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

悪性黒色腫患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-716 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	483		483		483	
副作用あり	400	82.8	82	17.0	0	0.0
副作用なし	83	17.2	401	83.0	483	100.0
血液およびリンパ系障害	**17**	**3.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
貧血	6	1.2	0	0.0	0	0.0
好酸球増加症	4	0.8	0	0.0	0	0.0
免疫性血小板減少症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リンパ節痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心臓障害	**4**	**0.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
動悸	1	0.2	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	1	0.2	0	0.0	0	0.0
頻脈	2	0.4	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
白子症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**5**	**1.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
耳痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
耳そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
耳鳴	1	0.2	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	2	0.4	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**118**	**24.4**	**9**	**1.9**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	12	2.5	4	0.8	0	0.0
自己免疫性甲状腺機能低下症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	5	1.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	1	0.2	1	0.2	0	0.0
甲状腺腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	48	9.9	1	0.2	0	0.0
下垂体炎	7	1.4	1	0.2	0	0.0
下垂体機能低下症	5	1.0	2	0.4	0	0.0
甲状腺機能低下症	75	15.5	0	0.0	0	0.0
免疫性甲状腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リンパ球性下垂体炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
亜急性甲状腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼障害	**18**	**3.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
眼瞼炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
結膜充血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	7	1.4	0	0.0	0	0.0
眼瞼湿疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼瞼紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼の炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼刺激	2	0.4	0	0.0	0	0.0
眼瞼刺激	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼瞼浮腫	2	0.4	0	0.0	0	0.0
眼瞼下垂	1	0.2	0	0.0	0	0.0
虹彩毛様体炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
虹彩炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
流涙増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
黄斑剥離	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
近視	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
強膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
霧視	3	0.6	0	0.0	0	0.0
眼球乾燥症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**173**	**35.8**	**16**	**3.3**	**0**	**0.0**
腹部膨満	3	0.6	0	0.0	0	0.0
腹痛	12	2.5	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	8	1.7	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
自己免疫性大腸炎	2	0.4	2	0.4	0	0.0
口唇炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
慢性胃炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
大腸炎	13	2.7	5	1.0	0	0.0
潰瘍性大腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
便秘	9	1.9	0	0.0	0	0.0
下痢	90	18.6	5	1.0	0	0.0
口内乾燥	23	4.8	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
びらん性食道炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
軟便	2	0.4	0	0.0	0	0.0
鼓腸	3	0.6	0	0.0	0	0.0
排便回数増加	3	0.6	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	2	0.4	0	0.0	0	0.0
舌痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
免疫性腸炎	2	0.4	1	0.2	0	0.0
口唇乾燥	2	0.4	1	0.2	0	0.0
悪心	38	7.9	0	0.0	0	0.0
嚥下痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔扁平苔癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔苔癬様反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜びらん	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口蓋浮腫	1	0.2	1	0.2	0	0.0
膵炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
直腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
乾燥症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口内炎	10	2.1	0	0.0	0	0.0
舌水疱形成	1	0.2	0	0.0	0	0.0
舌苔	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嘔吐	15	3.1	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**157**	**32.5**	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**
無力症	45	9.3	1	0.2	0	0.0
カテーテル留置部位内出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胸痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
悪寒	7	1.4	0	0.0	0	0.0
疲労	102	21.1	1	0.2	0	0.0
異常感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
冷感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	2	0.4	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
非心臓性胸痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	5	1.0	0	0.0	0	0.0
疼痛	5	1.0	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発熱	5	1.0	0	0.0	0	0.0
口渇	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**18**	**3.7**	**11**	**2.3**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	8	1.7	7	1.4	0	0.0
胆汁うっ滞	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝細胞融解	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝臓痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝炎	3	0.6	2	0.4	0	0.0
肝毒性	2	0.4	2	0.4	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**3**	**0.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
サルコイドーシス	3	0.6	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**20**	**4.1**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
軟部組織膿瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
結膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
毛包炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
粘膜感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外耳炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
膿尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	3	0.6	0	0.0	0	0.0
鼻炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
ウイルス感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	2	0.4	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**93**	**19.3**	**16**	**3.3**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38	7.9	4	0.8	0	0.0
アミラーゼ増加	10	2.1	3	0.6	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30	6.2	1	0.2	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	6	1.2	1	0.2	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7	1.4	3	0.6	0	0.0
血中クレアチニン増加	10	2.1	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	2	0.4	1	0.2	0	0.0
血中テストステロン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	5	1.0	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	9	1.9	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
体温上昇	1	0.2	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
便中エラスターゼ濃度減少	2	0.4	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.4	1	0.2	0	0.0
糸球体濾過率減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心拍数増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	15	3.1	5	1.0	0	0.0
リンパ球数減少	4	0.8	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	4	0.8	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.2	1	0.2	0	0.0
トリヨードチロニン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
トロポニンⅠ増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**34**	**7.0**	**5**	**1.0**	**0**	**0.0**
食欲減退	16	3.3	1	0.2	0	0.0
痛風	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高クロール血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高血糖	4	0.8	0	0.0	0	0.0
高カリウム血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高ナトリウム血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
低リン血症	3	0.6	1	0.2	0	0.0
1型糖尿病	2	0.4	2	0.4	0	0.0
2型糖尿病	1	0.2	1	0.2	0	0.0
過少体重	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**116**	**24.0**	**9**	**1.9**	**0**	**0.0**
関節痛	79	16.4	2	0.4	0	0.0
関節炎	6	1.2	1	0.2	0	0.0
背部痛	6	1.2	0	0.0	0	0.0
骨痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
免疫性関節炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
関節滲出液	1	0.2	0	0.0	0	0.0
関節硬直	3	0.6	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	3	0.6	0	0.0	0	0.0
筋力低下	5	1.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	3	0.6	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	32	6.6	2	0.4	0	0.0
ミオパチー	1	0.2	1	0.2	0	0.0
筋炎	4	0.8	2	0.4	0	0.0
頚部痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
変形性関節症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
四肢痛	4	0.8	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	2	0.4	1	0.2	0	0.0
関節リウマチ	2	0.4	0	0.0	0	0.0
脊椎痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腱痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腱炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
弾発指	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**0.2**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
リンパ腫	1	0.2	1	0.2	0	0.0
神経系障害	**59**	**12.2**	**4**	**0.8**	**0**	**0.0**
頚原性頭痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
注意力障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	16	3.3	0	0.0	0	0.0
味覚不全	5	1.0	0	0.0	0	0.0
頭痛	22	4.6	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嗜眠	1	0.2	0	0.0	0	0.0
重症筋無力症	2	0.4	2	0.4	0	0.0
横断性脊髄炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
末梢性ニューロパチー	4	0.8	0	0.0	0	0.0
錯感覚	10	2.1	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	1	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	2	0.4	1	0.2	0	0.0
失神寸前の状態	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経根障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
味覚障害	3	0.6	0	0.0	0	0.0
振戦	2	0.4	0	0.0	0	0.0
精神障害	**7**	**1.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
激越	1	0.2	0	0.0	0	0.0
譫妄	1	0.2	0	0.0	0	0.0
不眠症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
リビドー減退	1	0.2	0	0.0	0	0.0
気分変化	1	0.2	0	0.0	0	0.0
睡眠障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**13**	**2.7**	**5**	**1.0**	**0**	**0.0**
急性腎障害	2	0.4	2	0.4	0	0.0
自己免疫性腎炎	2	0.4	2	0.4	0	0.0
糖尿	2	0.4	0	0.0	0	0.0
腎炎	3	0.6	1	0.2	0	0.0
夜間頻尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
切迫性尿失禁	1	0.2	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**6**	**1.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
性器紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
性器錯感覚	1	0.2	0	0.0	0	0.0
女性化乳房	1	0.2	0	0.0	0	0.0
骨盤痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
前立腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰膣の炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**36**	**7.5**	**3**	**0.6**	**0**	**0.0**
急性呼吸不全	1	0.2	1	0.2	0	0.0
喘息	1	0.2	0	0.0	0	0.0
咳嗽	12	2.5	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	7	1.4	0	0.0	0	0.0
労作性呼吸困難	2	0.4	0	0.0	0	0.0
免疫性肺疾患	2	0.4	0	0.0	0	0.0
肺障害	1	0.2	1	0.2	0	0.0
鼻閉	3	0.6	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胸膜痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	8	1.7	1	0.2	0	0.0
肺サルコイドーシス	2	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻漏	1	0.2	0	0.0	0	0.0
変色痰	1	0.2	0	0.0	0	0.0
咽喉刺激感	2	0.4	0	0.0	0	0.0
喘鳴	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**221**	**45.8**	**13**	**2.7**	**0**	**0.0**
ざ瘡	1	0.2	0	0.0	0	0.0
光線角化症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
脱毛症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
血管性浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚サルコイドーシス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	4	0.8	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	5	1.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
水疱性皮膚炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
乾癬様皮膚炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	7	1.4	0	0.0	0	0.0
異汗性湿疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
湿疹	7	1.4	0	0.0	0	0.0
貨幣状湿疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
紅斑	8	1.7	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
多汗症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
過角化	3	0.6	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	4	0.8	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪ジストロフィー	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	0.4	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
痒疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
そう痒症	117	24.2	3	0.6	0	0.0
乾癬	3	0.6	0	0.0	0	0.0
紫斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発疹	76	15.7	7	1.4	0	0.0
紅斑性皮疹	4	0.8	0	0.0	0	0.0
毛孔性皮疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	4	0.8	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	35	7.2	2	0.4	0	0.0
丘疹性皮疹	3	0.6	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	7	1.4	2	0.4	0	0.0
酒さ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚色素脱失	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	2	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚亀裂	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	5	1.0	0	0.0	0	0.0
皮膚腫瘤	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚毒性	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	2	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
尋常性白斑	5	1.0	0	0.0	0	0.0
乾皮症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血管障害	**17**	**3.5**	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**
チアノーゼ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
潮紅	2	0.4	0	0.0	0	0.0
ほてり	4	0.8	0	0.0	0	0.0
高血圧	7	1.4	1	0.2	0	0.0
低血圧	1	0.2	1	0.2	0	0.0
末梢冷感	2	0.4	0	0.0	0	0.0

2022年電子添文改訂時集計

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

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	405		405		405	
副作用あり	372	91.9	193	47.7	9	2.2
副作用なし	33	8.1	212	52.3	396	97.8
血液およびリンパ系障害	**221**	**54.6**	**113**	**27.9**	**0**	**0.0**
貧血	154	38.0	55	13.6	0	0.0
発熱性好中球減少症	25	6.2	24	5.9	0	0.0
鉄欠乏性貧血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	22	5.4	8	2.0	0	0.0
リンパ球減少症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	101	24.9	59	14.6	0	0.0
汎血球減少症	6	1.5	6	1.5	0	0.0
血小板減少症	69	17.0	31	7.7	0	0.0
心臓障害	**6**	**1.5**	**5**	**1.2**	**0**	**0.0**
心不全	1	0.2	1	0.2	0	0.0
うっ血性心不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心筋梗塞	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心嚢液貯留	1	0.2	1	0.2	0	0.0
洞性頻脈	1	0.2	1	0.2	0	0.0
上室性頻脈	1	0.2	1	0.2	0	0.0
耳および迷路障害	**19**	**4.7**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
難聴	4	1.0	0	0.0	0	0.0
両耳難聴	1	0.2	0	0.0	0	0.0
聴力低下	3	0.7	1	0.2	0	0.0
聴器毒性	2	0.5	0	0.0	0	0.0
耳鳴	9	2.2	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	1	0.2	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**35**	**8.6**	**3**	**0.7**	**0**	**0.0**
アジソン病	1	0.2	0	0.0	0	0.0
副腎機能不全	1	0.2	1	0.2	0	0.0
クッシング様症状	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	13	3.2	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
下垂体機能低下症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	22	5.4	2	0.5	0	0.0
甲状腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼障害	**69**	**17.0**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
結膜上皮侵入	1	0.2	0	0.0	0	0.0
複視	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	10	2.5	0	0.0	0	0.0
眼脂	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼刺激	2	0.5	0	0.0	0	0.0
眼球浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	5	1.2	0	0.0	0	0.0
眼瞼浮腫	2	0.5	0	0.0	0	0.0
角膜炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
流涙増加	51	12.6	0	0.0	0	0.0
眼部不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼充血	3	0.7	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼瞼腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
霧視	5	1.2	0	0.0	0	0.0
視力障害	3	0.7	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**262**	**64.7**	**35**	**8.6**	**0**	**0.0**
腹部不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	2	0.5	0	0.0	0	0.0
腹痛	10	2.5	1	0.2	0	0.0
下腹部痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	9	2.2	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	3	0.7	0	0.0	0	0.0
慢性胃炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
大腸炎	5	1.2	2	0.5	0	0.0
便秘	67	16.5	0	0.0	0	0.0
下痢	78	19.3	15	3.7	0	0.0
口内乾燥	7	1.7	0	0.0	0	0.0
十二指腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
消化不良	15	3.7	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	3	0.7	0	0.0	0	0.0
小腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腸炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
好酸球性結腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
おくび	2	0.5	0	0.0	0	0.0
胃炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
消化器痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	2	0.5	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	3	0.7	0	0.0	0	0.0
舌痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
痔核	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃酸過多	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	3	0.7	0	0.0	0	0.0
悪心	187	46.2	12	3.0	0	0.0
嚥下痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
食道炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	4	1.0	0	0.0	0	0.0
膵炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
急性膵炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
直腸しぶり	1	0.2	0	0.0	0	0.0
レッチング	2	0.5	0	0.0	0	0.0
乾燥症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
小腸出血	1	0.2	1	0.2	0	0.0
口内炎	26	6.4	2	0.5	0	0.0
舌苔	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上部消化管出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嘔吐	74	18.3	7	1.7	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**220**	**54.3**	**45**	**11.1**	**1**	**0.2**
無力症	53	13.1	16	4.0	0	0.0
腋窩痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胸痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
死亡	1	0.2	0	0.0	1	0.2
不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
早期満腹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	4	1.0	2	0.5	0	0.0
疲労	134	33.1	20	4.9	0	0.0
冷感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
歩行障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全身健康状態悪化	7	1.7	4	1.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	3	0.7	0	0.0	0	0.0
倦怠感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	30	7.4	3	0.7	0	0.0
粘膜潰瘍	1	0.2	1	0.2	0	0.0
浮腫	7	1.7	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	27	6.7	0	0.0	0	0.0
疼痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
発熱	24	5.9	1	0.2	0	0.0
漿膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
顔面腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
温度変化不耐症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
乾燥症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**11**	**2.7**	**6**	**1.5**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
硬化性胆管炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肝細胞融解	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝臓痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脂肪肝	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝炎	4	1.0	3	0.7	0	0.0
肝毒性	1	0.2	1	0.2	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**2**	**0.5**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
サイトカイン放出症候群	1	0.2	1	0.2	0	0.0
薬物過敏症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**75**	**18.5**	**18**	**4.4**	**2**	**0.5**
カンジダ性亀頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	3	0.7	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	7	1.7	5	1.2	0	0.0
結膜炎	20	4.9	1	0.2	0	0.0
膀胱炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心内膜炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
毛包炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
真菌性咽頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	4	1.0	0	0.0	0	0.0
感染	2	0.5	1	0.2	0	0.0
インフルエンザ	1	0.2	1	0.2	0	0.0
腎感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
粘膜感染	2	0.5	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好中球減少性敗血症	1	0.2	0	0.0	1	0.2
口腔カンジダ症	11	2.7	1	0.2	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腹膜炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肺炎	8	2.0	3	0.7	1	0.2
膿疱性皮疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻炎	3	0.7	0	0.0	0	0.0
敗血症	2	0.5	1	0.2	0	0.0
副鼻腔炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上気道感染	6	1.5	2	0.5	0	0.0
尿路感染	5	1.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**6**	**1.5**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
転倒	2	0.5	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	3	0.7	0	0.0	0	0.0
肩骨折	1	0.2	1	0.2	0	0.0
臨床検査	**114**	**28.1**	**28**	**6.9**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38	9.4	2	0.5	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28	6.9	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	6	1.5	0	0.0	0	0.0
血中クレアチン増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	32	7.9	1	0.2	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中リン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	1	0.2	1	0.2	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9	2.2	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5	1.2	0	0.0	0	0.0
体温上昇	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	2.0	3	0.7	0	0.0
糸球体濾過率減少	3	0.7	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	3	0.7	2	0.5	0	0.0
リンパ球数減少	8	2.0	1	0.2	0	0.0
好中球数減少	11	2.7	7	1.7	0	0.0
血小板数減少	10	2.5	5	1.2	0	0.0
網状赤血球数減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	2	0.5	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
ビタミンD減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
体重減少	15	3.7	2	0.5	0	0.0
体重増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	22	5.4	7	1.7	0	0.0
代謝および栄養障害	**124**	**30.6**	**19**	**4.7**	**0**	**0.0**
食欲減退	84	20.7	4	1.0	0	0.0
脱水	8	2.0	3	0.7	0	0.0
痛風	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
高血糖	3	0.7	2	0.5	0	0.0
高カリウム血症	4	1.0	0	0.0	0	0.0
高マグネシウム血症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
高尿酸血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	6	1.5	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	9	2.2	2	0.5	0	0.0
低マグネシウム血症	22	5.4	5	1.2	0	0.0
低ナトリウム血症	5	1.2	2	0.5	0	0.0
低リン血症	8	2.0	3	0.7	0	0.0
鉄欠乏	1	0.2	0	0.0	0	0.0
栄養障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1型糖尿病	1	0.2	1	0.2	0	0.0
2型糖尿病	1	0.2	1	0.2	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**48**	**11.9**	**3**	**0.7**	**0**	**0.0**
関節痛	17	4.2	1	0.2	0	0.0
関節炎	3	0.7	0	0.0	0	0.0
背部痛	4	1.0	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肥大性骨関節症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
関節腫脹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	2	0.5	0	0.0	0	0.0
筋力低下	7	1.7	1	0.2	0	0.0
筋骨格系胸痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	10	2.5	1	0.2	0	0.0
頚部痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
四肢痛	4	1.0	0	0.0	0	0.0
全身性エリテマトーデス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**95**	**23.5**	**5**	**1.2**	**1**	**0.2**
味覚消失	3	0.7	0	0.0	0	0.0
失語症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脳浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
中枢神経系血管炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
浮動性めまい	10	2.5	0	0.0	0	0.0
味覚不全	27	6.7	1	0.2	0	0.0
脳症	1	0.2	0	0.0	1	0.2
頭痛	9	2.2	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	5	1.2	0	0.0	0	0.0
嗜眠	7	1.7	0	0.0	0	0.0
記憶障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	10	2.5	0	0.0	0	0.0
神経毒性	2	0.5	0	0.0	0	0.0
錯感覚	12	3.0	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	7	1.7	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	3	0.7	0	0.0	0	0.0
ヘルペス後神経痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
失神寸前の状態	1	0.2	0	0.0	0	0.0
失神	3	0.7	3	0.7	0	0.0
味覚障害	10	2.5	0	0.0	0	0.0
振戦	1	0.2	0	0.0	0	0.0
精神障害	**6**	**1.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
不安	1	0.2	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	3	0.7	0	0.0	0	0.0
抑うつ気分	1	0.2	0	0.0	0	0.0
うつ病	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**36**	**8.9**	**13**	**3.2**	**2**	**0.5**
急性腎障害	14	3.5	5	1.2	2	0.5
自己免疫性腎炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
慢性腎臓病	3	0.7	1	0.2	0	0.0
排尿困難	1	0.2	0	0.0	0	0.0
糖尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎炎	3	0.7	3	0.7	0	0.0
頻尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎前性腎不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	2	0.5	1	0.2	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎不全	9	2.2	2	0.5	0	0.0
腎機能障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	3	0.7	2	0.5	0	0.0
尿路痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**3**	**0.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
亀頭包皮炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
腟出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**74**	**18.3**	**12**	**3.0**	**3**	**0.7**
慢性閉塞性肺疾患	1	0.2	1	0.2	0	0.0
咳嗽	8	2.0	0	0.0	0	0.0
発声障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	16	4.0	4	1.0	0	0.0
労作性呼吸困難	2	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻出血	10	2.5	0	0.0	0	0.0
喀血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	12	3.0	0	0.0	0	0.0
鼻閉	2	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	1	0.2	0	0.0	0	0.0
閉塞性気道障害	1	0.2	1	0.2	0	0.0
口腔咽頭不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	5	1.2	0	0.0	0	0.0
呼吸時疼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
咽頭の炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胸水	3	0.7	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	16	4.0	8	2.0	3	0.7
湿性咳嗽	3	0.7	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺水腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻漏	12	3.0	0	0.0	0	0.0
上気道咳症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
喘鳴	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**128**	**31.6**	**7**	**1.7**	**0**	**0.0**
脱毛症	20	4.9	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	3	0.7	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	7	1.7	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	11	2.7	0	0.0	0	0.0
斑状出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
湿疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
紅斑	10	2.5	0	0.0	0	0.0
毛質異常	1	0.2	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
睫毛眉毛脱落症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪変色	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪線状隆起	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪破損	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
痒疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
そう痒症	38	9.4	0	0.0	0	0.0
発疹	52	12.8	5	1.2	0	0.0
斑状皮疹	3	0.7	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	8	2.0	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	2	0.5	1	0.2	0	0.0
そう痒性皮疹	5	1.2	0	0.0	0	0.0
脂漏	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚亀裂	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	3	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
中毒性皮疹	1	0.2	1	0.2	0	0.0
毛髪痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血管障害	**10**	**2.5**	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**
塞栓症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
潮紅	2	0.5	0	0.0	0	0.0
高血圧	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低血圧	3	0.7	1	0.2	0	0.0
起立性低血圧	1	0.2	0	0.0	0	0.0
静脈炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

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

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	278		278		278	
副作用あり	265	95.3	151	54.3	10	3.6
副作用なし	13	4.7	127	45.7	268	96.4

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血液およびリンパ系障害	**191**	**68.7**	**99**	**35.6**	**0**	**0.0**
貧血	123	44.2	38	13.7	0	0.0
大球性貧血	1	0.4	1	0.4	0	0.0
凝血異常	1	0.4	1	0.4	0	0.0
発熱性好中球減少症	14	5.0	14	5.0	0	0.0
低フィブリノゲン血症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
鉄欠乏性貧血	1	0.4	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	23	8.3	12	4.3	0	0.0
リンパ球減少症	5	1.8	2	0.7	0	0.0
好中球減少症	97	34.9	59	21.2	0	0.0
血小板減少症	81	29.1	18	6.5	0	0.0
心臓障害	**7**	**2.5**	**4**	**1.4**	**0**	**0.0**
不整脈	1	0.4	1	0.4	0	0.0
心房粗動	1	0.4	1	0.4	0	0.0
房室ブロック	1	0.4	0	0.0	0	0.0
心筋梗塞	1	0.4	1	0.4	0	0.0
心嚢液貯留	1	0.4	1	0.4	0	0.0
洞性頻脈	1	0.4	0	0.0	0	0.0
頻脈	1	0.4	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**33**	**11.9**	**3**	**1.1**	**0**	**0.0**
自己免疫性甲状腺炎	2	0.7	1	0.4	0	0.0
甲状腺機能亢進症	17	6.1	1	0.4	0	0.0
下垂体炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
下垂体機能低下症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
甲状腺機能低下症	16	5.8	0	0.0	0	0.0
甲状腺障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼障害	**4**	**1.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
ドライアイ	2	0.7	0	0.0	0	0.0
流涙増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
網膜剥離	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**154**	**55.4**	**17**	**6.1**	**0**	**0.0**
腹部不快感	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腹痛	4	1.4	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	4	1.4	0	0.0	0	0.0
口唇炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
大腸炎	6	2.2	6	2.2	0	0.0
便秘	31	11.2	1	0.4	0	0.0
下痢	61	21.9	8	2.9	0	0.0
血性下痢	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口内乾燥	4	1.4	0	0.0	0	0.0
十二指腸炎	2	0.7	1	0.4	0	0.0
排便困難	1	0.4	0	0.0	0	0.0
消化不良	2	0.7	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
軟便	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼓腸	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胃炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	3	1.1	0	0.0	0	0.0
痔核	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口唇腫脹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	2	0.7	0	0.0	0	0.0
悪心	85	30.6	2	0.7	0	0.0
食道痙攣	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔知覚不全	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	2	0.7	0	0.0	0	0.0
口の錯感覚	2	0.7	0	0.0	0	0.0
直腸出血	1	0.4	0	0.0	0	0.0
レッチング	3	1.1	0	0.0	0	0.0
口内炎	9	3.2	0	0.0	0	0.0
舌腫脹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
嘔吐	36	12.9	1	0.4	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**124**	**44.6**	**14**	**5.0**	**2**	**0.7**
無力症	46	16.5	3	1.1	0	0.0
胸痛	2	0.7	0	0.0	0	0.0
死亡	2	0.7	0	0.0	2	0.7
顔面浮腫	2	0.7	0	0.0	0	0.0
疲労	54	19.4	7	2.5	0	0.0
冷感	1	0.4	0	0.0	0	0.0
歩行障害	2	0.7	0	0.0	0	0.0
全身健康状態悪化	1	0.4	1	0.4	0	0.0
低体温	1	0.4	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	2	0.7	0	0.0	0	0.0
注入部位溢出	1	0.4	0	0.0	0	0.0
倦怠感	10	3.6	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	8	2.9	1	0.4	0	0.0
浮腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	7	2.5	0	0.0	0	0.0
疼痛	3	1.1	1	0.4	0	0.0
発熱	8	2.9	2	0.7	0	0.0
肝胆道系障害	**8**	**2.9**	**5**	**1.8**	**1**	**0.4**
自己免疫性肝炎	5	1.8	5	1.8	0	0.0
胆汁うっ滞	1	0.4	1	0.4	0	0.0
肝不全	1	0.4	0	0.0	1	0.4
高トランスアミナーゼ血症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**2**	**0.7**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
アナフィラキシー反応	1	0.4	1	0.4	0	0.0
薬物過敏症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**34**	**12.2**	**12**	**4.3**	**4**	**1.4**
胆道感染	1	0.4	1	0.4	0	0.0
気管支炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
毛包炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	1	0.4	0	0.0	0	0.0
感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺膿瘍	1	0.4	1	0.4	0	0.0
上咽頭炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
壊死性筋膜炎	1	0.4	0	0.0	1	0.4
口腔カンジダ症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	2	0.7	0	0.0	0	0.0
肺炎	10	3.6	9	3.2	0	0.0
膿尿	1	0.4	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
気道感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻炎	3	1.1	0	0.0	0	0.0
敗血症	4	1.4	0	0.0	3	1.1
上気道感染	3	1.1	0	0.0	0	0.0
尿路感染	4	1.4	0	0.0	0	0.0
尿路性敗血症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**4**	**1.4**	**3**	**1.1**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	4	1.4	3	1.1	0	0.0
臨床検査	**76**	**27.3**	**25**	**9.0**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	4.0	1	0.4	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	5.0	0	0.0	0	0.0
抱合ビリルビン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	6	2.2	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	3	1.1	0	0.0	0	0.0
血中クロール減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	9	3.2	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
好酸球数減少	1	0.4	1	0.4	0	0.0
好酸球数増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.7	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
リンパ球数減少	3	1.1	2	0.7	0	0.0
好中球数減少	24	8.6	17	6.1	0	0.0
血小板数減少	23	8.3	5	1.8	0	0.0
総蛋白減少	2	0.7	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	2	0.7	0	0.0	0	0.0
甲状腺ホルモン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
体重減少	10	3.6	1	0.4	0	0.0
白血球数減少	30	10.8	11	4.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**65**	**23.4**	**12**	**4.3**	**0**	**0.0**
食欲減退	47	16.9	5	1.8	0	0.0
脱水	4	1.4	2	0.7	0	0.0
痛風	1	0.4	0	0.0	0	0.0
高血糖	3	1.1	0	0.0	0	0.0
高カリウム血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低血糖	1	0.4	1	0.4	0	0.0
低カリウム血症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	15	5.4	1	0.4	0	0.0
低ナトリウム血症	6	2.2	5	1.8	0	0.0
低リン血症	4	1.4	1	0.4	0	0.0
低蛋白血症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏	1	0.4	0	0.0	0	0.0
代謝性アシドーシス	1	0.4	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**75**	**27.0**	**3**	**1.1**	**0**	**0.0**
関節痛	40	14.4	1	0.4	0	0.0
骨痛	4	1.4	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	2	0.7	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	1	0.4	1	0.4	0	0.0
筋肉痛	32	11.5	2	0.7	0	0.0
四肢痛	8	2.9	0	0.0	0	0.0
滑膜炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**142**	**51.1**	**9**	**3.2**	**0**	**0.0**
健忘	1	0.4	0	0.0	0	0.0
脳卒中	1	0.4	1	0.4	0	0.0
浮動性めまい	6	2.2	0	0.0	0	0.0
異常感覚	2	0.7	0	0.0	0	0.0
味覚不全	20	7.2	0	0.0	0	0.0
脳症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
てんかん	1	0.4	0	0.0	0	0.0
頭痛	7	2.5	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	6	2.2	0	0.0	0	0.0
嗜眠	4	1.4	0	0.0	0	0.0
神経痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	55	19.8	3	1.1	0	0.0
神経毒性	7	2.5	0	0.0	0	0.0
錯感覚	15	5.4	1	0.4	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	3	1.1	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	31	11.2	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	6	2.2	1	0.4	0	0.0
下肢静止不能症候群	1	0.4	0	0.0	0	0.0
失神	2	0.7	2	0.7	0	0.0
味覚障害	3	1.1	0	0.0	0	0.0
一過性脳虚血発作	1	0.4	0	0.0	0	0.0
振戦	1	0.4	0	0.0	0	0.0
精神障害	**7**	**2.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
不安	2	0.7	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	1	0.4	0	0.0	0	0.0
不眠症	4	1.4	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**13**	**4.7**	**4**	**1.4**	**0**	**0.0**
急性腎障害	5	1.8	1	0.4	0	0.0
排尿困難	2	0.7	0	0.0	0	0.0
血尿	2	0.7	0	0.0	0	0.0
腎炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
蛋白尿	2	0.7	1	0.4	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
尿閉	1	0.4	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**2**	**0.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
勃起不全	1	0.4	0	0.0	0	0.0
性器発疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**44**	**15.8**	**7**	**2.5**	**3**	**1.1**
咳嗽	2	0.7	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	4	1.4	0	0.0	0	0.0
鼻出血	11	4.0	0	0.0	0	0.0
喀血	1	0.4	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	11	4.0	0	0.0	0	0.0
低酸素症	2	0.7	2	0.7	0	0.0
間質性肺疾患	3	1.1	0	0.0	0	0.0
咽頭の炎症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胸水	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	11	4.0	4	1.4	1	0.4
湿性咳嗽	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
肺出血	1	0.4	0	0.0	1	0.4
呼吸不全	1	0.4	0	0.0	1	0.4
鼻漏	1	0.4	0	0.0	0	0.0
頻呼吸	1	0.4	0	0.0	0	0.0
上気道の炎症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**151**	**54.3**	**3**	**1.1**	**0**	**0.0**
脱毛症	126	45.3	1	0.4	0	0.0
皮膚炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
全身性剥脱性皮膚炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	9	3.2	0	0.0	0	0.0
紅斑	2	0.7	1	0.4	0	0.0
斑	1	0.4	0	0.0	0	0.0
爪床出血	1	0.4	0	0.0	0	0.0
爪色素沈着	1	0.4	0	0.0	0	0.0
爪毒性	1	0.4	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.4	0	0.0	0	0.0
そう痒症	30	10.8	0	0.0	0	0.0
乾癬	1	0.4	1	0.4	0	0.0
紫斑	1	0.4	0	0.0	0	0.0
発疹	29	10.4	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	2	0.7	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	6	2.2	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	3	1.1	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
敏感肌	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.4	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血管障害	**12**	**4.3**	**3**	**1.1**	**0**	**0.0**
深部静脈血栓症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ほてり	3	1.1	0	0.0	0	0.0
高血圧	1	0.4	0	0.0	0	0.0
低血圧	5	1.8	2	0.7	0	0.0
血管炎	2	0.7	1	0.4	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

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

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	790		790		790	
副作用あり	512	64.8	144	18.2	14	1.8
副作用なし	278	35.2	646	81.8	776	98.2
血液およびリンパ系障害	**62**	**7.8**	**8**	**1.0**	**0**	**0.0**
貧血	43	5.4	7	0.9	0	0.0
好酸球増加症	4	0.5	0	0.0	0	0.0
白血球増加症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	11	1.4	0	0.0	0	0.0
リンパ節痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	3	0.4	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	6	0.8	1	0.1	0	0.0
好中球増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	3	0.4	1	0.1	0	0.0
血小板増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心臓障害	**13**	**1.6**	**9**	**1.1**	**1**	**0.1**
心房細動	2	0.3	0	0.0	0	0.0
急性心不全	2	0.3	1	0.1	1	0.1
心筋炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
発作性不整脈	1	0.1	1	0.1	0	0.0
心嚢液貯留	6	0.8	4	0.5	0	0.0
心膜炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
洞性頻脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上室性期外収縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0
頻脈性不整脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0
耳および迷路障害	**2**	**0.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
回転性めまい	2	0.3	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**120**	**15.2**	**8**	**1.0**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	3	0.4	2	0.3	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	5	0.6	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能正常症候群	2	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	48	6.1	1	0.1	0	0.0
性腺機能低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	3	0.4	3	0.4	0	0.0
下垂体機能低下症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
甲状腺機能低下症	81	10.3	1	0.1	0	0.0
甲状腺障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	8	1.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	**18**	**2.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
複視	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	7	0.9	0	0.0	0	0.0
眼の炎症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼刺激	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼部腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
流涙増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
霧視	1	0.1	0	0.0	0	0.0
視力低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼球乾燥症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**150**	**19.0**	**21**	**2.7**	**1**	**0.1**
腹部不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	2	0.3	0	0.0	0	0.0
腹痛	6	0.8	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	6	0.8	2	0.3	0	0.0
肛門潰瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口角口唇炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
口唇炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
大腸炎	7	0.9	5	0.6	0	0.0
便秘	14	1.8	0	0.0	0	0.0
下痢	56	7.1	11	1.4	0	0.0
口内乾燥	11	1.4	0	0.0	0	0.0
消化不良	5	0.6	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0
腸炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
鼓腸	2	0.3	0	0.0	0	0.0
胃潰瘍	1	0.1	1	0.1	0	0.0
胃炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
イレウス	1	0.1	0	0.0	1	0.1
過敏性腸症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
大腸出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	1	0.1	0	0.0	0	0.0
悪心	46	5.8	0	0.0	0	0.0
食道瘻	1	0.1	1	0.1	0	0.0
食道炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜水疱形成	1	0.1	0	0.0	0	0.0
膵炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0
流涎過多	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口内炎	11	1.4	0	0.0	0	0.0
腸の軸捻転	1	0.1	1	0.1	0	0.0
嘔吐	19	2.4	1	0.1	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**162**	**20.5**	**14**	**1.8**	**3**	**0.4**
無力症	32	4.1	4	0.5	0	0.0
胸部不快感	2	0.3	1	0.1	0	0.0
胸痛	5	0.6	0	0.0	0	0.0
悪寒	7	0.9	0	0.0	0	0.0
死亡	1	0.1	0	0.0	1	0.1
早期満腹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	3	0.4	0	0.0	0	0.0
疲労	66	8.4	5	0.6	0	0.0
高体温症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	3	0.4	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
倦怠感	5	0.6	1	0.1	0	0.0
粘膜の炎症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
浮腫	2	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	13	1.6	2	0.3	0	0.0
疼痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
末梢腫脹	3	0.4	0	0.0	0	0.0
発熱	40	5.1	0	0.0	0	0.0
突然死	2	0.3	0	0.0	2	0.3
恥骨上痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
温度変化不耐症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾燥症	3	0.4	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**20**	**2.5**	**10**	**1.3**	**0**	**0.0**
急性肝不全	1	0.1	1	0.1	0	0.0
自己免疫性肝炎	4	0.5	3	0.4	0	0.0
胆管炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
肝機能異常	8	1.0	2	0.3	0	0.0
肝炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0
中毒性肝炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
高ビリルビン血症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫性肝炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
免疫系障害	**3**	**0.4**	**1**	**0.1**	**0**	**0.0**
アナフィラキシー反応	1	0.1	1	0.1	0	0.0
過敏症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**34**	**4.3**	**8**	**1.0**	**2**	**0.3**
気管支炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
慢性副鼻腔炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
結膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
感染性小腸結腸炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
眼感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	1	0.1	0	0.0	0	0.0
感染性皮膚嚢腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
クレブシエラ感染	1	0.1	0	0.0	1	0.1
下気道感染	3	0.4	2	0.3	0	0.0
肺膿瘍	1	0.1	1	0.1	0	0.0
上咽頭炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
中耳炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
胸膜感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0
肺炎	7	0.9	1	0.1	0	0.0
細菌性肺炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
膿疱	1	0.1	0	0.0	0	0.0
気道感染	2	0.3	1	0.1	0	0.0
鼻炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
敗血症	1	0.1	0	0.0	1	0.1
気管気管支炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上気道感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
尿路感染	3	0.4	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**8**	**1.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	7	0.9	0	0.0	0	0.0
各種物質毒性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**147**	**18.6**	**24**	**3.0**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	55	7.0	9	1.1	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	49	6.2	6	0.8	0	0.0
胆汁酸増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
抱合ビリルビン増加	4	0.5	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	18	2.3	2	0.3	0	0.0
血中ビリルビン増加	13	1.6	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中非抱合ビリルビン増加	3	0.4	0	0.0	0	0.0
血中カルシウム増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血中クレアチニン増加	7	0.9	0	0.0	0	0.0
血中卵胞刺激ホルモン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中成長ホルモン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	3	0.4	0	0.0	0	0.0
血中黄体形成ホルモン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中リン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中リン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中カリウム増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血中ナトリウム減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	15	1.9	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	19	2.4	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	6	0.8	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	4	0.5	0	0.0	0	0.0
体温上昇	2	0.3	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	5	0.6	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11	1.4	3	0.4	0	0.0
糸球体濾過率減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	2	0.3	1	0.1	0	0.0
眼圧上昇	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
単球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0
好中球数増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0
尿中赤血球陽性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
サイロキシン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	3	0.4	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	4	0.5	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	4	0.5	3	0.4	0	0.0
トリヨードチロニン減少	9	1.1	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
尿潜血陽性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
尿中ビリルビン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
尿中ウロビリノーゲン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
体重減少	22	2.8	2	0.3	0	0.0
体重増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	4	0.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**85**	**10.8**	**16**	**2.0**	**0**	**0.0**
食欲減退	54	6.8	5	0.6	0	0.0
糖尿病	3	0.4	3	0.4	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	1	0.1	1	0.1	0	0.0
脂質異常症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
耐糖能障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	3	0.4	1	0.1	0	0.0
高クロール血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高血糖	5	0.6	1	0.1	0	0.0
高カリウム血症	8	1.0	2	0.3	0	0.0
高マグネシウム血症	2	0.3	1	0.1	0	0.0
高ナトリウム血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
過食	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	4	0.5	2	0.3	0	0.0
低カルシウム血症	6	0.8	1	0.1	0	0.0
低血糖	2	0.3	1	0.1	0	0.0
低カリウム血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	3	0.4	1	0.1	0	0.0
低ナトリウム血症	8	1.0	1	0.1	0	0.0
低リン血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
低蛋白血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血液量減少症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**85**	**10.8**	**2**	**0.3**	**0**	**0.0**
関節痛	44	5.6	1	0.1	0	0.0
関節炎	3	0.4	0	0.0	0	0.0
背部痛	6	0.8	0	0.0	0	0.0
骨痛	5	0.6	0	0.0	0	0.0
高クレアチン血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節滲出液	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節硬直	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋萎縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋攣縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋力低下	5	0.6	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	2	0.3	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	23	2.9	1	0.1	0	0.0
筋炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
四肢痛	4	0.5	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**0.1**	**0**	**0.0**	**1**	**0.1**
悪性新生物進行	1	0.1	0	0.0	1	0.1
神経系障害	**39**	**4.9**	**1**	**0.1**	**1**	**0.1**
意識変容状態	1	0.1	0	0.0	0	0.0
健忘	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注意力障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	4	0.5	0	0.0	0	0.0
味覚不全	7	0.9	0	0.0	0	0.0
脳症	1	0.1	0	0.0	1	0.1
頭痛	5	0.6	0	0.0	0	0.0
不全片麻痺	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
嗜眠	4	0.5	0	0.0	0	0.0
中大脳動脈性卒中	1	0.1	1	0.1	0	0.0
末梢性ニューロパチー	3	0.4	0	0.0	0	0.0
錯感覚	4	0.5	0	0.0	0	0.0
嗅覚錯誤	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	3	0.4	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
痙攣発作	1	0.1	0	0.0	0	0.0
傾眠	2	0.3	0	0.0	0	0.0
味覚障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
緊張性頭痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
振戦	1	0.1	0	0.0	0	0.0
精神障害	**9**	**1.1**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
無為	1	0.1	0	0.0	0	0.0
激越	1	0.1	0	0.0	0	0.0
不安	1	0.1	0	0.0	0	0.0
うつ病	2	0.3	0	0.0	0	0.0
不眠症	4	0.5	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**17**	**2.2**	**4**	**0.5**	**0**	**0.0**
急性腎障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
排尿困難	2	0.3	0	0.0	0	0.0
膜性糸球体腎炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血尿	2	0.3	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン尿	1	0.1	0	0.0	0	0.0
白血球尿	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腎炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0
蛋白尿	4	0.5	0	0.0	0	0.0
腎不全	2	0.3	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	3	0.4	1	0.1	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
生殖系および乳房障害	**1**	**0.1**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
乳房痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**105**	**13.3**	**34**	**4.3**	**4**	**0.5**
慢性気管支炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
咳嗽	14	1.8	0	0.0	0	0.0
発声障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	20	2.5	3	0.4	0	0.0
喀血	8	1.0	0	0.0	1	0.1
しゃっくり	3	0.4	0	0.0	0	0.0
過換気	1	0.1	0	0.0	0	0.0
低酸素症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	7	0.9	2	0.3	0	0.0
下気道の炎症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
器質化肺炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0
胸水	11	1.4	4	0.5	0	0.0
胸膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胸膜痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	51	6.5	23	2.9	1	0.1
湿性咳嗽	3	0.4	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	4	0.5	3	0.4	1	0.1
呼吸不全	1	0.1	0	0.0	1	0.1
アレルギー性鼻炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
いびき	1	0.1	0	0.0	0	0.0
喘鳴	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**170**	**21.5**	**16**	**2.0**	**0**	**0.0**
脱毛症	2	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
頭部粃糠疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	6	0.8	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	4	0.5	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
水疱性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
剥脱性皮膚炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	19	2.4	1	0.1	0	0.0
湿疹	6	0.8	0	0.0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
紅斑	5	0.6	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	0.1	1	0.1	0	0.0
多汗症	3	0.4	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
寝汗	3	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
天疱瘡	1	0.1	0	0.0	0	0.0
点状出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	2	0.3	0	0.0	0	0.0
そう痒症	63	8.0	3	0.4	0	0.0
アレルギー性そう痒症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾癬	2	0.3	1	0.1	0	0.0
発疹	59	7.5	5	0.6	0	0.0
斑状皮疹	4	0.5	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	17	2.2	5	0.6	0	0.0
丘疹性皮疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	3	0.4	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	3	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	5	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	3	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	4	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚腫瘤	1	0.1	0	0.0	0	0.0
うっ滞性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	8	1.0	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	2	0.3	0	0.0	0	0.0
乾皮症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血管障害	**14**	**1.8**	**2**	**0.3**	**1**	**0.1**
深部静脈血栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
静脈塞栓症	2	0.3	1	0.1	0	0.0
ほてり	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高血圧	7	0.9	1	0.1	0	0.0
血液量減少性ショック	1	0.1	0	0.0	1	0.1
リンパ浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
骨盤静脈血栓症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血管痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

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

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	682		682		682	
副作用あり	441	64.7	94	13.8	6	0.9
副作用なし	241	35.3	588	86.2	676	99.1

血液およびリンパ系障害	**41**	**6.0**	**7**	**1.0**	**0**	**0.0**
貧血	24	3.5	4	0.6	0	0.0
好酸球増加症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
類白血病反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0
白血球増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	4	0.6	1	0.1	0	0.0
リンパ節痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	6	0.9	0	0.0	0	0.0
小球性貧血	1	0.1	1	0.1	0	0.0
好中球減少症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
好中球増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	4	0.6	1	0.1	0	0.0
心臓障害	**7**	**1.0**	**2**	**0.3**	**1**	**0.1**
不整脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0
完全房室ブロック	1	0.1	1	0.1	0	0.0
心筋梗塞	1	0.1	0	0.0	1	0.1
動悸	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心嚢液貯留	2	0.3	1	0.1	0	0.0
頻脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**4**	**0.6**	**1**	**0.1**	**0**	**0.0**
耳介慢性結節性軟骨膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
聴力低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
耳鳴	1	0.1	1	0.1	0	0.0
回転性めまい	2	0.3	1	0.1	0	0.0
内分泌障害	**71**	**10.4**	**4**	**0.6**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	3	0.4	1	0.1	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	25	3.7	1	0.1	0	0.0
下垂体機能低下症	2	0.3	2	0.3	0	0.0
視床下部－下垂体障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	48	7.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
眼障害	**18**	**2.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
白内障	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	10	1.5	0	0.0	0	0.0
眼刺激	2	0.3	0	0.0	0	0.0
眼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
角膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
流涙増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
光視症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
霧視	2	0.3	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**153**	**22.4**	**11**	**1.6**	**0**	**0.0**
腹部不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	2	0.3	0	0.0	0	0.0
腹痛	7	1.0	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
大腸炎	5	0.7	4	0.6	0	0.0
便秘	23	3.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
下痢	46	6.7	2	0.3	0	0.0
口内乾燥	8	1.2	0	0.0	0	0.0
消化不良	2	0.3	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	3	0.4	1	0.1	0	0.0
鼓腸	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0
胃腸障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
消化器痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	2	0.3	0	0.0	0	0.0
舌炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
悪心	68	10.0	3	0.4	0	0.0
嚥下痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
膵炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口内炎	20	2.9	1	0.1	0	0.0
嘔吐	25	3.7	1	0.1	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**180**	**26.4**	**13**	**1.9**	**0**	**0.0**
無力症	39	5.7	3	0.4	0	0.0
胸部不快感	2	0.3	0	0.0	0	0.0
胸痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
悪寒	6	0.9	0	0.0	0	0.0
粘膜疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
疲労	95	13.9	10	1.5	0	0.0
冷感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
全身健康状態悪化	1	0.1	0	0.0	0	0.0
全身性浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	7	1.0	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
倦怠感	14	2.1	0	0.0	0	0.0
粘膜乾燥	1	0.1	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
小結節	1	0.1	0	0.0	0	0.0
非心臓性胸痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	9	1.3	0	0.0	0	0.0
疼痛	4	0.6	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
発熱	24	3.5	1	0.1	0	0.0
漿膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾燥症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**7**	**1.0**	**2**	**0.3**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	3	0.4	1	0.1	0	0.0
胆汁うっ滞	2	0.3	1	0.1	0	0.0
肝機能異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝毒性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**3**	**0.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
アナフィラキシー反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0
薬物過敏症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
過敏症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**29**	**4.3**	**5**	**0.7**	**2**	**0.3**
肛門膿瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
気管支炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
カンジダ感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
結膜炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚糸状菌症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
真菌感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
せつ	1	0.1	0	0.0	0	0.0
喉頭炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
下気道感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
粘膜感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.1	0	0.0	0	0.0
急性中耳炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺炎	11	1.6	4	0.6	2	0.3
膿疱性皮疹	2	0.3	1	0.1	0	0.0
副鼻腔炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
上気道感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
尿路感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**9**	**1.3**	**2**	**0.3**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	5	0.7	0	0.0	0	0.0
注射に伴う反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0
化学性肺炎	2	0.3	2	0.3	0	0.0
皮膚擦過傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**88**	**12.9**	**11**	**1.6**	**0**	**0.0**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	0.3	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24	3.5	3	0.4	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17	2.5	2	0.3	0	0.0
血中アルブミン増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	11	1.6	2	0.3	0	0.0
血中ビリルビン増加	5	0.7	0	0.0	0	0.0
血中クロール減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	3	0.4	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	13	1.9	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0
血中リン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7	1.0	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	3	0.4	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシンインデックス増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	0.7	1	0.1	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ヘマトクリット減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	4	0.6	2	0.3	0	0.0
好中球数減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0
好中球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	4	0.6	1	0.1	0	0.0
血小板数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
総蛋白減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	5	0.7	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.1	1	0.1	0	0.0
トリヨードチロニン減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
体重減少	15	2.2	1	0.1	0	0.0
体重増加	3	0.4	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	3	0.4	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**119**	**17.4**	**21**	**3.1**	**0**	**0.0**
食欲減退	79	11.6	4	0.6	0	0.0
脱水	2	0.3	0	0.0	0	0.0
糖尿病	1	0.1	1	0.1	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	1	0.1	1	0.1	0	0.0
高アミラーゼ血症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
高カルシウム血症	2	0.3	1	0.1	0	0.0
高コレステロール血症	4	0.6	0	0.0	0	0.0
高血糖	3	0.4	1	0.1	0	0.0
高カリウム血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	10	1.5	4	0.6	0	0.0
高尿酸血症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	6	0.9	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	3	0.4	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	4	0.6	1	0.1	0	0.0
低マグネシウム血症	6	0.9	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	4	0.6	4	0.6	0	0.0
低リン血症	3	0.4	2	0.3	0	0.0
低蛋白血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
1型糖尿病	3	0.4	2	0.3	0	0.0
2型糖尿病	2	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**77**	**11.3**	**4**	**0.6**	**0**	**0.0**
関節痛	38	5.6	2	0.3	0	0.0
関節炎	6	0.9	1	0.1	0	0.0
背部痛	9	1.3	1	0.1	0	0.0
骨痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0
大転子疼痛症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節可動域低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節硬直	2	0.3	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	2	0.3	0	0.0	0	0.0
筋壊死	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	5	0.7	0	0.0	0	0.0
筋力低下	2	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格不快感	2	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	19	2.8	0	0.0	0	0.0
ミオパチー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
頚部痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
四肢痛	6	0.9	0	0.0	0	0.0
関節周囲炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
滑膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4**	**0.6**	**2**	**0.3**	**0**	**0.0**
癌疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
悪性新生物進行	1	0.1	1	0.1	0	0.0
腫瘍合併症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腫瘍随伴症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0
神経系障害	**60**	**8.8**	**3**	**0.4**	**0**	**0.0**
運動失調	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脳卒中	1	0.1	1	0.1	0	0.0
浮動性めまい	11	1.6	0	0.0	0	0.0
味覚不全	9	1.3	0	0.0	0	0.0
頭痛	14	2.1	0	0.0	0	0.0
過眠症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	3	0.4	0	0.0	0	0.0
嗜眠	3	0.4	0	0.0	0	0.0
横断性脊髄炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
末梢性ニューロパチー	5	0.7	0	0.0	0	0.0
錯感覚	6	0.9	0	0.0	0	0.0
嗅覚錯誤	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	2	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	6	0.9	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
下肢静止不能症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
傾眠	1	0.1	0	0.0	0	0.0
味覚障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0
中毒性白質脳症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
中毒性ニューロパチー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
精神障害	**11**	**1.6**	**2**	**0.3**	**0**	**0.0**
錯乱状態	1	0.1	1	0.1	0	0.0
失見当識	1	0.1	1	0.1	0	0.0
不眠症	6	0.9	0	0.0	0	0.0
リビドー減退	1	0.1	0	0.0	0	0.0
落ち着きのなさ	2	0.3	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**11**	**1.6**	**2**	**0.3**	**0**	**0.0**
急性腎障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
慢性腎臓病	1	0.1	0	0.0	0	0.0
排尿困難	1	0.1	0	0.0	0	0.0
尿意切迫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	2	0.3	0	0.0	0	0.0
腎不全	2	0.3	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
生殖系および乳房障害	**4**	**0.6**	**1**	**0.1**	**0**	**0.0**
勃起不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0
女性化乳房	2	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
陰部そう痒症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**74**	**10.9**	**14**	**2.1**	**3**	**0.4**
気管支痙攣	1	0.1	0	0.0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	2	0.3	1	0.1	0	0.0
咳嗽	11	1.6	0	0.0	0	0.0
発声障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	21	3.1	4	0.6	0	0.0
労作性呼吸困難	2	0.3	0	0.0	0	0.0
喀血	3	0.4	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	1	0.1	0	0.0	0	0.0
低酸素症	3	0.4	1	0.1	0	0.0
間質性肺疾患	3	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻閉	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胸水	5	0.7	1	0.1	0	0.0
肺臓炎	26	3.8	9	1.3	3	0.4
肺塞栓症	2	0.3	1	0.1	0	0.0
アレルギー性鼻炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻漏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
頻呼吸	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上気道うっ血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**148**	**21.7**	**6**	**0.9**	**0**	**0.0**
ざ瘡	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脱毛症	5	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
水疱性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾癬様皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
薬疹	1	0.1	1	0.1	0	0.0
皮膚乾燥	18	2.6	0	0.0	0	0.0
湿疹	4	0.6	0	0.0	0	0.0
紅斑	3	0.4	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
多汗症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	1	0.1	1	0.1	0	0.0
斑	2	0.3	0	0.0	0	0.0
爪変色	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪の障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪毒性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
寝汗	4	0.6	0	0.0	0	0.0
爪痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪甲脱落症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
天疱瘡	1	0.1	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0
そう痒症	59	8.7	0	0.0	0	0.0
乾癬	4	0.6	1	0.1	0	0.0
発疹	73	10.7	2	0.3	0	0.0
斑状皮疹	2	0.3	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	9	1.3	1	0.1	0	0.0
そう痒性皮疹	5	0.7	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	2	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	2	0.3	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**17**	**2.5**	**4**	**0.6**	**0**	**0.0**
チアノーゼ	1	0.1	0	0.0	0	0.0
深部静脈血栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
塞栓症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
潮紅	3	0.4	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	0.1	0	0.0	0	0.0
充血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高血圧	5	0.7	2	0.3	0	0.0
低血圧	3	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性虚血	1	0.1	1	0.1	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-671 試験）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	396		396		396	
副作用あり	383	96.7	177	44.7	4	1.0
副作用なし	13	3.3	219	55.3	392	99.0
血液およびリンパ系障害	**151**	**38.1**	**35**	**8.8**	**0**	**0.0**
貧血	143	36.1	29	7.3	0	0.0
赤芽球癆	1	0.3	1	0.3	0	0.0
好酸球増加症	3	0.8	1	0.3	0	0.0
発熱性好中球減少症	4	1.0	4	1.0	0	0.0
白血球増加症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
骨髄抑制	1	0.3	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	2	0.5	1	0.3	0	0.0
血小板減少症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
血小板増加症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心臓障害	**11**	**2.8**	**2**	**0.5**	**1**	**0.3**
不整脈	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心房細動	5	1.3	1	0.3	1	0.3
心筋炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
心嚢液貯留	1	0.3	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上室性頻脈	1	0.3	0	0.0	0	0.0
頻脈	2	0.5	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**33**	**8.3**	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**
難聴	5	1.3	1	0.3	0	0.0
聴力低下	4	1.0	1	0.3	0	0.0
聴器毒性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳鳴	24	6.1	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	4	1.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**55**	**13.9**	**3**	**0.8**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
副甲状腺機能亢進症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	14	3.5	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	2	0.5	1	0.3	0	0.0
下垂体機能低下症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
甲状腺機能低下症	37	9.3	0	0.0	0	0.0
無痛性甲状腺炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
眼障害	**18**	**4.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
白内障	1	0.3	0	0.0	0	0.0
結膜出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	7	1.8	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
流涙増加	7	1.8	0	0.0	0	0.0
霧視	3	0.8	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼球乾燥症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**284**	**71.7**	**21**	**5.3**	**0**	**0.0**
腹部不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	5	1.3	0	0.0	0	0.0
腹痛	10	2.5	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	10	2.5	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腹水	1	0.3	0	0.0	0	0.0
大腸炎	5	1.3	3	0.8	0	0.0
便秘	107	27.0	3	0.8	0	0.0
下痢	53	13.4	7	1.8	0	0.0
憩室	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口内乾燥	10	2.5	0	0.0	0	0.0
消化不良	15	3.8	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	2	0.5	1	0.3	0	0.0
おくび	1	0.3	0	0.0	0	0.0
硬便	1	0.3	0	0.0	0	0.0
軟便	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼓腸	4	1.0	0	0.0	0	0.0
胃炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃腸の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	9	2.3	0	0.0	0	0.0
歯肉腫脹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
舌痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
痔出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
痔核	1	0.3	0	0.0	0	0.0
麻痺性イレウス	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口腔内潰瘍形成	3	0.8	0	0.0	0	0.0
悪心	216	54.5	8	2.0	0	0.0
嚥下痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
食道炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔知覚不全	1	0.3	0	0.0	0	0.0
レッチング	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口内炎	35	8.8	0	0.0	0	0.0
歯痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
上部消化管出血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
嘔吐	76	19.2	4	1.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**190**	**48.0**	**14**	**3.5**	**1**	**0.3**
無力症	45	11.4	4	1.0	0	0.0
胸部不快感	5	1.3	0	0.0	0	0.0
胸痛	3	0.8	0	0.0	0	0.0
悪寒	6	1.5	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	4	1.0	1	0.3	0	0.0
疲労	108	27.3	6	1.5	0	0.0
熱感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歩行障害	1	0.3	1	0.3	0	0.0
全身健康状態悪化	2	0.5	0	0.0	0	0.0
全身性浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注入部位疼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注入部位血管炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注射部位疼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	2	0.5	0	0.0	0	0.0
倦怠感	29	7.3	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	15	3.8	0	0.0	0	0.0
疼痛	1	0.3	1	0.3	0	0.0
発熱	13	3.3	1	0.3	0	0.0
心突然死	1	0.3	0	0.0	1	0.3
乾燥症	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	**6**	**1.5**	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**
薬物性肝障害	2	0.5	1	0.3	0	0.0
肝機能異常	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝腫瘤	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
免疫性肝炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
薬物過敏症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**37**	**9.3**	**10**	**2.5**	**1**	**0.3**
気管支炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
結膜炎	4	1.0	0	0.0	0	0.0
憩室炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
E 型肝炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
単純ヘルペス再燃	1	0.3	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
下気道感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
粘膜感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪真菌症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	3	0.8	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	2	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
中咽頭カンジダ症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺炎	10	2.5	4	1.0	1	0.3
鼻炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
敗血症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
副鼻腔炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	2	0.5	0	0.0	0	0.0
上気道感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿路感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
尿路性敗血症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**3**	**0.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢神経損傷	1	0.3	0	0.0	0	0.0
処置による疼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**261**	**65.9**	**110**	**27.8**	**0**	**0.0**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	51	12.9	7	1.8	0	0.0
α ヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アミラーゼ増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37	9.3	8	2.0	0	0.0
抱合ビリルビン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	7	1.8	1	0.3	0	0.0
血中ビリルビン増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中非抱合ビリルビン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0.5	2	0.5	0	0.0
血中クレアチニン増加	57	14.4	3	0.8	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	6	1.5	0	0.0	0	0.0
血中リン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中リン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6	1.5	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	14	3.5	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
コルチゾール増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	0.5	1	0.3	0	0.0
心電図 QRS 群短縮	1	0.3	0	0.0	0	0.0
便潜血陽性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	1.8	1	0.3	0	0.0
糸球体濾過率減少	3	0.8	1	0.3	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	3	0.8	1	0.3	0	0.0
高比重リポ蛋白減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	4	1.0	4	1.0	0	0.0
リンパ球数減少	20	5.1	3	0.8	0	0.0
単球数減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	169	42.7	83	21.0	0	0.0
好中球数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	74	18.7	21	5.3	0	0.0
血小板数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
網状赤血球数減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
網状赤血球百分率減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺ホルモン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
体重減少	14	3.5	0	0.0	0	0.0
体重増加	1	0.3	1	0.3	0	0.0
白血球数減少	111	28.0	21	5.3	0	0.0
白血球数増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**149**	**37.6**	**19**	**4.8**	**0**	**0.0**
食欲減退	92	23.2	7	1.8	0	0.0
脱水	8	2.0	3	0.8	0	0.0
電解質失調	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高クロール血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高血糖	7	1.8	1	0.3	0	0.0
高カリウム血症	10	2.5	0	0.0	0	0.0
高ナトリウム血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
高リン血症	3	0.8	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	3	0.8	2	0.5	0	0.0
高尿酸血症	7	1.8	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低アルブミン血症	8	2.0	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	9	2.3	0	0.0	0	0.0
低クロール血症	4	1.0	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	17	4.3	3	0.8	0	0.0
低マグネシウム血症	35	8.8	2	0.5	0	0.0
低ナトリウム血症	24	6.1	3	0.8	0	0.0
低リン血症	6	1.5	1	0.3	0	0.0
低蛋白血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
栄養障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**30**	**7.6**	**4**	**1.0**	**0**	**0.0**
関節痛	12	3.0	1	0.3	0	0.0
関節炎	4	1.0	1	0.3	0	0.0
背部痛	5	1.3	0	0.0	0	0.0
四肢不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
運動性低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	2	0.5	0	0.0	0	0.0
筋力低下	2	0.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	8	2.0	1	0.3	0	0.0
筋炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
四肢痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
脊柱管狭窄症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腱炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**0.5**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
急性白血病	1	0.3	1	0.3	0	0.0
皮膚乳頭腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**104**	**26.3**	**6**	**1.5**	**0**	**0.0**
味覚消失	4	1.0	0	0.0	0	0.0
注意力障害	3	0.8	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	24	6.1	0	0.0	0	0.0
味覚不全	30	7.6	1	0.3	0	0.0
頭痛	15	3.8	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	8	2.0	0	0.0	0	0.0
嗅覚減退	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嗜眠	4	1.0	0	0.0	0	0.0
意識消失	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋無力症候群	1	0.3	1	0.3	0	0.0
脊髄症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
神経痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	11	2.8	1	0.3	0	0.0
神経毒性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
錯感覚	15	3.8	0	0.0	0	0.0
嗅覚錯誤	3	0.8	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1	0.3	1	0.3	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	8	2.0	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	3	0.8	0	0.0	0	0.0
失神寸前の状態	1	0.3	0	0.0	0	0.0
傾眠	2	0.5	0	0.0	0	0.0
失神	2	0.5	1	0.3	0	0.0
味覚障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
振戦	2	0.5	0	0.0	0	0.0
精神障害	**7**	**1.8**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
譫妄	1	0.3	1	0.3	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
不眠症	4	1.0	0	0.0	0	0.0
リビドー減退	1	0.3	0	0.0	0	0.0
落ち着きのなさ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**41**	**10.4**	**5**	**1.3**	**0**	**0.0**
急性腎障害	8	2.0	3	0.8	0	0.0
高窒素血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
慢性腎臓病	3	0.8	0	0.0	0	0.0
排尿困難	3	0.8	0	0.0	0	0.0
血尿	2	0.5	0	0.0	0	0.0
中毒性腎症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
夜間頻尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	5	1.3	0	0.0	0	0.0
腎障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎不全	8	2.0	1	0.3	0	0.0
腎機能障害	5	1.3	0	0.0	0	0.0
腎損傷	4	1.0	1	0.3	0	0.0
生殖系および乳房障害	**6**	**1.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
月経中間期出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
乳頭痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
陰部そう痒症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腟分泌物	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰腟不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰腟そう痒症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**81**	**20.5**	**10**	**2.5**	**1**	**0.3**
無酸素症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	2	0.5	0	0.0	0	0.0
咳嗽	10	2.5	0	0.0	0	0.0
横隔膜痙攣	1	0.3	0	0.0	0	0.0
発声障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	16	4.0	2	0.5	0	0.0
労作性呼吸困難	3	0.8	0	0.0	0	0.0
鼻出血	5	1.3	0	0.0	0	0.0
喀血	2	0.5	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	22	5.6	0	0.0	0	0.0
免疫性肺疾患	4	1.0	2	0.5	1	0.3
間質性肺疾患	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肺浸潤	1	0.3	1	0.3	0	0.0
鼻乾燥	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
器質化肺炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	3	0.8	0	0.0	0	0.0
胸水	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肺臓炎	11	2.8	5	1.3	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	2	0.5	1	0.3	0	0.0
呼吸窮迫	1	0.3	1	0.3	0	0.0
鼻漏	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**150**	**37.9**	**6**	**1.5**	**0**	**0.0**
脱毛症	41	10.4	0	0.0	0	0.0
皮膚嚢腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	3	0.8	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	10	2.5	0	0.0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
皮膚乾燥	15	3.8	0	0.0	0	0.0
斑状出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
湿疹	6	1.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
紅斑	3	0.8	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
毛髪成長異常	1	0.3	0	0.0	0	0.0
多汗症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪床障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪毒性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
手掌紅斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
点状出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.3	1	0.3	0	0.0
色素沈着障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
そう痒症	38	9.6	2	0.5	0	0.0
乾癬	6	1.5	0	0.0	0	0.0
発疹	47	11.9	2	0.5	0	0.0
斑状皮疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	11	2.8	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	3	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚亀裂	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	2	0.5	0	0.0	0	0.0
裂毛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管障害	**24**	**6.1**	**5**	**1.3**	**0**	**0.0**
深部静脈血栓症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
潮紅	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高血圧	4	1.0	3	0.8	0	0.0
低血圧	4	1.0	0	0.0	0	0.0
末梢冷感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性虚血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
末梢静脈血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
静脈炎	5	1.3	0	0.0	0	0.0
表在性静脈血栓症	4	1.0	0	0.0	0	0.0
血栓性静脈炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

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

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	210		210		210	
副作用あり	144	68.6	23	11.0	0	0.0
副作用なし	66	31.4	187	89.0	210	100.0
血液およびリンパ系障害	**14**	**6.7**	**6**	**2.9**	**0**	**0.0**
貧血	1	0.5	0	0.0	0	0.0
リンパ節痛	2	1.0	0	0.0	0	0.0
リンパ節症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	11	5.2	5	2.4	0	0.0
血小板減少症	3	1.4	1	0.5	0	0.0
心臓障害	**4**	**1.9**	**2**	**1.0**	**0**	**0.0**
心筋炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
動悸	3	1.4	0	0.0	0	0.0
心膜炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
頻脈	1	0.5	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**1**	**0.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
聴覚過敏	1	0.5	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**29**	**13.8**	**1**	**0.5**	**0**	**0.0**
甲状腺機能亢進症	5	2.4	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	26	12.4	1	0.5	0	0.0
眼障害	**6**	**2.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
アレルギー性結膜炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
眼刺激	1	0.5	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
虹彩毛様体炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
虹彩炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
流涙増加	2	1.0	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.5	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**41**	**19.5**	**3**	**1.4**	**0**	**0.0**
腹部不快感	1	0.5	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	1	0.5	0	0.0	0	0.0
腹痛	4	1.9	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
口角口唇炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	1	0.5	0	0.0	0	0.0
大腸炎	2	1.0	1	0.5	0	0.0
便秘	6	2.9	0	0.0	0	0.0
下痢	15	7.1	2	1.0	0	0.0
口内乾燥	2	1.0	0	0.0	0	0.0
消化不良	2	1.0	0	0.0	0	0.0
胃炎	2	1.0	0	0.0	0	0.0
消化器痛	1	0.5	1	0.5	0	0.0
悪心	12	5.7	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
直腸炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
乾燥症候群	1	0.5	0	0.0	0	0.0
口内炎	3	1.4	0	0.0	0	0.0
舌潰瘍	1	0.5	0	0.0	0	0.0
嘔吐	8	3.8	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**48**	**22.9**	**3**	**1.4**	**0**	**0.0**
無力症	3	1.4	0	0.0	0	0.0
胸痛	4	1.9	0	0.0	0	0.0
悪寒	5	2.4	0	0.0	0	0.0
粘膜疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
疲労	19	9.0	1	0.5	0	0.0
インフルエンザ様疾患	2	1.0	0	0.0	0	0.0
倦怠感	1	0.5	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	1	0.5	1	0.5	0	0.0
疼痛	3	1.4	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
発熱	22	10.5	1	0.5	0	0.0
肝胆道系障害	**2**	**1.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
高ビリルビン血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**9**	**4.3**	**1**	**0.5**	**0**	**0.0**
サイトカイン放出症候群	6	2.9	1	0.5	0	0.0
過敏症	2	1.0	0	0.0	0	0.0
サルコイドーシス	1	0.5	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**24**	**11.4**	**4**	**1.9**	**0**	**0.0**
急性副鼻腔炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
気管支炎	2	1.0	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
結膜炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
耳感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
ヘルペス眼感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	1	0.5	1	0.5	0	0.0
帯状疱疹	1	0.5	1	0.5	0	0.0
下気道感染	1	0.5	1	0.5	0	0.0
脊髄炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
上咽頭炎	2	1.0	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	3	1.4	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
肺炎	2	1.0	0	0.0	0	0.0
気道感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻炎	2	1.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
上気道感染	7	3.3	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**10**	**4.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	10	4.8	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**23**	**11.0**	**2**	**1.0**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	1.4	0	0.0	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.5	1	0.5	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	1.0	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	2	1.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	2	1.0	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
血中乳酸増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	1.0	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	1	0.5	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	1	0.5	1	0.5	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	0.5	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	5	2.4	0	0.0	0	0.0
甲状腺ホルモン増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.5	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
体重減少	5	2.4	1	0.5	0	0.0
体重増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	3	1.4	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**10**	**4.8**	**1**	**0.5**	**0**	**0.0**
食欲減退	4	1.9	1	0.5	0	0.0
高カルシウム血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	2	1.0	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
低リン血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**34**	**16.2**	**3**	**1.4**	**0**	**0.0**
関節痛	8	3.8	1	0.5	0	0.0
関節炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
背部痛	4	1.9	0	0.0	0	0.0
骨痛	4	1.9	1	0.5	0	0.0
関節腫脹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	8	3.8	0	0.0	0	0.0
筋力低下	1	0.5	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	5	2.4	0	0.0	0	0.0
筋炎	2	1.0	1	0.5	0	0.0
頚部痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
四肢痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
顎痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
関節リウマチ	1	0.5	1	0.5	0	0.0
仙骨痛	2	1.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**21**	**10.0**	**1**	**0.5**	**0**	**0.0**
異痛症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
認知障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	1	0.5	0	0.0	0	0.0
異常感覚	1	0.5	0	0.0	0	0.0
味覚不全	1	0.5	0	0.0	0	0.0
てんかん	1	0.5	1	0.5	0	0.0
頭痛	13	6.2	0	0.0	0	0.0
神経痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	0.5	0	0.0	0	0.0
錯感覚	2	1.0	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	2	1.0	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	1	0.5	0	0.0	0	0.0
精神障害	**3**	**1.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
錯乱状態	1	0.5	0	0.0	0	0.0
不眠症	2	1.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**1**	**0.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
蛋白尿	1	0.5	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**3**	**1.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
乳房痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
女性化乳房	1	0.5	0	0.0	0	0.0
乳頭痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**24**	**11.4**	**3**	**1.4**	**0**	**0.0**
咳嗽	12	5.7	1	0.5	0	0.0
発声障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	7	3.3	2	1.0	0	0.0
労作性呼吸困難	2	1.0	0	0.0	0	0.0
鼻閉	3	1.4	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭不快感	1	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	6	2.9	0	0.0	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻漏	1	0.5	0	0.0	0	0.0
変色痰	2	1.0	0	0.0	0	0.0
上気道うっ血	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**39**	**18.6**	**2**	**1.0**	**0**	**0.0**
ざ瘡	1	0.5	0	0.0	0	0.0
脱毛症	4	1.9	0	0.0	0	0.0
褥瘡性潰瘍	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
乾癬様皮膚炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
皮膚乾燥	6	2.9	0	0.0	0	0.0
湿疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	2	1.0	0	0.0	0	0.0
紅斑	2	1.0	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.5	1	0.5	0	0.0
斑	1	0.5	0	0.0	0	0.0
爪の障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.5	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	2	1.0	0	0.0	0	0.0
痒疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
そう痒症	8	3.8	0	0.0	0	0.0
発疹	16	7.6	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	2	1.0	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	1	0.5	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	2	1.0	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	1	0.5	0	0.0	0	0.0
血管障害	**1**	**0.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
潮紅	1	0.5	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-204 試験）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	148		148		148	
副作用あり	110	74.3	29	19.6	1	0.7
副作用なし	38	25.7	119	80.4	147	99.3
血液およびリンパ系障害	**15**	**10.1**	**6**	**4.1**	**0**	**0.0**
貧血	1	0.7	1	0.7	0	0.0
播種性血管内凝固	1	0.7	1	0.7	0	0.0
免疫性血小板減少症	3	2.0	2	1.4	0	0.0
リンパ球減少症	4	2.7	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	5	3.4	3	2.0	0	0.0
血小板減少症	6	4.1	2	1.4	0	0.0
心臓障害	**2**	**1.4**	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**
大動脈弁疾患	1	0.7	0	0.0	0	0.0
左脚ブロック	1	0.7	0	0.0	0	0.0
心不全	1	0.7	0	0.0	0	0.0
僧帽弁疾患	1	0.7	0	0.0	0	0.0
心筋炎	2	1.4	1	0.7	0	0.0
洞性頻脈	1	0.7	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
耳鳴	1	0.7	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**25**	**16.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	1	0.7	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	8	5.4	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	23	15.5	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	2	1.4	0	0.0	0	0.0
眼障害	**2**	**1.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
ドライアイ	1	0.7	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**28**	**18.9**	**3**	**2.0**	**0**	**0.0**
腹痛	3	2.0	1	0.7	0	0.0
上腹部痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0
腹水	1	0.7	0	0.0	0	0.0
大腸炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
便秘	3	2.0	0	0.0	0	0.0
下痢	14	9.5	2	1.4	0	0.0
口内乾燥	1	0.7	0	0.0	0	0.0
消化不良	2	1.4	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0
悪心	6	4.1	0	0.0	0	0.0
膵炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
口内炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
嘔吐	6	4.1	1	0.7	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**37**	**25.0**	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**
無力症	3	2.0	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	1	0.7	0	0.0	0	0.0
胸痛	2	1.4	0	0.0	0	0.0
悪寒	7	4.7	0	0.0	0	0.0
運動耐性低下	1	0.7	0	0.0	0	0.0
疲労	13	8.8	0	0.0	0	0.0
冷感	2	1.4	0	0.0	0	0.0
空腹	1	0.7	0	0.0	0	0.0
高体温症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
浮腫	1	0.7	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	2	1.4	0	0.0	0	0.0
疼痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.7	0	0.0	0	0.0
発熱	19	12.8	1	0.7	0	0.0
肝胆道系障害	**2**	**1.4**	**2**	**1.4**	**0**	**0.0**
胆石症	1	0.7	1	0.7	0	0.0
肝機能異常	1	0.7	1	0.7	0	0.0
免疫系障害	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
薬物過敏症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**26**	**17.6**	**8**	**5.4**	**1**	**0.7**
虫垂炎	1	0.7	1	0.7	0	0.0
菌血症	1	0.7	1	0.7	0	0.0
耳感染	2	1.4	0	0.0	0	0.0
大腸菌感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0
毛包炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0
H1N1 インフルエンザ	1	0.7	1	0.7	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	0.7	0	0.0	0	0.0
喉頭炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
下気道感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	2	1.4	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
咽頭扁桃炎	1	0.7	1	0.7	0	0.0
肺炎	3	2.0	2	1.4	1	0.7
RS ウイルス感染	1	0.7	1	0.7	0	0.0
気道感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0
真菌性気道感染	1	0.7	1	0.7	0	0.0
鼻炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
頭部白癬	1	0.7	0	0.0	0	0.0
気管炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
上気道感染	5	3.4	0	0.0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**7**	**4.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	5	3.4	0	0.0	0	0.0
リコール現象	1	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚損傷	1	0.7	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**22**	**14.9**	**2**	**1.4**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	3.4	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	6	4.1	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン減少	1	0.7	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	3	2.0	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	0.7	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	2	1.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4	2.7	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3	2.0	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.7	1	0.7	0	0.0
好中球数減少	3	2.0	1	0.7	0	0.0
血小板数減少	1	0.7	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	0.7	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	1	0.7	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	2	1.4	0	0.0	0	0.0
体重減少	2	1.4	0	0.0	0	0.0
体重増加	1	0.7	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**10**	**6.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
食欲障害	1	0.7	0	0.0	0	0.0
食欲減退	6	4.1	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
高血糖	1	0.7	0	0.0	0	0.0
高カリウム血症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**19**	**12.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
関節痛	10	6.8	0	0.0	0	0.0
背部痛	2	1.4	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	1	0.7	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0
四肢痛	4	2.7	0	0.0	0	0.0
横紋筋融解症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**1.4**	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**
腫瘍フレア	2	1.4	1	0.7	0	0.0
神経系障害	**11**	**7.4**	**2**	**1.4**	**0**	**0.0**
浮動性めまい	1	0.7	0	0.0	0	0.0
自己免疫性脳炎	1	0.7	1	0.7	0	0.0
頭痛	3	2.0	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	3	2.0	1	0.7	0	0.0
錯感覚	2	1.4	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	3	2.0	0	0.0	0	0.0
坐骨神経痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0
失神	1	0.7	0	0.0	0	0.0
振戦	1	0.7	0	0.0	0	0.0
精神障害	**5**	**3.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
双極性障害	1	0.7	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	2	1.4	0	0.0	0	0.0
うつ病	1	0.7	0	0.0	0	0.0
不眠症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
易刺激性	1	0.7	0	0.0	0	0.0
精神病性障害	1	0.7	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**7**	**4.7**	**2**	**1.4**	**0**	**0.0**
急性腎障害	2	1.4	2	1.4	0	0.0
血尿	2	1.4	0	0.0	0	0.0
腎炎	1	0.7	1	0.7	0	0.0
腎症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	1	0.7	0	0.0	0	0.0
尿異常	1	0.7	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**28**	**18.9**	**9**	**6.1**	**0**	**0.0**
気管支閉塞	1	0.7	0	0.0	0	0.0
咳嗽	5	3.4	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	1	0.7	0	0.0	0	0.0
労作性呼吸困難	3	2.0	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	3	2.0	2	1.4	0	0.0
鼻閉	3	2.0	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	4	2.7	0	0.0	0	0.0
胸水	2	1.4	0	0.0	0	0.0
胸膜炎	1	0.7	1	0.7	0	0.0
胸膜痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	12	8.1	6	4.1	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.7	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
副鼻腔うっ血	1	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**42**	**28.4**	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**
ざ瘡	1	0.7	0	0.0	0	0.0
脱毛症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	2	1.4	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	2	1.4	0	0.0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
乾癬様皮膚炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	1	0.7	0	0.0	0	0.0
湿疹	3	2.0	0	0.0	0	0.0
紅斑	3	2.0	0	0.0	0	0.0
多汗症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
斑	1	0.7	0	0.0	0	0.0
そう痒症	16	10.8	0	0.0	0	0.0
発疹	8	5.4	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	1	0.7	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	3	2.0	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	1	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚腫瘤	1	0.7	0	0.0	0	0.0
中毒性皮疹	1	0.7	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	2	1.4	1	0.7	0	0.0
血管障害	**6**	**4.1**	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**
毛細血管漏出症候群	1	0.7	1	0.7	0	0.0
潮紅	1	0.7	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	0.7	0	0.0	0	0.0
充血	1	0.7	0	0.0	0	0.0
内出血	1	0.7	0	0.0	0	0.0
末梢冷感	1	0.7	0	0.0	0	0.0

2023年電子添文改訂時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

尿路上皮癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-A39／EV-302 試験）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	440		440		440	
副作用あり	427	97.0	243	55.2	4	0.9
副作用なし	13	3.0	197	44.8	436	99.1
血液およびリンパ系障害	**107**	**24.3**	**41**	**9.3**	**0**	**0.0**
貧血	61	13.9	15	3.4	0	0.0
悪性疾患下の貧血	1	0.2	1	0.2	0	0.0
好酸球増加症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	4	0.9	4	0.9	0	0.0
溶血性貧血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
免疫性血小板減少症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
白血球増加症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	14	3.2	3	0.7	0	0.0
リンパ球減少症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	40	9.1	21	4.8	0	0.0
脾腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	15	3.4	2	0.5	0	0.0
血小板増加症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
心臓障害	**6**	**1.4**	**3**	**0.7**	**0**	**0.0**
免疫性心筋炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心筋梗塞	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心筋炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
動悸	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心室性頻脈	1	0.2	1	0.2	0	0.0
耳および迷路障害	**4**	**0.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
耳鳴	2	0.5	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	1	0.2	0	0.0	0	0.0
前庭障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**67**	**15.2**	**5**	**1.1**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	6	1.4	2	0.5	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
中枢性甲状腺機能低下症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
副甲状腺機能亢進症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	19	4.3	1	0.2	0	0.0
下垂体炎	3	0.7	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	45	10.2	2	0.5	0	0.0
免疫性甲状腺機能低下症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
眼障害	**102**	**23.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
眼瞼炎	6	1.4	0	0.0	0	0.0
白内障	4	0.9	0	0.0	0	0.0
結膜出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
結膜刺激	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	3	0.7	0	0.0	0	0.0
角膜びらん	2	0.5	0	0.0	0	0.0
角膜毒性	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	38	8.6	0	0.0	0	0.0
眼瞼湿疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼瞼紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
兎眼性角膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼脂	2	0.5	0	0.0	0	0.0
眼刺激	4	0.9	0	0.0	0	0.0
眼痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	5	1.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
角膜炎	4	0.9	0	0.0	0	0.0
円錐角膜	1	0.2	0	0.0	0	0.0
流涙増加	30	6.8	0	0.0	0	0.0
マイボーム腺機能不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0
瞼板腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
羞明	1	0.2	0	0.0	0	0.0
瞼裂斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
点状角膜炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
霧視	18	4.1	0	0.0	0	0.0
視力低下	2	0.5	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
硝子体浮遊物	1	0.2	0	0.0	0	0.0
硝子体出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼球乾燥症	6	1.4	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**241**	**54.8**	**34**	**7.7**	**1**	**0.2**
腹部膨満	3	0.7	0	0.0	0	0.0
腹痛	13	3.0	2	0.5	0	0.0
上腹部痛	5	1.1	0	0.0	0	0.0
肛門そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
自己免疫性膵炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口唇炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
大腸炎	9	2.0	5	1.1	0	0.0
潰瘍性大腸炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
結腸瘻	1	0.2	1	0.2	0	0.0
便秘	33	7.5	0	0.0	0	0.0
下痢	121	27.5	15	3.4	1	0.2
口内乾燥	27	6.1	0	0.0	0	0.0
十二指腸潰瘍	1	0.2	1	0.2	0	0.0
消化不良	14	3.2	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	3	0.7	0	0.0	0	0.0
鼓腸	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃炎	5	1.1	0	0.0	0	0.0
びらん性胃炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸出血	1	0.2	1	0.2	0	0.0
胃食道逆流性疾患	10	2.3	0	0.0	0	0.0
舌炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
吐血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
痔核	2	0.5	0	0.0	0	0.0
免疫性腸炎	3	0.7	2	0.5	0	0.0
大腸穿孔	1	0.2	1	0.2	0	0.0
口唇潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	8	1.8	0	0.0	0	0.0
悪心	89	20.2	5	1.1	0	0.0
嚥下痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔知覚不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔扁平苔癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膵炎	3	0.7	3	0.7	0	0.0
口の錯感覚	2	0.5	0	0.0	0	0.0
乾燥症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
小腸閉塞	1	0.2	1	0.2	0	0.0
口内炎	34	7.7	1	0.2	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
嘔吐	31	7.0	4	0.9	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**222**	**50.5**	**23**	**5.2**	**2**	**0.5**
投与部位溢出	1	0.2	0	0.0	0	0.0
無力症	61	13.9	7	1.6	1	0.2
カテーテル留置部位そう痒感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
悪寒	10	2.3	0	0.0	0	0.0
疲労	129	29.3	13	3.0	0	0.0
歩行障害	7	1.6	1	0.2	0	0.0
全身健康状態悪化	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高体温症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
注入部位溢出	3	0.7	0	0.0	0	0.0
注入部位疼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
倦怠感	7	1.6	0	0.0	0	0.0
多臓器機能不全症候群	1	0.2	0	0.0	1	0.2
非心臓性胸痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	16	3.6	0	0.0	0	0.0
疼痛	3	0.7	1	0.2	0	0.0
活動状態低下	1	0.2	1	0.2	0	0.0
末梢腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発熱	27	6.1	1	0.2	0	0.0
肝胆道系障害	**48**	**10.9**	**14**	**3.2**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	5	1.1	1	0.2	0	0.0
硬化性胆管炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
薬物性肝障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝細胞融解	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肝機能異常	6	1.4	0	0.0	0	0.0
肝炎	5	1.1	3	0.7	0	0.0
肝毒性	5	1.1	2	0.5	0	0.0
高ビリルビン血症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	16	3.6	2	0.5	0	0.0
免疫介在性肝障害	1	0.2	1	0.2	0	0.0
免疫性肝炎	4	0.9	4	0.9	0	0.0
免疫系障害	**2**	**0.5**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
過敏症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
サルコイドーシス	1	0.2	1	0.2	0	0.0
感染症および寄生虫症	**66**	**15.0**	**14**	**3.2**	**0**	**0.0**
体部白癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0
気管支炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	4	0.9	1	0.2	0	0.0
結膜炎	14	3.2	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
サイトメガロウイルス性大腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
医療機器関連感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
憩室炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
眼感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼瞼感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
毛包炎	3	0.7	0	0.0	0	0.0
真菌性足感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
感染性胸水	1	0.2	1	0.2	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
限局性感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好中球減少性敗血症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
爪真菌症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	8	1.8	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
骨盤内感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
陰茎感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺炎	3	0.7	1	0.2	0	0.0
誤嚥性肺炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
腎盂腎炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
膿尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	4	0.9	1	0.2	0	0.0
鼻炎	3	0.7	0	0.0	0	0.0
敗血症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
敗血症性ショック	1	0.2	1	0.2	0	0.0
皮膚細菌感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	3	0.7	0	0.0	0	0.0
股部白癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0
足部白癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿路感染	5	1.1	3	0.7	0	0.0
創傷感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**10**	**2.3**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
角膜擦過傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
転倒	3	0.7	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	3	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚擦過傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚裂傷	1	0.2	1	0.2	0	0.0
熱傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**165**	**37.5**	**47**	**10.7**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	68	15.5	9	2.0	0	0.0
アミラーゼ増加	8	1.8	4	0.9	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	64	14.5	8	1.8	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	18	4.1	1	0.2	0	0.0
血中ビリルビン増加	5	1.1	1	0.2	0	0.0
血中クレアチン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	1.1	2	0.5	0	0.0
血中クレアチニン増加	15	3.4	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	7	1.6	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
体温上昇	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心電図 QT 延長	1	0.2	1	0.2	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	1.8	4	0.9	0	0.0
グリコヘモグロビン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
国際標準比増加	1	0.2	1	0.2	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
リパーゼ増加	16	3.6	8	1.8	0	0.0
リンパ球数減少	8	1.8	3	0.7	0	0.0
好中球数減少	16	3.6	11	2.5	0	0.0
血小板数減少	3	0.7	0	0.0	0	0.0
プロトロンビン時間延長	1	0.2	1	0.2	0	0.0
サイロキシン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
トロポニンＩ増加	2	0.5	1	0.2	0	0.0
尿量減少	1	0.2	1	0.2	0	0.0
体重減少	76	17.3	8	1.8	0	0.0
体重増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	5	1.1	1	0.2	0	0.0
代謝および栄養障害	**191**	**43.4**	**53**	**12.0**	**0**	**0.0**
悪液質	1	0.2	0	0.0	0	0.0
食欲減退	118	26.8	5	1.1	0	0.0
脱水	9	2.0	2	0.5	0	0.0
糖尿病	6	1.4	3	0.7	0	0.0
耐糖能障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
痛風	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高アミラーゼ血症	4	0.9	1	0.2	0	0.0
高カルシウム血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
高クレアチニン血症	4	0.9	1	0.2	0	0.0
高血糖	48	10.9	22	5.0	0	0.0
高カリウム血症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
高リパーゼ血症	4	0.9	2	0.5	0	0.0
高脂血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高リン血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	8	1.8	2	0.5	0	0.0
低カリウム血症	15	3.4	2	0.5	0	0.0
低マグネシウム血症	9	2.0	2	0.5	0	0.0
低ナトリウム血症	22	5.0	12	2.7	0	0.0
低リン血症	18	4.1	4	0.9	0	0.0
血液量減少症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
空腹時血中ブドウ糖不良	1	0.2	0	0.0	0	0.0
乳酸アシドーシス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
多飲症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
1 型糖尿病	1	0.2	1	0.2	0	0.0
2 型糖尿病	3	0.7	2	0.5	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**78**	**17.7**	**5**	**1.1**	**0**	**0.0**
関節痛	27	6.1	1	0.2	0	0.0
関節炎	4	0.9	1	0.2	0	0.0
背部痛	4	0.9	0	0.0	0	0.0
骨痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
滑液包炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚筋炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
痛風性関節炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
免疫性関節炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
関節可動域低下	1	0.2	0	0.0	0	0.0
関節硬直	1	0.2	0	0.0	0	0.0
四肢不快感	2	0.5	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	7	1.6	0	0.0	0	0.0
筋力低下	14	3.2	1	0.2	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋骨格不快感	2	0.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	17	3.9	0	0.0	0	0.0
筋炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
変形性関節症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
四肢痛	6	1.4	0	0.0	0	0.0
横紋筋融解症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
単クローン性免疫グロブリン血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**302**	**68.6**	**33**	**7.5**	**0**	**0.0**
味覚消失	7	1.6	1	0.2	0	0.0
無嗅覚	4	0.9	0	0.0	0	0.0
平衡障害	5	1.1	0	0.0	0	0.0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1	0.2	1	0.2	0	0.0
糖尿病性高血糖昏睡	1	0.2	1	0.2	0	0.0
注意力障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	9	2.0	0	0.0	0	0.0
異常感覚	2	0.5	0	0.0	0	0.0
味覚不全	83	18.9	0	0.0	0	0.0
ジスキネジア	1	0.2	0	0.0	0	0.0
頭痛	9	2.0	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	13	3.0	1	0.2	0	0.0
味覚減退	5	1.1	0	0.0	0	0.0
免疫性脳炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
免疫性ニューロパチー	1	0.2	1	0.2	0	0.0
嗜眠	2	0.5	0	0.0	0	0.0
片頭痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経毒性	4	0.9	1	0.2	0	0.0
視神経炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
錯感覚	31	7.0	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	20	4.5	4	0.9	0	0.0
末梢性感覚運動ニューロパチー	17	3.9	8	1.8	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	220	50.0	16	3.6	0	0.0
腓骨神経麻痺	2	0.5	0	0.0	0	0.0
老年認知症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
味覚障害	13	3.0	0	0.0	0	0.0
振戦	2	0.5	0	0.0	0	0.0
尺骨神経麻痺	1	0.2	0	0.0	0	0.0
精神障害	**7**	**1.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
譫妄	1	0.2	0	0.0	0	0.0
不眠症	5	1.1	0	0.0	0	0.0
睡眠障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**32**	**7.3**	**15**	**3.4**	**0**	**0.0**
急性腎障害	10	2.3	10	2.3	0	0.0
着色尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
慢性腎臓病	1	0.2	1	0.2	0	0.0
排尿困難	3	0.7	0	0.0	0	0.0
血尿	6	1.4	0	0.0	0	0.0
水腎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
免疫性腎炎	3	0.7	1	0.2	0	0.0
白血球尿	2	0.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
頻尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	5	1.1	1	0.2	0	0.0
腎機能障害	4	0.9	2	0.5	0	0.0
腎尿細管壊死	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿臭異常	1	0.2	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**9**	**2.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
亀頭包皮炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
勃起不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0
乳頭痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
骨盤痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
陰茎紅斑	2	0.5	0	0.0	0	0.0
陰部そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰腟乾燥	1	0.2	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**80**	**18.2**	**21**	**4.8**	**1**	**0.2**
急性呼吸不全	1	0.2	1	0.2	0	0.0
失声症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
自己免疫性肺疾患	1	0.2	0	0.0	0	0.0
咳嗽	11	2.5	0	0.0	0	0.0
咽喉乾燥	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発声障害	9	2.0	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	18	4.1	3	0.7	0	0.0
労作性呼吸困難	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
喀血	1	0.2	1	0.2	0	0.0
しゃっくり	3	0.7	0	0.0	0	0.0
低酸素症	2	0.5	2	0.5	0	0.0
免疫性肺疾患	7	1.6	4	0.9	1	0.2
間質性肺疾患	4	0.9	3	0.7	0	0.0
肺陰影	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻閉	3	0.7	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	3	0.7	0	0.0	0	0.0
器質化肺炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
胸水	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	29	6.6	7	1.6	0	0.0
湿性咳嗽	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺毒性	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻漏	4	0.9	0	0.0	0	0.0
咽喉刺激感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
喘鳴	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**356**	**80.9**	**75**	**17.0**	**0**	**0.0**
ざ瘡	1	0.2	0	0.0	0	0.0
後天性汗孔角化症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脱毛症	146	33.2	2	0.5	0	0.0
好酸球増多を伴う血管リンパ組織過形成	1	0.2	0	0.0	0	0.0
無汗症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
水疱	13	3.0	1	0.2	0	0.0
皮膚血管炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚嚢腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	22	5.0	3	0.7	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	9	2.0	0	0.0	0	0.0
水疱性皮膚炎	14	3.2	3	0.7	0	0.0
剥脱性皮膚炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
全身性剥脱性皮膚炎	3	0.7	1	0.2	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
乾癬様皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
薬疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	64	14.5	1	0.2	0	0.0
湿疹	28	6.4	4	0.9	0	0.0
紅斑	13	3.0	1	0.2	0	0.0
多形紅斑	5	1.1	0	0.0	0	0.0
手皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
過角化	1	0.2	0	0.0	0	0.0
黒子	2	0.5	0	0.0	0	0.0
白斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	3	0.7	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	3	0.7	2	0.5	0	0.0
睫毛眉毛脱落症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
メラノーシス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪の不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪ジストロフィー	2	0.5	0	0.0	0	0.0
爪毒性	2	0.5	0	0.0	0	0.0
寝汗	2	0.5	0	0.0	0	0.0
爪破損	2	0.5	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5	1.1	0	0.0	0	0.0
丘疹	1	0.2	1	0.2	0	0.0
逆説的乾癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0
類天疱瘡	3	0.7	2	0.5	0	0.0
陰茎潰瘍形成	1	0.2	0	0.0	0	0.0
足底紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
そう痒症	175	39.8	5	1.1	0	0.0
乾癬	3	0.7	0	0.0	0	0.0
紫斑	3	0.7	0	0.0	0	0.0
発疹	10	2.3	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	15	3.4	2	0.5	0	0.0
斑状皮疹	40	9.1	8	1.8	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	144	32.7	34	7.7	0	0.0
麻疹様発疹	2	0.5	2	0.5	0	0.0
丘疹性皮疹	34	7.7	6	1.4	0	0.0
そう痒性皮疹	6	1.4	0	0.0	0	0.0
小水疱性皮疹	7	1.6	0	0.0	0	0.0
SJS-TEN オーバーラップ	1	0.2	1	0.2	0	0.0
痂皮	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
敏感肌	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚萎縮	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚灼熱感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚色素脱失	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	3	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	11	2.5	0	0.0	0	0.0
皮膚脆弱性	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	21	4.8	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	5	1.1	0	0.0	0	0.0
皮膚刺激	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚局面	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚毒性	4	0.9	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	7	1.6	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
中毒性表皮壊死融解症	3	0.7	3	0.7	0	0.0
化学療法時の中毒性紅斑	2	0.5	1	0.2	0	0.0
中毒性皮疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	7	1.6	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	6	1.4	1	0.2	0	0.0
乾皮症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血管障害	**18**	**4.1**	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**
毛細血管脆弱	1	0.2	0	0.0	0	0.0
潮紅	2	0.5	0	0.0	0	0.0
ほてり	4	0.9	0	0.0	0	0.0
高血圧	3	0.7	0	0.0	0	0.0
低血圧	3	0.7	1	0.2	0	0.0
起立性低血圧	2	0.5	1	0.2	0	0.0
蒼白	1	0.2	0	0.0	0	0.0
レイノー現象	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血管痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

尿路上皮癌患者を対象とした海外臨床試験（KEYNOTE-052 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	370		370		370	
副作用あり	249	67.3	77	20.8	1	0.3
副作用なし	121	32.7	293	79.2	369	99.7
血液およびリンパ系障害	**16**	**4.3**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
貧血	10	2.7	1	0.3	0	0.0
好酸球増加症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	4	1.1	0	0.0	0	0.0
心臓障害	**3**	**0.8**	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**
心筋炎	2	0.5	2	0.5	0	0.0
心膜炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**49**	**13.2**	**6**	**1.6**	**0**	**0.0**
アジソン病	1	0.3	1	0.3	0	0.0
副腎機能不全	3	0.8	2	0.5	0	0.0
クッシング様症状	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	9	2.4	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
下垂体機能低下症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
甲状腺機能低下症	37	10.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	3	0.8	1	0.3	0	0.0
眼障害	**6**	**1.6**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
眼の変色	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼球浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼部腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼瞼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼瞼下垂	1	0.3	1	0.3	0	0.0
眼瞼そう痒症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**84**	**22.7**	**14**	**3.8**	**0**	**0.0**
腹部不快感	2	0.5	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腹痛	5	1.4	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
大腸炎	10	2.7	7	1.9	0	0.0
便秘	11	3.0	1	0.3	0	0.0
下痢	34	9.2	4	1.1	0	0.0
口内乾燥	11	3.0	0	0.0	0	0.0
消化不良	3	0.8	0	0.0	0	0.0
腸炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
おくび	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口唇潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
悪心	32	8.6	1	0.3	0	0.0
嚥下痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
急性膵炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肛門周囲痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
直腸炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
直腸出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口内炎	3	0.8	0	0.0	0	0.0
舌苔	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嘔吐	13	3.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**110**	**29.7**	**13**	**3.5**	**0**	**0.0**
無力症	15	4.1	3	0.8	0	0.0
カテーテル留置部位溢出	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胸痛	1	0.3	1	0.3	0	0.0
悪寒	10	2.7	0	0.0	0	0.0
早期満腹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
疲労	67	18.1	9	2.4	0	0.0
冷感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
びくびく感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
全身健康状態悪化	1	0.3	0	0.0	0	0.0
全身性浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	11	3.0	0	0.0	0	0.0
倦怠感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
浮腫	3	0.8	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	11	3.0	0	0.0	0	0.0
疼痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
発熱	14	3.8	0	0.0	0	0.0
乾燥症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**12**	**3.2**	**10**	**2.7**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	2	0.5	2	0.5	0	0.0
薬物性肝障害	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肝炎	5	1.4	5	1.4	0	0.0
高ビリルビン血症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肝損傷	1	0.3	1	0.3	0	0.0
免疫系障害	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
過敏症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
季節性アレルギー	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**18**	**4.9**	**3**	**0.8**	**0**	**0.0**
ウイルス性気管支炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
精巣上体炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	2	0.5	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感染性皮膚潰瘍	1	0.3	1	0.3	0	0.0
インフルエンザ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
下気道感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口腔カンジダ症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
膿疱性皮疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿路感染	3	0.8	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**3**	**0.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
引っかき傷	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ストーマ部疼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ストーマ部そう痒感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**54**	**14.6**	**14**	**3.8**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	3.5	2	0.5	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	3.8	4	1.1	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	9	2.4	6	1.6	0	0.0
血中ビリルビン増加	6	1.6	1	0.3	0	0.0
血中クレアチニン増加	9	2.4	1	0.3	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5	1.4	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
コルチゾール減少	1	0.3	1	0.3	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	2	0.5	1	0.3	0	0.0
リパーゼ増加	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肝機能検査値上昇	3	0.8	1	0.3	0	0.0
リンパ球数減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	3	0.8	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿量増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
体重減少	10	2.7	1	0.3	0	0.0
代謝および栄養障害	**63**	**17.0**	**18**	**4.9**	**0**	**0.0**
食欲減退	40	10.8	2	0.5	0	0.0
脱水	4	1.1	2	0.5	0	0.0
糖尿病	1	0.3	1	0.3	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	2	0.5	2	0.5	0	0.0
耐糖能障害	1	0.3	1	0.3	0	0.0
痛風	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	2	0.5	2	0.5	0	0.0
高血糖	4	1.1	2	0.5	0	0.0
高カリウム血症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
高尿酸血症	2	0.5	1	0.3	0	0.0
低カルシウム血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	9	2.4	3	0.8	0	0.0
過小食	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低リン血症	2	0.5	2	0.5	0	0.0
1型糖尿病	3	0.8	2	0.5	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**39**	**10.5**	**12**	**3.2**	**1**	**0.3**
関節痛	11	3.0	1	0.3	0	0.0
関節炎	8	2.2	2	0.5	0	0.0
自己免疫性関節炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
背部痛	2	0.5	1	0.3	0	0.0
側腹部痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
関節硬直	1	0.3	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	2	0.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
運動性低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	3	0.8	2	0.5	0	0.0
筋力低下	6	1.6	5	1.4	0	0.0
筋肉痛	7	1.9	0	0.0	0	0.0
筋炎	1	0.3	0	0.0	1	0.3
四肢痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
リウマチ性多発筋痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肩回旋筋腱板症候群	1	0.3	1	0.3	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**	**0.5**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
悪性新生物進行	1	0.3	1	0.3	0	0.0
脂漏性角化症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**35**	**9.5**	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**
自己免疫性ニューロパチー	1	0.3	0	0.0	0	0.0
灼熱感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注意力障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	6	1.6	1	0.3	0	0.0
味覚不全	8	2.2	0	0.0	0	0.0
顔面麻痺	1	0.3	1	0.3	0	0.0
頭痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	2	0.5	0	0.0	0	0.0
嗜眠	6	1.6	0	0.0	0	0.0
記憶障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	0.3	0	0.0	0	0.0
錯感覚	2	0.5	0	0.0	0	0.0
失神寸前の状態	1	0.3	0	0.0	0	0.0
言語緩慢	1	0.3	0	0.0	0	0.0
味覚障害	5	1.4	0	0.0	0	0.0
振戦	2	0.5	0	0.0	0	0.0
精神障害	**5**	**1.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
激越	1	0.3	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	2	0.5	0	0.0	0	0.0
譫妄	1	0.3	0	0.0	0	0.0
幻覚	1	0.3	0	0.0	0	0.0
不眠症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**10**	**2.7**	**5**	**1.4**	**0**	**0.0**
急性腎障害	3	0.8	2	0.5	0	0.0
着色尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
多尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	3	0.8	0	0.0	0	0.0
腎不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
尿細管間質性腎炎	2	0.5	2	0.5	0	0.0
尿路閉塞	1	0.3	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
陰嚢浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
精巣浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**35**	**9.5**	**4**	**1.1**	**0**	**0.0**
咳嗽	12	3.2	0	0.0	0	0.0
発声障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	8	2.2	0	0.0	0	0.0
労作性呼吸困難	1	0.3	0	0.0	0	0.0
喀血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低酸素症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
上気道分泌増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻閉	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻汁変色	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻茸	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻そう痒症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咽頭腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	15	4.1	4	1.1	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
くしゃみ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上気道咳症候群	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**121**	**32.7**	**10**	**2.7**	**0**	**0.0**
脱毛症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
水疱	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	3	0.8	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	4	1.1	0	0.0	0	0.0
水疱性皮膚炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
薬疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	7	1.9	0	0.0	0	0.0
湿疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
貨幣状湿疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
紅斑	4	1.1	0	0.0	0	0.0
多汗症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
扁平苔癬	1	0.3	1	0.3	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
寝汗	2	0.5	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
丘疹膿疱性酒さ	1	0.3	1	0.3	0	0.0
類天疱瘡	1	0.3	1	0.3	0	0.0
そう痒症	68	18.4	3	0.8	0	0.0
乾癬	5	1.4	0	0.0	0	0.0
紫斑	2	0.5	1	0.3	0	0.0
発疹	45	12.2	2	0.5	0	0.0
斑状皮疹	4	1.1	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	15	4.1	1	0.3	0	0.0
そう痒性皮疹	7	1.9	1	0.3	0	0.0
脂漏性皮膚炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚色素脱失	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	1	0.3	0	0.0	0	0.0
一過性棘融解性皮膚症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管障害	**7**	**1.9**	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**
大動脈血栓症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
潮紅	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高血圧	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低血圧	2	0.5	1	0.3	0	0.0
血栓性静脈炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

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

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	266		266		266	
副作用あり	162	60.9	38	14.3	4	1.5
副作用なし	104	39.1	228	85.7	262	98.5

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血液およびリンパ系障害	**10**	**3.8**	**2**	**0.8**	**0**	**0.0**
貧血	9	3.4	2	0.8	0	0.0
好酸球増加症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**2**	**0.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
耳痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
耳鳴	1	0.4	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**24**	**9.0**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	1	0.4	1	0.4	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	10	3.8	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	15	5.6	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼障害	**4**	**1.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
ドライアイ	1	0.4	0	0.0	0	0.0
流涙増加	2	0.8	0	0.0	0	0.0
強膜炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
霧視	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**68**	**25.6**	**5**	**1.9**	**0**	**0.0**
腹部膨満	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腹痛	3	1.1	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	3	1.1	0	0.0	0	0.0
肛門そう痒症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
大腸炎	5	1.9	2	0.8	0	0.0
便秘	6	2.3	0	0.0	0	0.0
下痢	24	9.0	3	1.1	0	0.0
口内乾燥	4	1.5	0	0.0	0	0.0
消化不良	2	0.8	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼓腸	3	1.1	0	0.0	0	0.0
排便回数増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
消化器痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
舌炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
悪心	29	10.9	1	0.4	0	0.0
口内炎	4	1.5	1	0.4	0	0.0
嘔吐	12	4.5	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**68**	**25.6**	**5**	**1.9**	**1**	**0.4**
無力症	15	5.6	1	0.4	0	0.0
胸部不快感	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胸痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
悪寒	3	1.1	0	0.0	0	0.0
死亡	1	0.4	0	0.0	1	0.4
顔面浮腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
疲労	37	13.9	3	1.1	0	0.0
異常高熱	1	0.4	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	3	1.1	0	0.0	0	0.0
倦怠感	4	1.5	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	3	1.1	1	0.4	0	0.0
非心臓性胸痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
浮腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
発熱	17	6.4	0	0.0	0	0.0
乾燥症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**14**	**5.3**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
肛門膿瘍	1	0.4	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
結膜炎	2	0.8	0	0.0	0	0.0
毛包炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
陰部ヘルペス	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ジアルジア症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0
爪真菌症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺炎	2	0.8	1	0.4	0	0.0
膿疱	1	0.4	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
気道感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
上気道感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0
尿路感染	3	1.1	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	1	0.4	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**29**	**10.9**	**9**	**3.4**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	3.4	2	0.8	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	2.6	3	1.1	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	3	1.1	1	0.4	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
血中クレアチニン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	0.8	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3	1.1	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	1.1	2	0.8	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肝酵素異常	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	0.4	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	2	0.8	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	1	0.4	1	0.4	0	0.0
血小板数減少	3	1.1	1	0.4	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.4	1	0.4	0	0.0
トリヨードチロニン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
体重減少	4	1.5	0	0.0	0	0.0
体重増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	1	0.4	1	0.4	0	0.0
代謝および栄養障害	**35**	**13.2**	**6**	**2.3**	**0**	**0.0**
悪液質	1	0.4	1	0.4	0	0.0
食欲減退	23	8.6	0	0.0	0	0.0
脱水	2	0.8	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高カルシウム血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
高血糖	3	1.1	1	0.4	0	0.0
高尿酸血症	2	0.8	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	2	0.8	2	0.8	0	0.0
低リン血症	2	0.8	2	0.8	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**27**	**10.2**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
関節痛	9	3.4	0	0.0	0	0.0
関節炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
背部痛	3	1.1	0	0.0	0	0.0
骨痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼡径部痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	3	1.1	0	0.0	0	0.0
筋力低下	1	0.4	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	3	1.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	8	3.0	1	0.4	0	0.0
四肢痛	3	1.1	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**0.8**	**0**	**0.0**	**1**	**0.4**
悪性新生物進行	1	0.4	0	0.0	1	0.4
皮膚乳頭腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**16**	**6.0**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
健忘	1	0.4	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	6	2.3	0	0.0	0	0.0
体位性めまい	1	0.4	0	0.0	0	0.0
味覚不全	3	1.1	0	0.0	0	0.0
脳症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
頭痛	4	1.5	1	0.4	0	0.0
記憶障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	2	0.8	0	0.0	0	0.0
痙攣発作	1	0.4	1	0.4	0	0.0
振戦	1	0.4	0	0.0	0	0.0
精神障害	**3**	**1.1**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
うつ病	1	0.4	0	0.0	0	0.0
不眠症	3	1.1	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**5**	**1.9**	**2**	**0.8**	**1**	**0.4**
急性腎障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
自己免疫性腎炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
腎炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
腎損傷	1	0.4	0	0.0	0	0.0
尿路閉塞	1	0.4	0	0.0	1	0.4
生殖系および乳房障害	**2**	**0.8**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
女性生殖器瘙	1	0.4	1	0.4	0	0.0
腟分泌物	1	0.4	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**31**	**11.7**	**5**	**1.9**	**1**	**0.4**
慢性閉塞性肺疾患	1	0.4	1	0.4	0	0.0
咳嗽	7	2.6	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	7	2.6	0	0.0	0	0.0
労作性呼吸困難	5	1.9	0	0.0	0	0.0
鼻出血	2	0.8	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	1	0.4	0	0.0	0	0.0
上気道分泌増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	1	0.4	1	0.4	0	0.0
肺陰影	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻の炎症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻閉塞	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0
起坐呼吸	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胸水	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	9	3.4	3	1.1	1	0.4
湿性咳嗽	2	0.8	0	0.0	0	0.0
呼吸障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻漏	2	0.8	0	0.0	0	0.0
副鼻腔痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
喀痰増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**80**	**30.1**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
皮膚炎	2	0.8	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	3	1.1	0	0.0	0	0.0
剥脱性皮膚炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	6	2.3	0	0.0	0	0.0
湿疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
紅斑	4	1.5	0	0.0	0	0.0
多汗症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
寝汗	2	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
そう痒症	53	19.9	0	0.0	0	0.0
発疹	22	8.3	1	0.4	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	6	2.3	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	2	0.8	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
敏感肌	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚萎縮	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	1	0.4	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	5	1.9	0	0.0	0	0.0
血管障害	**6**	**2.3**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
潮紅	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ほてり	2	0.8	0	0.0	0	0.0
高血圧	3	1.1	1	0.4	0	0.0
起立性低血圧	1	0.4	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

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

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	155		155		155	
副作用あり	93	60.0	21	13.5	0	0.0
副作用なし	62	40.0	134	86.5	155	100.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血液およびリンパ系障害	**7**	**4.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
貧血	3	1.9	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
リンパ節症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
正色素性正球性貧血	1	0.6	0	0.0	0	0.0
心臓障害	**1**	**0.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
動悸	1	0.6	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**1**	**0.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
回転性めまい	1	0.6	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**10**	**6.5**	**1**	**0.6**	**0**	**0.0**
甲状腺機能亢進症	6	3.9	1	0.6	0	0.0
甲状腺機能低下症	6	3.9	0	0.0	0	0.0
眼障害	**3**	**1.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
ドライアイ	1	0.6	0	0.0	0	0.0
眼痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0
光視症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
霧視	1	0.6	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**44**	**28.4**	**4**	**2.6**	**0**	**0.0**
腹痛	3	1.9	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腹壁障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腹水	1	0.6	0	0.0	0	0.0
大腸炎	3	1.9	0	0.0	0	0.0
便秘	3	1.9	0	0.0	0	0.0
下痢	17	11.0	1	0.6	0	0.0
口内乾燥	4	2.6	0	0.0	0	0.0
十二指腸炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	1	0.6	0	0.0	0	0.0
悪心	17	11.0	0	0.0	0	0.0
口腔知覚不全	1	0.6	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0
膵炎	3	1.9	3	1.9	0	0.0
脂肪便	1	0.6	1	0.6	0	0.0
口内炎	2	1.3	0	0.0	0	0.0
嘔吐	10	6.5	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**34**	**21.9**	**6**	**3.9**	**0**	**0.0**
無力症	15	9.7	2	1.3	0	0.0
胸痛	1	0.6	1	0.6	0	0.0
疲労	17	11.0	2	1.3	0	0.0
炎症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	1	0.6	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	4	2.6	1	0.6	0	0.0
疼痛	2	1.3	0	0.0	0	0.0
発熱	3	1.9	0	0.0	0	0.0
腫脹	1	0.6	0	0.0	0	0.0
乾燥症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**1**	**0.6**	**1**	**0.6**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	1	0.6	1	0.6	0	0.0
感染症および寄生虫症	**8**	**5.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
結膜炎	2	1.3	0	0.0	0	0.0
陰部ヘルペス	1	0.6	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	1	0.6	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	2	1.3	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0
尿路感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**0.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	1	0.6	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**20**	**12.9**	**9**	**5.8**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	2.6	1	0.6	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.6	1	0.6	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	3.2	1	0.6	0	0.0
血中アルブミン減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	4	2.6	3	1.9	0	0.0
血中クレアチニン増加	2	1.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	1.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	1.3	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	1.9	3	1.9	0	0.0
ヘモグロビン減少	2	1.3	1	0.6	0	0.0
肝酵素上昇	1	0.6	1	0.6	0	0.0
リパーゼ増加	2	1.3	2	1.3	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	0.6	1	0.6	0	0.0
リンパ球数減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0
体重減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**12**	**7.7**	**2**	**1.3**	**0**	**0.0**
食欲減退	7	4.5	0	0.0	0	0.0
脱水	1	0.6	1	0.6	0	0.0
劇症1型糖尿病	1	0.6	1	0.6	0	0.0
高カルシウム血症	2	1.3	0	0.0	0	0.0
高血糖	1	0.6	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**21**	**13.5**	**2**	**1.3**	**0**	**0.0**
関節痛	13	8.4	0	0.0	0	0.0
背部痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	1	0.6	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	3	1.9	0	0.0	0	0.0
筋力低下	1	0.6	1	0.6	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系胸痛	1	0.6	1	0.6	0	0.0
筋肉痛	3	1.9	0	0.0	0	0.0
ミオパチー	1	0.6	0	0.0	0	0.0
頚部痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0
四肢痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**0.6**	**1**	**0.6**	**0**	**0.0**
扁平上皮癌	1	0.6	1	0.6	0	0.0
神経系障害	**11**	**7.1**	**2**	**1.3**	**0**	**0.0**
健忘	1	0.6	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	1	0.6	0	0.0	0	0.0
味覚不全	1	0.6	0	0.0	0	0.0
ギラン・バレー症候群	1	0.6	1	0.6	0	0.0
頭痛	4	2.6	0	0.0	0	0.0
髄膜症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	0.6	0	0.0	0	0.0
麻痺	1	0.6	1	0.6	0	0.0
味覚障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0
精神障害	**2**	**1.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
不眠症	2	1.3	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**1**	**0.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
膀胱痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**2**	**1.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
勃起不全	1	0.6	0	0.0	0	0.0
重度月経出血	1	0.6	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6**	**3.9**	**1**	**0.6**	**0**	**0.0**
高酸素症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	5	3.2	1	0.6	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**33**	**21.3**	**2**	**1.3**	**0**	**0.0**
皮膚乾燥	3	1.9	0	0.0	0	0.0
湿疹	2	1.3	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	0.6	1	0.6	0	0.0
そう痒症	18	11.6	0	0.0	0	0.0
発疹	8	5.2	1	0.6	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	6	3.9	0	0.0	0	0.0
皮膚反応	1	0.6	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1	0.6	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	1	0.6	0	0.0	0	0.0
乾皮症	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血管障害	**2**	**1.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
ほてり	1	0.6	0	0.0	0	0.0
高血圧	1	0.6	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした国際共同臨床試験
（KEYNOTE-426 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	429		429		429	
副作用あり	413	96.3	269	62.7	4	0.9
副作用なし	16	3.7	160	37.3	425	99.1

血液およびリンパ系障害	**35**	**8.2**	**4**	**0.9**	**0**	**0.0**
貧血	12	2.8	1	0.2	0	0.0
血球減少症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
好酸球増加症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	5	1.2	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	4	0.9	1	0.2	0	0.0
好中球減少症	6	1.4	1	0.2	0	0.0
血小板減少症	8	1.9	0	0.0	0	0.0
心臓障害	**16**	**3.7**	**6**	**1.4**	**1**	**0.2**
狭心症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上室性不整脈	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心房細動	3	0.7	2	0.5	0	0.0
心房粗動	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心不全	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心血管障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
駆出率の保たれた心不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心筋梗塞	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心筋炎	2	0.5	1	0.2	1	0.2
動悸	2	0.5	0	0.0	0	0.0
洞性徐脈	1	0.2	0	0.0	0	0.0
洞結節機能不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	2	0.5	0	0.0	0	0.0
上室性頻脈	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心室性不整脈	1	0.2	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
包茎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**7**	**1.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
耳不快感	2	0.5	0	0.0	0	0.0
耳鳴	3	0.7	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	2	0.5	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**169**	**39.4**	**11**	**2.6**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	9	2.1	1	0.2	0	0.0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	3	0.7	1	0.2	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
グルココルチコイド欠乏症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ゴナドトロピン欠乏症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	52	12.1	4	0.9	0	0.0
副甲状腺機能低下症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	5	1.2	4	0.9	0	0.0
甲状腺機能低下症	135	31.5	1	0.2	0	0.0
続発性副腎皮質機能不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	10	2.3	1	0.2	0	0.0
眼障害	**14**	**3.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
眼瞼炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ドライアイ	5	1.2	0	0.0	0	0.0
眼のアレルギー	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
流涙増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
網膜静脈閉塞	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
霧視	3	0.7	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**281**	**65.5**	**48**	**11.2**	**0**	**0.0**
腹部不快感	5	1.2	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	3	0.7	0	0.0	0	0.0
腹痛	23	5.4	3	0.7	0	0.0
下腹部痛	3	0.7	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	13	3.0	1	0.2	0	0.0
肛門湿疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肛門紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
裂肛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肛門の炎症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肛門そう痒症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
口角口唇炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肛門直腸不快感	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肛門直腸障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
大腸炎	8	1.9	5	1.2	0	0.0
便秘	31	7.2	0	0.0	0	0.0
便意切迫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
下痢	210	49.0	31	7.2	0	0.0
口内乾燥	17	4.0	0	0.0	0	0.0
十二指腸穿孔	1	0.2	1	0.2	0	0.0
消化不良	12	2.8	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	9	2.1	1	0.2	0	0.0
腸炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
出血性腸炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
軟便	2	0.5	0	0.0	0	0.0
鼓腸	13	3.0	0	0.0	0	0.0
胃潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃炎	7	1.6	1	0.2	0	0.0
胃腸出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
消化管穿孔	1	0.2	1	0.2	0	0.0
胃腸毒性	1	0.2	1	0.2	0	0.0
胃食道逆流性疾患	6	1.4	0	0.0	0	0.0
歯肉障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	3	0.7	0	0.0	0	0.0
舌痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
痔核	4	0.9	0	0.0	0	0.0
口の感覚鈍麻	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口唇乾燥	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口唇浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
メレナ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	3	0.7	0	0.0	0	0.0
悪心	91	21.2	2	0.5	0	0.0
嚥下痛	4	0.9	1	0.2	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
食道炎	6	1.4	0	0.0	0	0.0
口腔内不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	17	4.0	0	0.0	0	0.0
口蓋腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
消化性潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腸壁気腫症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肛門周囲痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
直腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
直腸出血	2	0.5	0	0.0	0	0.0
唾液腺腫大	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口内炎	61	14.2	3	0.7	0	0.0
舌不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
歯痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嘔吐	34	7.9	1	0.2	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**214**	**49.9**	**25**	**5.8**	**0**	**0.0**
無力症	50	11.7	6	1.4	0	0.0
胸痛	4	0.9	0	0.0	0	0.0
悪寒	8	1.9	0	0.0	0	0.0
状態悪化	1	0.2	1	0.2	0	0.0
不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
早期満腹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
疲労	130	30.3	10	2.3	0	0.0
冷感	2	0.5	0	0.0	0	0.0
歩行障害	1	0.2	1	0.2	0	0.0
全身健康状態悪化	2	0.5	1	0.2	0	0.0
高体温症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
治癒不良	1	0.2	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	4	0.9	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
倦怠感	8	1.9	1	0.2	0	0.0
粘膜障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	55	12.8	4	0.9	0	0.0
浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	7	1.6	1	0.2	0	0.0
疼痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発熱	16	3.7	0	0.0	0	0.0
全身性炎症反応症候群	2	0.5	0	0.0	0	0.0
温度変化不耐症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
乾燥症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**40**	**9.3**	**23**	**5.4**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
胆道仙痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胆嚢炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
胆汁うっ滞	1	0.2	1	0.2	0	0.0
薬物性肝障害	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肝細胞融解	5	1.2	4	0.9	0	0.0
肝機能異常	13	3.0	6	1.4	0	0.0
脂肪肝	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝炎	5	1.2	5	1.2	0	0.0
肝毒性	4	0.9	4	0.9	0	0.0
高ビリルビン血症	5	1.2	0	0.0	0	0.0
免疫性肝炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肝障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肝損傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**31**	**7.2**	**5**	**1.2**	**1**	**0.2**
カンジダ感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
憩室炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
毛包炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
フルニエー壊疽	1	0.2	0	0.0	1	0.2
真菌性性器感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	5	1.2	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	2	0.5	1	0.2	0	0.0
感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
インフルエンザ	1	0.2	1	0.2	0	0.0
下気道感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
粘膜感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	3	0.7	1	0.2	0	0.0
口腔真菌感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
咽頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
足部白癬	2	0.5	0	0.0	0	0.0
上気道感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿路感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰部腟カンジダ症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**7**	**1.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
偶発的過量投与	1	0.2	0	0.0	0	0.0
内部臓器の熱傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
転倒	2	0.5	0	0.0	0	0.0
歯肉損傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	2	0.5	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**207**	**48.3**	**81**	**18.9**	**0**	**0.0**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3	0.7	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	102	23.8	52	12.1	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	97	22.6	29	6.8	0	0.0
抱合ビリルビン	1	0.2	0	0.0	0	0.0
抱合ビリルビン増加	3	0.7	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	17	4.0	5	1.2	0	0.0
血中ビリルビン増加	19	4.4	2	0.5	0	0.0
血中非抱合ビリルビン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中クロール減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中クレアチン増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.2	1	0.2	0	0.0
血中クレアチニン増加	24	5.6	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	8	1.9	0	0.0	0	0.0
血中リン減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中カリウム増加	2	0.5	1	0.2	0	0.0
血圧異常	1	0.2	1	0.2	0	0.0
血圧低下	1	0.2	1	0.2	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血圧上昇	13	3.0	6	1.4	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3	0.7	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	22	5.1	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	4	0.9	0	0.0	0	0.0
コルチゾール減少	2	0.5	1	0.2	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	0.7	1	0.2	0	0.0
糸球体濾過率減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット増加	1	0.2	1	0.2	0	0.0
ヘモグロビン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	2	0.5	2	0.5	0	0.0
国際標準比増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	3	0.7	2	0.5	0	0.0
肝機能検査値上昇	3	0.7	3	0.7	0	0.0
リンパ球数減少	6	1.4	1	0.2	0	0.0
心筋壊死マーカー上昇	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	3	0.7	1	0.2	0	0.0
膵酵素増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	14	3.3	1	0.2	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	0.2	0	0.0	0	0.0
プロトロンビン時間延長	1	0.2	0	0.0	0	0.0
プロトロンビン時間短縮	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺ホルモン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	2	0.5	2	0.5	0	0.0
トリヨードチロニン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿中蛋白／クレアチニン比増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
体重減少	41	9.6	6	1.4	0	0.0
白血球数減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**132**	**30.8**	**30**	**7.0**	**0**	**0.0**
食欲減退	94	21.9	9	2.1	0	0.0
脱水	9	2.1	4	0.9	0	0.0
糖尿病	2	0.5	2	0.5	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	1	0.2	1	0.2	0	0.0
電解質失調	1	0.2	1	0.2	0	0.0
痛風	1	0.2	1	0.2	0	0.0
高カルシウム血症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
高クレアチニン血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
高血糖	13	3.0	6	1.4	0	0.0
高カリウム血症	10	2.3	1	0.2	0	0.0
高リパーゼ血症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
高リン血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	6	1.4	1	0.2	0	0.0
低カリウム血症	4	0.9	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	13	3.0	5	1.2	0	0.0
低リン血症	6	1.4	2	0.5	0	0.0
ケトアシドーシス	1	0.2	1	0.2	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝性アシドーシス	1	0.2	1	0.2	0	0.0
2型糖尿病	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**104**	**24.2**	**7**	**1.6**	**0**	**0.0**
関節痛	52	12.1	3	0.7	0	0.0
関節炎	5	1.2	2	0.5	0	0.0
自己免疫性関節炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
背部痛	9	2.1	0	0.0	0	0.0
骨痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼡径部痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高クレアチン血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
関節可動域低下	1	0.2	0	0.0	0	0.0
関節硬直	1	0.2	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	8	1.9	0	0.0	0	0.0
筋力低下	5	1.2	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	23	5.4	0	0.0	0	0.0
中毒性ミオパチー	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋炎	4	0.9	1	0.2	0	0.0
頚部痛	3	0.7	0	0.0	0	0.0
変形性関節症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
顎骨壊死	1	0.2	0	0.0	0	0.0
四肢痛	18	4.2	0	0.0	0	0.0
リウマチ性多発筋痛	1	0.2	1	0.2	0	0.0
シェーグレン症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腱炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腱鞘炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**107**	**24.9**	**11**	**2.6**	**1**	**0.2**
味覚消失	1	0.2	0	0.0	0	0.0
健忘	1	0.2	0	0.0	0	0.0
平衡障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ブレインフォグ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脳卒中	3	0.7	3	0.7	0	0.0
認知障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	10	2.3	0	0.0	0	0.0
異常感覚	1	0.2	0	0.0	0	0.0
味覚不全	28	6.5	1	0.2	0	0.0
顔面不全麻痺	1	0.2	1	0.2	0	0.0
頭痛	35	8.2	3	0.7	0	0.0
知覚過敏	2	0.5	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	2	0.5	0	0.0	0	0.0
筋緊張低下	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嗜眠	9	2.1	0	0.0	0	0.0
記憶障害	3	0.7	0	0.0	0	0.0
重症筋無力症	4	0.9	1	0.2	1	0.2
神経系障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	2	0.5	0	0.0	0	0.0
錯感覚	6	1.4	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	2	0.5	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	1	0.2	0	0.0	0	0.0
失神寸前の状態	1	0.2	0	0.0	0	0.0
傾眠	1	0.2	1	0.2	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
失神	1	0.2	1	0.2	0	0.0
味覚障害	13	3.0	0	0.0	0	0.0
緊張性頭痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
振戦	1	0.2	0	0.0	0	0.0
精神障害	**17**	**4.0**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
激越	1	0.2	0	0.0	0	0.0
不安	2	0.5	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	4	0.9	0	0.0	0	0.0
うつ病	2	0.5	1	0.2	0	0.0
失見当識	2	0.5	0	0.0	0	0.0
不眠症	6	1.4	0	0.0	0	0.0
リビドー減退	2	0.5	0	0.0	0	0.0
気分変化	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪咬癖	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**84**	**19.6**	**20**	**4.7**	**0**	**0.0**
急性腎障害	7	1.6	4	0.9	0	0.0
自己免疫性腎炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
糖尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血尿	8	1.9	2	0.5	0	0.0
白血球尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
腎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
中毒性腎症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
蛋白尿	66	15.4	11	2.6	0	0.0
腎仙痛	1	0.2	1	0.2	0	0.0
腎不全	2	0.5	1	0.2	0	0.0
腎機能障害	2	0.5	1	0.2	0	0.0
尿閉	1	0.2	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**17**	**4.0**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
亀頭包皮炎	4	0.9	1	0.2	0	0.0
勃起不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0
性器発疹	3	0.7	0	0.0	0	0.0
月経中間期出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
陰茎紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
陰部そう痒症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
陰嚢皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
陰嚢の炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰部障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰腟の炎症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**152**	**35.4**	**11**	**2.6**	**1**	**0.2**
失声症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	1	0.2	1	0.2	0	0.0
咳嗽	32	7.5	1	0.2	0	0.0
発声障害	98	22.8	1	0.2	0	0.0
呼吸困難	28	6.5	2	0.5	0	0.0
労作性呼吸困難	3	0.7	1	0.2	0	0.0
鼻出血	19	4.4	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	1	0.2	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	1	0.2	1	0.2	0	0.0
鼻閉	2	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	13	3.0	1	0.2	0	0.0
咽頭紅斑	1	0.2	1	0.2	0	0.0
咽頭の炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	11	2.6	0	0.0	1	0.2
湿性咳嗽	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肺動脈血栓症	1	0.2	1	0.2	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肺塞栓症	4	0.9	4	0.9	0	0.0
肺高血圧症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
気道の炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻漏	3	0.7	0	0.0	0	0.0
副鼻腔うっ血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
咽喉刺激感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**214**	**49.9**	**30**	**7.0**	**0**	**0.0**
ざ瘡	2	0.5	0	0.0	0	0.0
脱毛症	11	2.6	0	0.0	0	0.0
水疱	1	0.2	0	0.0	0	0.0
蝶形皮疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
褥瘡性潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	5	1.2	1	0.2	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	5	1.2	1	0.2	0	0.0
水疱性皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
薬疹	1	0.2	1	0.2	0	0.0
皮膚乾燥	27	6.3	1	0.2	0	0.0
湿疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
紅斑	7	1.6	0	0.0	0	0.0
剥脱性発疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
毛髪変色	2	0.5	0	0.0	0	0.0
多汗症	4	0.9	0	0.0	0	0.0
過角化	1	0.2	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
汗疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪変色	2	0.5	0	0.0	0	0.0
爪の障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪破損	3	0.7	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
手掌紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	119	27.7	22	5.1	0	0.0
脂肪織炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
丘疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
陰茎潰瘍形成	1	0.2	1	0.2	0	0.0
点状出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
足底紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
そう痒症	57	13.3	1	0.2	0	0.0
乾癬	3	0.7	0	0.0	0	0.0
発疹	47	11.0	1	0.2	0	0.0
斑状皮疹	3	0.7	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	17	4.0	1	0.2	0	0.0
丘疹性皮疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	4	0.9	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
敏感肌	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚灼熱感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	5	1.2	0	0.0	0	0.0
皮膚亀裂	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	4	0.9	0	0.0	0	0.0
皮膚局面	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚毒性	3	0.7	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚潰瘍	2	0.5	0	0.0	0	0.0
毛細血管拡張症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血管障害	**183**	**42.7**	**94**	**21.9**	**0**	**0.0**
深部静脈血栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
潮紅	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高血圧	179	41.7	91	21.2	0	0.0
高血圧クリーゼ	1	0.2	1	0.2	0	0.0
低血圧	5	1.2	1	0.2	0	0.0
不安定高血圧	1	0.2	1	0.2	0	0.0
末梢動脈閉塞	1	0.2	1	0.2	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした国際共同臨床試験
（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	352		352		352	
副作用あり	341	96.9	252	71.6	4	1.1
副作用なし	11	3.1	100	28.4	348	98.9
血液およびリンパ系障害	**37**	**10.5**	**6**	**1.7**	**0**	**0.0**
貧血	20	5.7	3	0.9	0	0.0
好酸球増加症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
白血球増加症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	4	1.1	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	4	1.1	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	8	2.3	1	0.3	0	0.0
赤血球増加症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	13	3.7	1	0.3	0	0.0
血栓性血小板減少性紫斑病	1	0.3	1	0.3	0	0.0
心臓障害	**28**	**8.0**	**16**	**4.5**	**1**	**0.3**
急性冠動脈症候群	1	0.3	1	0.3	0	0.0
急性心筋梗塞	6	1.7	6	1.7	0	0.0
狭心症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
不安定狭心症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心房細動	2	0.6	1	0.3	0	0.0
房室ブロック	1	0.3	0	0.0	0	0.0
左脚ブロック	1	0.3	0	0.0	0	0.0
急性心不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
心筋症	2	0.6	1	0.3	0	0.0
左室機能不全	2	0.6	1	0.3	0	0.0
心筋梗塞	4	1.1	4	1.1	0	0.0
心筋炎	2	0.6	1	0.3	1	0.3
心筋心膜炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
動悸	2	0.6	0	0.0	0	0.0
心嚢液貯留	2	0.6	0	0.0	0	0.0
右室機能不全	1	0.3	0	0.0	0	0.0
洞性徐脈	3	0.9	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**5**	**1.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
自声強聴	1	0.3	0	0.0	0	0.0
片耳難聴	1	0.3	0	0.0	0	0.0
乗物酔い	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳鳴	1	0.3	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	2	0.6	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**163**	**46.3**	**9**	**2.6**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	17	4.8	4	1.1	0	0.0
甲状腺機能正常症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	22	6.3	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	2	0.6	1	0.3	0	0.0
下垂体機能低下症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
甲状腺機能低下症	150	42.6	4	1.1	0	0.0
続発性副腎皮質機能不全	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
眼障害	**19**	**5.4**	**2**	**0.6**	**0**	**0.0**
複視	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	4	1.1	0	0.0	0	0.0
眼の炎症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
眼球浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
睫毛色素減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼瞼縁痂皮	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼瞼浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
流涙増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼筋麻痺	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	2	0.6	0	0.0	0	0.0
羞明	1	0.3	0	0.0	0	0.0
網膜血管閉塞	1	0.3	1	0.3	0	0.0
高血圧性網膜症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
霧視	4	1.1	0	0.0	0	0.0
視力低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
フォークト・小柳・原田病	1	0.3	1	0.3	0	0.0
胃腸障害	**265**	**75.3**	**58**	**16.5**	**0**	**0.0**
腹部不快感	7	2.0	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	8	2.3	1	0.3	0	0.0
腹痛	39	11.1	4	1.1	0	0.0
下腹部痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	16	4.5	0	0.0	0	0.0
異常便	3	0.9	0	0.0	0	0.0
裂肛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肛門出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肛門そう痒症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肛門潰瘍	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口角口唇炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	4	1.1	0	0.0	0	0.0
口唇のひび割れ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口唇炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
大腸炎	5	1.4	2	0.6	0	0.0
便秘	24	6.8	1	0.3	0	0.0
下痢	192	54.5	29	8.2	0	0.0
血性下痢	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口内乾燥	28	8.0	0	0.0	0	0.0
消化不良	26	7.4	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	4	1.1	0	0.0	0	0.0
小腸炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腸炎	2	0.6	1	0.3	0	0.0
好酸球性胃炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
心窩部不快感	3	0.9	0	0.0	0	0.0
軟便	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼓腸	6	1.7	0	0.0	0	0.0
胃炎	5	1.4	2	0.6	0	0.0
胃腸障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	8	2.3	0	0.0	0	0.0
歯肉出血	6	1.7	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯肉退縮	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯肉腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
舌炎	3	0.9	0	0.0	0	0.0
舌痛	4	1.1	0	0.0	0	0.0
吐血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
血便排泄	3	0.9	0	0.0	0	0.0
痔出血	2	0.6	0	0.0	0	0.0
痔核	7	2.0	1	0.3	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
免疫性腸炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
免疫性膵炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
鼠径ヘルニア	1	0.3	0	0.0	0	0.0
下部消化管出血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腸管リンパ管拡張症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
メレナ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	3	0.9	0	0.0	0	0.0
悪心	94	26.7	6	1.7	0	0.0
非感染性歯肉炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嚥下痛	3	0.9	0	0.0	0	0.0
食道炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔知覚不全	2	0.6	0	0.0	0	0.0
口内知覚過敏	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜水疱形成	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	5	1.4	0	0.0	0	0.0
膵炎	7	2.0	4	1.1	0	0.0
急性膵炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口の錯感覚	1	0.3	0	0.0	0	0.0
消化性潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯周病	3	0.9	1	0.3	0	0.0
肛門周囲痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
直腸出血	3	0.9	0	0.0	0	0.0
後腹膜出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脂肪便	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口内炎	113	32.1	6	1.7	0	0.0
舌腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
舌発疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嘔吐	56	15.9	5	1.4	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**211**	**59.9**	**28**	**8.0**	**0**	**0.0**
無力症	71	20.2	16	4.5	0	0.0
胸部不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
悪寒	5	1.4	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	2	0.6	0	0.0	0	0.0
疲労	113	32.1	11	3.1	0	0.0
熱感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歩行障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
全身健康状態悪化	2	0.6	0	0.0	0	0.0
異常高熱	1	0.3	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	1	0.3	0	0.0	0	0.0
倦怠感	17	4.8	1	0.3	0	0.0
粘膜の炎症	3	0.9	0	0.0	0	0.0
非心臓性胸痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
浮腫	2	0.6	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	17	4.8	1	0.3	0	0.0
疼痛	3	0.9	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	3	0.9	0	0.0	0	0.0
発熱	16	4.5	0	0.0	0	0.0
顔面腫脹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
体温調節障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
乾燥症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**22**	**6.3**	**11**	**3.1**	**1**	**0.3**
自己免疫性肝炎	1	0.3	1	0.3	1	0.3
胆嚢炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
急性胆嚢炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
薬物性肝障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝機能異常	7	2.0	1	0.3	0	0.0
肝毒性	1	0.3	1	0.3	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高トランスアミナーゼ血症	7	2.0	3	0.9	0	0.0
免疫性肝炎	4	1.1	4	1.1	0	0.0
肝損傷	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**2**	**0.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
造影剤反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
輸注関連過敏反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**47**	**13.4**	**10**	**2.8**	**0**	**0.0**
気管支炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
結腸膿瘍	1	0.3	1	0.3	0	0.0
結膜炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
サイトメガロウイルス肝炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脳炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
ウイルス性脳炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
毛包炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	2	0.6	1	0.3	0	0.0
陰部ヘルペス	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯肉膿瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	5	1.4	0	0.0	0	0.0
鼠径部感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	1	0.3	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口唇感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
限局性感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
会陰膿瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯周炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肺炎	3	0.9	2	0.6	0	0.0
歯髄炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
気道感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
敗血症性ショック	1	0.3	1	0.3	0	0.0
副鼻腔炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚カンジダ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
真菌性舌感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
扁桃炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯膿瘍	2	0.6	0	0.0	0	0.0
上気道感染	5	1.4	0	0.0	0	0.0
尿路感染	2	0.6	0	0.0	0	0.0
創傷感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**11**	**3.1**	**3**	**0.9**	**0**	**0.0**
偶発的過量投与	1	0.3	0	0.0	0	0.0
挫傷	1	0.3	0	0.0	0	0.0
転倒	4	1.1	1	0.3	0	0.0
注入に伴う反応	4	1.1	1	0.3	0	0.0
放射線性直腸炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
皮膚擦過傷	1	0.3	0	0.0	0	0.0
創離開	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**205**	**58.2**	**101**	**28.7**	**1**	**0.3**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	34	9.7	11	3.1	0	0.0
アミラーゼ増加	53	15.1	26	7.4	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	33	9.4	9	2.6	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	10	2.8	2	0.6	0	0.0
血中ビリルビン増加	12	3.4	3	0.9	0	0.0
血中コレステロール増加	12	3.4	2	0.6	0	0.0
血中コルチコトロピン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9	2.6	4	1.1	0	0.0
血中クレアチニン増加	23	6.5	1	0.3	1	0.3
血中ブドウ糖増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中リン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
拡張期血圧上昇	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	4	1.1	3	0.9	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	38	10.8	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	14	4.0	4	1.1	0	0.0
血中尿素増加	2	0.6	1	0.3	0	0.0
血中尿酸増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
駆出率減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心電図 QT 延長	12	3.4	5	1.4	0	0.0
心電図異常 T 波	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心電図再分極異常	1	0.3	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	2.3	3	0.9	0	0.0
ヘマトクリット増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
国際標準比増加	2	0.6	2	0.6	0	0.0
リパーゼ増加	50	14.2	34	9.7	0	0.0
肝機能検査値上昇	4	1.1	1	0.3	0	0.0
リンパ球数減少	7	2.0	3	0.9	0	0.0
好中球数減少	8	2.3	6	1.7	0	0.0
血小板数減少	20	5.7	3	0.9	0	0.0
サイロキシン減少	2	0.6	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	3	0.9	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	3	0.9	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	6	1.7	1	0.3	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トロポニン I 増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トロポニン増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
体重減少	70	19.9	21	6.0	0	0.0
体重増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数減少	10	2.8	1	0.3	0	0.0
代謝および栄養障害	**177**	**50.3**	**49**	**13.9**	**0**	**0.0**
悪液質	2	0.6	2	0.6	0	0.0
食欲減退	123	34.9	12	3.4	0	0.0
脱水	7	2.0	2	0.6	0	0.0
糖尿病	1	0.3	0	0.0	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	1	0.3	1	0.3	0	0.0
電解質失調	1	0.3	0	0.0	0	0.0
体液貯留	1	0.3	0	0.0	0	0.0
痛風	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高アミラーゼ血症	4	1.1	1	0.3	0	0.0
高カルシウム血症	3	0.9	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	18	5.1	1	0.3	0	0.0
高クレアチニン血症	5	1.4	0	0.0	0	0.0
高血糖	8	2.3	3	0.9	0	0.0
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	0.3	1	0.3	0	0.0
高カリウム血症	8	2.3	3	0.9	0	0.0
高リパーゼ血症	6	1.7	4	1.1	0	0.0
高脂血症	4	1.1	0	0.0	0	0.0
高リン血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	30	8.5	10	2.8	0	0.0
高尿酸血症	3	0.9	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	6	1.7	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	3	0.9	1	0.3	0	0.0
低クロール血症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
低血糖	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	12	3.4	3	0.9	0	0.0
低マグネシウム血症	13	3.7	2	0.6	0	0.0
低ナトリウム血症	11	3.1	9	2.6	0	0.0
低リン血症	9	2.6	4	1.1	0	0.0
低蛋白血症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
ビタミン欠乏症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
食欲亢進	1	0.3	0	0.0	0	0.0
乳酸アシドーシス	1	0.3	0	0.0	0	0.0
マグネシウム欠乏	1	0.3	1	0.3	0	0.0
1 型糖尿病	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ビタミン B12 欠乏	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ビタミン D 欠乏	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**116**	**33.0**	**8**	**2.3**	**0**	**0.0**
関節痛	67	19.0	4	1.1	0	0.0
関節炎	3	0.9	0	0.0	0	0.0
自己免疫性関節炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
背部痛	14	4.0	0	0.0	0	0.0
骨痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
肋軟骨炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	3	0.9	0	0.0	0	0.0
鼡径部痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高クレアチン血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫性筋炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
関節硬直	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	11	3.1	0	0.0	0	0.0
筋力低下	4	1.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
筋骨格不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格痛	4	1.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	5	1.4	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	38	10.8	3	0.9	0	0.0
筋炎	2	0.6	1	0.3	0	0.0
頚部痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
四肢痛	12	3.4	1	0.3	0	0.0
顎痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
病的骨折	2	0.6	0	0.0	0	0.0
足底筋膜炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
リウマチ性多発筋痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
顎関節症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**0.6**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
脂肪腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腫瘍出血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
神経系障害	**98**	**27.8**	**8**	**2.3**	**1**	**0.3**
味覚消失	3	0.9	0	0.0	0	0.0
健忘	1	0.3	0	0.0	0	0.0
灼熱感	2	0.6	0	0.0	0	0.0
手根管症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脳虚血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
認知障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
意識レベルの低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	12	3.4	0	0.0	0	0.0
味覚不全	38	10.8	1	0.3	0	0.0
脳症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
頭痛	38	10.8	0	0.0	0	0.0
片麻痺	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嗅覚減退	2	0.6	0	0.0	0	0.0
不規則睡眠覚醒リズム障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嗜眠	6	1.7	0	0.0	0	0.0
筋無力症候群	1	0.3	1	0.3	1	0.3
神経痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
非感染性脳炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
錯感覚	3	0.9	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	7	2.0	0	0.0	0	0.0
可逆性後白質脳症症候群	2	0.6	2	0.6	0	0.0
失神寸前の状態	4	1.1	1	0.3	0	0.0
下肢静止不能症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
痙攣発作	1	0.3	0	0.0	0	0.0
傾眠	1	0.3	0	0.0	0	0.0
失神	1	0.3	1	0.3	0	0.0
味覚障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
緊張性頭痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
振戦	1	0.3	0	0.0	0	0.0
精神障害	**16**	**4.5**	**2**	**0.6**	**0**	**0.0**
不安	1	0.3	0	0.0	0	0.0
無感情	1	0.3	1	0.3	0	0.0
錯乱状態	2	0.6	0	0.0	0	0.0
うつ病	1	0.3	0	0.0	0	0.0
衝動行為	1	0.3	0	0.0	0	0.0
初期不眠症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
不眠症	6	1.7	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
易刺激性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
リビドー減退	1	0.3	0	0.0	0	0.0
精神状態変化	2	0.6	1	0.3	0	0.0
腎および尿路障害	**111**	**31.5**	**38**	**10.8**	**1**	**0.3**
急性腎障害	4	1.1	4	1.1	0	0.0
高窒素血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
慢性腎臓病	1	0.3	0	0.0	0	0.0
糖尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿路出血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
ケトン尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
白血球尿	3	0.9	0	0.0	0	0.0
尿意切迫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎炎	5	1.4	3	0.9	1	0.3
中毒性腎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ネフローゼ症候群	1	0.3	1	0.3	0	0.0
頻尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	97	27.6	26	7.4	0	0.0
腎不全	4	1.1	3	0.9	0	0.0
腎出血	2	0.6	1	0.3	0	0.0
腎機能障害	2	0.6	1	0.3	0	0.0
腎臓痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腹圧性排尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**9**	**2.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
乳房痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
性器不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
性器発疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
女性化乳房	1	0.3	0	0.0	0	0.0
不規則月経	1	0.3	0	0.0	0	0.0
乳頭痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
陰茎皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
陰嚢皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
陰嚢刺激症状	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰腟の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**144**	**40.9**	**13**	**3.7**	**1**	**0.3**
失声症	6	1.7	0	0.0	0	0.0
咳嗽	19	5.4	0	0.0	0	0.0
咽喉乾燥	2	0.6	0	0.0	0	0.0
発声障害	87	24.7	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	23	6.5	4	1.1	0	0.0
労作性呼吸困難	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻出血	18	5.1	0	0.0	0	0.0
喀血	2	0.6	1	0.3	0	0.0
しゃっくり	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低酸素症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
間質性肺疾患	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺障害	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肺浸潤	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻閉	2	0.6	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	4	1.1	0	0.0	0	0.0
鼻の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	7	2.0	1	0.3	0	0.0
副鼻腔不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咽頭の炎症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
胸水	2	0.6	0	0.0	0	0.0
胸膜痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	18	5.1	6	1.7	1	0.3

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
気胸	1	0.3	0	0.0	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	2	0.6	1	0.3	0	0.0
鼻漏	4	1.1	0	0.0	0	0.0
副鼻腔痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咽喉刺激感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
扁桃肥大	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上気道咳症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**211**	**59.9**	**35**	**9.9**	**0**	**0.0**
ざ瘡	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脱毛症	8	2.3	0	0.0	0	0.0
水疱	1	0.3	0	0.0	0	0.0
冷汗	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚嚢腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	9	2.6	1	0.3	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	2	0.6	1	0.3	0	0.0
薬疹	5	1.4	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	17	4.8	0	0.0	0	0.0
湿疹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
穿孔性弾性線維症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
紅斑	7	2.0	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	0.3	1	0.3	0	0.0
紅色症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
毛髪変色	1	0.3	0	0.0	0	0.0
過角化	3	0.9	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪変形	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪ジストロフィー	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪色素沈着	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪毒性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
手掌紅斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	99	28.1	14	4.0	0	0.0
点状出血	2	0.6	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
痒疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
そう痒症	47	13.4	1	0.3	0	0.0
乾癬	1	0.3	1	0.3	0	0.0
壊疽性膿皮症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
発疹	77	21.9	12	3.4	0	0.0
紅斑性皮疹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	24	6.8	4	1.1	0	0.0
丘疹性皮疹	5	1.4	1	0.3	0	0.0
そう痒性皮疹	5	1.4	0	0.0	0	0.0
瘢痕痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
敏感肌	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚灼熱感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚色素脱失	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	3	0.9	1	0.3	0	0.0
皮膚色素過剰	2	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚刺激	2	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚腫瘤	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚毒性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	5	1.4	2	0.6	0	0.0
中毒性表皮壊死融解症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
蕁麻疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管障害	**190**	**54.0**	**91**	**25.9**	**1**	**0.3**
深部静脈血栓症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
潮紅	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高血圧	184	52.3	89	25.3	0	0.0
高血圧クリーゼ	2	0.6	2	0.6	1	0.3
低血圧	5	1.4	0	0.0	0	0.0
蒼白	2	0.6	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

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を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-564 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	488		488		488	
副作用あり	386	79.1	92	18.9	0	0.0
副作用なし	102	20.9	396	81.1	488	100.0
血液およびリンパ系障害	**13**	**2.7**	**4**	**0.8**	**0**	**0.0**
貧血	6	1.2	0	0.0	0	0.0
好酸球増加症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
免疫性血小板減少症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
リンパ球減少症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	3	0.6	1	0.2	0	0.0
脾臓出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	2	0.4	2	0.4	0	0.0
心臓障害	**7**	**1.4**	**6**	**1.2**	**0**	**0.0**
心房細動	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心不全	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心筋梗塞	2	0.4	2	0.4	0	0.0
心筋炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
動悸	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胸膜心膜炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
耳および迷路障害	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
聴力低下	1	0.2	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**113**	**23.2**	**12**	**2.5**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	10	2.0	6	1.2	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
グルココルチコイド欠乏症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
甲状腺機能亢進症	50	10.2	1	0.2	0	0.0
下垂体炎	2	0.4	2	0.4	0	0.0
甲状腺機能低下症	86	17.6	1	0.2	0	0.0
甲状腺炎	5	1.0	1	0.2	0	0.0
眼障害	**16**	**3.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
眼瞼炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
複視	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	4	0.8	0	0.0	0	0.0
眼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼瞼下垂	1	0.2	0	0.0	0	0.0
流涙増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
霧視	4	0.8	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**147**	**30.1**	**14**	**2.9**	**0**	**0.0**
腹部不快感	2	0.4	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	2	0.4	0	0.0	0	0.0
腹痛	4	0.8	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	3	0.6	0	0.0	0	0.0
肛門そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口唇炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
大腸炎	7	1.4	4	0.8	0	0.0
便秘	8	1.6	0	0.0	0	0.0
下痢	77	15.8	8	1.6	0	0.0
口内乾燥	20	4.1	1	0.2	0	0.0
消化不良	6	1.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
嚥下障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腸炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
軟便	3	0.6	0	0.0	0	0.0
排便回数増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	3	0.6	0	0.0	0	0.0
舌痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血便排泄	1	0.2	0	0.0	0	0.0
歯の知覚過敏	2	0.4	0	0.0	0	0.0
口の感覚鈍麻	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腸管腫瘤	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口唇水疱	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口唇腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	2	0.4	0	0.0	0	0.0
悪心	39	8.0	0	0.0	0	0.0
非感染性唾液腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔知覚不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肛門周囲痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
直腸出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
レッチング	1	0.2	0	0.0	0	0.0
唾液腺痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
乾燥症候群	2	0.4	1	0.2	0	0.0
口内炎	6	1.2	0	0.0	0	0.0
舌障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
舌そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嘔吐	10	2.0	1	0.2	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**147**	**30.1**	**6**	**1.2**	**0**	**0.0**
無力症	28	5.7	1	0.2	0	0.0
悪寒	7	1.4	0	0.0	0	0.0
疲労	99	20.3	4	0.8	0	0.0
冷感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
熱感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
全身性浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	3	0.6	0	0.0	0	0.0
注入部位そう痒感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
注入部位反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
注射部位腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
倦怠感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
粘膜乾燥	1	0.2	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
非心臓性胸痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
浮腫	6	1.2	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	8	1.6	0	0.0	0	0.0
疼痛	3	0.6	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	2	0.4	0	0.0	0	0.0
発熱	9	1.8	1	0.2	0	0.0
乾燥症	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	**15**	**3.1**	**7**	**1.4**	**0**	**0.0**
胆汁うっ滞	2	0.4	1	0.2	0	0.0
薬物性肝障害	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肝細胞融解	4	0.8	0	0.0	0	0.0
肝臓痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝炎	2	0.4	2	0.4	0	0.0
肝毒性	1	0.2	1	0.2	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
免疫性肝炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肝障害	3	0.6	1	0.2	0	0.0
免疫系障害	**6**	**1.2**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
過敏症	2	0.4	1	0.2	0	0.0
サルコイドーシス	4	0.8	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**26**	**5.3**	**3**	**0.6**	**0**	**0.0**
肛門直腸感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
カンジダ性亀頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
結膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	2	0.4	0	0.0	0	0.0
喉頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
無菌性髄膜炎	2	0.4	2	0.4	0	0.0
爪感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
耳管炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
陰茎感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膿疱	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻炎	3	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上気道感染	2	0.4	0	0.0	0	0.0
尿路感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腟感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
創傷感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**7**	**1.4**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
歯科修復不成功	1	0.2	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	5	1.0	1	0.2	0	0.0
処置部位反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**83**	**17.0**	**17**	**3.5**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22	4.5	9	1.8	0	0.0
アミラーゼ増加	6	1.2	2	0.4	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	4.5	6	1.2	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	7	1.4	1	0.2	0	0.0
血中重炭酸塩減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.2	1	0.2	0	0.0
血中クレアチニン増加	20	4.1	1	0.2	0	0.0
血中リン減少	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血中カリウム増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	2	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4	0.8	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	12	2.5	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	1	0.2	1	0.2	0	0.0
血中尿素増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
コルチゾール減少	2	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	6	1.2	3	0.6	0	0.0
国際標準比増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	5	1.0	2	0.4	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好中球数増加	3	0.6	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	3	0.6	0	0.0	0	0.0
血小板数増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
プロトロンビン時間延長	3	0.6	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	3	0.6	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	4	0.8	1	0.2	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
体重減少	4	0.8	0	0.0	0	0.0
体重増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**44**	**9.0**	**15**	**3.1**	**0**	**0.0**
細胞死	1	0.2	0	0.0	0	0.0
食欲減退	15	3.1	1	0.2	0	0.0
脱水	1	0.2	0	0.0	0	0.0
糖尿病	3	0.6	1	0.2	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	5	1.0	5	1.0	0	0.0
耐糖能障害	1	0.2	1	0.2	0	0.0
高血糖	5	1.0	3	0.6	0	0.0
高カリウム血症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
過食	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高リン血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
高尿酸血症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
低血糖	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	2	0.4	1	0.2	0	0.0
低マグネシウム血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低リン血症	5	1.0	1	0.2	0	0.0
1 型糖尿病	5	1.0	4	0.8	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**91**	**18.6**	**3**	**0.6**	**0**	**0.0**
関節痛	46	9.4	1	0.2	0	0.0
関節炎	7	1.4	1	0.2	0	0.0
背部痛	3	0.6	0	0.0	0	0.0
骨痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高クレアチン血症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
関節滲出液	1	0.2	0	0.0	0	0.0
関節硬直	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
関節腫脹	3	0.6	0	0.0	0	0.0
関節熱感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
モルフェア	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	6	1.2	0	0.0	0	0.0
筋力低下	3	0.6	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	30	6.1	1	0.2	0	0.0
筋炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
変形性関節症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
四肢痛	7	1.4	0	0.0	0	0.0
顎痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リウマチ性多発筋痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
シェーグレン症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腱鞘炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
トリスムス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**54**	**11.1**	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**
運動失調	1	0.2	0	0.0	0	0.0
小脳症候群	1	0.2	1	0.2	0	0.0
浮動性めまい	13	2.7	0	0.0	0	0.0
体位性めまい	1	0.2	0	0.0	0	0.0
異常感覚	1	0.2	0	0.0	0	0.0
味覚不全	8	1.6	0	0.0	0	0.0
顔面麻痺	1	0.2	1	0.2	0	0.0
頭痛	17	3.5	0	0.0	0	0.0
知覚過敏	1	0.2	0	0.0	0	0.0
味覚減退	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嗜眠	2	0.4	0	0.0	0	0.0
重症筋無力症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋無力症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼性片頭痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
錯感覚	9	1.8	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	1	0.2	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	1	0.2	0	0.0	0	0.0
失神寸前の状態	1	0.2	0	0.0	0	0.0
味覚障害	2	0.4	0	0.0	0	0.0
精神障害	**8**	**1.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
不安	2	0.4	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	1	0.2	0	0.0	0	0.0
抑うつ気分	1	0.2	0	0.0	0	0.0
うつ病	2	0.4	0	0.0	0	0.0
不眠症	5	1.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**20**	**4.1**	**5**	**1.0**	**0**	**0.0**
急性腎障害	4	0.8	3	0.6	0	0.0
慢性腎臓病	1	0.2	1	0.2	0	0.0
血尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
水腎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
緊張性膀胱	1	0.2	0	0.0	0	0.0
失禁	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
頻尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	7	1.4	0	0.0	0	0.0
腎不全	3	0.6	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
生殖系および乳房障害	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
性器発疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**51**	**10.5**	**6**	**1.2**	**0**	**0.0**
喘息	2	0.4	1	0.2	0	0.0
咳嗽	15	3.1	0	0.0	0	0.0
発声障害	3	0.6	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	12	2.5	0	0.0	0	0.0
労作性呼吸困難	1	0.2	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低酸素症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
免疫性肺疾患	2	0.4	1	0.2	0	0.0
間質性肺疾患	1	0.2	1	0.2	0	0.0
下気道うっ血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻閉	2	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	8	1.6	2	0.4	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	2	0.4	1	0.2	0	0.0
呼吸器症状	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻漏	2	0.4	0	0.0	0	0.0
副鼻腔うっ血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
くしゃみ	2	0.4	0	0.0	0	0.0
咽喉刺激感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**192**	**39.3**	**9**	**1.8**	**0**	**0.0**
ざ瘡	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脱毛症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
水疱	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	7	1.4	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
乾癬様皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	14	2.9	0	0.0	0	0.0
湿疹	5	1.0	0	0.0	0	0.0
紅斑	3	0.6	0	0.0	0	0.0
多汗症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	2	0.4	1	0.2	0	0.0
硬化性苔癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0
苔癬化	1	0.2	1	0.2	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪床障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪線状隆起	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.2	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
掌蹠角皮症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
点状出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
痒疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
そう痒症	91	18.6	1	0.2	0	0.0
乾癬	6	1.2	0	0.0	0	0.0
紫斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発疹	73	15.0	4	0.8	0	0.0
斑状皮疹	3	0.6	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	19	3.9	2	0.4	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
丘疹性皮疹	3	0.6	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	10	2.0	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	2	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	2	0.4	0	0.0	0	0.0
うっ滞性皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	0.2	1	0.2	0	0.0
蕁麻疹	5	1.0	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	3	0.6	0	0.0	0	0.0
血管障害	**14**	**2.9**	**3**	**0.6**	**0**	**0.0**
深部静脈血栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
潮紅	3	0.6	0	0.0	0	0.0
ほてり	4	0.8	0	0.0	0	0.0
高血圧	4	0.8	3	0.6	0	0.0
低血圧	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血管炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

頭頸部癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-048 試験：併用療法）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	276		276		276	
副作用あり	263	95.3	196	71.0	10	3.6
副作用なし	13	4.7	80	29.0	266	96.4
血液およびリンパ系障害	**189**	**68.5**	**114**	**41.3**	**0**	**0.0**
貧血	133	48.2	52	18.8	0	0.0
発熱性好中球減少症	21	7.6	21	7.6	0	0.0
白血球減少症	34	12.3	8	2.9	0	0.0
リンパ球減少症	7	2.5	1	0.4	0	0.0
好中球減少症	91	33.0	50	18.1	0	0.0
汎血球減少症	4	1.4	2	0.7	0	0.0
血小板減少症	75	27.2	24	8.7	0	0.0
心臓障害	**7**	**2.5**	**2**	**0.7**	**0**	**0.0**
狭心症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
心房細動	1	0.4	0	0.0	0	0.0
自己免疫性心筋炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
徐脈	1	0.4	0	0.0	0	0.0
心筋梗塞	1	0.4	1	0.4	0	0.0
洞性頻脈	1	0.4	0	0.0	0	0.0
心室性不整脈	1	0.4	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**26**	**9.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
耳介慢性結節性軟骨膜炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
難聴	3	1.1	0	0.0	0	0.0
感音性難聴	1	0.4	0	0.0	0	0.0
聴力低下	6	2.2	0	0.0	0	0.0
中耳滲出液	1	0.4	0	0.0	0	0.0
乗物酔い	1	0.4	0	0.0	0	0.0
聴器毒性	2	0.7	0	0.0	0	0.0
耳鳴	15	5.4	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	1	0.4	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**41**	**14.9**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
甲状腺機能亢進症	8	2.9	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
甲状腺機能低下症	35	12.7	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼障害	**6**	**2.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
眼運動障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼部腫脹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
流涙増加	2	0.7	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
胃腸障害	**186**	**67.4**	**47**	**17.0**	**0**	**0.0**
腹部不快感	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腹痛	3	1.1	1	0.4	0	0.0
上腹部痛	4	1.4	0	0.0	0	0.0
口角口唇炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	3	1.1	0	0.0	0	0.0
口唇炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
大腸炎	6	2.2	1	0.4	0	0.0
顕微鏡的大腸炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
便秘	28	10.1	0	0.0	0	0.0
下痢	49	17.8	3	1.1	0	0.0
口内乾燥	8	2.9	0	0.0	0	0.0
消化不良	7	2.5	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	6	2.2	1	0.4	0	0.0
心窩部不快感	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼓腸	2	0.7	0	0.0	0	0.0
胃出血	1	0.4	1	0.4	0	0.0
胃炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
歯肉不快感	1	0.4	0	0.0	0	0.0
舌炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
吐血	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血便排泄	1	0.4	1	0.4	0	0.0
口腔内出血	2	0.7	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	2	0.7	0	0.0	0	0.0
悪心	124	44.9	15	5.4	0	0.0
嚥下痛	2	0.7	1	0.4	0	0.0
食道炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔内分泌物	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔知覚不全	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	5	1.8	1	0.4	0	0.0
腸壁気腫症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
直腸炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
流涎過多	1	0.4	1	0.4	0	0.0
口内炎	67	24.3	22	8.0	0	0.0
舌腫脹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
舌浮腫	1	0.4	1	0.4	0	0.0
歯痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
嘔吐	75	27.2	7	2.5	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**168**	**60.9**	**47**	**17.0**	**0**	**0.0**
無力症	32	11.6	7	2.5	0	0.0
胸痛	3	1.1	0	0.0	0	0.0
悪寒	4	1.4	0	0.0	0	0.0
捻髪音	1	0.4	0	0.0	0	0.0
溢出	1	0.4	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	3	1.1	0	0.0	0	0.0
顔面痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
疲労	84	30.4	19	6.9	0	0.0
インフルエンザ様疾患	1	0.4	0	0.0	0	0.0
注入部位溢出	2	0.7	0	0.0	0	0.0
注入部位静脈炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
注射部位静脈炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
倦怠感	18	6.5	0	0.0	0	0.0
粘膜乾燥	1	0.4	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	77	27.9	26	9.4	0	0.0
末梢性浮腫	3	1.1	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
体調不良	1	0.4	1	0.4	0	0.0
発熱	16	5.8	0	0.0	0	0.0
腫脹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**2**	**0.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
高トランスアミナーゼ血症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**1**	**0.4**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
過敏症	1	0.4	1	0.4	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**58**	**21.0**	**21**	**7.6**	**6**	**2.2**
細菌性関節炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
細菌感染	1	0.4	1	0.4	0	0.0
カンジダ性亀頭炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
気管支炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	8	2.9	2	0.7	0	0.0
結膜炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
サイトメガロウイルス性消化管感染	1	0.4	1	0.4	0	0.0
憩室炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
毛包炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
真菌感染	1	0.4	1	0.4	0	0.0
胃腸炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
ウイルス性消化管感染	1	0.4	1	0.4	0	0.0
歯肉炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	0.4	1	0.4	0	0.0
インフルエンザ	1	0.4	0	0.0	0	0.0
リンパ節感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	12	4.3	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.4	1	0.4	0	0.0
中耳炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺炎	12	4.3	8	2.9	0	0.0
誤嚥性肺炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌性肺炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
鼻炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
敗血症	1	0.4	0	0.0	1	0.4
敗血症性ショック	6	2.2	1	0.4	5	1.8
副鼻腔炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮下組織膿瘍	1	0.4	0	0.0	0	0.0
歯感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0
気管気管支炎	2	0.7	1	0.4	0	0.0
尿路感染	2	0.7	1	0.4	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**6**	**2.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
偶発的過量投与	1	0.4	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	2	0.7	0	0.0	0	0.0
処置後出血	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ストーマ部そう痒感	1	0.4	0	0.0	0	0.0
気管出血	1	0.4	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**122**	**44.2**	**57**	**20.7**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	3.6	2	0.7	0	0.0
アンモニア増加	1	0.4	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	12	4.3	2	0.7	0	0.0
抱合ビリルビン増加	2	0.7	1	0.4	0	0.0
血中アルブミン減少	1	0.4	1	0.4	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	6	2.2	1	0.4	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中カルシウム減少	1	0.4	1	0.4	0	0.0
血中クロール減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中クレアチン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	30	10.9	1	0.4	0	0.0
血中ブドウ糖増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中マグネシウム減少	8	2.9	1	0.4	0	0.0
血中カリウム減少	2	0.7	1	0.4	0	0.0
血中カリウム増加	4	1.4	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	4	1.4	2	0.7	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5	1.8	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	3	1.1	0	0.0	0	0.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
心電図QT延長	1	0.4	1	0.4	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	1.4	2	0.7	0	0.0
糸球体濾過率減少	2	0.7	1	0.4	0	0.0
ヘマトクリット減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	5	1.8	2	0.7	0	0.0
リンパ球数減少	12	4.3	9	3.3	0	0.0
好中球数減少	46	16.7	28	10.1	0	0.0
尿中亜硝酸塩	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	51	18.5	14	5.1	0	0.0
赤血球数減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能検査異常	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	1	0.4	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
遊離トリヨードチロニン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
体重減少	21	7.6	2	0.7	0	0.0
体重増加	3	1.1	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	36	13.0	15	5.4	0	0.0
代謝および栄養障害	**108**	**39.1**	**36**	**13.0**	**0**	**0.0**
食欲障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
食欲減退	62	22.5	12	4.3	0	0.0
脱水	8	2.9	1	0.4	0	0.0
糖尿病	1	0.4	0	0.0	0	0.0
電解質失調	2	0.7	2	0.7	0	0.0
体液貯留	1	0.4	0	0.0	0	0.0
高血糖	4	1.4	3	1.1	0	0.0
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	0.4	1	0.4	0	0.0
高カリウム血症	5	1.8	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	6	2.2	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	9	3.3	2	0.7	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	16	5.8	8	2.9	0	0.0
低マグネシウム血症	29	10.5	4	1.4	0	0.0
低ナトリウム血症	23	8.3	10	3.6	0	0.0
低リン血症	6	2.2	2	0.7	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**21**	**7.6**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
強直性脊椎炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
関節痛	9	3.3	0	0.0	0	0.0
関節炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
関節可動域低下	1	0.4	1	0.4	0	0.0
関節腫脹	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
中足骨痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
筋線維症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
筋攣縮	1	0.4	0	0.0	0	0.0
筋力低下	3	1.1	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	4	1.4	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4**	**1.4**	**2**	**0.7**	**1**	**0.4**
癌疼痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
感染性新生物	1	0.4	1	0.4	0	0.0
腫瘍出血	2	0.7	1	0.4	1	0.4
神経系障害	**63**	**22.8**	**10**	**3.6**	**1**	**0.4**
味覚消失	1	0.4	0	0.0	0	0.0
灼熱感	1	0.4	0	0.0	0	0.0
脳虚血	1	0.4	0	0.0	1	0.4
浮動性めまい	8	2.9	0	0.0	0	0.0
異常感覚	2	0.7	0	0.0	0	0.0
味覚不全	16	5.8	0	0.0	0	0.0
脳症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
錐体外路障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
頭痛	4	1.4	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	3	1.1	0	0.0	0	0.0
味覚減退	1	0.4	0	0.0	0	0.0
嗜眠	2	0.7	0	0.0	0	0.0
記憶障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
神経系障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
神経痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	9	3.3	0	0.0	0	0.0
神経毒性	4	1.4	0	0.0	0	0.0
錯感覚	6	2.2	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	2	0.7	1	0.4	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	15	5.4	3	1.1	0	0.0
失神寸前の状態	1	0.4	0	0.0	0	0.0
傾眠	1	0.4	0	0.0	0	0.0
失神	6	2.2	4	1.4	0	0.0
中毒性脳症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
精神障害	**2**	**0.7**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
不眠症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
躁病	1	0.4	1	0.4	0	0.0
ストレス	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**28**	**10.1**	**6**	**2.2**	**0**	**0.0**
急性腎障害	15	5.4	4	1.4	0	0.0
高窒素血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
慢性腎臓病	1	0.4	0	0.0	0	0.0
排尿困難	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血尿	1	0.4	0	0.0	0	0.0
白血球尿	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腎炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腎不全	6	2.2	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	2	0.7	1	0.4	0	0.0
腎損傷	1	0.4	1	0.4	0	0.0
生殖系および乳房障害	**2**	**0.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
女性化乳房	1	0.4	0	0.0	0	0.0
外陰腟の炎症	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**41**	**14.9**	**13**	**4.7**	**1**	**0.4**
咳嗽	2	0.7	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	4	1.4	2	0.7	0	0.0
労作性呼吸困難	3	1.1	0	0.0	0	0.0
喉頭蓋浮腫	1	0.4	1	0.4	0	0.0
鼻出血	4	1.4	0	0.0	0	0.0
喀血	2	0.7	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	7	2.5	0	0.0	0	0.0
低酸素症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
気管支分泌増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	3	1.1	1	0.4	1	0.4
喉頭浮腫	2	0.7	2	0.7	0	0.0
肺浸潤	1	0.4	1	0.4	0	0.0
鼻閉	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	2	0.7	0	0.0	0	0.0
咽頭の炎症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胸水	1	0.4	1	0.4	0	0.0
肺臓炎	10	3.6	2	0.7	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	2	0.7	2	0.7	0	0.0
肺線維症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
呼吸不全	1	0.4	1	0.4	0	0.0
鼻漏	2	0.7	0	0.0	0	0.0
咽喉刺激感	1	0.4	1	0.4	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**65**	**23.6**	**3**	**1.1**	**0**	**0.0**
光線角化症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
脱毛症	13	4.7	0	0.0	0	0.0
皮膚嚢腫	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	1	0.4	0	0.0	0	0.0
薬疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	5	1.8	0	0.0	0	0.0
湿疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
紅斑	1	0.4	0	0.0	0	0.0
滴状乾癬	1	0.4	0	0.0	0	0.0
毛質異常	1	0.4	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.4	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4	1.4	0	0.0	0	0.0
色素沈着障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
そう痒症	14	5.1	0	0.0	0	0.0
乾癬	2	0.7	1	0.4	0	0.0
発疹	23	8.3	2	0.7	0	0.0
斑状皮疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	7	2.5	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	2	0.7	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚亀裂	2	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚反応	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚毒性	2	0.7	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	2	0.7	0	0.0	0	0.0
血管障害	**27**	**9.8**	**8**	**2.9**	**1**	**0.4**
深部静脈血栓症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
塞栓症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
血腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
出血	1	0.4	0	0.0	1	0.4
充血	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高血圧	2	0.7	2	0.7	0	0.0
低血圧	4	1.4	3	1.1	0	0.0
虚血	1	0.4	1	0.4	0	0.0
頚静脈血栓症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
起立性低血圧	1	0.4	1	0.4	0	0.0
末梢冷感	2	0.7	0	0.0	0	0.0
末梢静脈疾患	1	0.4	0	0.0	0	0.0
静脈炎	4	1.4	0	0.0	0	0.0
表在性静脈血栓症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血栓性静脈炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血管炎	5	1.8	1	0.4	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

頭頸部癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-048 試験：単独療法）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	300		300		300	
副作用あり	175	58.3	49	16.3	3	1.0
副作用なし	125	41.7	251	83.7	297	99.0
血液およびリンパ系障害	**18**	**6.0**	**4**	**1.3**	**1**	**0.3**
貧血	12	4.0	2	0.7	0	0.0
播種性血管内凝固	1	0.3	0	0.0	1	0.3
白血球減少症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
好中球減少症	3	1.0	0	0.0	0	0.0
好中球増加症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	4	1.3	1	0.3	0	0.0
心臓障害	**2**	**0.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
心嚢液貯留	1	0.3	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**2**	**0.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
耳痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	1	0.3	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**43**	**14.3**	**3**	**1.0**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
グルココルチコイド欠乏症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	6	2.0	1	0.3	0	0.0
下垂体機能低下症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
甲状腺機能低下症	39	13.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	**10**	**3.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
結膜充血	2	0.7	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼瞼湿疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼のアレルギー	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
羞明	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
霧視	2	0.7	0	0.0	0	0.0
硝子体浮遊物	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**47**	**15.7**	**3**	**1.0**	**0**	**0.0**
上腹部痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肛門そう痒症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腹水	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口唇炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
大腸炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
便秘	9	3.0	0	0.0	0	0.0
下痢	16	5.3	1	0.3	0	0.0
口内乾燥	5	1.7	0	0.0	0	0.0
消化不良	4	1.3	0	0.0	0	0.0
腸炎	2	0.7	2	0.7	0	0.0
胃出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
舌痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
悪心	12	4.0	0	0.0	0	0.0
膵不全	1	0.3	0	0.0	0	0.0
膵炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
急性膵炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
流涎過多	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口内炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
舌不快感	3	1.0	0	0.0	0	0.0
嘔吐	7	2.3	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**72**	**24.0**	**7**	**2.3**	**0**	**0.0**
無力症	7	2.3	1	0.3	0	0.0
カテーテル留置部位疼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
悪寒	4	1.3	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	2	0.7	0	0.0	0	0.0
疲労	43	14.3	3	1.0	0	0.0
治癒不良	1	0.3	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
倦怠感	4	1.3	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	8	2.7	2	0.7	0	0.0
浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	3	1.0	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	3	1.0	0	0.0	0	0.0
発熱	10	3.3	0	0.0	0	0.0
顔面腫脹	2	0.7	1	0.3	0	0.0
肝胆道系障害	**4**	**1.3**	**2**	**0.7**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	2	0.7	2	0.7	0	0.0
肝毒性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**	**1**	**0.3**
自己炎症疾患	1	0.3	0	0.0	1	0.3
感染症および寄生虫症	**12**	**4.0**	**3**	**1.0**	**0**	**0.0**
カンジダ感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脳炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
消化管感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感染性嚢腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺炎	2	0.7	1	0.3	0	0.0
誤嚥性肺炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
唾液腺炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
軟部組織感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮下組織膿瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上気道感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
血管デバイス感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**3**	**1.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
処置後出血	2	0.7	0	0.0	0	0.0
ストーマ部分泌	1	0.3	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**31**	**10.3**	**8**	**2.7**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	2.3	0	0.0	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.3	1	0.3	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	2.7	1	0.3	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
抱合ビリルビン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	3	1.0	1	0.3	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	2	0.7	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	0.7	0	0.0	0	0.0
コルチゾール減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.7	2	0.7	0	0.0
リパーゼ増加	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	0.3	1	0.3	0	0.0
リンパ球数減少	4	1.3	1	0.3	0	0.0
好中球数減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脈圧上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿潜血陽性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
体重減少	9	3.0	1	0.3	0	0.0
体重増加	1	0.3	1	0.3	0	0.0
白血球数減少	2	0.7	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**39**	**13.0**	**13**	**4.3**	**0**	**0.0**
食欲障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
食欲減退	16	5.3	1	0.3	0	0.0
脱水	2	0.7	1	0.3	0	0.0
糖尿病	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	2	0.7	2	0.7	0	0.0
高血糖	5	1.7	2	0.7	0	0.0
高カリウム血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高ナトリウム血症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
高リン血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低クロール血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低血糖	1	0.3	1	0.3	0	0.0
低カリウム血症	4	1.3	1	0.3	0	0.0
低マグネシウム血症	3	1.0	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	9	3.0	6	2.0	0	0.0
過小食	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低リン血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**22**	**7.3**	**4**	**1.3**	**0**	**0.0**
関節痛	7	2.3	1	0.3	0	0.0
関節炎	2	0.7	1	0.3	0	0.0
関節障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
背部痛	2	0.7	0	0.0	0	0.0
筋力低下	3	1.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	2	0.7	0	0.0	0	0.0
頚部痛	1	0.3	1	0.3	0	0.0
四肢痛	2	0.7	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	2	0.7	1	0.3	0	0.0
リウマチ性多発筋痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脊椎痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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**	**0.7**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
メラノサイト性母斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腫瘍出血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
神経系障害	**18**	**6.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
味覚消失	1	0.3	0	0.0	0	0.0
概日リズム睡眠障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	4	1.3	0	0.0	0	0.0
構語障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
味覚不全	5	1.7	0	0.0	0	0.0
頭痛	8	2.7	0	0.0	0	0.0
嗜眠	1	0.3	0	0.0	0	0.0
記憶障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
錯感覚	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	1	0.3	0	0.0	0	0.0
味覚障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
精神障害	**6**	**2.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
不安	1	0.3	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	1	0.3	0	0.0	0	0.0
うつ病	2	0.7	0	0.0	0	0.0
不眠症	3	1.0	0	0.0	0	0.0
易刺激性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**6**	**2.0**	**2**	**0.7**	**0**	**0.0**
急性腎障害	4	1.3	1	0.3	0	0.0
排尿困難	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	2	0.7	1	0.3	0	0.0
生殖系および乳房障害	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
子宮頚部浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**32**	**10.7**	**7**	**2.3**	**1**	**0.3**
喘息	1	0.3	0	0.0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	1	0.3	1	0.3	0	0.0
咳嗽	5	1.7	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	6	2.0	1	0.3	0	0.0
労作性呼吸困難	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高粘稠性上気道分泌物	1	0.3	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	2	0.7	1	0.3	0	0.0
喉頭浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻閉	2	0.7	0	0.0	0	0.0
閉塞性気道障害	1	0.3	1	0.3	0	0.0
器質化肺炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咽頭出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胸水	3	1.0	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	14	4.7	3	1.0	1	0.3
湿性咳嗽	1	0.3	0	0.0	0	0.0
喘鳴	2	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**65**	**21.7**	**8**	**2.7**	**0**	**0.0**
ざ瘡	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脱毛症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	4	1.3	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	6	2.0	0	0.0	0	0.0
剥脱性皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	6	2.0	0	0.0	0	0.0
湿疹	2	0.7	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
紅斑	3	1.0	1	0.3	0	0.0
多形紅斑	1	0.3	1	0.3	0	0.0
多汗症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
そう痒症	21	7.0	0	0.0	0	0.0
乾癬	1	0.3	1	0.3	0	0.0
発疹	26	8.7	3	1.0	0	0.0
斑状皮疹	2	0.7	1	0.3	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	6	2.0	1	0.3	0	0.0
丘疹性皮疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚毒性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
乾皮症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管障害	**2**	**0.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
高血圧	1	0.3	0	0.0	0	0.0
起立性低血圧	1	0.3	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

頭頸部癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-689 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	361		361		361	
副作用あり	294	81.4	158	43.8	4	1.1
副作用なし	67	18.6	203	56.2	357	98.9

血液およびリンパ系障害	**37**	**10.2**	**9**	**2.5**	**0**	**0.0**
貧血	32	8.9	8	2.2	0	0.0
大球性貧血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
好酸球増加症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	2	0.6	2	0.6	0	0.0
白血球減少症	3	0.8	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
好中球増加症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心臓障害	**5**	**1.4**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
心筋炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
動悸	1	0.3	0	0.0	0	0.0
頻脈	2	0.6	0	0.0	0	0.0
心室性頻脈	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**30**	**8.3**	**3**	**0.8**	**0**	**0.0**
伝音難聴	1	0.3	0	0.0	0	0.0
難聴	4	1.1	1	0.3	0	0.0
片耳難聴	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
耳管機能障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外耳の炎症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
外耳痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
聴力低下	8	2.2	1	0.3	0	0.0
耳鳴	13	3.6	1	0.3	0	0.0
内分泌障害	**93**	**25.8**	**5**	**1.4**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	5	1.4	4	1.1	0	0.0
原発性副甲状腺機能亢進症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	27	7.5	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
下垂体機能低下症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	70	19.4	0	0.0	0	0.0
原発性副腎機能不全	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
眼障害	**6**	**1.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
ドライアイ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼瞼外反	1	0.3	0	0.0	0	0.0
虹彩毛様体炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
流涙増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
光視症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
霧視	1	0.3	0	0.0	0	0.0
視野欠損	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**208**	**57.6**	**71**	**19.7**	**0**	**0.0**
腹痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	3	0.8	0	0.0	0	0.0
自己免疫性膵炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口唇炎	3	0.8	0	0.0	0	0.0
大腸炎	8	2.2	7	1.9	0	0.0
便秘	16	4.4	0	0.0	0	0.0
下痢	23	6.4	3	0.8	0	0.0
口内乾燥	63	17.5	3	0.8	0	0.0
十二指腸潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
消化不良	9	2.5	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	37	10.2	10	2.8	0	0.0
小腸炎	2	0.6	1	0.3	0	0.0
胃炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
舌炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
舌痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口の感覚鈍麻	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口唇障害	2	0.6	0	0.0	0	0.0
口唇びらん	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口唇浮腫	2	0.6	0	0.0	0	0.0
口唇痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口唇潰瘍	2	0.6	1	0.3	0	0.0
口腔内出血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口腔腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	2	0.6	0	0.0	0	0.0
悪心	64	17.7	5	1.4	0	0.0
非感染性唾液腺炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嚥下痛	21	5.8	2	0.6	0	0.0
食道狭窄	2	0.6	1	0.3	0	0.0
食道炎	4	1.1	0	0.0	0	0.0
口腔瘻	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口腔内不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔障害	2	0.6	1	0.3	0	0.0
口腔知覚不全	2	0.6	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜紅斑	4	1.1	3	0.8	0	0.0
口腔粘膜剥脱	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口腔内痛	19	5.3	0	0.0	0	0.0
口腔そう痒症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔皮膚瘻	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口蓋浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
膵炎	3	0.8	1	0.3	0	0.0
急性膵炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
レッチング	1	0.3	1	0.3	0	0.0
唾液変性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
唾液管の炎症	5	1.4	0	0.0	0	0.0
唾液腺痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
流涎過多	2	0.6	0	0.0	0	0.0
口内炎	140	38.8	42	11.6	0	0.0
舌腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
舌変色	2	0.6	0	0.0	0	0.0
舌紅斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
舌浮腫	2	0.6	0	0.0	0	0.0
舌潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嘔吐	39	10.8	1	0.3	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**113**	**31.3**	**9**	**2.5**	**1**	**0.3**
無力症	19	5.3	1	0.3	0	0.0
カテーテル留置部位出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
悪寒	1	0.3	0	0.0	0	0.0
死亡	1	0.3	0	0.0	1	0.3
顔面浮腫	5	1.4	0	0.0	0	0.0
顔面痛	4	1.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
疲労	65	18.0	3	0.8	0	0.0
線維症	3	0.8	0	0.0	0	0.0
全身健康状態悪化	2	0.6	2	0.6	0	0.0
高体温症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
不明確な障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	7	1.9	1	0.3	0	0.0
倦怠感	2	0.6	1	0.3	0	0.0
粘膜乾燥	1	0.3	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	4	1.1	2	0.6	0	0.0
末梢性浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
疼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
発熱	8	2.2	0	0.0	0	0.0
分泌物分泌	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腫脹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
顔面腫脹	9	2.5	0	0.0	0	0.0
乾燥症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**9**	**2.5**	**7**	**1.9**	**0**	**0.0**
肝機能異常	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
急性肝炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
免疫性肝炎	5	1.4	5	1.4	0	0.0
肝障害	1	0.3	1	0.3	0	0.0
感染症および寄生虫症	**60**	**16.6**	**7**	**1.9**	**1**	**0.3**
頚部膿瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
COVID-19 肺炎	1	0.3	0	0.0	1	0.3
カンジダ感染	6	1.7	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	3	0.8	0	0.0	0	0.0
結膜炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
真菌感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
消化管感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
歯肉炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
粘膜感染	3	0.8	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	23	6.4	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	8	2.2	0	0.0	0	0.0
口腔感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
中咽頭カンジダ症	2	0.6	1	0.3	0	0.0
爪囲炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	2	0.6	1	0.3	0	0.0
肺炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
誤嚥性肺炎	2	0.6	2	0.6	0	0.0
術後創感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
シュードモナス感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
唾液腺炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
副鼻腔炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	3	0.8	0	0.0	0	0.0
気管気管支炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿路感染	2	0.6	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**152**	**42.1**	**22**	**6.1**	**0**	**0.0**
術後貧血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
弁壊死	1	0.3	1	0.3	0	0.0
埋没組織壊死	1	0.3	1	0.3	0	0.0
注入に伴う反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
放射線骨壊死	2	0.6	2	0.6	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
処置後合併症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
処置後瘻孔	1	0.3	0	0.0	0	0.0
処置後出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
処置後そう痒感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
処置後腫脹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
処置による疼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
放射線関連痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
放射線嚥下障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
放射線線維症	3	0.8	0	0.0	0	0.0
放射線性粘膜炎	4	1.1	1	0.3	0	0.0
放射線浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
放射線肺臓炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
放射線皮膚損傷	142	39.3	15	4.2	0	0.0
ストーマ合併症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ストーマ部皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
熱傷	2	0.6	0	0.0	0	0.0
創離開	3	0.8	3	0.8	0	0.0
臨床検査	**137**	**38.0**	**62**	**17.2**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23	6.4	5	1.4	0	0.0
アミラーゼ増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20	5.5	1	0.3	0	0.0
抱合ビリルビン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	6	1.7	2	0.6	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クロール減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中コルチコトロピン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	16	4.4	2	0.6	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8	2.2	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
CD4 リンパ球減少	2	0.6	1	0.3	0	0.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	0.6	0	0.0	0	0.0
駆出率減少	1	0.3	1	0.3	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	1.4	1	0.3	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	2	0.6	1	0.3	0	0.0
リンパ球数減少	41	11.4	20	5.5	0	0.0
好中球数減少	42	11.6	19	5.3	0	0.0
血小板数減少	14	3.9	3	0.8	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トロポニン T 増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
体重減少	35	9.7	11	3.0	0	0.0
白血球数減少	39	10.8	13	3.6	0	0.0
白血球数増加	4	1.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**70**	**19.4**	**23**	**6.4**	**0**	**0.0**
食欲減退	30	8.3	4	1.1	0	0.0
脱水	11	3.0	1	0.3	0	0.0
電解質失調	1	0.3	1	0.3	0	0.0
高血糖	2	0.6	1	0.3	0	0.0
高カリウム血症	7	1.9	4	1.1	0	0.0
低アルブミン血症	3	0.8	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
低クロール血症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
低血糖	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	9	2.5	4	1.1	0	0.0
低マグネシウム血症	17	4.7	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	14	3.9	9	2.5	0	0.0
低リン血症	2	0.6	1	0.3	0	0.0
代謝障害	1	0.3	1	0.3	0	0.0
2 型糖尿病	1	0.3	1	0.3	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**35**	**9.7**	**4**	**1.1**	**0**	**0.0**
関節痛	10	2.8	2	0.6	0	0.0
関節炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
筋緊張	2	0.6	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	3	0.8	1	0.3	0	0.0
筋炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
頚部痛	7	1.9	0	0.0	0	0.0
顎骨壊死	1	0.3	1	0.3	0	0.0
四肢痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
顎痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
シェーグレン症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
変形性脊椎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トリスムス	11	3.0	1	0.3	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**	**0.6**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
腫瘍出血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腫瘍疼痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**68**	**18.8**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
味覚消失	4	1.1	0	0.0	0	0.0
脳卒中	1	0.3	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	5	1.4	0	0.0	0	0.0
構語障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
味覚不全	46	12.7	0	0.0	0	0.0
顔面痙攣	1	0.3	0	0.0	0	0.0
頭痛	7	1.9	0	0.0	0	0.0
味覚減退	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嗜眠	2	0.6	0	0.0	0	0.0
神経痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	0.3	0	0.0	0	0.0
錯感覚	2	0.6	0	0.0	0	0.0
失神	1	0.3	1	0.3	0	0.0
味覚障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
振戦	1	0.3	0	0.0	0	0.0
製品の問題	**1**	**0.3**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
体内医療機器の露出	1	0.3	1	0.3	0	0.0
精神障害	**4**	**1.1**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
不安	1	0.3	0	0.0	0	0.0
不眠症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
パニック発作	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**16**	**4.4**	**6**	**1.7**	**1**	**0.3**
急性腎障害	7	1.9	2	0.6	0	0.0
慢性腎臓病	1	0.3	1	0.3	0	0.0
急性糸球体腎炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫性腎炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腎前性腎不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
蛋白尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎不全	1	0.3	0	0.0	1	0.3
腎機能障害	2	0.6	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**74**	**20.5**	**10**	**2.8**	**1**	**0.3**
咳嗽	6	1.7	0	0.0	0	0.0
発声障害	5	1.4	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	3	0.8	1	0.3	0	0.0
喉頭蓋浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
喀血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	2	0.6	0	0.0	0	0.0
低酸素症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上気道分泌増加	4	1.1	0	0.0	0	0.0
高粘稠性上気道分泌物	2	0.6	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	2	0.6	1	0.3	0	0.0
喉頭の炎症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
喉頭閉塞	1	0.3	0	0.0	0	0.0
喉頭浮腫	1	0.3	1	0.3	0	0.0
喉頭狭窄	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肺陰影	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	9	2.5	1	0.3	0	0.0
咽頭紅斑	2	0.6	0	0.0	0	0.0
咽頭の炎症	15	4.2	0	0.0	0	0.0
咽頭浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咽頭腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	19	5.3	4	1.1	1	0.3
湿性咳嗽	3	0.8	0	0.0	0	0.0
肺線維症	5	1.4	0	0.0	0	0.0
気管の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
気管狭窄	1	0.3	1	0.3	0	0.0
上気道の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**105**	**29.1**	**10**	**2.8**	**0**	**0.0**
急性熱性好中球性皮膚症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脱毛症	10	2.8	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	21	5.8	1	0.3	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	2	0.6	1	0.3	0	0.0
剥脱性皮膚炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
皮膚乾燥	5	1.4	0	0.0	0	0.0
紅斑	11	3.0	2	0.6	0	0.0
多形紅斑	1	0.3	1	0.3	0	0.0
結節性紅斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
多汗症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.3	0	0.0	0	0.0
痒疹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
そう痒症	29	8.0	2	0.6	0	0.0
乾癬	4	1.1	0	0.0	0	0.0
発疹	29	8.0	1	0.3	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
斑状丘疹状皮疹	8	2.2	2	0.6	0	0.0
そう痒性皮疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	2	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚線維症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	2	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚反応	3	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚毒性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	3	0.8	0	0.0	0	0.0
血管障害	**18**	**5.0**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
潮紅	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高血圧	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低血圧	2	0.6	1	0.3	0	0.0
リンパ浮腫	12	3.3	0	0.0	0	0.0
静脈炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
静脈硬化症	1	0.3	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

食道癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-590 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	370		370		370	
副作用あり	364	98.4	261	70.5	9	2.4
副作用なし	6	1.6	109	29.5	361	97.6
血液およびリンパ系障害	**210**	**56.8**	**98**	**26.5**	**1**	**0.3**
貧血	143	38.6	46	12.4	0	0.0
好酸球増加症	3	0.8	0	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	11	3.0	10	2.7	1	0.3
白血球減少症	24	6.5	6	1.6	0	0.0
リンパ球減少症	2	0.5	1	0.3	0	0.0
単球減少症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	96	25.9	53	14.3	0	0.0
好中球増加症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
汎血球減少症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
血小板減少症	25	6.8	5	1.4	0	0.0
心臓障害	**11**	**3.0**	**5**	**1.4**	**0**	**0.0**
急性冠動脈症候群	1	0.3	1	0.3	0	0.0
冠動脈攣縮	1	0.3	1	0.3	0	0.0
心房細動	1	0.3	1	0.3	0	0.0
心不全	2	0.5	1	0.3	0	0.0
動悸	3	0.8	1	0.3	0	0.0
洞性頻脈	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上室性期外収縮	1	0.3	0	0.0	0	0.0
頻脈	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心室性期外収縮	1	0.3	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	**1**	**0.3**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
気管食道瘻	1	0.3	1	0.3	0	0.0
耳および迷路障害	**44**	**11.9**	**3**	**0.8**	**0**	**0.0**
難聴	3	0.8	0	0.0	0	0.0
感音性難聴	1	0.3	0	0.0	0	0.0
聴力低下	5	1.4	1	0.3	0	0.0
聴器毒性	3	0.8	0	0.0	0	0.0
耳鳴	33	8.9	2	0.5	0	0.0
回転性めまい	3	0.8	0	0.0	0	0.0
前庭障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**56**	**15.1**	**5**	**1.4**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	4	1.1	2	0.5	0	0.0
グレーブス病	1	0.3	1	0.3	0	0.0
甲状腺機能亢進症	19	5.1	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
下垂体機能低下症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	38	10.3	0	0.0	0	0.0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	0.3	1	0.3	0	0.0
甲状腺炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼障害	**8**	**2.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
白内障	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	2	0.5	0	0.0	0	0.0
眼瞼浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
流涙増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
羞明	1	0.3	0	0.0	0	0.0
霧視	2	0.5	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**297**	**80.3**	**72**	**19.5**	**1**	**0.3**
腹部不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	4	1.1	0	0.0	0	0.0
腹痛	7	1.9	1	0.3	0	0.0
上腹部痛	3	0.8	0	0.0	0	0.0
肛門失禁	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肛門の炎症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口角口唇炎	4	1.1	0	0.0	0	0.0
肛門直腸不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	5	1.4	0	0.0	0	0.0
自己免疫性大腸炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口唇炎	3	0.8	0	0.0	0	0.0
大腸炎	5	1.4	3	0.8	0	0.0
便秘	50	13.5	0	0.0	0	0.0
下痢	97	26.2	11	3.0	1	0.3
口内乾燥	15	4.1	0	0.0	0	0.0
十二指腸潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
十二指腸炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
消化不良	7	1.9	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	5	1.4	3	0.8	0	0.0
小腸炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腸炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
おくび	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼓腸	2	0.5	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	1	0.3	0	0.0	0	0.0
吐血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
痔核	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃排出不全	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口唇痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	9	2.4	1	0.3	0	0.0
悪心	233	63.0	26	7.0	0	0.0
嚥下痛	1	0.3	1	0.3	0	0.0
食道閉塞症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
食道狭窄	1	0.3	0	0.0	0	0.0
食道炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
潰瘍性食道炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔知覚不全	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜水疱形成	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
膵炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肛門周囲痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
吐き戻し	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口内炎	96	25.9	21	5.7	0	0.0
歯痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上部消化管出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嘔吐	110	29.7	23	6.2	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**238**	**64.3**	**47**	**12.7**	**1**	**0.3**
投与部位溢出	1	0.3	0	0.0	0	0.0
無力症	45	12.2	12	3.2	0	0.0
胸部不快感	2	0.5	1	0.3	0	0.0
胸痛	5	1.4	0	0.0	0	0.0
溢出	1	0.3	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
疲労	135	36.5	23	6.2	0	0.0
歩行障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
疾患	2	0.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
治癒不良	1	0.3	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注入部位溢出	7	1.9	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
倦怠感	41	11.1	2	0.5	0	0.0
粘膜の炎症	59	15.9	12	3.2	0	0.0
多臓器機能不全症候群	1	0.3	0	0.0	1	0.3
非心臓性胸痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
浮腫	11	3.0	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	2	0.5	0	0.0	0	0.0
疼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
発熱	14	3.8	0	0.0	0	0.0
温度変化不耐症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
乾燥症	3	0.8	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**10**	**2.7**	**8**	**2.2**	**1**	**0.3**
自己免疫性肝炎	2	0.5	2	0.5	0	0.0
肉芽腫性肝疾患	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肝不全	1	0.3	0	0.0	1	0.3
肝機能異常	3	0.8	2	0.5	0	0.0
肝炎	2	0.5	2	0.5	0	0.0
肝障害	1	0.3	1	0.3	0	0.0
免疫系障害	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
過敏症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**40**	**10.8**	**12**	**3.2**	**1**	**0.3**
痔瘻感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
気管支炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
カンジダ感染	2	0.5	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
毛包炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
真菌感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
真菌性食道炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感染性皮膚嚢腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感染	2	0.5	1	0.3	0	0.0
インフルエンザ	1	0.3	1	0.3	0	0.0
下気道感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
食道カンジダ症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
食道感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	3	0.8	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	2	0.5	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肺炎	17	4.6	11	3.0	1	0.3
膿疱性皮疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿路感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**6**	**1.6**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	4	1.1	1	0.3	0	0.0
リコール現象	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ストーマ部潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**230**	**62.2**	**104**	**28.1**	**0**	**0.0**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.3	0	0.0	0	0.0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18	4.9	1	0.3	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	4.9	3	0.8	0	0.0
血中アルブミン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	4	1.1	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	4	1.1	0	0.0	0	0.0
血中カルシウム減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中カルシウム増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クロール減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中コリンエステラーゼ減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クレアチン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	67	18.1	5	1.4	0	0.0
血中フィブリノゲン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	3	0.8	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	7	1.9	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8	2.2	0	0.0	0	0.0
血中尿素減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	7	1.9	0	0.0	0	0.0
血中尿酸減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
駆出率減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
好酸球百分率増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	1.6	1	0.3	0	0.0
糸球体濾過率減少	3	0.8	1	0.3	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	2	0.5	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	3	0.8	1	0.3	0	0.0
リンパ球数減少	21	5.7	7	1.9	0	0.0
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
平均赤血球容積増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
平均血小板容積減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
後骨髄球数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
骨髄球数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	135	36.5	84	22.7	0	0.0
好中球数増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
好中球百分率減少	4	1.1	1	0.3	0	0.0
血小板数減少	61	16.5	7	1.9	0	0.0
血小板数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板分布幅増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板クリット減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
総蛋白減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
低色素性赤血球陽性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
赤血球分布幅増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
網状赤血球数減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
網状赤血球数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
サイロキシン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	3	0.8	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿検査異常	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿中ケトン体陽性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
体重減少	43	11.6	4	1.1	0	0.0
体重増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	89	24.1	32	8.6	0	0.0
白血球数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**196**	**53.0**	**56**	**15.1**	**0**	**0.0**
食欲減退	145	39.2	13	3.5	0	0.0
脱水	20	5.4	8	2.2	0	0.0
糖尿病	2	0.5	0	0.0	0	0.0
体液貯留	1	0.3	0	0.0	0	0.0
痛風	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高アンモニア血症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
高血糖	11	3.0	3	0.8	0	0.0
高カリウム血症	3	0.8	2	0.5	0	0.0
高マグネシウム血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	5	1.4	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	10	2.7	2	0.5	0	0.0
低クロール血症	3	0.8	3	0.8	0	0.0
低カリウム血症	34	9.2	17	4.6	0	0.0
低マグネシウム血症	21	5.7	2	0.5	0	0.0
低ナトリウム血症	32	8.6	20	5.4	0	0.0
過小食	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低リン血症	10	2.7	3	0.8	0	0.0
低蛋白血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
栄養障害	3	0.8	2	0.5	0	0.0
1 型糖尿病	1	0.3	1	0.3	0	0.0
亜鉛欠乏	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**27**	**7.3**	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**
関節痛	11	3.0	0	0.0	0	0.0
関節炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
背部痛	3	0.8	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
骨痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
四肢不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋肉疲労	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	2	0.5	0	0.0	0	0.0
筋力低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	7	1.9	0	0.0	0	0.0
ミオパチー	1	0.3	1	0.3	0	0.0
四肢痛	4	1.1	0	0.0	0	0.0
リウマチ性多発筋痛	1	0.3	1	0.3	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
皮膚の新生物	1	0.3	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**119**	**32.2**	**4**	**1.1**	**0**	**0.0**
異痛症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
無感覚	1	0.3	0	0.0	0	0.0
運動失調	1	0.3	1	0.3	0	0.0
平衡障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脳梗塞	1	0.3	1	0.3	0	0.0
意識レベルの低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注意力障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	14	3.8	0	0.0	0	0.0
異常感覚	2	0.5	0	0.0	0	0.0
構語障害	1	0.3	1	0.3	0	0.0
味覚不全	34	9.2	0	0.0	0	0.0
脳症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
顔面不全麻痺	1	0.3	1	0.3	0	0.0
頭痛	9	2.4	0	0.0	0	0.0
不全片麻痺	1	0.3	1	0.3	0	0.0
感覚鈍麻	8	2.2	0	0.0	0	0.0
筋緊張低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嗜眠	4	1.1	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	32	8.6	1	0.3	0	0.0
神経毒性	3	0.8	0	0.0	0	0.0
錯感覚	9	2.4	0	0.0	0	0.0
嗅覚錯誤	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	34	9.2	1	0.3	0	0.0
失神寸前の状態	3	0.8	0	0.0	0	0.0
傾眠	1	0.3	0	0.0	0	0.0
失神	2	0.5	0	0.0	0	0.0
味覚障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
精神障害	**18**	**4.9**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
不安	2	0.5	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	2	0.5	1	0.3	0	0.0
譫妄	1	0.3	0	0.0	0	0.0
うつ病	1	0.3	0	0.0	0	0.0
初期不眠症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
不眠症	12	3.2	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**39**	**10.5**	**7**	**1.9**	**1**	**0.3**
急性腎障害	14	3.8	7	1.9	1	0.3
慢性腎臓病	3	0.8	0	0.0	0	0.0
糖尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
蛋白尿	7	1.9	0	0.0	0	0.0
腎不全	4	1.1	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	7	1.9	0	0.0	0	0.0
腎損傷	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎尿細管障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿失禁	1	0.3	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**3**	**0.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
亀頭包皮炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
性器発疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
陰嚢の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**85**	**23.0**	**12**	**3.2**	**3**	**0.8**
失声症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咳嗽	8	2.2	0	0.0	0	0.0
咽喉乾燥	1	0.3	0	0.0	0	0.0
発声障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	6	1.6	1	0.3	0	0.0
鼻出血	10	2.7	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	40	10.8	0	0.0	0	0.0
低酸素症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
間質性肺疾患	2	0.5	1	0.3	1	0.3
喉頭の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	6	1.6	0	0.0	0	0.0
咽頭の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	20	5.4	6	1.6	1	0.3
湿性咳嗽	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	4	1.1	3	0.8	1	0.3
呼吸不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
鼻痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻漏	1	0.3	0	0.0	0	0.0
喀痰増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**120**	**32.4**	**7**	**1.9**	**0**	**0.0**
ざ瘡	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脱毛症	51	13.8	0	0.0	0	0.0
水疱	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	4	1.1	0	0.0	0	0.0
乾癬様皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	14	3.8	0	0.0	0	0.0
湿疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
紅斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
手皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪変色	2	0.5	0	0.0	0	0.0
爪の障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪線状隆起	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	12	3.2	2	0.5	0	0.0
丘疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
色素沈着障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
そう痒症	23	6.2	1	0.3	0	0.0
乾癬	3	0.8	0	0.0	0	0.0
発疹	29	7.8	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	10	2.7	4	1.1	0	0.0
敏感肌	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚亀裂	2	0.5	1	0.3	0	0.0
皮膚色素過剰	11	3.0	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚硬結	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	3	0.8	0	0.0	0	0.0
血管障害	**33**	**8.9**	**5**	**1.4**	**0**	**0.0**
深部静脈血栓症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
塞栓症	3	0.8	2	0.5	0	0.0
ほてり	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高血圧	4	1.1	2	0.5	0	0.0
低血圧	9	2.4	1	0.3	0	0.0
頚静脈血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢静脈血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
静脈炎	7	1.9	0	0.0	0	0.0
鎖骨下静脈血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管炎	6	1.6	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

食道癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-181 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	85		85		85	
副作用あり	55	64.7	19	22.4	1	1.2
副作用なし	30	35.3	66	77.6	84	98.8
血液およびリンパ系障害	**5**	**5.9**	**2**	**2.4**	**0**	**0.0**
貧血	4	4.7	2	2.4	0	0.0
血小板減少症	1	1.2	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	**1**	**1.2**	**1**	**1.2**	**0**	**0.0**
気管食道瘻	1	1.2	1	1.2	0	0.0
内分泌障害	**8**	**9.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
副甲状腺機能低下症	1	1.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	7	8.2	0	0.0	0	0.0
眼障害	**1**	**1.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
ドライアイ	1	1.2	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**14**	**16.5**	**1**	**1.2**	**0**	**0.0**
腹痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0
便秘	1	1.2	0	0.0	0	0.0
下痢	4	4.7	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0
悪心	5	5.9	0	0.0	0	0.0
食道穿孔	1	1.2	1	1.2	0	0.0
口腔粘膜紅斑	1	1.2	0	0.0	0	0.0
唾液管の炎症	1	1.2	0	0.0	0	0.0
口内炎	3	3.5	0	0.0	0	0.0
歯痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0
嘔吐	2	2.4	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**25**	**29.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
無力症	5	5.9	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	1	1.2	0	0.0	0	0.0
疲労	10	11.8	0	0.0	0	0.0
高体温症	1	1.2	0	0.0	0	0.0
倦怠感	7	8.2	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	1	1.2	0	0.0	0	0.0
発熱	5	5.9	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**3**	**3.5**	**2**	**2.4**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	2	2.4	2	2.4	0	0.0
肝機能異常	1	1.2	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**7**	**8.2**	**6**	**7.1**	**0**	**0.0**
菌血症	1	1.2	1	1.2	0	0.0
気管支炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	1.2	1	1.2	0	0.0
肺炎	2	2.4	2	2.4	0	0.0
誤嚥性肺炎	1	1.2	1	1.2	0	0.0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1	1.2	1	1.2	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**1.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	1	1.2	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**12**	**14.1**	**4**	**4.7**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4.7	1	1.2	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4.7	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン減少	1	1.2	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1.2	1	1.2	0	0.0
血中カルシウム増加	1	1.2	1	1.2	0	0.0
血中クレアチニン増加	1	1.2	0	0.0	0	0.0
体温上昇	1	1.2	0	0.0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	1	1.2	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	1	1.2	1	1.2	0	0.0
体重減少	1	1.2	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	1	1.2	0	0.0	0	0.0
尿中白血球陽性	1	1.2	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**11**	**12.9**	**3**	**3.5**	**0**	**0.0**
食欲減退	10	11.8	1	1.2	0	0.0
高カルシウム血症	1	1.2	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	1	1.2	1	1.2	0	0.0
1 型糖尿病	1	1.2	1	1.2	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**6**	**7.1**	**1**	**1.2**	**0**	**0.0**
関節痛	3	3.5	1	1.2	0	0.0
背部痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0
筋炎	1	1.2	1	1.2	0	0.0
四肢痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0
顎痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**6**	**7.1**	**2**	**2.4**	**0**	**0.0**
脳梗塞	1	1.2	1	1.2	0	0.0
認知障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0
ギラン・バレー症候群	1	1.2	1	1.2	0	0.0
頭痛	2	2.4	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	1.2	0	0.0	0	0.0
下肢静止不能症候群	1	1.2	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**1**	**1.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
腎障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**2**	**2.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
生殖器痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0
精巣痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**14**	**16.5**	**1**	**1.2**	**1**	**1.2**
咳嗽	2	2.4	0	0.0	0	0.0
発声障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	1	1.2	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	1	1.2	0	0.0	0	0.0
喉頭浮腫	1	1.2	1	1.2	0	0.0
口腔咽頭痛	2	2.4	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	7	8.2	0	0.0	1	1.2
湿性咳嗽	1	1.2	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**14**	**16.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
脱毛症	1	1.2	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	2	2.4	0	0.0	0	0.0
紅斑	1	1.2	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	1.2	0	0.0	0	0.0
そう痒症	4	4.7	0	0.0	0	0.0
発疹	4	4.7	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	2	2.4	0	0.0	0	0.0
皮膚腫瘤	1	1.2	0	0.0	0	0.0
血管障害	**1**	**1.2**	**1**	**1.2**	**0**	**0.0**
高血圧	1	1.2	1	1.2	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

MSI-High 結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-177 試験）
における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	153		153		153	
副作用あり	122	79.7	33	21.6	0	0.0
副作用なし	31	20.3	120	78.4	153	100.0
血液およびリンパ系障害	**13**	**8.5**	**3**	**2.0**	**0**	**0.0**
貧血	9	5.9	2	1.3	0	0.0
白血球増加症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	2	1.3	1	0.7	0	0.0
心臓障害	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
心嚢液貯留	1	0.7	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
耳閉	1	0.7	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**21**	**13.7**	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	2	1.3	1	0.7	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	4	2.6	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	2	1.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	16	10.5	0	0.0	0	0.0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	0.7	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
眼障害	**9**	**5.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
結膜充血	1	0.7	0	0.0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	6	3.9	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
眼充血	2	1.3	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	1	0.7	0	0.0	0	0.0
視力低下	1	0.7	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**68**	**44.4**	**10**	**6.5**	**0**	**0.0**
腹部不快感	1	0.7	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	1	0.7	0	0.0	0	0.0
腹痛	6	3.9	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	4	2.6	0	0.0	0	0.0
肛門失禁	2	1.3	0	0.0	0	0.0
自己免疫性大腸炎	2	1.3	2	1.3	0	0.0
大腸炎	8	5.2	3	2.0	0	0.0
便秘	2	1.3	0	0.0	0	0.0
下痢	38	24.8	3	2.0	0	0.0
口内乾燥	11	7.2	0	0.0	0	0.0
消化不良	2	1.3	0	0.0	0	0.0
変色便	1	0.7	0	0.0	0	0.0
鼓腸	2	1.3	0	0.0	0	0.0
胃炎	1	0.7	1	0.7	0	0.0
好酸球性胃腸炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	2	1.3	0	0.0	0	0.0
血便排泄	1	0.7	0	0.0	0	0.0
イレウス	1	0.7	1	0.7	0	0.0
メレナ	1	0.7	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	1	0.7	0	0.0	0	0.0
悪心	19	12.4	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0
口内炎	8	5.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
舌浮腫	1	0.7	0	0.0	0	0.0
嘔吐	5	3.3	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**57**	**37.3**	**4**	**2.6**	**0**	**0.0**
無力症	11	7.2	0	0.0	0	0.0
胸痛	2	1.3	0	0.0	0	0.0
悪寒	3	2.0	0	0.0	0	0.0
疲労	32	20.9	3	2.0	0	0.0
高体温症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	3	2.0	0	0.0	0	0.0
倦怠感	7	4.6	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	4	2.6	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	7	4.6	0	0.0	0	0.0
疼痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0
発熱	11	7.2	1	0.7	0	0.0
乾燥症	4	2.6	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**6**	**3.9**	**5**	**3.3**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	1	0.7	1	0.7	0	0.0
肝炎	2	1.3	2	1.3	0	0.0
高ビリルビン血症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
免疫性肝炎	1	0.7	1	0.7	0	0.0
黄疸	1	0.7	1	0.7	0	0.0
免疫系障害	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
季節性アレルギー	1	0.7	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**9**	**5.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
結膜炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
硬結性紅斑	1	0.7	0	0.0	0	0.0
毛包炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
下気道感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0
爪感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
鼻炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1	0.7	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**1.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	2	1.3	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**30**	**19.6**	**6**	**3.9**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15	9.8	3	2.0	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.7	1	0.7	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17	11.1	2	1.3	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	12	7.8	1	0.7	0	0.0
血中ビリルビン増加	3	2.0	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	1	0.7	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	1	0.7	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	1.3	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	2.0	2	1.3	0	0.0
ヘモグロビン減少	3	2.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
リパーゼ増加	1	0.7	1	0.7	0	0.0
リンパ球数減少	3	2.0	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	1	0.7	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	2	1.3	0	0.0	0	0.0
体重減少	3	2.0	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	1	0.7	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**22**	**14.4**	**5**	**3.3**	**0**	**0.0**
食欲減退	12	7.8	0	0.0	0	0.0
脱水	3	2.0	0	0.0	0	0.0
高血糖	3	2.0	1	0.7	0	0.0
高カリウム血症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	1	0.7	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	3	2.0	1	0.7	0	0.0
低ナトリウム血症	2	1.3	2	1.3	0	0.0
低リン血症	1	0.7	1	0.7	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**29**	**19.0**	**2**	**1.3**	**0**	**0.0**
関節痛	17	11.1	0	0.0	0	0.0
関節炎	3	2.0	1	0.7	0	0.0
自己免疫性関節炎	1	0.7	1	0.7	0	0.0
背部痛	1	0.7	0	0.0	0	0.0
滑液包炎	2	1.3	0	0.0	0	0.0
関節硬直	1	0.7	0	0.0	0	0.0
運動性低下	1	0.7	0	0.0	0	0.0
筋肉疲労	1	0.7	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	2	1.3	0	0.0	0	0.0
筋力低下	1	0.7	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	2	1.3	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	3	2.0	1	0.7	0	0.0
筋炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
四肢痛	4	2.6	0	0.0	0	0.0
腱障害	2	1.3	0	0.0	0	0.0
腱鞘炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
扁平上皮癌	1	0.7	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**11**	**7.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
手根管症候群	1	0.7	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	4	2.6	0	0.0	0	0.0
味覚不全	2	1.3	0	0.0	0	0.0
頭痛	3	2.0	0	0.0	0	0.0
嗜眠	1	0.7	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	0.7	0	0.0	0	0.0
錯感覚	1	0.7	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**5**	**3.3**	**2**	**1.3**	**0**	**0.0**
急性腎障害	2	1.3	1	0.7	0	0.0
糸球体腎炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
水腎症	1	0.7	1	0.7	0	0.0
蛋白尿	2	1.3	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	1	0.7	1	0.7	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**13**	**8.5**	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**
咳嗽	2	1.3	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	4	2.6	0	0.0	0	0.0
鼻閉	1	0.7	0	0.0	0	0.0
胸水	1	0.7	1	0.7	0	0.0
肺臓炎	5	3.3	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**54**	**35.3**	**4**	**2.6**	**0**	**0.0**
ざ瘡	1	0.7	0	0.0	0	0.0
脱毛症	5	3.3	0	0.0	0	0.0
水疱	1	0.7	0	0.0	0	0.0
冷汗	1	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚エリテマトーデス	1	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	1	0.7	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	3	2.0	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	7	4.6	0	0.0	0	0.0
紅斑	3	2.0	0	0.0	0	0.0
多汗症	4	2.6	0	0.0	0	0.0
過角化	1	0.7	0	0.0	0	0.0
硬化性苔癬	1	0.7	0	0.0	0	0.0
爪変形	1	0.7	0	0.0	0	0.0
爪の障害	1	0.7	0	0.0	0	0.0
爪ジストロフィー	1	0.7	0	0.0	0	0.0
寝汗	2	1.3	0	0.0	0	0.0
そう痒症	21	13.7	0	0.0	0	0.0
乾癬	4	2.6	2	1.3	0	0.0
発疹	17	11.1	1	0.7	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	5	3.3	1	0.7	0	0.0
そう痒性皮疹	1	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚灼熱感	1	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	1	0.7	0	0.0	0	0.0
血管障害	**7**	**4.6**	**1**	**0.7**	**0**	**0.0**
ほてり	2	1.3	0	0.0	0	0.0
高血圧	1	0.7	1	0.7	0	0.0
低血圧	2	1.3	0	0.0	0	0.0
末梢冷感	1	0.7	0	0.0	0	0.0
末梢循環不良	1	0.7	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌患者を対象とした国際共同臨床試験
（KEYNOTE-355 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	219		219		219	
副作用あり	212	96.8	155	70.8	2	0.9
副作用なし	7	3.2	64	29.2	217	99.1
血液およびリンパ系障害	**139**	**63.5**	**94**	**42.9**	**0**	**0.0**
貧血	107	48.9	36	16.4	0	0.0
発熱性好中球減少症	3	1.4	3	1.4	0	0.0
白血球減少症	41	18.7	25	11.4	0	0.0
リンパ球減少症	8	3.7	3	1.4	0	0.0
好中球減少症	87	39.7	68	31.1	0	0.0
汎血球減少症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	41	18.7	19	8.7	0	0.0
血栓性微小血管症	1	0.5	1	0.5	0	0.0
心臓障害	**9**	**4.1**	**2**	**0.9**	**0**	**0.0**
心不全	1	0.5	1	0.5	0	0.0
心血管障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
心血管不全	1	0.5	0	0.0	0	0.0
心筋炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
動悸	3	1.4	0	0.0	0	0.0
頻脈	3	1.4	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**4**	**1.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
難聴	1	0.5	0	0.0	0	0.0
耳鳴	1	0.5	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	2	0.9	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**45**	**20.5**	**2**	**0.9**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	2	0.9	0	0.0	0	0.0
クッシング様症状	1	0.5	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	10	4.6	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	39	17.8	2	0.9	0	0.0
甲状腺炎	3	1.4	0	0.0	0	0.0
眼障害	**24**	**11.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
結膜充血	1	0.5	0	0.0	0	0.0
嚢胞様黄斑浮腫	1	0.5	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	8	3.7	0	0.0	0	0.0
眼の障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
眼刺激	1	0.5	0	0.0	0	0.0
流涙増加	8	3.7	0	0.0	0	0.0
眼部不快感	1	0.5	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	2	0.9	0	0.0	0	0.0
羞明	5	2.3	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
霧視	3	1.4	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**145**	**66.2**	**13**	**5.9**	**0**	**0.0**
腹部膨満	2	0.9	0	0.0	0	0.0
腹痛	9	4.1	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	8	3.7	1	0.5	0	0.0
肛門出血	2	0.9	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	1	0.5	0	0.0	0	0.0
口唇のひび割れ	1	0.5	0	0.0	0	0.0
大腸炎	2	0.9	1	0.5	0	0.0
便秘	32	14.6	1	0.5	0	0.0
下痢	48	21.9	2	0.9	0	0.0
口内乾燥	8	3.7	0	0.0	0	0.0
消化不良	11	5.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
嚥下障害	1	0.5	1	0.5	0	0.0
腸炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
鼓腸	1	0.5	0	0.0	0	0.0
機能性胃腸障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
胃粘膜紅斑	1	0.5	0	0.0	0	0.0
胃潰瘍	1	0.5	0	0.0	0	0.0
胃炎	7	3.2	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	2	0.9	0	0.0	0	0.0
歯肉出血	1	0.5	0	0.0	0	0.0
口唇乾燥	1	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔内出血	1	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	1	0.5	0	0.0	0	0.0
悪心	90	41.1	5	2.3	0	0.0
食道刺激症状	1	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔内不快感	1	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	3	1.4	0	0.0	0	0.0
膵炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
口内炎	17	7.8	0	0.0	0	0.0
脆弱歯	1	0.5	0	0.0	0	0.0
舌変色	1	0.5	0	0.0	0	0.0
歯痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
嘔吐	44	20.1	6	2.7	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**124**	**56.6**	**9**	**4.1**	**0**	**0.0**
無力症	31	14.2	1	0.5	0	0.0
胸部不快感	1	0.5	0	0.0	0	0.0
胸痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
悪寒	5	2.3	0	0.0	0	0.0
溢出	1	0.5	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	1	0.5	0	0.0	0	0.0
疲労	64	29.2	6	2.7	0	0.0
歩行障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
疾患	1	0.5	0	0.0	0	0.0
倦怠感	11	5.0	1	0.5	0	0.0
粘膜の炎症	10	4.6	1	0.5	0	0.0
非心臓性胸痛	2	0.9	0	0.0	0	0.0
浮腫	1	0.5	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	13	5.9	0	0.0	0	0.0
疼痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
活動状態低下	1	0.5	0	0.0	0	0.0
発熱	22	10.0	1	0.5	0	0.0
顔面腫脹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
潰瘍	1	0.5	0	0.0	0	0.0
乾燥症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**10**	**4.6**	**6**	**2.7**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
肝炎	2	0.9	2	0.9	0	0.0
肝毒性	1	0.5	0	0.0	0	0.0
高ビリルビン血症	1	0.5	1	0.5	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
免疫性肝炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
黄疸	1	0.5	0	0.0	0	0.0
肝障害	1	0.5	1	0.5	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝損傷	1	0.5	0	0.0	0	0.0
肝圧痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
脂肪性肝炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
免疫系障害	**6**	**2.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
薬物過敏症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
過敏症	5	2.3	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**41**	**18.7**	**10**	**4.6**	**1**	**0.5**
カンジダ感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
結膜炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	2	0.9	0	0.0	0	0.0
医療機器関連敗血症	1	0.5	1	0.5	0	0.0
毛包炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
歯肉炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	1	0.5	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	3	1.4	1	0.5	0	0.0
無菌性髄膜炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
爪感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	2	0.9	0	0.0	0	0.0
爪真菌症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	2	0.9	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	3	1.4	1	0.5	0	0.0
耳下腺炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
肺炎	3	1.4	1	0.5	1	0.5
誤嚥性肺炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
レンサ球菌性肺炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
膿疱性皮疹	2	0.9	0	0.0	0	0.0
気道感染	2	0.9	1	0.5	0	0.0
ウイルス性気道感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
敗血症	1	0.5	1	0.5	0	0.0
副鼻腔炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
軟部組織感染	1	0.5	1	0.5	0	0.0
歯感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
上気道感染	4	1.8	0	0.0	0	0.0
尿道炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
尿路感染	4	1.8	0	0.0	0	0.0
膣感染	1	0.5	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**9**	**4.1**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
アルコール中毒	1	0.5	0	0.0	0	0.0
節足動物咬傷	1	0.5	0	0.0	0	0.0
食道熱傷	1	0.5	0	0.0	0	0.0
挫傷	1	0.5	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	4	1.8	0	0.0	0	0.0
創合併症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**119**	**54.3**	**67**	**30.6**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	47	21.5	16	7.3	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39	17.8	9	4.1	0	0.0
杆状核好中球数減少	1	0.5	1	0.5	0	0.0
抱合ビリルビン増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中アルカリホスファターゼ増加	9	4.1	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	4	1.8	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	4	1.8	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	5	2.3	0	0.0	0	0.0
血中リン増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	1	0.5	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	1	0.5	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	0.9	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	0.9	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
体温上昇	1	0.5	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	2.3	1	0.5	0	0.0
ヘマトクリット減少	1	0.5	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン	1	0.5	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	3	1.4	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	1	0.5	1	0.5	0	0.0
肝機能検査異常	1	0.5	1	0.5	0	0.0
リンパ球数減少	9	4.1	3	1.4	0	0.0
単球数増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	52	23.7	41	18.7	0	0.0
膵酵素増加	1	0.5	1	0.5	0	0.0
血小板数減少	41	18.7	19	8.7	0	0.0
血小板数増加	2	0.9	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	1	0.5	0	0.0	0	0.0
赤血球分布幅増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
血清フェリチン減少	1	0.5	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	3	1.4	1	0.5	0	0.0
体重減少	12	5.5	1	0.5	0	0.0
体重増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
白血球数	1	0.5	1	0.5	0	0.0
白血球数減少	39	17.8	21	9.6	0	0.0
代謝および栄養障害	**54**	**24.7**	**6**	**2.7**	**0**	**0.0**
食欲減退	40	18.3	1	0.5	0	0.0
脱水	1	0.5	1	0.5	0	0.0
電解質失調	1	0.5	1	0.5	0	0.0
高カルシウム血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
高クロール血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
高血糖	2	0.9	0	0.0	0	0.0
高カリウム血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
高リン血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	3	1.4	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	5	2.3	1	0.5	0	0.0
低マグネシウム血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
低リン血症	1	0.5	1	0.5	0	0.0
低蛋白血症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
肥満	1	0.5	1	0.5	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**57**	**26.0**	**8**	**3.7**	**0**	**0.0**
関節痛	26	11.9	4	1.8	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
関節炎	3	1.4	0	0.0	0	0.0
背部痛	3	1.4	0	0.0	0	0.0
骨痛	4	1.8	1	0.5	0	0.0
関節硬直	1	0.5	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	1	0.5	1	0.5	0	0.0
筋痙縮	3	1.4	1	0.5	0	0.0
筋力低下	3	1.4	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.5	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	15	6.8	0	0.0	0	0.0
筋炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
骨粗鬆症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
四肢痛	9	4.1	2	0.9	0	0.0
多発性関節炎	1	0.5	1	0.5	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**	**0.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
癌疼痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
腫瘍疼痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**87**	**39.7**	**6**	**2.7**	**0**	**0.0**
注意力障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	6	2.7	1	0.5	0	0.0
異常感覚	2	0.9	0	0.0	0	0.0
味覚不全	21	9.6	0	0.0	0	0.0
頭痛	18	8.2	1	0.5	0	0.0
不全片麻痺	1	0.5	0	0.0	0	0.0
知覚過敏	1	0.5	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	4	1.8	0	0.0	0	0.0
嗜眠	6	2.7	1	0.5	0	0.0
記憶障害	2	0.9	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	25	11.4	2	0.9	0	0.0
神経毒性	1	0.5	0	0.0	0	0.0
錯感覚	8	3.7	0	0.0	0	0.0
反回神経麻痺	1	0.5	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	1	0.5	1	0.5	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	17	7.8	2	0.9	0	0.0
多発ニューロパチー	3	1.4	0	0.0	0	0.0
感覚障害	1	0.5	0	0.0	0	0.0
傾眠	2	0.9	0	0.0	0	0.0
味覚障害	4	1.8	0	0.0	0	0.0
中毒性ニューロパチー	1	0.5	0	0.0	0	0.0
精神障害	**9**	**4.1**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
激越	1	0.5	0	0.0	0	0.0
不安	1	0.5	0	0.0	0	0.0
幻覚	1	0.5	0	0.0	0	0.0
不眠症	6	2.7	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**5**	**2.3**	**1**	**0.5**	**1**	**0.5**
急性腎障害	2	0.9	1	0.5	1	0.5
着色尿	1	0.5	0	0.0	0	0.0
慢性腎臓病	1	0.5	0	0.0	0	0.0
夜間頻尿	1	0.5	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**6**	**2.7**	**1**	**0.5**	**0**	**0.0**
乳房痛	2	0.9	0	0.0	0	0.0
不規則月経	1	0.5	0	0.0	0	0.0
骨盤痛	2	0.9	1	0.5	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
外陰腟乾燥	1	0.5	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**37**	**16.9**	**6**	**2.7**	**0**	**0.0**
咳嗽	14	6.4	0	0.0	0	0.0
発声障害	3	1.4	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	8	3.7	0	0.0	0	0.0
鼻出血	5	2.3	0	0.0	0	0.0
喉頭の炎症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻閉	1	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	1	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻の炎症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	3	1.4	0	0.0	0	0.0
胸水	1	0.5	1	0.5	0	0.0
肺臓炎	3	1.4	2	0.9	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.5	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	3	1.4	3	1.4	0	0.0
鼻漏	2	0.9	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**119**	**54.3**	**8**	**3.7**	**0**	**0.0**
脱毛症	76	34.7	2	0.9	0	0.0
皮膚炎	1	0.5	1	0.5	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	2	0.9	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	4	1.8	0	0.0	0	0.0
異汗性湿疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
湿疹	2	0.9	1	0.5	0	0.0
紅斑	4	1.8	1	0.5	0	0.0
皮下出血	1	0.5	0	0.0	0	0.0
手皮膚炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	1	0.5	1	0.5	0	0.0
爪変色	4	1.8	0	0.0	0	0.0
爪の障害	4	1.8	0	0.0	0	0.0
爪ジストロフィー	1	0.5	0	0.0	0	0.0
爪毒性	1	0.5	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.5	0	0.0	0	0.0
爪痛	2	0.9	0	0.0	0	0.0
爪破損	1	0.5	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	3	1.4	0	0.0	0	0.0
爪甲脱落症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
爪軟化症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	2	0.9	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	0.9	0	0.0	0	0.0
口囲皮膚炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
そう痒症	16	7.3	1	0.5	0	0.0
紫斑	2	0.9	0	0.0	0	0.0
発疹	36	16.4	2	0.9	0	0.0
紅斑性皮疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	11	5.0	2	0.9	0	0.0
丘疹性皮疹	1	0.5	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	3	1.4	0	0.0	0	0.0
痂皮	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	1	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	3	1.4	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	3	1.4	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	0.5	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	4	1.8	1	0.5	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**18**	**8.2**	**4**	**1.8**	**0**	**0.0**
深部静脈血栓症	2	0.9	0	0.0	0	0.0
潮紅	2	0.9	0	0.0	0	0.0
ほてり	3	1.4	0	0.0	0	0.0
高血圧	4	1.8	2	0.9	0	0.0
高血圧緊急症	1	0.5	1	0.5	0	0.0
低血圧	3	1.4	1	0.5	0	0.0
リンパ浮腫	2	0.9	0	0.0	0	0.0
末梢静脈血栓症	1	0.5	1	0.5	0	0.0
血管痛	1	0.5	0	0.0	0	0.0
血管炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-522 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	783		783		783	
副作用あり	774	98.9	604	77.1	4	0.5
副作用なし	9	1.1	179	22.9	779	99.5

血液およびリンパ系障害	**587**	**75.0**	**414**	**52.9**	**0**	**0.0**
貧血	429	54.8	141	18.0	0	0.0
二血球減少症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
播種性血管内凝固	1	0.1	1	0.1	0	0.0
有熱性骨髄無形成	5	0.6	5	0.6	0	0.0
発熱性好中球減少症	144	18.4	139	17.8	0	0.0
溶血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
溶血性貧血	1	0.1	1	0.1	0	0.0
高グロブリン血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
低グロブリン血症	7	0.9	0	0.0	0	0.0
免疫性血小板減少症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	2	0.3	1	0.1	0	0.0
白血球増加症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	87	11.1	33	4.2	0	0.0
リンパ節症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	29	3.7	7	0.9	0	0.0
大赤血球症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	367	46.9	270	34.5	0	0.0
正球性貧血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
汎血球減少症	14	1.8	14	1.8	0	0.0
血小板減少症	104	13.3	21	2.7	0	0.0
血小板増加症	5	0.6	0	0.0	0	0.0
心臓障害	**56**	**7.2**	**7**	**0.9**	**0**	**0.0**
大動脈弁閉鎖不全症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
不整脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心房細動	1	0.1	1	0.1	0	0.0
第一度房室ブロック	2	0.3	0	0.0	0	0.0
心不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0
慢性心不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心筋症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心血管不全	1	0.1	1	0.1	0	0.0
左室拡張	1	0.1	1	0.1	0	0.0
左室機能不全	2	0.3	0	0.0	0	0.0
左室肥大	1	0.1	0	0.0	0	0.0
僧帽弁閉鎖不全症	3	0.4	0	0.0	0	0.0
心筋虚血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心筋炎	5	0.6	3	0.4	0	0.0
動悸	12	1.5	0	0.0	0	0.0
心嚢液貯留	2	0.3	0	0.0	0	0.0
肺動脈弁閉鎖不全症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
右室不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0
右室肥大	1	0.1	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	14	1.8	0	0.0	0	0.0
上室性頻脈	2	0.3	1	0.1	0	0.0
頻脈	14	1.8	1	0.1	0	0.0
発作性頻脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心室肥大	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心室リモデリング	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心室性頻脈	1	0.1	1	0.1	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
先天性、家族性および遺伝性障害	**2**	**0.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
サラセミア	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心室中隔欠損症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**30**	**3.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
難聴	4	0.5	0	0.0	0	0.0
耳不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
耳痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
耳そう痒症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
中耳の炎症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乗物酔い	1	0.1	0	0.0	0	0.0
耳異常感覚	1	0.1	0	0.0	0	0.0
耳鳴	8	1.0	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	12	1.5	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**163**	**20.8**	**25**	**3.2**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	18	2.3	8	1.0	0	0.0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	7	0.9	2	0.3	0	0.0
甲状腺機能亢進症	37	4.7	2	0.3	0	0.0
下垂体炎	10	1.3	8	1.0	0	0.0
下垂体機能低下症	5	0.6	2	0.3	0	0.0
甲状腺機能低下症	105	13.4	4	0.5	0	0.0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺腫瘤	1	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	8	1.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	**92**	**11.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
眼瞼炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
眼瞼痙攣	1	0.1	0	0.0	0	0.0
結膜刺激	1	0.1	0	0.0	0	0.0
後天性涙道狭窄	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	35	4.5	0	0.0	0	0.0
眼のアレルギー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼脂	2	0.3	0	0.0	0	0.0
眼の炎症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼刺激	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼痛	3	0.4	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
眼部腫脹	2	0.3	0	0.0	0	0.0
眼瞼嚢胞	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼機能障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼皮膚乾燥	1	0.1	0	0.0	0	0.0
緑内障	1	0.1	0	0.0	0	0.0
虹彩毛様体炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
角膜炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
流涙増加	12	1.5	0	0.0	0	0.0
眼部不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼充血	4	0.5	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	4	0.5	0	0.0	0	0.0
羞明	3	0.4	0	0.0	0	0.0
光視症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
翼状片	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
霧視	18	2.3	0	0.0	0	0.0
視力低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
視力障害	3	0.4	0	0.0	0	0.0
硝子体浮遊物	3	0.4	0	0.0	0	0.0
眼球乾燥症	3	0.4	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**631**	**80.6**	**79**	**10.1**	**0**	**0.0**
腹部不快感	7	0.9	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	7	0.9	0	0.0	0	0.0
腹痛	65	8.3	2	0.3	0	0.0
下腹部痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	39	5.0	0	0.0	0	0.0
空気嚥下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
裂肛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肛門出血	2	0.3	0	0.0	0	0.0
口角口唇炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	4	0.5	0	0.0	0	0.0
自己免疫性大腸炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
口唇炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
慢性胃炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
大腸炎	8	1.0	5	0.6	0	0.0
便秘	188	24.0	0	0.0	0	0.0
下痢	238	30.4	20	2.6	0	0.0
口内乾燥	49	6.3	0	0.0	0	0.0
十二指腸狭窄	1	0.1	1	0.1	0	0.0
十二指腸潰瘍	1	0.1	1	0.1	0	0.0
排便困難	1	0.1	0	0.0	0	0.0
消化不良	71	9.1	1	0.1	0	0.0
嚥下障害	4	0.5	0	0.0	0	0.0
腸炎	4	0.5	0	0.0	0	0.0
心窩部不快感	2	0.3	0	0.0	0	0.0
軟便	4	0.5	0	0.0	0	0.0
鼓腸	4	0.5	0	0.0	0	0.0
胃炎	15	1.9	2	0.3	0	0.0
消化器痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	41	5.2	0	0.0	0	0.0
歯肉出血	4	0.5	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	3	0.4	0	0.0	0	0.0
歯肉腫脹	3	0.4	0	0.0	0	0.0
舌痛	3	0.4	0	0.0	0	0.0
痔出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
痔核	12	1.5	0	0.0	0	0.0
歯の知覚過敏	3	0.4	0	0.0	0	0.0
胃排出不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0
過敏性腸症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	12	1.5	0	0.0	0	0.0
悪心	495	63.2	27	3.4	0	0.0
嚥下痛	8	1.0	0	0.0	0	0.0
食道痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
食道炎	4	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔知覚不全	2	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔扁平苔癬	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	10	1.3	0	0.0	0	0.0
膵炎	4	0.5	4	0.5	0	0.0
急性膵炎	2	0.3	2	0.3	0	0.0
口の錯感覚	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯周病	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肛門周囲痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
直腸出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
直腸しぶり	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口内炎	132	16.9	11	1.4	0	0.0
舌変色	2	0.3	0	0.0	0	0.0
舌不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
舌色素沈着	3	0.4	0	0.0	0	0.0
舌潰瘍	2	0.3	0	0.0	0	0.0
歯痛	4	0.5	0	0.0	0	0.0
毛舌症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上部消化管出血	1	0.1	1	0.1	0	0.0
嘔吐	200	25.5	19	2.4	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**601**	**76.8**	**78**	**10.0**	**1**	**0.1**
無力症	198	25.3	28	3.6	0	0.0
腋窩痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	2	0.3	0	0.0	0	0.0
胸痛	8	1.0	0	0.0	0	0.0
悪寒	26	3.3	0	0.0	0	0.0
嚢胞	1	0.1	0	0.0	0	0.0
不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
異形成	1	0.1	0	0.0	0	0.0
運動耐性低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	10	1.3	0	0.0	0	0.0
顔面痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
疲労	330	42.1	28	3.6	0	0.0
熱感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
全身性浮腫	4	0.5	0	0.0	0	0.0
高体温症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
疾患	5	0.6	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	12	1.5	1	0.1	0	0.0
注入部位溢出	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注入部位反応	3	0.4	0	0.0	0	0.0
注射部位疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	3	0.4	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
倦怠感	25	3.2	0	0.0	0	0.0
粘膜障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
粘膜乾燥	9	1.1	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	103	13.2	8	1.0	0	0.0
多臓器機能不全症候群	1	0.1	0	0.0	1	0.1
非心臓性胸痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
浮腫	12	1.5	1	0.1	0	0.0
末梢性浮腫	35	4.5	2	0.3	0	0.0
疼痛	19	2.4	0	0.0	0	0.0
活動状態低下	1	0.1	1	0.1	0	0.0
末梢腫脹	6	0.8	0	0.0	0	0.0
体調不良	1	0.1	1	0.1	0	0.0
発熱	138	17.6	8	1.0	0	0.0
異物感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
全身性炎症反応症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0
温度変化不耐症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
乾燥症	3	0.4	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**36**	**4.6**	**18**	**2.3**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	3	0.4	3	0.4	0	0.0
肝細胞融解	5	0.6	0	0.0	0	0.0
肝機能異常	4	0.5	1	0.1	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝臓痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝炎	4	0.5	2	0.3	0	0.0
肝毒性	7	0.9	5	0.6	0	0.0
高ビリルビン血症	5	0.6	0	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	5	0.6	1	0.1	0	0.0
免疫性肝炎	5	0.6	4	0.5	0	0.0
肝障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
肝損傷	1	0.1	1	0.1	0	0.0
免疫系障害	**55**	**7.0**	**11**	**1.4**	**0**	**0.0**
アナフィラキシー反応	2	0.3	0	0.0	0	0.0
アナフィラキシーショック	1	0.1	1	0.1	0	0.0
サイトカイン放出症候群	3	0.4	3	0.4	0	0.0
薬物過敏症	14	1.8	3	0.4	0	0.0
過敏症	32	4.1	3	0.4	0	0.0
サルコイドーシス	1	0.1	0	0.0	0	0.0
季節性アレルギー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血清病	1	0.1	1	0.1	0	0.0
感染症および寄生虫症	**216**	**27.6**	**34**	**4.3**	**1**	**0.1**
顎膿瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
細菌性関節炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
異型肺炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
菌血症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
細菌性膣症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
細菌尿	1	0.1	0	0.0	0	0.0
気管支炎	5	0.6	3	0.4	0	0.0
カンジダ感染	7	0.9	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位蜂巣炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0
結膜炎	17	2.2	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	8	1.0	0	0.0	0	0.0
医療機器関連敗血症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
憩室炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
耳感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
大腸菌性尿路感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
毛包炎	20	2.6	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
せつ	1	0.1	0	0.0	0	0.0
陰部ヘルペス	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	8	1.0	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	2	0.3	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	9	1.1	0	0.0	0	0.0
麦粒腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
感染	2	0.3	2	0.3	0	0.0
インフルエンザ	1	0.1	1	0.1	0	0.0
喉頭炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口唇感染	2	0.3	0	0.0	0	0.0
下気道感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0
無菌性髄膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
メタニューモウイルス感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0
爪感染	3	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻ヘルペス	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	7	0.9	0	0.0	0	0.0
好中球減少性敗血症	2	0.3	2	0.3	0	0.0
食道カンジダ症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	14	1.8	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	6	0.8	1	0.1	0	0.0
口腔ヘルペス	10	1.3	0	0.0	0	0.0
口腔膿疱	1	0.1	0	0.0	0	0.0
中耳炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	14	1.8	0	0.0	0	0.0
耳下腺炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	4	0.5	0	0.0	0	0.0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
肺炎	7	0.9	2	0.3	0	0.0
細菌性肺炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
術後創感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0
膿疱	1	0.1	0	0.0	0	0.0
膿尿	1	0.1	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	2	0.3	1	0.1	0	0.0
気道感染	2	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻炎	6	0.8	0	0.0	0	0.0
鼻咽頭炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
敗血症	2	0.3	1	0.1	1	0.1
敗血症性ショック	2	0.3	2	0.3	0	0.0
副鼻腔炎	4	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	3	0.4	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0
ストーマ部感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
白癬感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
扁桃炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
歯膿瘍	2	0.3	0	0.0	0	0.0
歯感染	2	0.3	0	0.0	0	0.0
気管気管支炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上気道感染	20	2.6	4	0.5	0	0.0
尿路感染	23	2.9	3	0.4	0	0.0
膣感染	3	0.4	0	0.0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0
女性外陰部蜂巣炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
外陰部膣カンジダ症	4	0.5	0	0.0	0	0.0
外陰膣真菌感染	3	0.4	0	0.0	0	0.0
トリコモナス外陰膣炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**77**	**9.8**	**8**	**1.0**	**0**	**0.0**
挫傷	2	0.3	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	73	9.3	8	1.0	0	0.0
爪損傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0
処置による疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
漿液腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
創傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**456**	**58.2**	**216**	**27.6**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	204	26.1	43	5.5	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	157	20.1	20	2.6	0	0.0
細菌検査陽性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
抱合ビリルビン増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	29	3.7	2	0.3	0	0.0
血中重炭酸塩減少	3	0.4	0	0.0	0	0.0
血中重炭酸塩増加	8	1.0	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	19	2.4	0	0.0	0	0.0
血中カルシウム減少	6	0.8	0	0.0	0	0.0
血中クロール減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クロール増加	8	1.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	21	2.7	3	0.4	0	0.0
血中ブドウ糖増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中鉄減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	22	2.8	0	0.0	0	0.0
血中乳酸増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	8	1.0	1	0.1	0	0.0
血中副甲状腺ホルモン減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血中リン減少	6	0.8	1	0.1	0	0.0
血中リン増加	6	0.8	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	8	1.0	1	0.1	0	0.0
血中ナトリウム減少	10	1.3	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	8	1.0	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	14	1.8	0	0.0	0	0.0
血中尿素減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	6	0.8	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	4	0.5	0	0.0	0	0.0
体温上昇	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	5	0.6	2	0.3	0	0.0
コルチゾール減少	3	0.4	1	0.1	0	0.0
駆出率減少	9	1.1	0	0.0	0	0.0
心電図異常 QRS 群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心電図 QT 延長	4	0.5	1	0.1	0	0.0
心電図 ST 部分異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心電図 ST-T 変化	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心電図 ST-T 部分異常	2	0.3	0	0.0	0	0.0
心電図異常 T 波	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心電図変化	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心電図再分極異常	3	0.4	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24	3.1	8	1.0	0	0.0
糸球体濾過率減少	2	0.3	1	0.1	0	0.0
ヘマトクリット減少	5	0.6	1	0.1	0	0.0
ヘモグロビン減少	12	1.5	3	0.4	0	0.0
心拍数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝酵素上昇	1	0.1	1	0.1	0	0.0
国際標準比増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	3	0.4	1	0.1	0	0.0
肝機能検査値上昇	3	0.4	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	26	3.3	11	1.4	0	0.0
リンパ球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
単球数減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
単球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	185	23.6	146	18.6	0	0.0
好中球百分率減少	2	0.3	1	0.1	0	0.0
血小板数減少	74	9.5	21	2.7	0	0.0
血小板数増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
総蛋白減少	3	0.4	0	0.0	0	0.0
総蛋白増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
プロトロンビン時間延長	1	0.1	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	4	0.5	1	0.1	0	0.0
血沈亢進	2	0.3	0	0.0	0	0.0
血清フェリチン増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺ホルモン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
サイロキシン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	4	0.5	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	3	0.4	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	4	0.5	2	0.3	0	0.0
トランスフェリン飽和度低下	2	0.3	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	5	0.6	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
トロポニン I 増加	5	0.6	0	0.0	0	0.0
トロポニン T 増加	5	0.6	0	0.0	0	0.0
トロポニン増加	6	0.8	0	0.0	0	0.0
尿中ウロビリノーゲン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ビタミン D 減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
体重減少	38	4.9	5	0.6	0	0.0
体重増加	10	1.3	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	108	13.8	60	7.7	0	0.0
代謝および栄養障害	**248**	**31.7**	**33**	**4.2**	**0**	**0.0**
細胞死	2	0.3	0	0.0	0	0.0
食欲減退	153	19.5	6	0.8	0	0.0
脱水	28	3.6	2	0.3	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	1	0.1	1	0.1	0	0.0
体液貯留	1	0.1	0	0.0	0	0.0
葉酸欠乏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高血糖	17	2.2	2	0.3	0	0.0
高カリウム血症	6	0.8	1	0.1	0	0.0
高ナトリウム血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高リン血症	5	0.6	0	0.0	0	0.0
高蛋白血症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	4	0.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低アルブミン血症	21	2.7	1	0.1	0	0.0
低カルシウム血症	19	2.4	1	0.1	0	0.0
低クロール血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
低血糖	3	0.4	1	0.1	0	0.0
低カリウム血症	37	4.7	5	0.6	0	0.0
低マグネシウム血症	26	3.3	1	0.1	0	0.0
低ナトリウム血症	20	2.6	8	1.0	0	0.0
低リン血症	11	1.4	2	0.3	0	0.0
低蛋白血症	11	1.4	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏	2	0.3	0	0.0	0	0.0
乳酸アシドーシス	1	0.1	1	0.1	0	0.0
肥満	1	0.1	1	0.1	0	0.0
多飲症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
1 型糖尿病	4	0.5	3	0.4	0	0.0
2 型糖尿病	3	0.4	2	0.3	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**290**	**37.0**	**12**	**1.5**	**0**	**0.0**
関節痛	124	15.8	5	0.6	0	0.0
関節炎	6	0.8	2	0.3	0	0.0
関節障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
背部痛	14	1.8	0	0.0	0	0.0
骨痛	29	3.7	1	0.1	0	0.0
側腹部痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
鼡径部痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
関節硬直	1	0.1	0	0.0	0	0.0
四肢不快感	3	0.4	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	18	2.3	0	0.0	0	0.0
筋緊張	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋力低下	15	1.9	1	0.1	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	16	2.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	5	0.6	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	112	14.3	3	0.4	0	0.0
ミオパチー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
頚部痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
四肢痛	30	3.8	2	0.3	0	0.0
顎痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
軟部組織障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
滑膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腱鞘炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3**	**0.4**	**1**	**0.1**	**0**	**0.0**
急性骨髄性白血病	1	0.1	1	0.1	0	0.0
メラノサイト性母斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚乳頭腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**520**	**66.4**	**36**	**4.6**	**1**	**0.1**
味覚消失	3	0.4	0	0.0	0	0.0
異痛症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
健忘	2	0.3	0	0.0	0	0.0
無嗅覚	1	0.1	0	0.0	0	0.0
運動失調	1	0.1	0	0.0	0	0.0
平衡障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ブレインフォグ	1	0.1	0	0.0	0	0.0
灼熱感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
馬尾症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
認知障害	9	1.1	1	0.1	0	0.0
注意力障害	7	0.9	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	61	7.8	1	0.1	0	0.0
異常感覚	10	1.3	0	0.0	0	0.0
味覚不全	124	15.8	0	0.0	0	0.0
自己免疫性脳炎	2	0.3	1	0.1	1	0.1
顔面不全麻痺	1	0.1	0	0.0	0	0.0
頭痛	100	12.8	2	0.3	0	0.0
感覚鈍麻	28	3.6	1	0.1	0	0.0
味覚減退	2	0.3	0	0.0	0	0.0
嗜眠	8	1.0	0	0.0	0	0.0
記憶障害	10	1.3	0	0.0	0	0.0
片頭痛	3	0.4	1	0.1	0	0.0
単麻痺	1	0.1	1	0.1	0	0.0
不随意性筋収縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋痙直	1	0.1	0	0.0	0	0.0
重症筋無力症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
ナルコレプシー	1	0.1	0	0.0	0	0.0
神経痛	8	1.0	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	154	19.7	15	1.9	0	0.0
神経毒性	17	2.2	0	0.0	0	0.0
錯感覚	45	5.7	0	0.0	0	0.0
嗅覚錯誤	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	7	0.9	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚運動ニューロパチー	2	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	148	18.9	11	1.4	0	0.0
多発ニューロパチー	21	2.7	2	0.3	0	0.0
失神寸前の状態	3	0.4	1	0.1	0	0.0
下肢静止不能症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎に伴う頭痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
傾眠	4	0.5	0	0.0	0	0.0
失神	1	0.1	1	0.1	0	0.0
味覚障害	24	3.1	0	0.0	0	0.0
振戦	1	0.1	0	0.0	0	0.0
妊娠、産褥および周産期の状態	**1**	**0.1**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
児頭骨盤不均衡	1	0.1	0	0.0	0	0.0
精神障害	**66**	**8.4**	**7**	**0.9**	**0**	**0.0**
感情不安定	1	0.1	0	0.0	0	0.0
攻撃性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
激越	1	0.1	0	0.0	0	0.0
不安	9	1.1	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	2	0.3	1	0.1	0	0.0
熱性譫妄	1	0.1	1	0.1	0	0.0
抑うつ気分	1	0.1	0	0.0	0	0.0
うつ病	3	0.4	0	0.0	0	0.0
不眠症	42	5.4	3	0.4	0	0.0
易刺激性	3	0.4	0	0.0	0	0.0
気分変化	6	0.8	2	0.3	0	0.0
神経過敏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
精神病性障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
睡眠障害	3	0.4	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**48**	**6.1**	**18**	**2.3**	**0**	**0.0**
急性腎障害	10	1.3	8	1.0	0	0.0
自己免疫性腎炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
排尿困難	11	1.4	0	0.0	0	0.0
血尿	3	0.4	0	0.0	0	0.0
失禁	1	0.1	0	0.0	0	0.0
白血球尿	5	0.6	0	0.0	0	0.0
腎炎	2	0.3	2	0.3	0	0.0
腎結石症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
頻尿	4	0.5	0	0.0	0	0.0
多尿	1	0.1	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	4	0.5	1	0.1	0	0.0
腎不全	2	0.3	2	0.3	0	0.0
腎機能障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
尿細管間質性腎炎	4	0.5	4	0.5	0	0.0
尿路痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
尿異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**46**	**5.9**	**6**	**0.8**	**0**	**0.0**
無月経	10	1.3	1	0.1	0	0.0
萎縮性外陰腟炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
乳房炎症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乳房痛	3	0.4	0	0.0	0	0.0
乳房腫脹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乳房圧痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乳房潰瘍形成	1	0.1	0	0.0	0	0.0
月経困難症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
性交困難	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乳汁漏出症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
重度月経出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
閉経期症状	2	0.3	0	0.0	0	0.0
不規則月経	9	1.1	4	0.5	0	0.0
骨盤痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
会陰紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
閉経後出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
早発閉経	1	0.1	1	0.1	0	0.0
腟分泌物	3	0.4	0	0.0	0	0.0
腟出血	3	0.4	0	0.0	0	0.0
外陰部びらん	1	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰腟不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰腟乾燥	5	0.6	0	0.0	0	0.0
外陰腟の炎症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**224**	**28.6**	**18**	**2.3**	**2**	**0.3**
失声症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
カタル	1	0.1	0	0.0	0	0.0
咳嗽	52	6.6	1	0.1	0	0.0
咽喉乾燥	5	0.6	0	0.0	0	0.0
発声障害	14	1.8	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	46	5.9	2	0.3	0	0.0
労作性呼吸困難	8	1.0	0	0.0	0	0.0
発作性夜間呼吸困難	1	0.1	0	0.0	0	0.0
鼻出血	76	9.7	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	1	0.1	0	0.0	0	0.0
喉頭痙攣	1	0.1	0	0.0	0	0.0
鼻腔毒性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
鼻閉	5	0.6	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	12	1.5	0	0.0	0	0.0
鼻の炎症	5	0.6	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	17	2.2	0	0.0	0	0.0
起坐呼吸	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
咽頭紅斑	2	0.3	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	13	1.7	6	0.8	1	0.1
湿性咳嗽	4	0.5	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	10	1.3	9	1.1	1	0.1
肺高血圧症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
肺腫瘤	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	3	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻漏	10	1.3	0	0.0	0	0.0
副鼻腔障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
頻呼吸	1	0.1	0	0.0	0	0.0
咽喉刺激感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
咽喉絞扼感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上気道咳症候群	2	0.3	0	0.0	0	0.0
喘鳴	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**628**	**80.2**	**42**	**5.4**	**0**	**0.0**
ざ瘡	8	1.0	0	0.0	0	0.0
脱毛症	471	60.2	0	0.0	0	0.0
円形脱毛症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
全頭脱毛症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
水疱	2	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚嚢腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	8	1.0	1	0.1	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	45	5.7	2	0.3	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	8	1.0	2	0.3	0	0.0
水疱性皮膚炎	4	0.5	1	0.1	0	0.0
全身性剥脱性皮膚炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0
薬疹	4	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	47	6.0	1	0.1	0	0.0
斑状出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
湿疹	11	1.4	0	0.0	0	0.0
紅斑	31	4.0	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	2	0.3	1	0.1	0	0.0
結節性紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
手皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
多汗症	8	1.0	0	0.0	0	0.0
特発性血管性浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ケロイド瘢痕	1	0.1	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	1	0.1	0	0.0	0	0.0
睫毛眉毛脱落症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
汗疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪床出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪床障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪床の炎症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪床圧痛	3	0.4	0	0.0	0	0.0
爪変形	1	0.1	1	0.1	0	0.0
爪変色	48	6.1	0	0.0	0	0.0
爪の障害	21	2.7	0	0.0	0	0.0
爪ジストロフィー	6	0.8	1	0.1	0	0.0
爪色素沈着	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪甲点状凹窩	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪線状隆起	4	0.5	0	0.0	0	0.0
爪毒性	7	0.9	0	0.0	0	0.0
寝汗	6	0.8	0	0.0	0	0.0
爪痛	7	0.9	0	0.0	0	0.0
爪破損	3	0.4	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	25	3.2	2	0.3	0	0.0
爪甲脱落症	12	1.5	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	6	0.8	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
手掌紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8	1.0	0	0.0	0	0.0
丘疹	4	0.5	0	0.0	0	0.0
類乾癬	1	0.1	0	0.0	0	0.0
類天疱瘡	1	0.1	0	0.0	0	0.0
色素沈着障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0
そう痒症	116	14.8	2	0.3	0	0.0
乾癬	2	0.3	0	0.0	0	0.0
発疹	196	25.0	12	1.5	0	0.0
紅斑性皮疹	5	0.6	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	6	0.8	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	50	6.4	12	1.5	0	0.0
麻疹様発疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	7	0.9	1	0.1	0	0.0
そう痒性皮疹	9	1.1	0	0.0	0	0.0
敏感肌	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚灼熱感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚色素脱失	2	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	5	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	3	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	13	1.7	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚硬結	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚刺激	3	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	3	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚反応	2	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚毒性	8	1.0	2	0.3	0	0.0
皮膚潰瘍	2	0.3	0	0.0	0	0.0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0
中毒性皮疹	1	0.1	1	0.1	0	0.0
蕁麻疹	8	1.0	0	0.0	0	0.0
血管炎性皮疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乾皮症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
社会環境	**1**	**0.1**	**1**	**0.1**	**0**	**0.0**
閉経	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血管障害	**106**	**13.5**	**9**	**1.1**	**0**	**0.0**
深部静脈血栓症	4	0.5	0	0.0	0	0.0
塞栓症	2	0.3	1	0.1	0	0.0
静脈塞栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
潮紅	21	2.7	0	0.0	0	0.0
ほてり	55	7.0	3	0.4	0	0.0
高血圧	5	0.6	2	0.3	0	0.0
低血圧	17	2.2	3	0.4	0	0.0
起立性低血圧	2	0.3	0	0.0	0	0.0
蒼白	2	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢静脈血栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
静脈炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血管痛	4	0.5	0	0.0	0	0.0
血管炎	3	0.4	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

子宮体癌患者を対象とした国際共同臨床試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	382		382		382	
副作用あり	365	95.5	171	44.8	1	0.3
副作用なし	17	4.5	211	55.2	381	99.7
血液およびリンパ系障害	**193**	**50.5**	**63**	**16.5**	**0**	**0.0**
貧血	178	46.6	53	13.9	0	0.0
血球減少症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
好酸球増加症	4	1.0	0	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	6	1.6	6	1.6	0	0.0
血液毒性	1	0.3	1	0.3	0	0.0
溶血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
白血球減少症	2	0.5	2	0.5	0	0.0
リンパ節症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	20	5.2	12	3.1	0	0.0
血小板障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	13	3.4	2	0.5	0	0.0
心臓障害	**16**	**4.2**	**2**	**0.5**	**1**	**0.3**
狭心症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心房細動	1	0.3	1	0.3	0	0.0
心停止	1	0.3	0	0.0	1	0.3
心筋炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
動悸	5	1.3	0	0.0	0	0.0
心嚢液貯留	1	0.3	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	3	0.8	0	0.0	0	0.0
頻脈	3	0.8	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**12**	**3.1**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
耳不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
聴力低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳鳴	8	2.1	0	0.0	0	0.0
前庭障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**57**	**14.9**	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	3	0.8	0	0.0	0	0.0
甲状腺腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
副甲状腺機能亢進症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	23	6.0	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	2	0.5	2	0.5	0	0.0
甲状腺機能低下症	41	10.7	0	0.0	0	0.0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼障害	**26**	**6.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
白内障	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	6	1.6	0	0.0	0	0.0
眼の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼瞼下垂	1	0.3	0	0.0	0	0.0
流涙増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
縮瞳	1	0.3	0	0.0	0	0.0
羞明	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
霧視	16	4.2	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**258**	**67.5**	**13**	**3.4**	**0**	**0.0**
腹部不快感	2	0.5	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	4	1.0	0	0.0	0	0.0
腹痛	16	4.2	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	1	0.3	1	0.3	0	0.0
上腹部痛	4	1.0	0	0.0	0	0.0
肛門の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
大腸炎	6	1.6	1	0.3	0	0.0
結腸瘻	1	0.3	0	0.0	0	0.0
便秘	112	29.3	2	0.5	0	0.0
下痢	110	28.8	5	1.3	0	0.0
口内乾燥	14	3.7	0	0.0	0	0.0
消化不良	11	2.9	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
鼓腸	1	0.3	0	0.0	0	0.0
排便回数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	1	0.3	1	0.3	0	0.0
消化器痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	5	1.3	0	0.0	0	0.0
歯肉出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
舌痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血便排泄	4	1.0	0	0.0	0	0.0
痔出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
裂孔ヘルニア	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫性腸炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
悪心	146	38.2	4	1.0	0	0.0
口腔障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	4	1.0	0	0.0	0	0.0
膵炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ひだ舌	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腸壁気腫症	2	0.5	1	0.3	0	0.0
直腸分泌物	1	0.3	0	0.0	0	0.0
直腸出血	2	0.5	0	0.0	0	0.0
口内炎	31	8.1	2	0.5	0	0.0
歯痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嘔吐	48	12.6	2	0.5	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**249**	**65.2**	**11**	**2.9**	**0**	**0.0**
医薬品副作用	3	0.8	0	0.0	0	0.0
副作用	1	0.3	0	0.0	0	0.0
無力症	13	3.4	2	0.5	0	0.0
胸部不快感	4	1.0	0	0.0	0	0.0
胸痛	1	0.3	1	0.3	0	0.0
悪寒	8	2.1	0	0.0	0	0.0
早期満腹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
疲労	225	58.9	5	1.3	0	0.0
冷感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
熱感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歩行障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	3	0.8	0	0.0	0	0.0
注入部位疼痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
注射部位反応	3	0.8	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	5	1.3	0	0.0	0	0.0
倦怠感	3	0.8	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	9	2.4	1	0.3	0	0.0
非心臓性胸痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
非圧痕浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
浮腫	3	0.8	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	17	4.5	0	0.0	0	0.0
疼痛	17	4.5	1	0.3	0	0.0
末梢腫脹	7	1.8	0	0.0	0	0.0
発熱	11	2.9	1	0.3	0	0.0
腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口渇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**2**	**0.5**	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**
肝不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
免疫系障害	**13**	**3.4**	**4**	**1.0**	**0**	**0.0**
アナフィラキシー反応	2	0.5	2	0.5	0	0.0
薬物過敏症	7	1.8	1	0.3	0	0.0
過敏症	4	1.0	1	0.3	0	0.0
感染症および寄生虫症	**55**	**14.4**	**18**	**4.7**	**0**	**0.0**
虫垂炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
COVID-19	1	0.3	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	5	1.3	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
クロストリジウム性大腸炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
膀胱炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
医療機器関連感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
憩室炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脳炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
毛包炎	6	1.6	0	0.0	0	0.0
真菌感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腎感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺炎	2	0.5	2	0.5	0	0.0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
膿疱性皮疹	6	1.6	0	0.0	0	0.0
敗血症	2	0.5	2	0.5	0	0.0
副鼻腔炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿路感染	19	5.0	7	1.8	0	0.0
前庭神経炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
創傷感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**54**	**14.1**	**4**	**1.0**	**0**	**0.0**
挫傷	4	1.0	0	0.0	0	0.0
転倒	8	2.1	1	0.3	0	0.0
注入に伴う反応	42	11.0	3	0.8	0	0.0
放射線性直腸炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚擦過傷	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**234**	**61.3**	**72**	**18.8**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42	11.0	3	0.8	0	0.0
アミラーゼ増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
アニオンギャップ増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40	10.5	6	1.6	0	0.0
血中アルブミン減少	3	0.8	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	35	9.2	1	0.3	0	0.0
血中ビリルビン増加	7	1.8	0	0.0	0	0.0
血中カルシウム減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中カルシウム増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中クロール減少	3	0.8	0	0.0	0	0.0
血中コルチコトロピン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クレアチン増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	39	10.2	2	0.5	0	0.0
血中ブドウ糖増加	4	1.0	1	0.3	0	0.0
血中乳酸増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	9	2.4	1	0.3	0	0.0
血中リン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	6	1.6	2	0.5	0	0.0
血圧上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	5	1.3	2	0.5	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン異常	3	0.8	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4	1.0	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	18	4.7	0	0.0	0	0.0
血中尿素減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	8	2.1	0	0.0	0	0.0
体温上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
二酸化炭素減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
二酸化炭素増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
クロストリジウム検査陽性	1	0.3	1	0.3	0	0.0
糸球体濾過率減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	9	2.4	3	0.8	0	0.0
未熟顆粒球数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	1	0.3	1	0.3	0	0.0
リンパ球数減少	62	16.2	15	3.9	0	0.0
単球数減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
好中球数	2	0.5	0	0.0	0	0.0
好中球数異常	1	0.3	1	0.3	0	0.0
好中球数減少	87	22.8	42	11.0	0	0.0
好中球数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
下垂体スキャン異常	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	93	24.3	14	3.7	0	0.0
総蛋白減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
サイロキシン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
体重減少	25	6.5	1	0.3	0	0.0
体重増加	4	1.0	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	97	25.4	26	6.8	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**163**	**42.7**	**18**	**4.7**	**0**	**0.0**
アシドーシス	2	0.5	2	0.5	0	0.0
食欲減退	66	17.3	1	0.3	0	0.0
脱水	14	3.7	1	0.3	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	1	0.3	1	0.3	0	0.0
発育不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
高カルシウム血症	7	1.8	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高血糖	24	6.3	7	1.8	0	0.0
高カリウム血症	5	1.3	0	0.0	0	0.0
高ナトリウム血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	22	5.8	1	0.3	0	0.0
低カルシウム血症	13	3.4	1	0.3	0	0.0
低クロール血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	31	8.1	3	0.8	0	0.0
低マグネシウム血症	41	10.7	2	0.5	0	0.0
低ナトリウム血症	32	8.4	4	1.0	0	0.0
低リン血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
多飲症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
2 型糖尿病	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**180**	**47.1**	**8**	**2.1**	**0**	**0.0**
関節痛	80	20.9	3	0.8	0	0.0
関節炎	4	1.0	0	0.0	0	0.0
背部痛	8	2.1	0	0.0	0	0.0
骨痛	25	6.5	1	0.3	0	0.0
瘻孔	1	0.3	1	0.3	0	0.0
関節可動域低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
関節硬直	1	0.3	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	13	3.4	0	0.0	0	0.0
筋力低下	25	6.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	61	16.0	2	0.5	0	0.0
筋炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
四肢痛	37	9.7	2	0.5	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**	**0.5**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
メラノサイト性母斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚有棘細胞癌	1	0.3	1	0.3	0	0.0
神経系障害	**269**	**70.4**	**19**	**5.0**	**0**	**0.0**
アカシジア	1	0.3	0	0.0	0	0.0
無嗅覚	1	0.3	0	0.0	0	0.0
失語症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
平衡障害	5	1.3	0	0.0	0	0.0
ブレインフォグ	3	0.8	0	0.0	0	0.0
脳卒中	1	0.3	1	0.3	0	0.0
認知障害	2	0.5	1	0.3	0	0.0
意識レベルの低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	30	7.9	1	0.3	0	0.0
労作性めまい	1	0.3	0	0.0	0	0.0
体位性めまい	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
異常感覚	1	0.3	0	0.0	0	0.0
味覚不全	26	6.8	0	0.0	0	0.0
ジスキネジア	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脳症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
錐体外路障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ギラン・バレー症候群	1	0.3	1	0.3	0	0.0
頭痛	32	8.4	1	0.3	0	0.0
不全片麻痺	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	10	2.6	0	0.0	0	0.0
味覚減退	1	0.3	0	0.0	0	0.0
記憶障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
重症筋無力症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
神経痛	4	1.0	1	0.3	0	0.0
末梢性ニューロパチー	98	25.7	3	0.8	0	0.0
錯感覚	27	7.1	1	0.3	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	12	3.1	2	0.5	0	0.0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	117	30.6	4	1.0	0	0.0
多発ニューロパチー	2	0.5	1	0.3	0	0.0
失神寸前の状態	2	0.5	0	0.0	0	0.0
下肢静止不能症候群	7	1.8	0	0.0	0	0.0
痙攣発作	3	0.8	1	0.3	0	0.0
傾眠	1	0.3	0	0.0	0	0.0
失神	2	0.5	2	0.5	0	0.0
味覚障害	10	2.6	0	0.0	0	0.0
振戦	5	1.3	0	0.0	0	0.0
刺激無反応	1	0.3	1	0.3	0	0.0
精神障害	**20**	**5.2**	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**
激越	1	0.3	1	0.3	0	0.0
不安	2	0.5	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	1	0.3	1	0.3	0	0.0
不眠症	16	4.2	1	0.3	0	0.0
落ち着きのなさ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**20**	**5.2**	**5**	**1.3**	**0**	**0.0**
急性腎障害	4	1.0	4	1.0	0	0.0
膀胱痙縮	2	0.5	0	0.0	0	0.0
出血性膀胱炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
非感染性膀胱炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
排尿困難	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血尿	2	0.5	0	0.0	0	0.0
水腎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
失禁	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿意切迫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
頻尿	4	1.0	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	3	0.8	0	0.0	0	0.0
尿失禁	1	0.3	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**8**	**2.1**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
卵巣静脈血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
骨盤痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腟分泌物	2	0.5	0	0.0	0	0.0
腟出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰腟不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰腟の炎症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
外陰腟そう痒症	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**74**	**19.4**	**7**	**1.8**	**0**	**0.0**
喘息	1	0.3	1	0.3	0	0.0
咳嗽	21	5.5	0	0.0	0	0.0
発声障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	34	8.9	2	0.5	0	0.0
労作性呼吸困難	2	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻出血	5	1.3	0	0.0	0	0.0
低酸素症	2	0.5	1	0.3	0	0.0
喉頭の炎症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
鼻閉	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	6	1.6	0	0.0	0	0.0
咽頭の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胸水	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	4	1.0	2	0.5	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	2	0.5	1	0.3	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻漏	4	1.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上気道咳症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
喘鳴	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**241**	**63.1**	**12**	**3.1**	**0**	**0.0**
光線角化症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脱毛症	163	42.7	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	3	0.8	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	7	1.8	0	0.0	0	0.0
水疱性皮膚炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
薬疹	1	0.3	1	0.3	0	0.0
皮膚乾燥	14	3.7	0	0.0	0	0.0
紅斑	5	1.3	0	0.0	0	0.0
多汗症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
過角化	1	0.3	0	0.0	0	0.0
斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪変色	5	1.3	0	0.0	0	0.0
爪の障害	6	1.6	0	0.0	0	0.0
爪線状隆起	2	0.5	0	0.0	0	0.0
寝汗	3	0.8	0	0.0	0	0.0
爪甲脱落症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	6	1.6	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
そう痒症	47	12.3	1	0.3	0	0.0
乾癬	2	0.5	1	0.3	0	0.0
発疹	44	11.5	3	0.8	0	0.0
毛孔性皮疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	3	0.8	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	43	11.3	6	1.6	0	0.0
そう痒性皮疹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
敏感肌	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚障害	4	1.0	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	3	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚刺激	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚腫瘤	1	0.3	0	0.0	0	0.0
うっ滞性皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	3	0.8	0	0.0	0	0.0
血管障害	**38**	**9.9**	**7**	**1.8**	**0**	**0.0**
深部静脈血栓症	3	0.8	0	0.0	0	0.0
塞栓症	4	1.0	1	0.3	0	0.0
潮紅	11	2.9	0	0.0	0	0.0
ほてり	5	1.3	0	0.0	0	0.0
高血圧	13	3.4	4	1.0	0	0.0
低血圧	4	1.0	1	0.3	0	0.0
頚静脈血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
リンパ浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
起立性低血圧	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

子宮体癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	406		406		406	
副作用あり	395	97.3	314	77.3	6	1.5
副作用なし	11	2.7	92	22.7	400	98.5
血液およびリンパ系障害	**97**	**23.9**	**19**	**4.7**	**0**	**0.0**
貧血	57	14.0	8	2.0	0	0.0
好酸球増加症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
白血球増加症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
白血球減少症	20	4.9	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	15	3.7	2	0.5	0	0.0
単球減少症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	24	5.9	4	1.0	0	0.0
好中球増加症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	33	8.1	4	1.0	0	0.0
血栓性微小血管症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心臓障害	**22**	**5.4**	**4**	**1.0**	**2**	**0.5**
急性冠動脈症候群	1	0.2	1	0.2	0	0.0
狭心症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
不整脈	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心房細動	1	0.2	0	0.0	0	0.0
徐脈	1	0.2	0	0.0	0	0.0
左脚ブロック	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心筋梗塞	2	0.5	1	0.2	1	0.2
心筋炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
動悸	4	1.0	0	0.0	0	0.0
右室機能不全	1	0.2	0	0.0	1	0.2
洞性頻脈	2	0.5	0	0.0	0	0.0
ストレス心筋症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
頻脈	5	1.2	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	**1**	**0.2**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
筋ジストロフィー	1	0.2	1	0.2	0	0.0
耳および迷路障害	**5**	**1.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
耳閉	1	0.2	0	0.0	0	0.0
聴力低下	1	0.2	0	0.0	0	0.0
耳鳴	2	0.5	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	2	0.5	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**241**	**59.4**	**11**	**2.7**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	4	1.0	2	0.5	0	0.0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
中枢性甲状腺機能低下症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
副甲状腺機能亢進症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	42	10.3	4	1.0	0	0.0
下垂体炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
下垂体機能低下症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	222	54.7	4	1.0	0	0.0
原発性甲状腺機能低下症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	6	1.5	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	**28**	**6.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
複視	2	0.5	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	6	1.5	0	0.0	0	0.0
眼瞼紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼球突出症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼刺激	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼瞼浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼の異物感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
虹彩毛様体炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
流涙増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
黄斑虚血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
マイボーム腺機能不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼部不快感	2	0.5	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
全眼球炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
網膜症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
霧視	5	1.2	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
硝子体浮遊物	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼球乾燥症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**301**	**74.1**	**72**	**17.7**	**1**	**0.2**
腹部不快感	3	0.7	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	5	1.2	0	0.0	0	0.0
腹痛	34	8.4	4	1.0	0	0.0
上腹部痛	29	7.1	0	0.0	0	0.0
腹部硬直	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腹部圧痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
裂肛	3	0.7	0	0.0	0	0.0
痔瘻	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口角口唇炎	3	0.7	0	0.0	0	0.0
肛門直腸不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	8	2.0	0	0.0	0	0.0
口唇炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
大腸炎	15	3.7	6	1.5	1	0.2
便秘	36	8.9	0	0.0	0	0.0
下痢	171	42.1	26	6.4	0	0.0
口内乾燥	34	8.4	0	0.0	0	0.0
消化不良	19	4.7	1	0.2	0	0.0
嚥下障害	7	1.7	0	0.0	0	0.0
腸炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
心窩部不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
軟便	6	1.5	0	0.0	0	0.0
鼓腸	6	1.5	0	0.0	0	0.0
排便回数増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
胃炎	13	3.2	0	0.0	0	0.0
びらん性胃炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
胃腸出血	2	0.5	1	0.2	0	0.0
消化器痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
消化管穿孔	2	0.5	2	0.5	0	0.0
胃食道逆流性疾患	15	3.7	0	0.0	0	0.0
歯肉出血	4	1.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歯肉痛	4	1.0	0	0.0	0	0.0
舌痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
痔核	3	0.7	0	0.0	0	0.0
免疫性膵炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
腸管瘻	1	0.2	1	0.2	0	0.0
腸管穿孔	2	0.5	2	0.5	0	0.0
過敏性腸症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
大腸穿孔	1	0.2	1	0.2	0	0.0
下部消化管出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
下部消化管穿孔	1	0.2	1	0.2	0	0.0
機械的イレウス	1	0.2	1	0.2	0	0.0
口腔内出血	2	0.5	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	3	0.7	0	0.0	0	0.0
悪心	158	38.9	12	3.0	0	0.0
嚥下痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
食道痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔知覚不全	6	1.5	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	16	3.9	2	0.5	0	0.0
膵炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
急性膵炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
歯周病	3	0.7	0	0.0	0	0.0
肛門周囲痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
直腸出血	2	0.5	0	0.0	0	0.0
直腸穿孔	2	0.5	0	0.0	0	0.0
口内炎	70	17.2	8	2.0	0	0.0
舌不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
舌色素沈着	1	0.2	0	0.0	0	0.0
舌潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
歯の脱落	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上部消化管出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嘔吐	98	24.1	10	2.5	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**241**	**59.4**	**41**	**10.1**	**1**	**0.2**
無力症	76	18.7	17	4.2	0	0.0
胸部不快感	3	0.7	0	0.0	0	0.0
胸痛	4	1.0	0	0.0	0	0.0
悪寒	6	1.5	0	0.0	0	0.0
早期満腹	2	0.5	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
顔面痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
疲労	113	27.8	15	3.7	0	0.0
全身健康状態悪化	2	0.5	1	0.2	0	0.0
全身性浮腫	1	0.2	1	0.2	0	0.0
疾患	1	0.2	0	0.0	0	0.0
治癒不良	1	0.2	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	4	1.0	0	0.0	0	0.0
倦怠感	18	4.4	1	0.2	0	0.0
粘膜乾燥	1	0.2	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	47	11.6	6	1.5	0	0.0
多臓器機能不全症候群	1	0.2	0	0.0	1	0.2
浮腫	11	2.7	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	18	4.4	0	0.0	0	0.0
疼痛	2	0.5	0	0.0	0	0.0
穿孔性潰瘍	1	0.2	1	0.2	0	0.0
末梢腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発熱	26	6.4	1	0.2	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
温度変化不耐症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
体温調節障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
乾燥症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**29**	**7.1**	**16**	**3.9**	**0**	**0.0**
胆道閉塞	1	0.2	1	0.2	0	0.0
胆嚢炎	4	1.0	2	0.5	0	0.0
肝細胞融解	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肝不全	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肝機能異常	4	1.0	0	0.0	0	0.0
肝炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肝毒性	4	1.0	3	0.7	0	0.0
高ビリルビン血症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	3	0.7	1	0.2	0	0.0
免疫性肝炎	5	1.2	5	1.2	0	0.0
肝障害	2	0.5	2	0.5	0	0.0
門脈血栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**5**	**1.2**	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**
アナフィラキシー反応	2	0.5	2	0.5	0	0.0
薬物過敏症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
過敏症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**51**	**12.6**	**20**	**4.9**	**0**	**0.0**
膿瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肛門膿瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
虫垂炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
穿孔性虫垂炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
無症候性細菌尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
体部白癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
結膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	4	1.0	1	0.2	0	0.0
医療機器関連感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
感染性下痢	1	0.2	1	0.2	0	0.0
憩室炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
大腸菌性尿路感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
毛包炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
真菌感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
歯肉炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
手足口病	1	0.2	1	0.2	0	0.0
感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
臍炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
口腔カンジダ症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.2	1	0.2	0	0.0
爪囲炎	3	0.7	0	0.0	0	0.0
腹膜炎	2	0.5	2	0.5	0	0.0
咽頭炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
肺炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
術後創感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
膿疱性皮疹	2	0.5	1	0.2	0	0.0
唾液腺炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
副鼻腔炎	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
足部白癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0
扁桃炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
上気道感染	2	0.5	0	0.0	0	0.0
尿路感染	15	3.7	3	0.7	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
外陰部膿瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰腟真菌感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
創傷感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**6**	**1.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
挫傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚裂傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
サンバーン	1	0.2	0	0.0	0	0.0
創傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
創合併症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
創離開	1	0.2	0	0.0	0	0.0
創傷出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**251**	**61.8**	**93**	**22.9**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	66	16.3	12	3.0	0	0.0
アミラーゼ減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アミラーゼ増加	22	5.4	6	1.5	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	62	15.3	12	3.0	0	0.0
抱合ビリルビン増加	1	0.2	1	0.2	0	0.0
尿中ビリルビン陽性	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	27	6.7	4	1.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	11	2.7	2	0.5	0	0.0
血中非抱合ビリルビン増加	1	0.2	1	0.2	0	0.0
血中カルシウム減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中クロール減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	13	3.2	1	0.2	0	0.0
血中クレアチン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13	3.2	5	1.2	0	0.0
血中クレアチニン増加	20	4.9	1	0.2	0	0.0
血中フィブリノゲン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	11	2.7	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	3	0.7	0	0.0	0	0.0
血中リン減少	1	0.2	1	0.2	0	0.0
血中カリウム増加	2	0.5	1	0.2	0	0.0
血圧異常	1	0.2	1	0.2	0	0.0
血圧上昇	4	1.0	2	0.5	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	42	10.3	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	7	1.7	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
心筋虚血の心電図所見	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ECOGパフォーマンスステータス悪化	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心電図QT延長	11	2.7	2	0.5	0	0.0
心電図ST部分下降	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	1.7	3	0.7	0	0.0
糸球体濾過率減少	3	0.7	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ヘモグロビン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	2	0.5	2	0.5	0	0.0
高比重リポ蛋白増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	36	8.9	20	4.9	0	0.0
脂質増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝機能検査異常	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	10	2.5	3	0.7	0	0.0
好中球数減少	17	4.2	7	1.7	0	0.0
血小板数減少	44	10.8	7	1.7	0	0.0
尿中蛋白陽性	3	0.7	0	0.0	0	0.0
可溶性フィブリンモノマー複合体増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
サイロキシン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	2	0.5	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	2	0.5	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン減少	2	0.5	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
トロポニンI増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
体重減少	91	22.4	25	6.2	0	0.0
体重増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	15	3.7	4	1.0	0	0.0
白血球数増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**217**	**53.4**	**57**	**14.0**	**0**	**0.0**
異常体重減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アシドーシス	1	0.2	1	0.2	0	0.0
細胞死	1	0.2	0	0.0	0	0.0
食欲減退	151	37.2	24	5.9	0	0.0
脱水	15	3.7	4	1.0	0	0.0
糖尿病	2	0.5	0	0.0	0	0.0
脂質異常症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
電解質失調	1	0.2	1	0.2	0	0.0
耐糖能障害	2	0.5	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	9	2.2	1	0.2	0	0.0
高クレアチニン血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高血糖	14	3.4	4	1.0	0	0.0
高カリウム血症	3	0.7	0	0.0	0	0.0
高脂血症	4	1.0	1	0.2	0	0.0
高リン血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	23	5.7	2	0.5	0	0.0
低アルブミン血症	10	2.5	2	0.5	0	0.0
低カルシウム血症	10	2.5	3	0.7	0	0.0
低クロール血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低血糖	2	0.5	1	0.2	0	0.0
低カリウム血症	20	4.9	7	1.7	0	0.0
低マグネシウム血症	39	9.6	3	0.7	0	0.0
低ナトリウム血症	15	3.7	9	2.2	0	0.0
低リン血症	2	0.5	1	0.2	0	0.0
代謝障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
多飲症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
1型糖尿病	3	0.7	3	0.7	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	**153**	**37.7**	**15**	**3.7**	**0**	**0.0**
関節痛	93	22.9	4	1.0	0	0.0
関節炎	3	0.7	1	0.2	0	0.0
背部痛	8	2.0	0	0.0	0	0.0
骨痛	3	0.7	0	0.0	0	0.0
線維筋痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	3	0.7	0	0.0	0	0.0
関節滲出液	1	0.2	0	0.0	0	0.0
関節可動域低下	1	0.2	0	0.0	0	0.0
関節硬直	2	0.5	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
四肢不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋肉疲労	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋固縮	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	9	2.2	0	0.0	0	0.0
筋力低下	8	2.0	1	0.2	0	0.0
筋骨格系胸痛	3	0.7	0	0.0	0	0.0
筋骨格障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	4	1.0	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	54	13.3	3	0.7	0	0.0
筋炎	2	0.5	2	0.5	0	0.0
頚部痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
四肢痛	21	5.2	4	1.0	0	0.0
足底筋膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リウマチ性多発筋痛	1	0.2	1	0.2	0	0.0
関節リウマチ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腱炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腱鞘炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**0.5**	**0**	**0.0**	**1**	**0.2**
骨髄異形成症候群	1	0.2	0	0.0	1	0.2
化膿性肉芽腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚乳頭腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**122**	**30.0**	**7**	**1.7**	**1**	**0.2**
健忘	1	0.2	0	0.0	0	0.0
平衡障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
手根管症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脳出血	2	0.5	1	0.2	0	0.0
脳梗塞	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脳卒中	2	0.5	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	17	4.2	0	0.0	0	0.0
異常感覚	2	0.5	0	0.0	0	0.0
味覚不全	32	7.9	0	0.0	0	0.0
自己免疫性脳炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
頭蓋内出血	1	0.2	1	0.2	0	0.0
出血性卒中	1	0.2	1	0.2	0	0.0
頭痛	55	13.5	1	0.2	0	0.0
片側感覚鈍麻	1	0.2	0	0.0	0	0.0
知覚過敏	1	0.2	0	0.0	0	0.0
過眠症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高血圧性脳症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
感覚鈍麻	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嗜眠	1	0.2	0	0.0	0	0.0
記憶障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
中大脳動脈性卒中	1	0.2	0	0.0	1	0.2

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
片頭痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
重症筋無力症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
末梢性ニューロパチー	9	2.2	0	0.0	0	0.0
視神経炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
錯感覚	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嗅覚錯誤	1	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	1	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	3	0.7	0	0.0	0	0.0
味覚障害	6	1.5	0	0.0	0	0.0
一過性脳虚血発作	1	0.2	0	0.0	0	0.0
振戦	4	1.0	0	0.0	0	0.0
声帯麻痺	1	0.2	0	0.0	0	0.0
精神障害	**20**	**4.9**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
激越	1	0.2	0	0.0	0	0.0
不安	1	0.2	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	3	0.7	0	0.0	0	0.0
うつ病	8	2.0	1	0.2	0	0.0
不眠症	7	1.7	0	0.0	0	0.0
神経過敏	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**125**	**30.8**	**28**	**6.9**	**0**	**0.0**
急性腎障害	9	2.2	6	1.5	0	0.0
自己免疫性腎炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
慢性腎臓病	1	0.2	1	0.2	0	0.0
排尿困難	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血尿	5	1.2	0	0.0	0	0.0
尿路出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
排尿回数減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
頻尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
多尿	2	0.5	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	105	25.9	17	4.2	0	0.0
腎不全	4	1.0	2	0.5	0	0.0
腎機能障害	3	0.7	0	0.0	0	0.0
切迫性尿失禁	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿失禁	2	0.5	0	0.0	0	0.0
泌尿生殖器瘻	1	0.2	1	0.2	0	0.0
生殖系および乳房障害	**16**	**3.9**	**4**	**1.0**	**0**	**0.0**
女性生殖器瘻	3	0.7	3	0.7	0	0.0
月経中間期出血	2	0.5	0	0.0	0	0.0
骨盤痛	3	0.7	0	0.0	0	0.0
子宮出血	1	0.2	1	0.2	0	0.0
腟出血	5	1.2	0	0.0	0	0.0
外陰腟灼熱感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰腟不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**131**	**32.3**	**10**	**2.5**	**0**	**0.0**
失声症	7	1.7	0	0.0	0	0.0
誤嚥	1	0.2	1	0.2	0	0.0
咳嗽	16	3.9	0	0.0	0	0.0
咽喉乾燥	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発声障害	77	19.0	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	14	3.4	1	0.2	0	0.0
労作性呼吸困難	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻出血	26	6.4	0	0.0	0	0.0
喀血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻閉	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻乾燥	5	1.2	0	0.0	0	0.0
鼻そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	5	1.2	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	5	1.2	3	0.7	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	6	1.5	5	1.2	0	0.0
肺高血圧症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
呼吸不全	1	0.2	1	0.2	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻漏	2	0.5	0	0.0	0	0.0
くしゃみ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**185**	**45.6**	**28**	**6.9**	**0**	**0.0**
脱毛症	17	4.2	0	0.0	0	0.0
皮脂欠乏症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
水疱	2	0.5	0	0.0	0	0.0
血性水疱	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	4	1.0	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	4	1.0	0	0.0	0	0.0
水疱性皮膚炎	2	0.5	1	0.2	0	0.0
薬疹	1	0.2	1	0.2	0	0.0
皮膚乾燥	19	4.7	1	0.2	0	0.0
湿疹	1	0.2	1	0.2	0	0.0
紅斑	7	1.7	2	0.5	0	0.0
多形紅斑	2	0.5	0	0.0	0	0.0
男性型多毛症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	2	0.5	0	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	2	0.5	1	0.2	0	0.0
爪床圧痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪変色	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	4	1.0	0	0.0	0	0.0
手掌紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	84	20.7	11	2.7	0	0.0
掌蹠角皮症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
類天疱瘡	1	0.2	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
足底紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
そう痒症	29	7.1	0	0.0	0	0.0
乾癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0
紫斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発疹	50	12.3	2	0.5	0	0.0
紅斑性皮疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	2	0.5	1	0.2	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	13	3.2	3	0.7	0	0.0
丘疹性皮疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	3	0.7	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
敏感肌	2	0.5	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚障害	1	0.2	1	0.2	0	0.0
皮膚剥脱	5	1.2	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚刺激	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	6	1.5	2	0.5	0	0.0
皮膚反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肌のきめ異常	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚毒性	2	0.5	1	0.2	0	0.0
皮膚潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
うっ滞性皮膚炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	0.2	1	0.2	0	0.0
中毒性皮疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	3	0.7	0	0.0	0	0.0
乾皮症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血管障害	**257**	**63.3**	**151**	**37.2**	**0**	**0.0**
大動脈血栓症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
深部静脈血栓症	4	1.0	0	0.0	0	0.0
塞栓症	2	0.5	1	0.2	0	0.0
静脈塞栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
潮紅	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ほてり	3	0.7	0	0.0	0	0.0
高血圧	249	61.3	149	36.7	0	0.0
高血圧クリーゼ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低血圧	5	1.2	2	0.5	0	0.0
二次性高血圧	2	0.5	1	0.2	0	0.0
表在性静脈血栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血栓症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
血管炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
大静脈血栓症	2	0.5	0	0.0	0	0.0
静脈血栓症	2	0.5	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

TMB-High 固形癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-158 試験　グループ A～J）
における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	105		105		105	
副作用あり	67	63.8	15	14.3	1	1.0
副作用なし	38	36.2	90	85.7	104	99.0
血液およびリンパ系障害	**5**	**4.8**	**2**	**1.9**	**0**	**0.0**
貧血	2	1.9	1	1.0	0	0.0
リンパ節症	1	1.0	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	1	1.0	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	1	1.0	1	1.0	0	0.0
心臓障害	**1**	**1.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
洞性頻脈	1	1.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**16**	**15.2**	**2**	**1.9**	**0**	**0.0**
甲状腺機能亢進症	7	6.7	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	13	12.4	0	0.0	0	0.0
原発性副腎機能不全	1	1.0	1	1.0	0	0.0
続発性副腎皮質機能不全	1	1.0	1	1.0	0	0.0
眼障害	**1**	**1.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
眼痛	1	1.0	0	0.0	0	0.0
光視症	1	1.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**24**	**22.9**	**3**	**2.9**	**0**	**0.0**
腹痛	1	1.0	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	1	1.0	1	1.0	0	0.0
口角口唇炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0
口唇のひび割れ	1	1.0	0	0.0	0	0.0
大腸炎	3	2.9	2	1.9	0	0.0
下痢	8	7.6	0	0.0	0	0.0
口内乾燥	3	2.9	0	0.0	0	0.0
消化不良	2	1.9	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	1	1.0	0	0.0	0	0.0
軟便	1	1.0	0	0.0	0	0.0
悪心	6	5.7	0	0.0	0	0.0
口内炎	3	2.9	0	0.0	0	0.0
嘔吐	2	1.9	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**36**	**34.3**	**2**	**1.9**	**0**	**0.0**
無力症	13	12.4	1	1.0	0	0.0
胸痛	2	1.9	1	1.0	0	0.0
疲労	17	16.2	0	0.0	0	0.0
全身健康状態悪化	1	1.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	1	1.0	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	2	1.9	0	0.0	0	0.0
発熱	4	3.8	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**4**	**3.8**	**2**	**1.9**	**0**	**0.0**
胆汁うっ滞	1	1.0	0	0.0	0	0.0
薬物性肝障害	1	1.0	1	1.0	0	0.0
肝細胞融解	1	1.0	1	1.0	0	0.0
高ビリルビン血症	1	1.0	0	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	1	1.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**5**	**4.8**	**1**	**1.0**	**1**	**1.0**
結膜炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0
粘膜感染	1	1.0	0	0.0	0	0.0
肺炎	1	1.0	0	0.0	1	1.0
敗血症	1	1.0	1	1.0	0	0.0
尿路感染	1	1.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**1.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
注入に伴う反応	1	1.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**10**	**9.5**	**1**	**1.0**	**0**	**0.0**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.0	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1.0	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	1.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	4	3.8	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	1.0	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	1.9	1	1.0	0	0.0
体重減少	2	1.9	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**16**	**15.2**	**2**	**1.9**	**0**	**0.0**
食欲減退	11	10.5	0	0.0	0	0.0
劇症 1 型糖尿病	1	1.0	1	1.0	0	0.0
高カルシウム血症	1	1.0	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	1	1.0	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	1	1.0	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	1	1.0	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	2	1.9	1	1.0	0	0.0
低リン血症	1	1.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**17**	**16.2**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
関節痛	4	3.8	0	0.0	0	0.0
関節炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0
骨痛	1	1.0	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	3	2.9	0	0.0	0	0.0
筋力低下	4	3.8	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	6	5.7	0	0.0	0	0.0
四肢痛	2	1.9	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**1.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
腫瘍疼痛	1	1.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**11**	**10.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
運動緩慢	1	1.0	0	0.0	0	0.0
異常感覚	1	1.0	0	0.0	0	0.0
味覚不全	4	3.8	0	0.0	0	0.0
脳症	1	1.0	0	0.0	0	0.0
頭痛	3	2.9	0	0.0	0	0.0
錯感覚	1	1.0	0	0.0	0	0.0
味覚障害	1	1.0	0	0.0	0	0.0
振戦	1	1.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	**3**	**2.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
怒り	1	1.0	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	1	1.0	0	0.0	0	0.0
不眠症	1	1.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**2**	**1.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
腎炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0
腎不全	1	1.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**9**	**8.6**	**2**	**1.9**	**0**	**0.0**
急性呼吸窮迫症候群	1	1.0	1	1.0	0	0.0
気管支拡張症	1	1.0	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	2	1.9	0	0.0	0	0.0
喀血	1	1.0	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	1	1.0	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	3	2.9	1	1.0	0	0.0
湿性咳嗽	1	1.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**23**	**21.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
脱毛症	1	1.0	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	3	2.9	0	0.0	0	0.0
湿疹	2	1.9	0	0.0	0	0.0
紅斑	1	1.0	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	1	1.0	0	0.0	0	0.0
硬化性苔癬	1	1.0	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	1.0	0	0.0	0	0.0
そう痒症	12	11.4	0	0.0	0	0.0
乾癬	1	1.0	0	0.0	0	0.0
発疹	9	8.6	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	1	1.0	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	1.0	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	1	1.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	**2**	**1.9**	**1**	**1.0**	**0**	**0.0**
潮紅	1	1.0	0	0.0	0	0.0
高血圧	1	1.0	0	0.0	0	0.0
低血圧	1	1.0	1	1.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-826 試験）
における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	307		307		307	
副作用あり	298	97.1	209	68.1	2	0.7
副作用なし	9	2.9	98	31.9	305	99.3
血液およびリンパ系障害	**194**	**63.2**	**118**	**38.4**	**0**	**0.0**
貧血	149	48.5	76	24.8	0	0.0
好酸球増加症	10	3.3	0	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	21	6.8	21	6.8	0	0.0
白血球増加症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	38	12.4	14	4.6	0	0.0
リンパ球減少症	9	2.9	2	0.7	0	0.0
好中球減少症	68	22.1	37	12.1	0	0.0
汎血球減少症	3	1.0	2	0.7	0	0.0
網状赤血球増加症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	55	17.9	21	6.8	0	0.0
血小板増加症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心臓障害	**6**	**2.0**	**2**	**0.7**	**0**	**0.0**
心房細動	1	0.3	1	0.3	0	0.0
心筋炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
動悸	2	0.7	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	2	0.7	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**7**	**2.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
耳痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳鳴	5	1.6	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	1	0.3	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**73**	**23.8**	**10**	**3.3**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	4	1.3	3	1.0	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
グレーブス病	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	19	6.2	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
甲状腺機能低下症	52	16.9	3	1.0	0	0.0
免疫性甲状腺機能低下症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
甲状腺炎	9	2.9	2	0.7	0	0.0
中毒性甲状腺腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼障害	**8**	**2.6**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
ドライアイ	3	1.0	0	0.0	0	0.0
眼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
視神経症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
霧視	2	0.7	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**196**	**63.8**	**27**	**8.8**	**1**	**0.3**
腹部不快感	2	0.7	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腹痛	15	4.9	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	2	0.7	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	8	2.6	0	0.0	0	0.0
肛門出血	3	1.0	1	0.3	0	0.0
肛門の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肛門潰瘍	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肛門直腸不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	3	1.0	0	0.0	0	0.0
口唇炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
大腸炎	10	3.3	3	1.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
便秘	49	16.0	1	0.3	0	0.0
便意切迫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
齲歯	1	0.3	0	0.0	0	0.0
下痢	76	24.8	5	1.6	0	0.0
口内乾燥	2	0.7	0	0.0	0	0.0
十二指腸潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
消化不良	4	1.3	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腸炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
心窩部不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼓腸	1	0.3	0	0.0	0	0.0
排便回数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃炎	3	1.0	2	0.7	0	0.0
胃食道逆流性疾患	3	1.0	0	0.0	0	0.0
歯肉出血	9	2.9	0	0.0	0	0.0
歯肉肥厚	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯肉腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
痔出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
痔核	2	0.7	0	0.0	0	0.0
免疫性腸炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
腸閉塞	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腸管穿孔	3	1.0	1	0.3	1	0.3
口唇水疱	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口唇浮腫	2	0.7	0	0.0	0	0.0
口腔内出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	2	0.7	0	0.0	0	0.0
悪心	104	33.9	3	1.0	0	0.0
嚥下痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
食道炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	2	0.7	0	0.0	0	0.0
膵炎	2	0.7	1	0.3	0	0.0
口の錯感覚	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肛門周囲痛	3	1.0	0	0.0	0	0.0
直腸出血	7	2.3	2	0.7	0	0.0
直腸穿孔	2	0.7	2	0.7	0	0.0
直腸攣縮	1	0.3	0	0.0	0	0.0
小腸穿孔	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口内炎	20	6.5	1	0.3	0	0.0
舌不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嘔吐	63	20.5	5	1.6	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**137**	**44.6**	**15**	**4.9**	**0**	**0.0**
投与部位溢出	1	0.3	0	0.0	0	0.0
無力症	51	16.6	5	1.6	0	0.0
胸部不快感	2	0.7	0	0.0	0	0.0
胸痛	4	1.3	0	0.0	0	0.0
悪寒	4	1.3	0	0.0	0	0.0
疲労	70	22.8	8	2.6	0	0.0
異常高熱	1	0.3	0	0.0	0	0.0
疾患	5	1.6	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注入部位溢出	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注入部位反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
注射部位疼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
倦怠感	7	2.3	0	0.0	0	0.0
医療機器使用部位裂傷	1	0.3	1	0.3	0	0.0
粘膜乾燥	2	0.7	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	20	6.5	2	0.7	0	0.0
末梢性浮腫	4	1.3	0	0.0	0	0.0
疼痛	4	1.3	0	0.0	0	0.0
発熱	16	5.2	0	0.0	0	0.0
血管穿刺部位疼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**13**	**4.2**	**7**	**2.3**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
胆汁うっ滞	2	0.7	0	0.0	0	0.0
肝細胞融解	2	0.7	0	0.0	0	0.0
肝炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝毒性	1	0.3	1	0.3	0	0.0
高ビリルビン血症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
免疫介在性胆管炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
免疫性肝炎	3	1.0	3	1.0	0	0.0
肝障害	1	0.3	1	0.3	0	0.0
免疫系障害	**21**	**6.8**	**5**	**1.6**	**0**	**0.0**
アナフィラキシー反応	1	0.3	1	0.3	0	0.0
サイトカイン放出症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
薬物過敏症	9	2.9	0	0.0	0	0.0
過敏症	11	3.6	4	1.3	0	0.0
感染症および寄生虫症	**45**	**14.7**	**15**	**4.9**	**0**	**0.0**
膿瘍	1	0.3	1	0.3	0	0.0
気管支炎	3	1.0	1	0.3	0	0.0
カンジダ感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	3	1.0	1	0.3	0	0.0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2	0.7	1	0.3	0	0.0
結膜炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
毛包炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	3	1.0	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	1	0.3	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹性髄膜神経根炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
下気道感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
爪感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
中咽頭カンジダ症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯周炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腰筋膿瘍	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腎盂腎炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
膿疱性皮疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
敗血症	3	1.0	3	1.0	0	0.0
敗血症性ショック	1	0.3	1	0.3	0	0.0
副鼻腔炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌性菌血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
レンサ球菌感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮下組織膿瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上気道感染	3	1.0	0	0.0	0	0.0
尿管炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿路感染	16	5.2	5	1.6	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**20**	**6.5**	**2**	**0.7**	**0**	**0.0**
挫傷	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	16	5.2	2	0.7	0	0.0
処置による疼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
熱傷	1	0.3	0	0.0	0	0.0
創傷	1	0.3	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**145**	**47.2**	**75**	**24.4**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31	10.1	10	3.3	0	0.0
アミラーゼ増加	2	0.7	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	7.2	8	2.6	0	0.0
血中アルブミン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	14	4.6	1	0.3	0	0.0
血中ビリルビン増加	3	1.0	2	0.7	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	16	5.2	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	2	0.7	1	0.3	0	0.0
血中マグネシウム減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中リン増加	3	1.0	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中プロラクチン異常	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8	2.6	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	2.6	3	1.0	0	0.0
糸球体濾過率減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肝酵素上昇	3	1.0	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	1	0.3	1	0.3	0	0.0
リンパ球数減少	4	1.3	2	0.7	0	0.0
好中球数減少	56	18.2	40	13.0	0	0.0
好中球数増加	1	0.3	1	0.3	0	0.0
血小板数減少	49	16.0	21	6.8	0	0.0
総蛋白減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
網状赤血球数増加	4	1.3	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	2	0.7	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	2	0.7	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
体重減少	17	5.5	6	2.0	0	0.0
白血球数減少	37	12.1	21	6.8	0	0.0
尿中白血球陽性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**80**	**26.1**	**14**	**4.6**	**0**	**0.0**
細胞死	1	0.3	0	0.0	0	0.0
食欲減退	45	14.7	4	1.3	0	0.0
脱水	3	1.0	1	0.3	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
電解質失調	1	0.3	1	0.3	0	0.0
葉酸欠乏	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高血糖	5	1.6	0	0.0	0	0.0
高カリウム血症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	5	1.6	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	3	1.0	2	0.7	0	0.0
低クロール血症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	13	4.2	3	1.0	0	0.0
低マグネシウム血症	15	4.9	2	0.7	0	0.0
低ナトリウム血症	7	2.3	3	1.0	0	0.0
低リン血症	2	0.7	1	0.3	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**118**	**38.4**	**5**	**1.6**	**0**	**0.0**
関節痛	52	16.9	1	0.3	0	0.0
関節炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
自己免疫性筋炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
背部痛	7	2.3	1	0.3	0	0.0
骨痛	11	3.6	0	0.0	0	0.0
腱付着部症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼡径部痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高クレアチン血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
関節硬直	3	1.0	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	3	1.0	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	2	0.7	0	0.0	0	0.0
筋力低下	5	1.6	1	0.3	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	3	1.0	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	53	17.3	2	0.7	0	0.0
筋炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
頚部痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
四肢痛	17	5.5	1	0.3	0	0.0
滑膜炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**183**	**59.6**	**17**	**5.5**	**1**	**0.3**
味覚消失	1	0.3	0	0.0	0	0.0
失語症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
聴神経障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
灼熱感	3	1.0	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	8	2.6	0	0.0	0	0.0
異常感覚	2	0.7	0	0.0	0	0.0
味覚不全	12	3.9	0	0.0	0	0.0
自己免疫性脳炎	1	0.3	0	0.0	1	0.3
頭痛	15	4.9	1	0.3	0	0.0
感覚鈍麻	8	2.6	1	0.3	0	0.0
記憶障害	2	0.7	0	0.0	0	0.0
精神的機能障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
神経痛	4	1.3	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	75	24.4	8	2.6	0	0.0
神経毒性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
錯感覚	26	8.5	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	12	3.9	2	0.7	0	0.0
末梢性感覚運動ニューロパチー	2	0.7	1	0.3	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	69	22.5	3	1.0	0	0.0
多発ニューロパチー	2	0.7	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
失神寸前の状態	1	0.3	0	0.0	0	0.0
痙攣発作	1	0.3	1	0.3	0	0.0
失神	4	1.3	2	0.7	0	0.0
味覚障害	5	1.6	0	0.0	0	0.0
一過性脳虚血発作	1	0.3	0	0.0	0	0.0
製品の問題	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
医療機器内血栓	1	0.3	0	0.0	0	0.0
精神障害	**3**	**1.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
錯乱状態	1	0.3	0	0.0	0	0.0
不眠症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**56**	**18.2**	**13**	**4.2**	**0**	**0.0**
急性腎障害	10	3.3	5	1.6	0	0.0
高窒素血症	2	0.7	1	0.3	0	0.0
膀胱痙縮	1	0.3	0	0.0	0	0.0
慢性腎臓病	2	0.7	0	0.0	0	0.0
非感染性膀胱炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
排尿困難	2	0.7	0	0.0	0	0.0
血尿	4	1.3	1	0.3	0	0.0
失禁	2	0.7	0	0.0	0	0.0
頻尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎後性腎不全	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	38	12.4	6	2.0	0	0.0
腎機能障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿閉	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腹圧性排尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
泌尿生殖器瘻	1	0.3	1	0.3	0	0.0
生殖系および乳房障害	**21**	**6.8**	**11**	**3.6**	**0**	**0.0**
女性生殖器瘻	8	2.6	6	2.0	0	0.0
乳汁漏出症	2	0.7	0	0.0	0	0.0
性器潰瘍形成	1	0.3	0	0.0	0	0.0
月経中間期出血	3	1.0	2	0.7	0	0.0
腟瘻	2	0.7	1	0.3	0	0.0
腟出血	4	1.3	2	0.7	0	0.0
外陰腟不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰腟の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰腟痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰腟そう痒症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**58**	**18.9**	**3**	**1.0**	**0**	**0.0**
咳嗽	8	2.6	0	0.0	0	0.0
発声障害	13	4.2	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	11	3.6	0	0.0	0	0.0
労作性呼吸困難	2	0.7	0	0.0	0	0.0
鼻出血	26	8.5	1	0.3	0	0.0
免疫性肺疾患	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺浸潤	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻閉	2	0.7	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	2	0.7	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	3	1.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔分泌低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	3	1.0	1	0.3	0	0.0
肺塞栓症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
鼻漏	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上気道咳症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
喘鳴	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**203**	**66.1**	**14**	**4.6**	**0**	**0.0**
脱毛症	171	55.7	0	0.0	0	0.0
皮脂欠乏症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
褥瘡性潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	3	1.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	2	0.7	1	0.3	0	0.0
水疱性皮膚炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
薬疹	1	0.3	1	0.3	0	0.0
皮膚乾燥	11	3.6	0	0.0	0	0.0
湿疹	2	0.7	0	0.0	0	0.0
紅斑	4	1.3	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	0.3	1	0.3	0	0.0
皮下出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
手皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
多汗症	3	1.0	0	0.0	0	0.0
過角化	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪変形	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪変色	2	0.7	0	0.0	0	0.0
爪毒性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪甲脱落症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	2	0.7	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4	1.3	0	0.0	0	0.0
口囲皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
点状出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
色素沈着障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
炎症後色素沈着変化	1	0.3	0	0.0	0	0.0
そう痒症	29	9.4	2	0.7	0	0.0
乾癬	2	0.7	1	0.3	0	0.0
紫斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
発疹	33	10.7	3	1.0	0	0.0
紅斑性皮疹	3	1.0	1	0.3	0	0.0
斑状皮疹	2	0.7	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	17	5.5	6	2.0	0	0.0
そう痒性皮疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	2	0.7	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	3	1.0	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	3	1.0	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	2	0.7	0	0.0	0	0.0
血管障害	**65**	**21.2**	**22**	**7.2**	**0**	**0.0**
腕頭静脈血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
深部静脈血栓症	4	1.3	1	0.3	0	0.0
ほてり	9	2.9	0	0.0	0	0.0
高血圧	54	17.6	20	6.5	0	0.0
高血圧クリーゼ	2	0.7	0	0.0	0	0.0
高血圧切迫症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
骨盤静脈血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢静脈血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
静脈炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
レイノー現象	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

局所進行子宮頸癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-A18 試験）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	528		528		528	
副作用あり	512	97.0	365	69.1	2	0.4
副作用なし	16	3.0	163	30.9	526	99.6

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血液およびリンパ系障害	**381**	**72.2**	**197**	**37.3**	**0**	**0.0**
貧血	317	60.0	101	19.1	0	0.0
二血球減少症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
好酸球増加症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	8	1.5	8	1.5	0	0.0
白血球増加症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	125	23.7	67	12.7	0	0.0
リンパ球減少症	49	9.3	45	8.5	0	0.0
骨髄抑制	3	0.6	3	0.6	0	0.0
好中球減少症	114	21.6	56	10.6	0	0.0
汎血球減少症	3	0.6	1	0.2	0	0.0
血小板減少症	73	13.8	8	1.5	0	0.0
心臓障害	**8**	**1.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
不整脈	1	0.2	0	0.0	0	0.0
動悸	2	0.4	0	0.0	0	0.0
洞性徐脈	2	0.4	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	1	0.2	0	0.0	0	0.0
頻脈	2	0.4	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**34**	**6.4**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
難聴	1	0.2	0	0.0	0	0.0
耳痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
聴力低下	2	0.4	0	0.0	0	0.0
聴器毒性	2	0.4	0	0.0	0	0.0
耳鳴	28	5.3	1	0.2	0	0.0
回転性めまい	4	0.8	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**148**	**28.0**	**7**	**1.3**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	3	0.6	1	0.2	0	0.0
自己免疫性甲状腺機能低下症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	4	0.8	0	0.0	0	0.0
グレーブス病	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	56	10.6	2	0.4	0	0.0
甲状腺機能低下症	112	21.2	3	0.6	0	0.0
免疫性甲状腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
卵巣機能障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
続発性副腎皮質機能不全	1	0.2	1	0.2	0	0.0
無痛性甲状腺炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
甲状腺障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
甲状腺腫瘤	3	0.6	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	4	0.8	0	0.0	0	0.0
慢性甲状腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
亜急性甲状腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼障害	**6**	**1.1**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
角膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
夜盲	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
霧視	1	0.2	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
硝子体浮遊物	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**421**	**79.7**	**40**	**7.6**	**2**	**0.4**
腹部不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	6	1.1	0	0.0	0	0.0
腹痛	32	6.1	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	3	0.6	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	16	3.0	0	0.0	0	0.0
肛門びらん	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肛門紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肛門失禁	2	0.4	0	0.0	0	0.0
口角口唇炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
大腸炎	9	1.7	3	0.6	0	0.0
便秘	72	13.6	1	0.2	0	0.0
便意切迫	2	0.4	0	0.0	0	0.0
下痢	268	50.8	24	4.5	0	0.0
口内乾燥	5	0.9	0	0.0	0	0.0
排便困難	1	0.2	0	0.0	0	0.0
消化不良	10	1.9	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	2	0.4	1	0.2	0	0.0
小腸炎	3	0.6	0	0.0	0	0.0
腸炎	3	0.6	0	0.0	0	0.0
おくび	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼓腸	4	0.8	0	0.0	0	0.0
胃炎	12	2.3	0	0.0	0	0.0
胃十二指腸潰瘍	1	0.2	1	0.2	0	0.0
胃腸障害	2	0.4	0	0.0	0	0.0
消化管運動障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
消化器痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	4	0.8	0	0.0	0	0.0
血便排泄	4	0.8	1	0.2	0	0.0
痔核	9	1.7	0	0.0	0	0.0
免疫性腸炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
免疫性胃炎	2	0.4	1	0.2	1	0.2
炎症性腸疾患	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腸潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
大腸狭窄	1	0.2	1	0.2	0	0.0
大腸穿孔	1	0.2	0	0.0	1	0.2
口唇潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
下部消化管出血	2	0.4	0	0.0	0	0.0
腰ヘルニア	1	0.2	0	0.0	0	0.0
悪心	304	57.6	7	1.3	0	0.0
嚥下痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
溢流性下痢	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膵炎	3	0.6	1	0.2	0	0.0
肛門周囲痛	8	1.5	0	0.0	0	0.0
直腸炎	11	2.1	1	0.2	0	0.0
出血性直腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
直腸出血	12	2.3	0	0.0	0	0.0
直腸狭窄	1	0.2	0	0.0	0	0.0
直腸しぶり	2	0.4	0	0.0	0	0.0
口内炎	8	1.5	0	0.0	0	0.0
上部消化管出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嘔吐	135	25.6	3	0.6	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**203**	**38.4**	**15**	**2.8**	**0**	**0.0**
無力症	77	14.6	2	0.4	0	0.0
腋窩痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胸痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
悪寒	5	0.9	0	0.0	0	0.0
嚢胞	1	0.2	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
疲労	84	15.9	4	0.8	0	0.0
全身健康状態悪化	1	0.2	1	0.2	0	0.0
異常高熱	1	0.2	0	0.0	0	0.0
疾患	11	2.1	2	0.4	0	0.0
インフルエンザ様疾患	2	0.4	0	0.0	0	0.0
倦怠感	21	4.0	3	0.6	0	0.0
粘膜の炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
浮腫	2	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	10	1.9	0	0.0	0	0.0
疼痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発熱	35	6.6	3	0.6	0	0.0
全身性炎症反応症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
温度変化不耐症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**14**	**2.7**	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
急性胆管炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肝不全	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脂肪肝	2	0.4	0	0.0	0	0.0
肝毒性	2	0.4	0	0.0	0	0.0
高ビリルビン血症	4	0.8	0	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
肝障害	2	0.4	1	0.2	0	0.0
免疫系障害	**3**	**0.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
過敏症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
サルコイドーシス	2	0.4	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**106**	**20.1**	**23**	**4.4**	**0**	**0.0**
肛門膿瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肛門直腸帯状疱疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
菌血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
細菌尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
体部白癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0
子宮頚管炎	2	0.4	1	0.2	0	0.0
結膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	20	3.8	1	0.2	0	0.0
脳炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
大腸菌感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
C型肝炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	1	0.2	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス再燃	1	0.2	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	2	0.4	1	0.2	0	0.0
播種性帯状疱疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
子宮内感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
上咽頭炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
骨盤膿瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
骨盤内感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
骨盤内炎症性疾患	2	0.4	0	0.0	0	0.0
腹膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺炎	4	0.8	0	0.0	0	0.0
真菌性肺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎盂腎炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
急性腎盂腎炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
子宮留膿症	3	0.6	2	0.4	0	0.0
膿疱性皮疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
敗血症	3	0.6	3	0.6	0	0.0
敗血症性ショック	1	0.2	1	0.2	0	0.0
皮膚感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
歯感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上気道感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿道炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿路感染	38	7.2	7	1.3	0	0.0
尿路性敗血症	2	0.4	2	0.4	0	0.0
腟感染	8	1.5	2	0.4	0	0.0
外陰部炎	8	1.5	2	0.4	0	0.0
外陰腟炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**99**	**18.8**	**8**	**1.5**	**0**	**0.0**
圧迫骨折	2	0.4	0	0.0	0	0.0
放射線性膀胱炎	19	3.6	0	0.0	0	0.0
仙骨骨折	3	0.6	0	0.0	0	0.0
放射線胃腸炎	15	2.8	4	0.8	0	0.0
股関節部骨折	1	0.2	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	2	0.4	0	0.0	0	0.0
腰椎骨折	1	0.2	0	0.0	0	0.0
処置による疼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
放射線関連痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
放射線損傷	3	0.6	0	0.0	0	0.0
放射線性粘膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
放射線性直腸炎	28	5.3	3	0.6	0	0.0
放射線皮膚損傷	32	6.1	0	0.0	0	0.0
放射線性外陰腟炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脊椎骨折	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ストレス骨折	2	0.4	0	0.0	0	0.0
熱傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
子宮穿孔	2	0.4	1	0.2	0	0.0
外陰腟損傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
創傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**332**	**62.9**	**176**	**33.3**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	89	16.9	10	1.9	0	0.0
アミラーゼ増加	5	0.9	1	0.2	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	80	15.2	5	0.9	0	0.0
抱合ビリルビン増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	24	4.5	1	0.2	0	0.0
血中重炭酸塩増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	8	1.5	0	0.0	0	0.0
血中カルシウム減少	3	0.6	0	0.0	0	0.0
血中クロール減少	3	0.6	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	3	0.6	0	0.0	0	0.0
血中クレアチン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	0.8	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	42	8.0	0	0.0	0	0.0
血中卵胞刺激ホルモン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	16	3.0	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	6	1.1	0	0.0	0	0.0
血中リン増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中プロラクチン異常	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	7	1.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	16	3.0	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	5	0.9	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
コルチゾール減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	18	3.4	8	1.5	0	0.0
糸球体濾過率減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腸通過時間延長	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	7	1.3	1	0.2	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	70	13.3	65	12.3	0	0.0
血中ミオグロビン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	156	29.5	79	15.0	0	0.0
血小板数減少	116	22.0	25	4.7	0	0.0
血小板数増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
総蛋白減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	4	0.8	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	3	0.6	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.2	1	0.2	0	0.0
トリヨードチロニン減少	3	0.6	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
尿潜血陽性	12	2.3	0	0.0	0	0.0
尿量減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
体重減少	55	10.4	6	1.1	0	0.0
体重増加	3	0.6	1	0.2	0	0.0
白血球数減少	173	32.8	104	19.7	0	0.0
白血球数増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿中白血球陽性	5	0.9	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**213**	**40.3**	**41**	**7.8**	**0**	**0.0**
悪液質	1	0.2	0	0.0	0	0.0
食欲減退	83	15.7	3	0.6	0	0.0
脱水	6	1.1	1	0.2	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	0.2	1	0.2	0	0.0
電解質失調	3	0.6	1	0.2	0	0.0
耐糖能障害	4	0.8	0	0.0	0	0.0
高アミラーゼ血症	4	0.8	1	0.2	0	0.0
高カルシウム血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高クレアチニン血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高血糖	14	2.7	1	0.2	0	0.0
高カリウム血症	5	0.9	0	0.0	0	0.0
高リパーゼ血症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
高ナトリウム血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高リン血症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	7	1.3	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	18	3.4	1	0.2	0	0.0
低カルシウム血症	26	4.9	6	1.1	0	0.0
低クロール血症	6	1.1	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	74	14.0	22	4.2	0	0.0
低マグネシウム血症	91	17.2	13	2.5	0	0.0
低ナトリウム血症	45	8.5	5	0.9	0	0.0
低リン血症	5	0.9	0	0.0	0	0.0
低蛋白血症	6	1.1	0	0.0	0	0.0
栄養障害	2	0.4	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**88**	**16.7**	**5**	**0.9**	**0**	**0.0**
関節痛	39	7.4	2	0.4	0	0.0
関節炎	8	1.5	1	0.2	0	0.0
背部痛	7	1.3	0	0.0	0	0.0
骨痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胂径部痛	4	0.8	0	0.0	0	0.0
高クレアチン血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
関節硬直	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	4	0.8	0	0.0	0	0.0
筋力低下	5	0.9	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	25	4.7	1	0.2	0	0.0
顎骨壊死	1	0.2	1	0.2	0	0.0
骨粗鬆症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
四肢痛	10	1.9	0	0.0	0	0.0
仙骨痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
シェーグレン症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
変形性脊椎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脊柱管狭窄症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腱炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
骨の良性新生物	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腫瘍疼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**89**	**16.9**	**6**	**1.1**	**0**	**0.0**
無嗅覚	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脳浮腫	1	0.2	1	0.2	0	0.0
手根管症候群	1	0.2	0	0.0	0	0.0
注意力障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	15	2.8	0	0.0	0	0.0
異常感覚	2	0.4	1	0.2	0	0.0
味覚不全	22	4.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ギラン・バレー症候群	1	0.2	1	0.2	0	0.0
頭痛	26	4.9	0	0.0	0	0.0
知覚過敏	1	0.2	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	4	0.8	0	0.0	0	0.0
代謝性脳症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
片頭痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	15	2.8	0	0.0	0	0.0
錯感覚	8	1.5	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	9	1.7	0	0.0	0	0.0
失神	3	0.6	2	0.4	0	0.0
味覚障害	3	0.6	0	0.0	0	0.0
精神障害	**11**	**2.1**	**1**	**0.2**	**0**	**0.0**
錯乱状態	1	0.2	1	0.2	0	0.0
不眠症	9	1.7	0	0.0	0	0.0
精神疲労	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**128**	**24.2**	**15**	**2.8**	**0**	**0.0**
急性腎障害	4	0.8	2	0.4	0	0.0
自己免疫性腎炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
膀胱障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膀胱痙縮	1	0.2	0	0.0	0	0.0
慢性腎臓病	3	0.6	0	0.0	0	0.0
出血性膀胱炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
非感染性膀胱炎	3	0.6	0	0.0	0	0.0
排尿困難	60	11.4	1	0.2	0	0.0
糖尿	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血尿	15	2.8	1	0.2	0	0.0
水腎症	2	0.4	2	0.4	0	0.0
白血球尿	2	0.4	0	0.0	0	0.0
尿意切迫	4	0.8	0	0.0	0	0.0
中毒性腎症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
ネフローゼ症候群	1	0.2	1	0.2	0	0.0
夜間頻尿	3	0.6	0	0.0	0	0.0
頻尿	7	1.3	0	0.0	0	0.0
多尿	2	0.4	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	18	3.4	0	0.0	0	0.0
腎嚢胞	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎不全	5	0.9	1	0.2	0	0.0
腎機能障害	5	0.9	1	0.2	0	0.0
尿道痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
非感染性尿道炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
尿失禁	8	1.5	1	0.2	0	0.0
尿閉	4	0.8	0	0.0	0	0.0
尿路閉塞	1	0.2	1	0.2	0	0.0
尿路痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
泌尿生殖器瘻	3	0.6	3	0.6	0	0.0
生殖系および乳房障害	**81**	**15.3**	**8**	**1.5**	**0**	**0.0**
萎縮性外陰腟炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
性交困難	4	0.8	1	0.2	0	0.0
女性生殖器瘻	2	0.4	2	0.4	0	0.0
性器紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
月経中間期出血	3	0.6	0	0.0	0	0.0
乳汁分泌障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
閉経期症状	1	0.2	0	0.0	0	0.0
骨盤痛	29	5.5	3	0.6	0	0.0
早発閉経	5	0.9	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
陰部そう痒症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
子宮痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腟分泌物	10	1.9	0	0.0	0	0.0
腟出血	15	2.8	1	0.2	0	0.0
腟穿孔	1	0.2	1	0.2	0	0.0
腟狭窄	2	0.4	0	0.0	0	0.0
外陰腟灼熱感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰腟不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰腟乾燥	5	0.9	0	0.0	0	0.0
外陰腟紅斑	2	0.4	0	0.0	0	0.0
外陰腟の炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰腟痛	8	1.5	0	0.0	0	0.0
外陰腟そう痒症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**24**	**4.5**	**4**	**0.8**	**0**	**0.0**
咳嗽	3	0.6	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	5	0.9	0	0.0	0	0.0
労作性呼吸困難	3	0.6	0	0.0	0	0.0
鼻出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
低酸素症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻閉	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胸水	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肺臓炎	7	1.3	2	0.4	0	0.0
肺塞栓症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肺梗塞	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**112**	**21.2**	**8**	**1.5**	**0**	**0.0**
脱毛症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
褥瘡性潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	9	1.7	1	0.2	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
水疱性皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
薬疹	2	0.4	2	0.4	0	0.0
皮膚乾燥	13	2.5	0	0.0	0	0.0
斑状出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
湿疹	5	0.9	0	0.0	0	0.0
紅斑	2	0.4	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
固定疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
手皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0
網状皮斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪変色	1	0.2	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.2	0	0.0	0	0.0
丘疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
丘疹膿疱性酒さ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
点状出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
色素沈着障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
そう痒症	28	5.3	1	0.2	0	0.0
乾癬	2	0.4	1	0.2	0	0.0
発疹	30	5.7	2	0.4	0	0.0
毛孔性皮疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	10	1.9	1	0.2	0	0.0
敏感肌	2	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚色素脱失	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚色素過剰	2	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	2	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚毒性	2	0.4	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	6	1.1	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血管障害	**23**	**4.4**	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**
深部静脈血栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
潮紅	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ほてり	11	2.1	0	0.0	0	0.0
高血圧	7	1.3	2	0.4	0	0.0
低血圧	1	0.2	0	0.0	0	0.0
起立性低血圧	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鎖骨下静脈血栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血管炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした国内臨床試験（KEYNOTE-A33 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	7		7		7	
副作用あり	5	71.4	2	28.6	0	0.0
副作用なし	2	28.6	5	71.4	7	100.0

血液およびリンパ系障害	**2**	**28.6**	**2**	**28.6**	**0**	**0.0**
発熱性好中球減少症	1	14.3	1	14.3	0	0.0
好中球減少症	2	28.6	2	28.6	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**28.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
発熱	2	28.6	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**2**	**28.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	28.6	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	28.6	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**1**	**14.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
頭痛	1	14.3	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**14.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
咳嗽	1	14.3	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**1**	**14.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
紅斑	1	14.3	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外臨床試験（KEYNOTE-170 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	53		53		53	
副作用あり	30	56.6	12	22.6	0	0.0
副作用なし	23	43.4	41	77.4	53	100.0
血液およびリンパ系障害	**13**	**24.5**	**8**	**15.1**	**0**	**0.0**
貧血	1	1.9	0	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	1	1.9	1	1.9	0	0.0
白血球減少症	2	3.8	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	10	18.9	7	13.2	0	0.0
心臓障害	**1**	**1.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
心膜炎	1	1.9	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**5**	**9.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
甲状腺機能亢進症	2	3.8	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	4	7.5	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	1	1.9	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**3**	**5.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
腹痛	1	1.9	0	0.0	0	0.0
下痢	1	1.9	0	0.0	0	0.0
悪心	1	1.9	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**11**	**20.8**	**1**	**1.9**	**0**	**0.0**
無力症	5	9.4	1	1.9	0	0.0
疲労	3	5.7	0	0.0	0	0.0
発熱	3	5.7	0	0.0	0	0.0
顔面腫脹	1	1.9	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**1**	**1.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
肝壊死	1	1.9	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**7**	**13.2**	**2**	**3.8**	**0**	**0.0**
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	1.9	1	1.9	0	0.0
帯状疱疹	1	1.9	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	1	1.9	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	1	1.9	0	0.0	0	0.0
肺炎	1	1.9	1	1.9	0	0.0
気道感染	1	1.9	0	0.0	0	0.0
上気道感染	1	1.9	0	0.0	0	0.0
尿路感染	1	1.9	0	0.0	0	0.0
外陰腟真菌感染	2	3.8	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**5**	**9.4**	**3**	**5.7**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1.9	1	1.9	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	3.8	1	1.9	0	0.0
肝酵素上昇	1	1.9	1	1.9	0	0.0
白血球数減少	2	3.8	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**1**	**1.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
高血糖	1	1.9	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**4**	**7.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
関節痛	2	3.8	0	0.0	0	0.0
背部痛	1	1.9	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	1	1.9	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	2	3.8	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**1.9**	**1**	**1.9**	**0**	**0.0**
腫瘍フレア	1	1.9	1	1.9	0	0.0
神経系障害	**2**	**3.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
末梢性ニューロパチー	1	1.9	0	0.0	0	0.0
錯感覚	1	1.9	0	0.0	0	0.0
精神障害	**1**	**1.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
恐怖	1	1.9	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**2**	**3.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
外陰腟乾燥	1	1.9	0	0.0	0	0.0
外陰腟そう痒症	1	1.9	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**3.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
胸水	1	1.9	0	0.0	0	0.0
呼吸障害	1	1.9	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**4**	**7.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
アレルギー性皮膚炎	1	1.9	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	1	1.9	0	0.0	0	0.0
紅斑	1	1.9	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	1	1.9	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	1.9	0	0.0	0	0.0
血管障害	**1**	**1.9**	**1**	**1.9**	**0**	**0.0**
静脈血栓症	1	1.9	1	1.9	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

胃癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-859 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	785		785		785	
副作用あり	751	95.7	463	59.0	8	1.0
副作用なし	34	4.3	322	41.0	777	99.0
血液およびリンパ系障害	**359**	**45.7**	**128**	**16.3**	**1**	**0.1**
貧血	243	31.0	64	8.2	0	0.0
再生不良性貧血	1	0.1	1	0.1	0	0.0
自己免疫性溶血性貧血	1	0.1	1	0.1	0	0.0
好酸球増加症	5	0.6	0	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	3	0.4	3	0.4	0	0.0
血液毒性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
白血球増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	44	5.6	4	0.5	0	0.0
リンパ球増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	17	2.2	6	0.8	0	0.0
大赤血球症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
骨髄抑制	2	0.3	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	142	18.1	55	7.0	0	0.0
好中球増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
汎血球減少症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血小板減少症	83	10.6	12	1.5	0	0.0
血栓性血小板減少性紫斑病	1	0.1	0	0.0	1	0.1
心臓障害	**15**	**1.9**	**3**	**0.4**	**0**	**0.0**
不整脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心房細動	1	0.1	1	0.1	0	0.0
心房頻脈	1	0.1	1	0.1	0	0.0
徐脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心不全	2	0.3	1	0.1	0	0.0
心拡大	1	0.1	0	0.0	0	0.0
左室肥大	1	0.1	0	0.0	0	0.0
代謝性心筋症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
動悸	2	0.3	0	0.0	0	0.0
心嚢液貯留	1	0.1	0	0.0	0	0.0
洞性徐脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	3	0.4	0	0.0	0	0.0
上室性期外収縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心室性期外収縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**20**	**2.5**	**3**	**0.4**	**0**	**0.0**
難聴	4	0.5	1	0.1	0	0.0
両耳難聴	1	0.1	0	0.0	0	0.0
聴力低下	4	0.5	0	0.0	0	0.0
聴器毒性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
耳鳴	14	1.8	1	0.1	0	0.0
回転性めまい	2	0.3	1	0.1	0	0.0
内分泌障害	**140**	**17.8**	**6**	**0.8**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	10	1.3	4	0.5	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	4	0.5	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能正常症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
グルココルチコイド欠乏症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	38	4.8	0	0.0	0	0.0
副甲状腺機能低下症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
下垂体機能低下症	3	0.4	1	0.1	0	0.0
甲状腺機能低下症	107	13.6	1	0.1	0	0.0
無痛性甲状腺炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	3	0.4	0	0.0	0	0.0
眼障害	**26**	**3.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
白内障	2	0.3	0	0.0	0	0.0
結膜充血	2	0.3	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	5	0.6	0	0.0	0	0.0
眼脂	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
角膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
流涙増加	8	1.0	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
羞明	1	0.1	0	0.0	0	0.0
霧視	3	0.4	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
眼球乾燥症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**554**	**70.6**	**125**	**15.9**	**1**	**0.1**
腹部不快感	3	0.4	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	10	1.3	0	0.0	0	0.0
腹痛	42	5.4	4	0.5	0	0.0
上腹部痛	17	2.2	2	0.3	0	0.0
裂肛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	5	0.6	0	0.0	0	0.0
腹水	1	0.1	1	0.1	0	0.0
呼気臭	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口唇炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
大腸炎	18	2.3	16	2.0	0	0.0
便秘	62	7.9	0	0.0	0	0.0
下痢	252	32.1	45	5.7	1	0.1
口内乾燥	28	3.6	0	0.0	0	0.0
十二指腸潰瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
消化不良	9	1.1	1	0.1	0	0.0
嚥下障害	5	0.6	1	0.1	0	0.0
小腸炎	6	0.8	3	0.4	0	0.0
腸炎	3	0.4	0	0.0	0	0.0
おくび	2	0.3	0	0.0	0	0.0
鼓腸	4	0.5	0	0.0	0	0.0
胃拡張	2	0.3	0	0.0	0	0.0
胃出血	1	0.1	1	0.1	0	0.0
胃穿孔	1	0.1	1	0.1	0	0.0
胃炎	6	0.8	1	0.1	0	0.0
びらん性胃炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
胃腸出血	2	0.3	1	0.1	0	0.0
胃腸の炎症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
消化器痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	8	1.0	0	0.0	0	0.0
歯肉出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
吐血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
痔核	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口の感覚鈍麻	4	0.5	1	0.1	0	0.0
免疫性腸炎	4	0.5	3	0.4	0	0.0
腸閉塞	2	0.3	2	0.3	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
偽性腸閉塞	1	0.1	1	0.1	0	0.0
過敏性腸症候群	2	0.3	0	0.0	0	0.0
口唇潰瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0
メレナ	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	2	0.3	0	0.0	0	0.0
悪心	325	41.4	26	3.3	0	0.0
非感染性唾液腺炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
嚥下痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
食道食物嵌入	1	0.1	0	0.0	0	0.0
食道炎	2	0.3	2	0.3	0	0.0
口腔内痛	4	0.5	1	0.1	0	0.0
膵炎	2	0.3	2	0.3	0	0.0
口の錯感覚	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯周病	2	0.3	0	0.0	0	0.0
肛門周囲痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
直腸炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0
吐き戻し	1	0.1	0	0.0	0	0.0
唾液変性	1	0.1	1	0.1	0	0.0
唾液腺痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
流涎過多	1	0.1	0	0.0	0	0.0
小腸閉塞	2	0.3	1	0.1	0	0.0
小腸穿孔	1	0.1	1	0.1	0	0.0
口内炎	53	6.8	6	0.8	0	0.0
舌苔	1	0.1	0	0.0	0	0.0
舌変色	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上部消化管出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
嘔吐	215	27.4	35	4.5	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**339**	**43.2**	**51**	**6.5**	**1**	**0.1**
医薬品副作用	1	0.1	0	0.0	0	0.0
無力症	94	12.0	13	1.7	0	0.0
胸部不快感	2	0.3	0	0.0	0	0.0
胸痛	3	0.4	1	0.1	0	0.0
悪寒	10	1.3	0	0.0	0	0.0
死亡	1	0.1	0	0.0	1	0.1
早期満腹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	3	0.4	1	0.1	0	0.0
疲労	157	20.0	27	3.4	0	0.0
全身健康状態悪化	2	0.3	2	0.3	0	0.0
全身性浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
疾患	2	0.3	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注入部位紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注入部位溢出	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注入部位疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注入部位発疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注射部位変色	1	0.1	1	0.1	0	0.0
注射部位不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注射部位疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	2	0.3	0	0.0	0	0.0
倦怠感	25	3.2	1	0.1	0	0.0
粘膜の炎症	49	6.2	6	0.8	0	0.0
非心臓性胸痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
浮腫	2	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	14	1.8	0	0.0	0	0.0
疼痛	3	0.4	1	0.1	0	0.0
末梢腫脹	2	0.3	1	0.1	0	0.0
発熱	33	4.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腫脹	1	0.1	1	0.1	0	0.0
顔面腫脹	1	0.1	1	0.1	0	0.0
温度変化不耐症	6	0.8	0	0.0	0	0.0
乾燥症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**23**	**2.9**	**8**	**1.0**	**0**	**0.0**
自己免疫性肝炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0
肝細胞融解	2	0.3	1	0.1	0	0.0
肝機能異常	2	0.3	1	0.1	0	0.0
脂肪肝	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肝炎	5	0.6	1	0.1	0	0.0
肝毒性	1	0.1	1	0.1	0	0.0
高ビリルビン血症	6	0.8	0	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	2	0.3	1	0.1	0	0.0
免疫性肝炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
胆管消失症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0
免疫系障害	**14**	**1.8**	**7**	**0.9**	**0**	**0.0**
アナフィラキシー反応	4	0.5	4	0.5	0	0.0
自己免疫障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0
薬物過敏症	4	0.5	2	0.3	0	0.0
過敏症	5	0.6	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**63**	**8.0**	**12**	**1.5**	**2**	**0.3**
細気管支炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
COVID-19	1	0.1	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	3	0.4	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
結膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
憩室炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
喉頭蓋炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
真菌感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
真菌性消化管感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
消化管感染	2	0.3	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0
帯状疱疹	2	0.3	0	0.0	0	0.0
感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0
感染性舌炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
限局性感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
粘膜感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪カンジダ症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪真菌症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	8	1.0	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	2	0.3	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯周炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
肺炎	10	1.3	4	0.5	0	0.0
サイトメガロウイルス性肺炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
歯髄炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
膿疱	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腎盂腎炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
膿疱性皮疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
鼻炎	3	0.4	0	0.0	0	0.0
敗血症	2	0.3	1	0.1	1	0.1
敗血症性ショック	1	0.1	0	0.0	1	0.1
皮膚感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0
皮下組織膿瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白癬感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
手白癬	1	0.1	1	0.1	0	0.0
足部白癬	1	0.1	1	0.1	0	0.0
上気道感染	3	0.4	0	0.0	0	0.0
尿路感染	4	0.5	0	0.0	0	0.0
膣感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**29**	**3.7**	**7**	**0.9**	**0**	**0.0**
偶発的過量投与	1	0.1	0	0.0	0	0.0
化学的静脈炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
挫傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0
転倒	1	0.1	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	25	3.2	5	0.6	0	0.0
末梢神経損傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0
輸血反応	2	0.3	2	0.3	0	0.0
臨床検査	**440**	**56.1**	**165**	**21.0**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	101	12.9	10	1.3	0	0.0
α-L-フコシダーゼ増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アミラーゼ増加	6	0.8	3	0.4	0	0.0
抗甲状腺抗体陽性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
抗トランスグルタミナーゼ抗体増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	139	17.7	11	1.4	0	0.0
胆汁酸増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
抱合ビリルビン増加	10	1.3	2	0.3	0	0.0
血中アルブミン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	36	4.6	4	0.5	0	0.0
血中ビリルビン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	78	9.9	9	1.1	0	0.0
血中非抱合ビリルビン増加	6	0.8	1	0.1	0	0.0
血中クレアチン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	0.6	1	0.1	0	0.0
血中クレアチニン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	28	3.6	2	0.3	0	0.0
血中ブドウ糖増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中ケトン体増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	9	1.1	0	0.0	0	0.0
血中乳酸増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中リン減少	3	0.4	2	0.3	0	0.0
血中カリウム減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	6	0.8	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	9	1.1	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
体温上昇	2	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
心電図 ST 部分異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
便潜血陽性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
フィブリン D ダイマー増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
フィブリン分解産物増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11	1.4	3	0.4	0	0.0
ヘモグロビン減少	10	1.3	4	0.5	0	0.0
国際標準比増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	4	0.5	3	0.4	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	29	3.7	10	1.3	0	0.0
単球数増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	193	24.6	72	9.2	0	0.0
血小板数減少	196	25.0	55	7.0	0	0.0
プロカルシトニン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
総蛋白減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
サイログロブリン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺ホルモン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
サイロキシン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	4	0.5	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
体重減少	67	8.5	7	0.9	0	0.0
体重増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	101	12.9	12	1.5	0	0.0
代謝および栄養障害	**302**	**38.5**	**72**	**9.2**	**0**	**0.0**
悪液質	1	0.1	0	0.0	0	0.0
細胞死	3	0.4	0	0.0	0	0.0
食欲減退	168	21.4	15	1.9	0	0.0
脱水	18	2.3	2	0.3	0	0.0
糖尿病	2	0.3	2	0.3	0	0.0
電解質失調	1	0.1	1	0.1	0	0.0
痛風	1	0.1	1	0.1	0	0.0
高コレステロール血症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
高血糖	27	3.4	2	0.3	0	0.0
高カリウム血症	6	0.8	2	0.3	0	0.0
高ナトリウム血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高リン血症	3	0.4	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
高尿酸血症	5	0.6	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	52	6.6	3	0.4	0	0.0
低カルシウム血症	19	2.4	3	0.4	0	0.0
低クロール血症	8	1.0	1	0.1	0	0.0
低血糖	2	0.3	1	0.1	0	0.0
低カリウム血症	50	6.4	26	3.3	0	0.0
低マグネシウム血症	28	3.6	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低ナトリウム血症	26	3.3	13	1.7	0	0.0
低リン血症	11	1.4	4	0.5	0	0.0
低蛋白血症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
栄養障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
代謝性アシドーシス	1	0.1	0	0.0	0	0.0
1 型糖尿病	3	0.4	3	0.4	0	0.0
2 型糖尿病	1	0.1	1	0.1	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**43**	**5.5**	**3**	**0.4**	**0**	**0.0**
関節痛	8	1.0	0	0.0	0	0.0
関節炎	3	0.4	2	0.3	0	0.0
背部痛	4	0.5	0	0.0	0	0.0
骨痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
指変形	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	9	1.1	0	0.0	0	0.0
筋攣縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋力低下	2	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.1	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	7	0.9	0	0.0	0	0.0
筋炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
四肢痛	4	0.5	0	0.0	0	0.0
顎痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
関節リウマチ	1	0.1	0	0.0	0	0.0
トリスムス	1	0.1	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**0.1**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
癌疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**395**	**50.3**	**47**	**6.0**	**0**	**0.0**
平衡障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
灼熱感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
認知障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
寒冷誘発性異常感覚	2	0.3	0	0.0	0	0.0
意識レベルの低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	14	1.8	1	0.1	0	0.0
異常感覚	15	1.9	1	0.1	0	0.0
構語障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
味覚不全	44	5.6	1	0.1	0	0.0
脳症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
頭痛	8	1.0	0	0.0	0	0.0
知覚過敏	1	0.1	0	0.0	0	0.0
過眠症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	25	3.2	1	0.1	0	0.0
味覚減退	1	0.1	0	0.0	0	0.0
嗜眠	1	0.1	0	0.0	0	0.0
意識消失	1	0.1	1	0.1	0	0.0
不随意性筋収縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0
重症筋無力症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
神経痛	2	0.3	1	0.1	0	0.0
神経学的症状	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	150	19.1	10	1.3	0	0.0
神経毒性	29	3.7	1	0.1	0	0.0
視神経炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
錯感覚	44	5.6	2	0.3	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	7	0.9	3	0.4	0	0.0
末梢性麻痺	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	137	17.5	22	2.8	0	0.0
多発ニューロパチー	4	0.5	1	0.1	0	0.0
感覚障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
失神	2	0.3	2	0.3	0	0.0
味覚障害	4	0.5	0	0.0	0	0.0
一過性脳虚血発作	1	0.1	0	0.0	0	0.0
精神障害	**10**	**1.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
不安	1	0.1	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	2	0.3	0	0.0	0	0.0
摂食障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
不眠症	5	0.6	0	0.0	0	0.0
気分動揺	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**27**	**3.4**	**14**	**1.8**	**0**	**0.0**
急性腎障害	7	0.9	5	0.6	0	0.0
非感染性膀胱炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
排尿困難	2	0.3	0	0.0	0	0.0
血尿	1	0.1	1	0.1	0	0.0
免疫性腎炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
尿意切迫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
腎炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
中毒性腎症	1	0.1	1	0.1	0	0.0
蛋白尿	3	0.4	0	0.0	0	0.0
腎不全	6	0.8	3	0.4	0	0.0
腎機能障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	2	0.3	2	0.3	0	0.0
生殖系および乳房障害	**5**	**0.6**	**1**	**0.1**	**0**	**0.0**
亀頭包皮炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
乳房痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
性器潰瘍形成	1	0.1	1	0.1	0	0.0
外陰腟乾燥	2	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**86**	**11.0**	**16**	**2.0**	**2**	**0.3**
気管支閉塞	1	0.1	0	0.0	0	0.0
気管支痙攣	1	0.1	0	0.0	0	0.0
咳嗽	8	1.0	0	0.0	0	0.0
咽頭知覚不全	4	0.5	0	0.0	0	0.0
発声障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	15	1.9	2	0.3	0	0.0
鼻出血	8	1.0	0	0.0	0	0.0
喀血	1	0.1	1	0.1	0	0.0
しゃっくり	12	1.5	0	0.0	0	0.0
免疫性肺疾患	3	0.4	1	0.1	0	0.0
間質性肺疾患	1	0.1	0	0.0	0	0.0
喉頭痙攣	5	0.6	1	0.1	0	0.0
喉頭刺激感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭浮腫	1	0.1	1	0.1	0	0.0
口腔咽頭痛	4	0.5	0	0.0	0	0.0
咽頭異常感覚	1	0.1	0	0.0	0	0.0
胸水	2	0.3	1	0.1	0	0.0
肺臓炎	17	2.2	6	0.8	1	0.1
肺塞栓症	7	0.9	4	0.5	0	0.0
肺出血	1	0.1	0	0.0	1	0.1
呼吸性アルカローシス	1	0.1	0	0.0	0	0.0
上気道性喘鳴	1	0.1	0	0.0	0	0.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
上気道咳症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**301**	**38.3**	**35**	**4.5**	**0**	**0.0**
脱毛症	14	1.8	0	0.0	0	0.0
水疱	1	0.1	1	0.1	0	0.0
血性水疱	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚血管炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0
皮膚炎	5	0.6	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
水疱性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	28	3.6	0	0.0	0	0.0
斑状出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0
湿疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
紅斑	2	0.3	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	2	0.3	0	0.0	0	0.0
多汗症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
過角化	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪変色	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪の障害	4	0.5	0	0.0	0	0.0
爪毒性	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
爪甲脱落症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	189	24.1	24	3.1	0	0.0
丘疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
類天疱瘡	1	0.1	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	2	0.3	0	0.0	0	0.0
色素沈着障害	3	0.4	0	0.0	0	0.0
そう痒症	47	6.0	1	0.1	0	0.0
紫斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0
発疹	56	7.1	5	0.6	0	0.0
斑状皮疹	2	0.3	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	20	2.5	5	0.6	0	0.0
そう痒性皮疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚色素脱失	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.1	1	0.1	0	0.0
皮膚色素過剰	17	2.2	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚毒性	1	0.1	1	0.1	0	0.0
蕁麻疹	5	0.6	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	2	0.3	0	0.0	0	0.0
乾皮症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
血管障害	**32**	**4.1**	**8**	**1.0**	**1**	**0.1**
深部静脈血栓症	2	0.3	0	0.0	0	0.0
塞栓症	2	0.3	1	0.1	0	0.0
潮紅	1	0.1	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	0.1	0	0.0	0	0.0
高血圧	7	0.9	5	0.6	0	0.0
低血圧	3	0.4	1	0.1	0	0.0
リンパ浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢冷感	1	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢血管塞栓症	1	0.1	0	0.0	1	0.1
末梢静脈血栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0
静脈炎	6	0.8	0	0.0	0	0.0
血管痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0
血管炎	2	0.3	1	0.1	0	0.0
静脈障害	2	0.3	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

胃癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-811 試験）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	350		350		350	
副作用あり	341	97.4	206	58.9	4	1.1
副作用なし	9	2.6	144	41.1	346	98.9

血液およびリンパ系障害	**163**	**46.6**	**55**	**15.7**	**0**	**0.0**
貧血	110	31.4	24	6.9	0	0.0
自己免疫性溶血性貧血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
播種性血管内凝固	1	0.3	1	0.3	0	0.0
好酸球増加症	3	0.9	1	0.3	0	0.0
発熱性好中球減少症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
顆粒球減少症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
鉄欠乏性貧血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
白血球減少症	11	3.1	2	0.6	0	0.0
リンパ球減少症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	59	16.9	23	6.6	0	0.0
汎血球減少症	2	0.6	1	0.3	0	0.0
脾臓梗塞	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	40	11.4	10	2.9	0	0.0
心臓障害	**21**	**6.0**	**4**	**1.1**	**0**	**0.0**
急性心筋梗塞	1	0.3	1	0.3	0	0.0
大動脈弁閉鎖不全症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
不整脈	2	0.6	1	0.3	0	0.0
心房細動	2	0.6	0	0.0	0	0.0
房室ブロック	1	0.3	0	0.0	0	0.0
徐脈	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
心筋症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
拡張機能障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
左房拡大	1	0.3	0	0.0	0	0.0
左室機能不全	2	0.6	0	0.0	0	0.0
左室肥大	1	0.3	0	0.0	0	0.0
僧帽弁閉鎖不全症	5	1.4	0	0.0	0	0.0
心膜炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
肺動脈弁閉鎖不全症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
洞性徐脈	1	0.3	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	2	0.6	0	0.0	0	0.0
上室性期外収縮	1	0.3	0	0.0	0	0.0
三尖弁閉鎖不全症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
心室性不整脈	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**14**	**4.0**	**4**	**1.1**	**0**	**0.0**
耳痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
聴力低下	5	1.4	3	0.9	0	0.0
耳鳴	7	2.0	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	2	0.6	1	0.3	0	0.0
内分泌障害	**50**	**14.3**	**4**	**1.1**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	5	1.4	2	0.6	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
中枢性甲状腺機能低下症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	13	3.7	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	4	1.1	2	0.6	0	0.0
甲状腺機能低下症	29	8.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺障害	2	0.6	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	**12**	**3.4**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
ドライアイ	6	1.7	1	0.3	0	0.0
角膜炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
霧視	2	0.6	0	0.0	0	0.0
視野欠損	1	0.3	0	0.0	0	0.0
視力障害	2	0.6	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**259**	**74.0**	**67**	**19.1**	**0**	**0.0**
腹部不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	4	1.1	0	0.0	0	0.0
腹痛	11	3.1	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	5	1.4	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	2	0.6	0	0.0	0	0.0
腹水	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口唇炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
大腸炎	12	3.4	6	1.7	0	0.0
便秘	23	6.6	0	0.0	0	0.0
下痢	166	47.4	31	8.9	0	0.0
口内乾燥	6	1.7	0	0.0	0	0.0
消化不良	6	1.7	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	4	1.1	0	0.0	0	0.0
小腸炎	3	0.9	3	0.9	0	0.0
腸炎	2	0.6	2	0.6	0	0.0
好酸球性食道炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心窩部不快感	2	0.6	0	0.0	0	0.0
おくび	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼓腸	3	0.9	0	0.0	0	0.0
胃出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃炎	3	0.9	1	0.3	0	0.0
胃腸障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃腸出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	6	1.7	0	0.0	0	0.0
痔核	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫性腸炎	2	0.6	1	0.3	0	0.0
腸閉塞	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	1	0.3	0	0.0	0	0.0
悪心	154	44.0	14	4.0	0	0.0
食道炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯周病	1	0.3	0	0.0	0	0.0
直腸出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
唾液管の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
流涎過多	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口内炎	38	10.9	5	1.4	0	0.0
舌変色	2	0.6	0	0.0	0	0.0
上部消化管出血	1	0.3	1	0.3	0	0.0
嘔吐	88	25.1	14	4.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**158**	**45.1**	**24**	**6.9**	**0**	**0.0**
無力症	39	11.1	7	2.0	0	0.0
胸部不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
悪寒	9	2.6	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
疲労	69	19.7	13	3.7	0	0.0
全身健康状態悪化	1	0.3	1	0.3	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全身性浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
疾患	2	0.6	0	0.0	0	0.0
注入部位反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
倦怠感	25	7.1	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	22	6.3	4	1.1	0	0.0
末梢性浮腫	6	1.7	0	0.0	0	0.0
疼痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
発熱	21	6.0	0	0.0	0	0.0
温度変化不耐症	6	1.7	0	0.0	0	0.0
乾燥症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**16**	**4.6**	**6**	**1.7**	**1**	**0.3**
肝硬変	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肝機能異常	4	1.1	2	0.6	0	0.0
脂肪肝	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝炎	2	0.6	1	0.3	1	0.3
中毒性肝炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高ビリルビン血症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
肝障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝損傷	4	1.1	2	0.6	0	0.0
免疫系障害	**13**	**3.7**	**3**	**0.9**	**0**	**0.0**
アナフィラキシー反応	1	0.3	1	0.3	0	0.0
薬物過敏症	4	1.1	1	0.3	0	0.0
過敏症	8	2.3	1	0.3	0	0.0
感染症および寄生虫症	**42**	**12.0**	**6**	**1.7**	**1**	**0.3**
結膜炎	3	0.9	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
易感染性宿主の感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
インフルエンザ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪感染	3	0.9	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
食道カンジダ症	2	0.6	1	0.3	0	0.0
口腔カンジダ症	3	0.9	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	5	1.4	0	0.0	0	0.0
肺炎	12	3.4	3	0.9	0	0.0
誤嚥性肺炎	2	0.6	1	0.3	0	0.0
膿疱性皮疹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
気道感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
陰嚢膿瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
敗血症	1	0.3	0	0.0	1	0.3
尿路感染	3	0.9	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**46**	**13.1**	**6**	**1.7**	**0**	**0.0**
偶発的過量投与	2	0.6	0	0.0	0	0.0
転倒	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	43	12.3	6	1.7	0	0.0
輸血反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**195**	**55.7**	**69**	**19.7**	**0**	**0.0**
5-ヌクレオチダーゼ上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	54	15.4	3	0.9	0	0.0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アミラーゼ増加	4	1.1	1	0.3	0	0.0
抗甲状腺抗体陽性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	68	19.4	6	1.7	0	0.0
胆汁酸増加	3	0.9	0	0.0	0	0.0
抱合ビリルビン増加	3	0.9	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	10	2.9	1	0.3	0	0.0
血中ビリルビン増加	42	12.0	3	0.9	0	0.0
血中非抱合ビリルビン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	1.1	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	22	6.3	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血中ケトン体増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血中リン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	3	0.9	1	0.3	0	0.0
血中プロラクチン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	4	1.1	0	0.0	0	0.0
体温上昇	2	0.6	0	0.0	0	0.0
コルチゾール減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
シスタチンC増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
駆出率減少	14	4.0	4	1.1	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	2.9	4	1.1	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	11	3.1	2	0.6	0	0.0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	94	26.9	28	8.0	0	0.0
好中球数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	91	26.0	23	6.6	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺ホルモン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	3	0.9	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	2	0.6	0	0.0	0	0.0
トロポニン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿中ウロビリノーゲン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
体重減少	42	12.0	5	1.4	0	0.0
体重増加	3	0.9	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数減少	53	15.1	3	0.9	0	0.0
代謝および栄養障害	**138**	**39.4**	**34**	**9.7**	**0**	**0.0**
食欲減退	92	26.3	12	3.4	0	0.0
脱水	5	1.4	3	0.9	0	0.0
糖尿病	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脂質異常症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
電解質失調	2	0.6	2	0.6	0	0.0
高血糖	12	3.4	2	0.6	0	0.0
高マグネシウム血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	3	0.9	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	16	4.6	2	0.6	0	0.0
低カルシウム血症	7	2.0	0	0.0	0	0.0
低クロール血症	3	0.9	1	0.3	0	0.0
低カリウム血症	21	6.0	11	3.1	0	0.0
低マグネシウム血症	13	3.7	2	0.6	0	0.0
低ナトリウム血症	11	3.1	3	0.9	0	0.0
過小食	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低リン血症	3	0.9	0	0.0	0	0.0
低蛋白血症	3	0.9	0	0.0	0	0.0
代謝性アシドーシス	1	0.3	1	0.3	0	0.0
1 型糖尿病	1	0.3	1	0.3	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**27**	**7.7**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
関節痛	8	2.3	0	0.0	0	0.0
背部痛	3	0.9	0	0.0	0	0.0
骨痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼡径部痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫性関節炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	3	0.9	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	2	0.6	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	5	1.4	0	0.0	0	0.0
四肢痛	4	1.1	0	0.0	0	0.0
顎痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
横紋筋融解症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
トリスムス	1	0.3	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**0.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
基底細胞癌	1	0.3	0	0.0	0	0.0
悪性黒色腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腫瘍出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**185**	**52.9**	**29**	**8.3**	**1**	**0.3**
味覚消失	1	0.3	0	0.0	0	0.0
失語症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脳梗塞	1	0.3	0	0.0	1	0.3
認知障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	7	2.0	0	0.0	0	0.0
異常感覚	5	1.4	0	0.0	0	0.0
味覚不全	16	4.6	0	0.0	0	0.0
舌咽神経障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
頭痛	5	1.4	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	9	2.6	1	0.3	0	0.0
味覚減退	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嗅覚減退	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嗜眠	1	0.3	0	0.0	0	0.0
代謝性脳症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
神経痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	59	16.9	9	2.6	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経毒性	8	2.3	1	0.3	0	0.0
錯感覚	25	7.1	2	0.6	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	4	1.1	2	0.6	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	84	24.0	13	3.7	0	0.0
多発ニューロパチー	2	0.6	2	0.6	0	0.0
痙攣発作	1	0.3	0	0.0	0	0.0
味覚障害	4	1.1	0	0.0	0	0.0
振戦	2	0.6	0	0.0	0	0.0
製品の問題	**1**	**0.3**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
医療機器不具合	1	0.3	1	0.3	0	0.0
精神障害	**7**	**2.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
不安	1	0.3	0	0.0	0	0.0
譫妄	1	0.3	0	0.0	0	0.0
不眠症	5	1.4	0	0.0	0	0.0
落ち着きのなさ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**18**	**5.1**	**7**	**2.0**	**0**	**0.0**
急性腎障害	7	2.0	3	0.9	0	0.0
円柱尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
排尿困難	2	0.6	0	0.0	0	0.0
水腎症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腎炎	2	0.6	1	0.3	0	0.0
夜間頻尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
頻尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎前性腎不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
蛋白尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腎機能障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
非感染性尿道炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
生殖器細胞脱落	1	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**50**	**14.3**	**10**	**2.9**	**1**	**0.3**
自己免疫性肺疾患	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咳嗽	4	1.1	0	0.0	0	0.0
咽頭知覚不全	2	0.6	0	0.0	0	0.0
発声障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	4	1.1	1	0.3	0	0.0
鼻出血	10	2.9	0	0.0	0	0.0
喀血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	10	2.9	0	0.0	0	0.0
低酸素症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫性肺疾患	1	0.3	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
咽頭異常感覚	2	0.6	0	0.0	0	0.0
胸膜炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胸膜痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	17	4.9	5	1.4	1	0.3
肺塞栓症	3	0.9	3	0.9	0	0.0
肺高血圧症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
鼻漏	1	0.3	0	0.0	0	0.0
頻呼吸	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咽喉絞扼感	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**140**	**40.0**	**10**	**2.9**	**0**	**0.0**
脱毛症	6	1.7	0	0.0	0	0.0
水疱	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	4	1.1	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
全身性剥脱性皮膚炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
皮膚乾燥	16	4.6	1	0.3	0	0.0
湿疹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
皮下出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪変色	2	0.6	0	0.0	0	0.0
爪線状隆起	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪破損	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪甲脱落症	4	1.1	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	80	22.9	6	1.7	0	0.0
光線過敏性反応	2	0.6	0	0.0	0	0.0
色素沈着障害	4	1.1	0	0.0	0	0.0
そう痒症	28	8.0	1	0.3	0	0.0
老人性紫斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
発疹	21	6.0	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	8	2.3	1	0.3	0	0.0
そう痒性皮疹	3	0.9	0	0.0	0	0.0
小水疱性皮疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	7	2.0	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血管障害	**17**	**4.9**	**4**	**1.1**	**0**	**0.0**
深部静脈血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
塞栓症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
潮紅	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高血圧	3	0.9	2	0.6	0	0.0
低血圧	4	1.1	1	0.3	0	0.0
末梢血管塞栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
静脈炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血管炎	4	1.1	0	0.0	0	0.0

2025 年電子添文改訂時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

胆道癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-966 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	529		529		529	
副作用あり	493	93.2	375	70.9	8	1.5
副作用なし	36	6.8	154	29.1	521	98.5

血液およびリンパ系障害	**290**	**54.8**	**137**	**25.9**	**0**	**0.0**
貧血	278	52.6	123	23.3	0	0.0
好塩基球増加症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
播種性血管内凝固	1	0.2	1	0.2	0	0.0
好酸球増加症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
有熱性骨髄無形成	1	0.2	1	0.2	0	0.0
発熱性好中球減少症	9	1.7	9	1.7	0	0.0
溶血性貧血	1	0.2	1	0.2	0	0.0
免疫性血小板減少症	2	0.4	2	0.4	0	0.0
白血球減少症	25	4.7	11	2.1	0	0.0
リンパ球減少症	9	1.7	3	0.6	0	0.0
骨髄抑制	3	0.6	2	0.4	0	0.0
好中球減少症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
汎血球減少症	2	0.4	2	0.4	0	0.0
血小板増加症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血栓性微小血管症	3	0.6	3	0.6	0	0.0
心臓障害	**7**	**1.3**	**3**	**0.6**	**1**	**0.2**
心筋症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
心筋梗塞	1	0.2	0	0.0	1	0.2
心筋炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
動悸	3	0.6	0	0.0	0	0.0
心膜炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
頻脈	2	0.4	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**24**	**4.5**	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**
難聴	2	0.4	0	0.0	0	0.0
聴力低下	5	0.9	1	0.2	0	0.0
聴器毒性	1	0.2	1	0.2	0	0.0
耳鳴	16	3.0	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	2	0.4	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**53**	**10.0**	**4**	**0.8**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	2	0.4	1	0.2	0	0.0
甲状腺機能亢進症	14	2.6	1	0.2	0	0.0
下垂体炎	2	0.4	1	0.2	0	0.0
甲状腺機能低下症	41	7.8	1	0.2	0	0.0
甲状腺炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
眼障害	**9**	**1.7**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
結膜充血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	3	0.6	0	0.0	0	0.0
眼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**307**	**58.0**	**32**	**6.0**	**0**	**0.0**
腹部不快感	3	0.6	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	14	2.6	0	0.0	0	0.0
腹痛	14	2.6	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	11	2.1	0	0.0	0	0.0
肛門出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肛門そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口角口唇炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
腹水	2	0.4	2	0.4	0	0.0
自己免疫性大腸炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
慢性胃炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
大腸炎	3	0.6	2	0.4	0	0.0
便秘	85	16.1	1	0.2	0	0.0
下痢	53	10.0	5	0.9	0	0.0
口内乾燥	7	1.3	0	0.0	0	0.0
十二指腸潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
十二指腸胃逆流	1	0.2	0	0.0	0	0.0
消化不良	12	2.3	0	0.0	0	0.0
腸炎	2	0.4	2	0.4	0	0.0
おくび	1	0.2	0	0.0	0	0.0
硬便	1	0.2	0	0.0	0	0.0
小腸瘻	1	0.2	1	0.2	0	0.0
鼓腸	3	0.6	0	0.0	0	0.0
胃粘膜病変	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃炎	6	1.1	0	0.0	0	0.0
胃腸出血	1	0.2	1	0.2	0	0.0
胃腸毒性	1	0.2	1	0.2	0	0.0
胃食道逆流性疾患	6	1.1	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
歯肉退縮	1	0.2	0	0.0	0	0.0
舌炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
舌痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腸管穿孔	1	0.2	1	0.2	0	0.0
腸静脈瘤出血	1	0.2	1	0.2	0	0.0
大腸潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	4	0.8	0	0.0	0	0.0
悪心	195	36.9	7	1.3	0	0.0
嚥下痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
食道静脈瘤出血	1	0.2	1	0.2	0	0.0
口腔内痛	3	0.6	0	0.0	0	0.0
口腔そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膵炎	2	0.4	2	0.4	0	0.0
逆流性胃炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口内炎	19	3.6	3	0.6	0	0.0
舌潰瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上部消化管出血	1	0.2	1	0.2	0	0.0
食道静脈瘤	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嘔吐	86	16.3	7	1.3	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**280**	**52.9**	**33**	**6.2**	**0**	**0.0**
無力症	51	9.6	7	1.3	0	0.0
カテーテル留置部位刺激感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	3	0.6	0	0.0	0	0.0
胸痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
悪寒	5	0.9	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	4	0.8	0	0.0	0	0.0
疲労	154	29.1	21	4.0	0	0.0
冷感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
全身健康状態悪化	1	0.2	0	0.0	0	0.0
全身性浮腫	2	0.4	0	0.0	0	0.0
疾患	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
インフルエンザ様疾患	5	0.9	0	0.0	0	0.0
注入部位溢出	2	0.4	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
倦怠感	30	5.7	1	0.2	0	0.0
粘膜の炎症	24	4.5	2	0.4	0	0.0
浮腫	3	0.6	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	31	5.9	0	0.0	0	0.0
疼痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
穿刺部位疼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発熱	55	10.4	2	0.4	0	0.0
肝胆道系障害	**25**	**4.7**	**8**	**1.5**	**1**	**0.2**
自己免疫性肝炎	3	0.6	1	0.2	0	0.0
胆管炎	3	0.6	2	0.4	1	0.2
胆汁うっ滞性肝損傷	1	0.2	1	0.2	0	0.0
肝細胞融解	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝機能異常	4	0.8	0	0.0	0	0.0
高ビリルビン血症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
免疫性肝炎	5	0.9	4	0.8	0	0.0
門脈圧亢進症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
門脈血栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**5**	**0.9**	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**
アナフィラキシー反応	1	0.2	1	0.2	0	0.0
薬物過敏症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
輸注関連過敏反応	3	0.6	1	0.2	0	0.0
感染症および寄生虫症	**58**	**11.0**	**17**	**3.2**	**4**	**0.8**
腹部膿瘍	1	0.2	0	0.0	1	0.2
腹部感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
細菌性関節炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
菌血症	3	0.6	3	0.6	0	0.0
胆道感染	2	0.4	1	0.2	0	0.0
COVID-19	1	0.2	1	0.2	0	0.0
蜂巣炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
クロストリジウム感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
結膜炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脳炎	2	0.4	2	0.4	0	0.0
熱性感染症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
真菌感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
歯肉炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肛径部膿瘍	1	0.2	0	0.0	0	0.0
B型肝炎再活性化	1	0.2	0	0.0	0	0.0
感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
下気道感染	1	0.2	0	0.0	1	0.2
粘膜感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
好中球減少性感染	1	0.2	1	0.2	0	0.0
好中球減少性敗血症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
口腔カンジダ症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	2	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	2	0.4	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲蜂巣炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腹膜炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
咽頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺炎	5	0.9	1	0.2	0	0.0
ウイルス性肺炎	1	0.2	0	0.0	1	0.2

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
偽膜性大腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	3	0.6	0	0.0	0	0.0
鼻炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
敗血症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
敗血症性ショック	1	0.2	0	0.0	1	0.2
唾液腺炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
真菌性舌感染	1	0.2	0	0.0	0	0.0
歯膿瘍	1	0.2	1	0.2	0	0.0
結核	1	0.2	0	0.0	0	0.0
上気道感染	3	0.6	0	0.0	0	0.0
尿路感染	6	1.1	1	0.2	0	0.0
尿路性敗血症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
前庭神経炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰腟真菌感染	2	0.4	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**7**	**1.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
偶発的過量投与	1	0.2	0	0.0	0	0.0
食道熱傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	3	0.6	0	0.0	0	0.0
舌損傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
外陰腟損傷	1	0.2	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**398**	**75.2**	**294**	**55.6**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	56	10.6	6	1.1	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	45	8.5	4	0.8	0	0.0
胆汁酸増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
抱合ビリルビン増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	17	3.2	3	0.6	0	0.0
血中ビリルビン異常	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	22	4.2	7	1.3	0	0.0
血中非抱合ビリルビン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	39	7.4	1	0.2	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	4	0.8	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	1	0.2	1	0.2	0	0.0
血中ナトリウム減少	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3	0.6	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
凝固時間延長	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	3	0.6	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14	2.6	4	0.8	0	0.0
糸球体濾過率減少	2	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝酵素上昇	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝機能検査異常	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	20	3.8	6	1.1	0	0.0
リンパ球百分率減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	321	60.7	247	46.7	0	0.0
好中球数増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
好中球百分率減少	2	0.4	1	0.2	0	0.0
膵酵素増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	199	37.6	85	16.1	0	0.0
甲状腺機能検査異常	1	0.2	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	6	1.1	3	0.6	0	0.0
トリヨードチロニン減少	1	0.2	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
体重減少	16	3.0	1	0.2	0	0.0
白血球数減少	139	26.3	61	11.5	0	0.0
白血球数増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**188**	**35.5**	**24**	**4.5**	**0**	**0.0**
食欲障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
食欲減退	103	19.5	7	1.3	0	0.0
脱水	5	0.9	1	0.2	0	0.0
糖尿病	1	0.2	0	0.0	0	0.0
電解質失調	4	0.8	0	0.0	0	0.0
耐糖能障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
高血糖	12	2.3	0	0.0	0	0.0
高カリウム血症	12	2.3	2	0.4	0	0.0
高リン血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	7	1.3	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	8	1.5	1	0.2	0	0.0
低カルシウム血症	5	0.9	1	0.2	0	0.0
低クロール血症	2	0.4	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	19	3.6	4	0.8	0	0.0
低マグネシウム血症	49	9.3	4	0.8	0	0.0
低ナトリウム血症	20	3.8	2	0.4	0	0.0
過小食	2	0.4	1	0.2	0	0.0
低リン血症	5	0.9	2	0.4	0	0.0
低蛋白血症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏	1	0.2	0	0.0	0	0.0
栄養障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
亜鉛欠乏	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**46**	**8.7**	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**
関節痛	9	1.7	0	0.0	0	0.0
関節炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
背部痛	4	0.8	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	2	0.4	0	0.0	0	0.0
四肢不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	4	0.8	0	0.0	0	0.0
筋力低下	7	1.3	1	0.2	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.2	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	15	2.8	1	0.2	0	0.0
頚部痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
四肢痛	9	1.7	0	0.0	0	0.0
乾癬性関節症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腱炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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）	**3**	**0.6**	**0**	**0.0**	**1**	**0.2**
癌疲労	1	0.2	0	0.0	0	0.0
悪性新生物進行	1	0.2	0	0.0	1	0.2
皮膚乳頭腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**116**	**21.9**	**7**	**1.3**	**0**	**0.0**
味覚消失	3	0.6	0	0.0	0	0.0
異痛症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
意識変容状態	1	0.2	1	0.2	0	0.0
健忘	1	0.2	0	0.0	0	0.0
灼熱感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
脳卒中	1	0.2	1	0.2	0	0.0
浮動性めまい	14	2.6	0	0.0	0	0.0
味覚不全	29	5.5	0	0.0	0	0.0
頭痛	21	4.0	1	0.2	0	0.0
感覚鈍麻	2	0.4	0	0.0	0	0.0
味覚減退	1	0.2	0	0.0	0	0.0
嗜眠	3	0.6	0	0.0	0	0.0
記憶障害	2	0.4	0	0.0	0	0.0
片頭痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
重症筋無力症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
神経痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	16	3.0	0	0.0	0	0.0
神経毒性	3	0.6	0	0.0	0	0.0
錯感覚	15	2.8	1	0.2	0	0.0
嗅覚錯誤	2	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	1	0.2	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	24	4.5	2	0.4	0	0.0
多発ニューロパチー	8	1.5	0	0.0	0	0.0
味覚障害	6	1.1	0	0.0	0	0.0
精神障害	**9**	**1.7**	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**
錯乱状態	1	0.2	1	0.2	0	0.0
うつ病	1	0.2	0	0.0	0	0.0
不眠症	8	1.5	1	0.2	0	0.0
腎および尿路障害	**38**	**7.2**	**3**	**0.6**	**0**	**0.0**
急性腎障害	9	1.7	1	0.2	0	0.0
慢性腎臓病	3	0.6	2	0.4	0	0.0
排尿困難	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腎炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
夜間頻尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
頻尿	1	0.2	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	3	0.6	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	17	3.2	0	0.0	0	0.0
尿失禁	1	0.2	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**2**	**0.4**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
無月経	1	0.2	0	0.0	0	0.0
重度月経出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
骨盤痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**74**	**14.0**	**14**	**2.6**	**1**	**0.2**
咳嗽	5	0.9	0	0.0	0	0.0
発声障害	1	0.2	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	14	2.6	1	0.2	0	0.0
労作性呼吸困難	4	0.8	0	0.0	0	0.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻出血	11	2.1	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	8	1.5	1	0.2	0	0.0
低酸素症	2	0.4	2	0.4	0	0.0
免疫性肺疾患	2	0.4	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	1	0.2	1	0.2	0	0.0
鼻乾燥	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	4	0.8	0	0.0	0	0.0
胸水	5	0.9	1	0.2	0	0.0
胸膜炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	22	4.2	4	0.8	1	0.2
気胸	1	0.2	0	0.0	0	0.0
湿性咳嗽	3	0.6	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	6	1.1	6	1.1	0	0.0
肺水腫	2	0.4	1	0.2	0	0.0
鼻漏	1	0.2	0	0.0	0	0.0
頻呼吸	1	0.2	0	0.0	0	0.0
喘鳴	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**180**	**34.0**	**8**	**1.5**	**0**	**0.0**
脱毛症	53	10.0	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	3	0.6	1	0.2	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	5	0.9	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	11	2.1	0	0.0	0	0.0
湿疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
結節性紅斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
手皮膚炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
多汗症	3	0.6	0	0.0	0	0.0
爪変色	1	0.2	0	0.0	0	0.0
爪線状隆起	1	0.2	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	1	0.2	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	0.4	0	0.0	0	0.0
丘疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
点状出血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
そう痒症	52	9.8	0	0.0	0	0.0
乾癬	1	0.2	0	0.0	0	0.0
紫斑	1	0.2	0	0.0	0	0.0
発疹	73	13.8	3	0.6	0	0.0
紅斑性皮疹	3	0.6	1	0.2	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	11	2.1	2	0.4	0	0.0
そう痒性皮疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
酒さ	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	8	1.5	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	1	0.2	0	0.0	0	0.0
皮膚反応	1	0.2	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	6	1.1	1	0.2	0	0.0
尋常性白斑	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血管障害	**25**	**4.7**	**6**	**1.1**	**0**	**0.0**
深部静脈血栓症	4	0.8	1	0.2	0	0.0
塞栓症	1	0.2	1	0.2	0	0.0
潮紅	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ほてり	2	0.4	0	0.0	0	0.0
高血圧	5	0.9	3	0.6	0	0.0
低血圧	2	0.4	0	0.0	0	0.0
起立性低血圧	1	0.2	0	0.0	0	0.0
静脈炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
表在性静脈血栓症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血栓症	2	0.4	1	0.2	0	0.0
血管痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血管炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内臨床試験（KEYNOTE-A17 試験）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	19		19		19	
副作用あり	18	94.7	14	73.7	0	0.0
副作用なし	1	5.3	5	26.3	19	100.0
血液およびリンパ系障害	**12**	**63.2**	**9**	**47.4**	**0**	**0.0**
貧血	11	57.9	8	42.1	0	0.0
発熱性好中球減少症	2	10.5	2	10.5	0	0.0
リンパ球減少症	1	5.3	1	5.3	0	0.0
好中球減少症	6	31.6	3	15.8	0	0.0
内分泌障害	**2**	**10.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
甲状腺機能低下症	2	10.5	0	0.0	0	0.0
眼障害	**1**	**5.3**	**1**	**5.3**	**0**	**0.0**
ぶどう膜炎	1	5.3	1	5.3	0	0.0
胃腸障害	**17**	**89.5**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
便秘	12	63.2	0	0.0	0	0.0
下痢	7	36.8	0	0.0	0	0.0
口唇乾燥	1	5.3	0	0.0	0	0.0
悪心	16	84.2	0	0.0	0	0.0
口内炎	2	10.5	0	0.0	0	0.0
嘔吐	2	10.5	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**9**	**47.4**	**1**	**5.3**	**0**	**0.0**
倦怠感	9	47.4	1	5.3	0	0.0
末梢性浮腫	1	5.3	0	0.0	0	0.0
発熱	2	10.5	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**1**	**5.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
肝機能異常	1	5.3	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**1**	**5.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
過敏症	1	5.3	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**1**	**5.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
帯状疱疹	1	5.3	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**8**	**42.1**	**5**	**26.3**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	5.3	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	5.3	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	1	5.3	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	1	5.3	1	5.3	0	0.0
好中球数減少	4	21.1	4	21.1	0	0.0
体重減少	1	5.3	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	7	36.8	2	10.5	0	0.0
代謝および栄養障害	**9**	**47.4**	**4**	**21.1**	**0**	**0.0**
食欲減退	5	26.3	1	5.3	0	0.0
高カリウム血症	1	5.3	1	5.3	0	0.0
低アルブミン血症	1	5.3	1	5.3	0	0.0
低ナトリウム血症	3	15.8	1	5.3	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**3**	**15.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
関節痛	1	5.3	0	0.0	0	0.0
関節炎	2	10.5	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**8**	**42.1**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
味覚不全	6	31.6	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	5.3	0	0.0	0	0.0
振戦	1	5.3	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**3**	**15.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
腎機能障害	3	15.8	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10**	**52.6**	**3**	**15.8**	**0**	**0.0**
しゃっくり	5	26.3	1	5.3	0	0.0
肺臓炎	5	26.3	2	10.5	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**6**	**31.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
湿疹	2	10.5	0	0.0	0	0.0
発疹	4	21.1	0	0.0	0	0.0
血管障害	**1**	**5.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
血管痛	1	5.3	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした海外臨床試験（KEYNOTE-483 試験）における
副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	241		241		241	
副作用あり	217	90.0	74	30.7	7	2.9
副作用なし	24	10.0	167	69.3	234	97.1
血液およびリンパ系障害	**17**	**7.1**	**16**	**6.6**	**1**	**0.4**
貧血	6	2.5	6	2.5	0	0.0
骨髄機能不全	1	0.4	1	0.4	0	0.0
発熱性好中球減少症	12	5.0	11	4.6	1	0.4
心臓障害	**6**	**2.5**	**1**	**0.4**	**1**	**0.4**
心房細動	1	0.4	0	0.0	0	0.0
心停止	1	0.4	0	0.0	1	0.4
心不全	1	0.4	1	0.4	0	0.0
動悸	3	1.2	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**26**	**10.8**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
耳垢栓塞	1	0.4	0	0.0	0	0.0
耳閉	1	0.4	0	0.0	0	0.0
耳痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
聴力低下	10	4.1	0	0.0	0	0.0
耳鳴	17	7.1	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	2	0.8	1	0.4	0	0.0
前庭障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**22**	**9.1**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	2	0.8	1	0.4	0	0.0
甲状腺機能亢進症	4	1.7	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	18	7.5	0	0.0	0	0.0
眼障害	**44**	**18.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
嚢胞様黄斑浮腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ドライアイ	7	2.9	0	0.0	0	0.0
眼刺激	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0
流涙増加	28	11.6	0	0.0	0	0.0
黄斑変性	1	0.4	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	2	0.8	0	0.0	0	0.0
霧視	8	3.3	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**168**	**69.7**	**22**	**9.1**	**0**	**0.0**
腹部膨満	6	2.5	0	0.0	0	0.0
腹痛	8	3.3	2	0.8	0	0.0
上腹部痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0
肛門失禁	1	0.4	0	0.0	0	0.0
大腸炎	6	2.5	3	1.2	0	0.0
便秘	37	15.4	0	0.0	0	0.0
下痢	56	23.2	4	1.7	0	0.0
口内乾燥	9	3.7	0	0.0	0	0.0
消化不良	14	5.8	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	2	0.8	0	0.0	0	0.0
鼓腸	1	0.4	0	0.0	0	0.0
胃炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
消化器痛	1	0.4	1	0.4	0	0.0
胃食道逆流性疾患	5	2.1	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
痔核	3	1.2	1	0.4	0	0.0
悪心	119	49.4	10	4.1	0	0.0
食道潰瘍	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔知覚不全	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0
膵炎	2	0.8	1	0.4	0	0.0
直腸出血	1	0.4	0	0.0	0	0.0
唾液管の炎症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
流涎過多	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口内炎	49	20.3	1	0.4	0	0.0
嘔吐	50	20.7	4	1.7	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**134**	**55.6**	**17**	**7.1**	**1**	**0.4**
悪寒	4	1.7	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	2	0.8	0	0.0	0	0.0
疲労	120	49.8	17	7.1	0	0.0
不明確な障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	5	2.1	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	2	0.8	0	0.0	0	0.0
非心臓性胸痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	15	6.2	0	0.0	0	0.0
疼痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0
発熱	17	7.1	0	0.0	0	0.0
突然死	1	0.4	0	0.0	1	0.4
体温調節障害	1	0.4	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**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	**39**	**16.2**	**8**	**3.3**	**3**	**1.2**
気管支炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
結膜炎	11	4.6	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	2	0.8	0	0.0	0	0.0
丹毒	1	0.4	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	2	0.8	0	0.0	0	0.0
粘膜感染	8	3.3	1	0.4	0	0.0
脊髄炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
肺炎	6	2.5	3	1.2	0	0.0
膿疱性皮疹	3	1.2	0	0.0	0	0.0
敗血症	5	2.1	2	0.8	3	1.2
皮膚感染	1	0.4	1	0.4	0	0.0
歯感染	1	0.4	0	0.0	0	0.0
尿路感染	4	1.7	0	0.0	0	0.0
腟感染	1	0.4	1	0.4	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**11**	**4.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
挫傷	1	0.4	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	9	3.7	0	0.0	0	0.0
皮膚裂傷	1	0.4	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**15**	**6.2**	**12**	**5.0**	**0**	**0.0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	1.7	3	1.2	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	1.7	2	0.8	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
血中クレアチニン増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.8	1	0.4	0	0.0
糸球体濾過率減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	2	0.8	2	0.8	0	0.0
好中球数減少	2	0.8	2	0.8	0	0.0
血小板数減少	5	2.1	4	1.7	0	0.0
代謝および栄養障害	**51**	**21.2**	**4**	**1.7**	**0**	**0.0**
食欲減退	40	16.6	0	0.0	0	0.0
脱水	11	4.6	2	0.8	0	0.0
糖尿病	1	0.4	1	0.4	0	0.0
体液貯留	1	0.4	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
低リン血症	1	0.4	1	0.4	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**32**	**13.3**	**4**	**1.7**	**0**	**0.0**
関節痛	17	7.1	2	0.8	0	0.0
関節炎	3	1.2	0	0.0	0	0.0
背部痛	4	1.7	1	0.4	0	0.0
骨痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	3	1.2	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	1	0.4	0	0.0	0	0.0
筋力低下	6	2.5	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	4	1.7	1	0.4	0	0.0
骨炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
四肢痛	4	1.7	0	0.0	0	0.0
顎痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**0.8**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
緑色腫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腫瘍疼痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**74**	**30.7**	**1**	**0.4**	**0**	**0.0**
不器用	1	0.4	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	11	4.6	0	0.0	0	0.0
異常感覚	2	0.8	0	0.0	0	0.0
味覚不全	27	11.2	0	0.0	0	0.0
頭痛	6	2.5	0	0.0	0	0.0
嗜眠	2	0.8	0	0.0	0	0.0
記憶障害	2	0.8	0	0.0	0	0.0
眼性片頭痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
錯感覚	18	7.5	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	3	1.2	1	0.4	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	29	12.0	0	0.0	0	0.0
失神寸前の状態	1	0.4	0	0.0	0	0.0
痙攣発作	1	0.4	0	0.0	0	0.0
振戦	3	1.2	0	0.0	0	0.0
精神障害	**7**	**2.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
不安	1	0.4	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	1	0.4	0	0.0	0	0.0
不眠症	4	1.7	0	0.0	0	0.0
落ち着きのなさ	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**14**	**5.8**	**3**	**1.2**	**0**	**0.0**
急性腎障害	5	2.1	1	0.4	0	0.0
非感染性膀胱炎	3	1.2	0	0.0	0	0.0
血尿	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
尿意切迫	1	0.4	0	0.0	0	0.0
腎炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
頻尿	2	0.8	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
尿路痛	3	1.2	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**7**	**2.9**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
乳房痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
女性化乳房	1	0.4	0	0.0	0	0.0
骨盤痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
陰茎痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
外陰腟乾燥	1	0.4	0	0.0	0	0.0
外陰腟痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**52**	**21.6**	**4**	**1.7**	**1**	**0.4**
咳嗽	2	0.8	0	0.0	0	0.0
発声障害	2	0.8	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	16	6.6	0	0.0	1	0.4
鼻出血	7	2.9	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	6	2.5	0	0.0	0	0.0
喉頭痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
鼻閉	1	0.4	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	2	0.8	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	11	4.6	3	1.2	0	0.0
気胸	1	0.4	0	0.0	0	0.0
湿性咳嗽	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肺水腫	1	0.4	1	0.4	0	0.0
アレルギー性鼻炎	7	2.9	0	0.0	0	0.0
鼻漏	2	0.8	0	0.0	0	0.0
上気道咳症候群	5	2.1	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**83**	**34.4**	**4**	**1.7**	**0**	**0.0**
脱毛症	13	5.4	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	11	4.6	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	12	5.0	0	0.0	0	0.0
湿疹	2	0.8	0	0.0	0	0.0
紅斑	4	1.7	0	0.0	0	0.0
多形紅斑	1	0.4	0	0.0	0	0.0
多汗症	3	1.2	0	0.0	0	0.0
斑	1	0.4	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0.4	0	0.0	0	0.0
そう痒症	35	14.5	0	0.0	0	0.0
紫斑	1	0.4	0	0.0	0	0.0
発疹	2	0.8	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	34	14.1	3	1.2	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.4	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	3	1.2	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	2	0.8	0	0.0	0	0.0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	0.4	1	0.4	0	0.0
蕁麻疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血管障害	**23**	**9.5**	**4**	**1.7**	**0**	**0.0**
動脈瘤	1	0.4	0	0.0	0	0.0
塞栓症	9	3.7	3	1.2	0	0.0
潮紅	3	1.2	0	0.0	0	0.0
ほてり	2	0.8	0	0.0	0	0.0
高血圧	5	2.1	1	0.4	0	0.0
末梢冷感	2	0.8	0	0.0	0	0.0
静脈炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
レイノー現象	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血管炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

卵巣癌患者を対象とした国際共同臨床試験（KEYNOTE-B96 試験）における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	320		320		320	
副作用あり	313	97.8	217	67.8	4	1.3
副作用なし	7	2.2	103	32.2	316	98.8
血液およびリンパ系障害	**189**	**59.1**	**86**	**26.9**	**0**	**0.0**
貧血	159	49.7	38	11.9	0	0.0
好酸球増加症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	7	2.2	7	2.2	0	0.0
溶血性貧血	2	0.6	2	0.6	0	0.0
鉄欠乏性貧血	2	0.6	1	0.3	0	0.0
白血球増加症	2	0.6	1	0.3	0	0.0
白血球減少症	22	6.9	8	2.5	0	0.0
リンパ球減少症	9	2.8	2	0.6	0	0.0
骨髄抑制	2	0.6	2	0.6	0	0.0
好中球減少症	73	22.8	45	14.1	0	0.0
脾腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	6	1.9	0	0.0	0	0.0
白血球障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心臓障害	**11**	**3.4**	**2**	**0.6**	**0**	**0.0**
不整脈	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
免疫性心筋炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
心筋炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
動悸	4	1.3	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	2	0.6	0	0.0	0	0.0
頻脈	1	0.3	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
卵黄腸管遺残	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**5**	**1.6**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
難聴	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳鳴	4	1.3	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	1	0.3	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**73**	**22.8**	**9**	**2.8**	**0**	**0.0**
副腎機能不全	14	4.4	6	1.9	0	0.0
甲状腺機能正常症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	16	5.0	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	3	0.9	2	0.6	0	0.0
甲状腺機能低下症	51	15.9	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
亜急性甲状腺炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
眼障害	**40**	**12.5**	**2**	**0.6**	**0**	**0.0**
失明	1	0.3	0	0.0	0	0.0
霰粒腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
嚢胞様黄斑浮腫	2	0.6	0	0.0	0	0.0
後天性涙道狭窄	1	0.3	0	0.0	0	0.0
複視	1	0.3	1	0.3	0	0.0
ドライアイ	7	2.2	0	0.0	0	0.0
眼の障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼刺激	2	0.6	0	0.0	0	0.0
眼球浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼瞼そう痒症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
流涙増加	14	4.4	0	0.0	0	0.0
眼充血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
光視症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
網膜症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
ぶどう膜炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
霧視	9	2.8	0	0.0	0	0.0
視力低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼球乾燥症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**213**	**66.6**	**40**	**12.5**	**2**	**0.6**
腹部不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	8	2.5	0	0.0	0	0.0
腹痛	21	6.6	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	8	2.5	0	0.0	0	0.0
裂肛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肛門の炎症	2	0.6	1	0.3	0	0.0
口角口唇炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	2	0.6	0	0.0	0	0.0
慢性胃炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
大腸炎	8	2.5	5	1.6	1	0.3
便秘	39	12.2	0	0.0	0	0.0
下痢	93	29.1	10	3.1	0	0.0
口内乾燥	7	2.2	0	0.0	0	0.0
十二指腸潰瘍	1	0.3	1	0.3	0	0.0
消化不良	9	2.8	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	2	0.6	0	0.0	0	0.0
小腸炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腸炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
おくび	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼓腸	4	1.3	0	0.0	0	0.0
排便回数増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃潰瘍	1	0.3	1	0.3	0	0.0
胃炎	3	0.9	1	0.3	0	0.0
消化管運動障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
消化管穿孔	1	0.3	1	0.3	0	0.0
胃食道逆流性疾患	12	3.8	0	0.0	0	0.0
歯肉出血	5	1.6	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	8	2.5	0	0.0	0	0.0
歯肉腫脹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血便排泄	2	0.6	0	0.0	0	0.0
痔出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
痔核	1	0.3	0	0.0	0	0.0
イレウス	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫性腸炎	4	1.3	3	0.9	0	0.0
嵌頓臍ヘルニア	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腸閉塞	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腸管穿孔	2	0.6	0	0.0	1	0.3
腹腔内液貯留	1	0.3	1	0.3	0	0.0
過敏性腸症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
大腸穿孔	1	0.3	0	0.0	0	0.0
メレナ	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔内出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	10	3.1	0	0.0	0	0.0
悪心	100	31.3	4	1.3	0	0.0
嚥下痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
食道狭窄	1	0.3	1	0.3	0	0.0
食道炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口腔知覚不全	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口腔粘膜水疱形成	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	7	2.2	0	0.0	0	0.0
膵炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
急性膵炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口の錯感覚	3	0.9	0	0.0	0	0.0
歯周病	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ひだ舌	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肛門周囲痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
直腸炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
直腸出血	7	2.2	0	0.0	0	0.0
直腸穿孔	1	0.3	1	0.3	0	0.0
小腸閉塞	1	0.3	1	0.3	0	0.0
小腸穿孔	1	0.3	1	0.3	0	0.0
口内炎	48	15.0	5	1.6	0	0.0
歯痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
嘔吐	44	13.8	5	1.6	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**217**	**67.8**	**31**	**9.7**	**0**	**0.0**
投与部位溢出	1	0.3	1	0.3	0	0.0
無力症	51	15.9	7	2.2	0	0.0
カテーテル留置部位紅斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	4	1.3	0	0.0	0	0.0
胸痛	6	1.9	0	0.0	0	0.0
悪寒	3	0.9	0	0.0	0	0.0
医療機器関連血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
疲労	113	35.3	17	5.3	0	0.0
線維症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歩行障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
全身健康状態悪化	1	0.3	1	0.3	0	0.0
全身性浮腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
治癒不良	1	0.3	0	0.0	0	0.0
炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	5	1.6	0	0.0	0	0.0
注入部位溢出	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
倦怠感	19	5.9	3	0.9	0	0.0
粘膜乾燥	1	0.3	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	29	9.1	1	0.3	0	0.0
非心臓性胸痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
浮腫	4	1.3	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	22	6.9	3	0.9	0	0.0
疼痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	4	1.3	0	0.0	0	0.0
発熱	23	7.2	0	0.0	0	0.0
顔面腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
乾燥症	7	2.2	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**13**	**4.1**	**8**	**2.5**	**0**	**0.0**
胆管結石	1	0.3	1	0.3	0	0.0
胆嚢炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胆汁うっ滞	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肝細胞融解	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肝静脈血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝炎	2	0.6	2	0.6	0	0.0
中毒性肝炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肝毒性	2	0.6	1	0.3	0	0.0
高ビリルビン血症	1	0.3	1	0.3	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高トランスアミナーゼ血症	2	0.6	1	0.3	0	0.0
免疫介在性肝障害	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肝損傷	2	0.6	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	**9**	**2.8**	**3**	**0.9**	**0**	**0.0**
薬物過敏症	4	1.3	2	0.6	0	0.0
過敏症	5	1.6	1	0.3	0	0.0
感染症および寄生虫症	**101**	**31.6**	**25**	**7.8**	**0**	**0.0**
四肢膿瘍	2	0.6	1	0.3	0	0.0
肛門膿瘍	2	0.6	1	0.3	0	0.0
気管支炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	3	0.9	2	0.6	0	0.0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	0.3	1	0.3	0	0.0
結膜炎	4	1.3	1	0.3	0	0.0
膀胱炎	5	1.6	0	0.0	0	0.0
爪の皮膚糸状菌症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
憩室炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
毛包炎	3	0.9	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	4	1.3	1	0.3	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
陰部ヘルペス	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	4	1.3	1	0.3	0	0.0
麦粒腫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感染再燃	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
下気道感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪床感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪感染	8	2.5	1	0.3	0	0.0
好中球減少性敗血症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
爪真菌症	9	2.8	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	4	1.3	0	0.0	0	0.0
中耳炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	23	7.2	2	0.6	0	0.0
歯周炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咽頭扁桃炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺炎	8	2.5	4	1.3	0	0.0
膿皮症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
気道感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻炎	3	0.9	0	0.0	0	0.0
敗血症	2	0.6	1	0.3	0	0.0
敗血症性ショック	2	0.6	2	0.6	0	0.0
副鼻腔炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	2	0.6	0	0.0	0	0.0
歯膿瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
上気道感染	5	1.6	0	0.0	0	0.0
尿路感染	26	8.1	7	2.2	0	0.0
腟感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰部膿瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰部炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**16**	**5.0**	**3**	**0.9**	**0**	**0.0**
腹部創離開	1	0.3	0	0.0	0	0.0
挫傷	4	1.3	0	0.0	0	0.0
転倒	2	0.6	1	0.3	0	0.0
大腿骨骨折	1	0.3	1	0.3	0	0.0
消化管ストーマ合併症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	4	1.3	1	0.3	0	0.0
靭帯捻挫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚創傷	1	0.3	0	0.0	0	0.0
創離開	1	0.3	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**162**	**50.6**	**82**	**25.6**	**0**	**0.0**
補正カルシウム増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41	12.8	8	2.5	0	0.0
アミラーゼ増加	4	1.3	0	0.0	0	0.0
抗甲状腺抗体増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	33	10.3	2	0.6	0	0.0
胆汁酸増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	12	3.8	0	0.0	0	0.0
血中重炭酸塩減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中重炭酸塩増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	4	1.3	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	3	0.9	0	0.0	0	0.0
血中コルチコトロピン減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クレアチン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	15	4.7	2	0.6	0	0.0
血中鉄減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	3	0.9	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血中リン減少	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	3	0.9	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	3	0.9	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3	0.9	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8	2.5	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	3	0.9	0	0.0	0	0.0
コルチゾール減少	2	0.6	0	0.0	0	0.0
ECOG パフォーマンスステータス悪化	1	0.3	0	0.0	0	0.0
好酸球数減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	3.8	3	0.9	0	0.0
糸球体濾過率減少	2	0.6	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	5	1.6	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	1	0.3	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	0.3	1	0.3	0	0.0
リンパ球数減少	23	7.2	11	3.4	0	0.0
単球数減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	92	28.8	59	18.4	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
酸素飽和度低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
膵酵素増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	14	4.4	0	0.0	0	0.0
尿中蛋白陽性	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血清フェリチン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
T リンパ球数減少	1	0.3	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	2	0.6	1	0.3	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トロポニン増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
体重減少	20	6.3	1	0.3	0	0.0
体重増加	2	0.6	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	75	23.4	38	11.9	0	0.0
尿中白血球陽性	1	0.3	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**105**	**32.8**	**15**	**4.7**	**0**	**0.0**
悪液質	1	0.3	0	0.0	0	0.0
食欲減退	54	16.9	3	0.9	0	0.0
脱水	5	1.6	1	0.3	0	0.0
体液貯留	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
高血糖	10	3.1	1	0.3	0	0.0
高カリウム血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高ナトリウム血症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
高リン血症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	3	0.9	2	0.6	0	0.0
高尿酸血症	8	2.5	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	8	2.5	1	0.3	0	0.0
低カルシウム血症	3	0.9	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	14	4.4	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	26	8.1	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	13	4.1	5	1.6	0	0.0
低リン血症	3	0.9	0	0.0	0	0.0
低蛋白血症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
1 型糖尿病	3	0.9	3	0.9	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**77**	**24.1**	**6**	**1.9**	**0**	**0.0**
関節痛	28	8.8	3	0.9	0	0.0
関節炎	4	1.3	2	0.6	0	0.0
背部痛	10	3.1	0	0.0	0	0.0
骨痛	3	0.9	0	0.0	0	0.0
瘻孔	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫性関節炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫性筋炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
関節可動域低下	1	0.3	0	0.0	0	0.0
四肢不快感	4	1.3	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	7	2.2	0	0.0	0	0.0
筋力低下	6	1.9	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	31	9.7	1	0.3	0	0.0
四肢痛	13	4.1	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
リウマチ性多発筋痛	1	0.3	1	0.3	0	0.0
肩回旋筋腱板症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
軟部組織腫脹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腱炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
弾発指	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
トリスムス	1	0.3	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**	**1**	**0.3**
急性骨髄性白血病	1	0.3	0	0.0	1	0.3
神経系障害	**220**	**68.8**	**31**	**9.7**	**0**	**0.0**
味覚消失	1	0.3	0	0.0	0	0.0
失語症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
平衡障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
注意力障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	18	5.6	0	0.0	0	0.0
体位性めまい	2	0.6	0	0.0	0	0.0
味覚不全	33	10.3	0	0.0	0	0.0
本態性振戦	1	0.3	1	0.3	0	0.0
頭痛	19	5.9	2	0.6	0	0.0
感覚鈍麻	17	5.3	0	0.0	0	0.0
免疫性ニューロパチー	1	0.3	1	0.3	0	0.0
嗜眠	2	0.6	0	0.0	0	0.0
意識消失	1	0.3	0	0.0	0	0.0
記憶障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
片頭痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
重症筋無力症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
神経痛	1	0.3	1	0.3	0	0.0
末梢性ニューロパチー	124	38.8	17	5.3	0	0.0
神経毒性	3	0.9	1	0.3	0	0.0
錯感覚	19	5.9	1	0.3	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	3	0.9	1	0.3	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	42	13.1	5	1.6	0	0.0
多発ニューロパチー	11	3.4	1	0.3	0	0.0
可逆性後白質脳症症候群	1	0.3	1	0.3	0	0.0
下肢静止不能症候群	4	1.3	0	0.0	0	0.0
失神	1	0.3	0	0.0	0	0.0
味覚障害	6	1.9	0	0.0	0	0.0
振戦	2	0.6	0	0.0	0	0.0
精神障害	**13**	**4.1**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
不安	1	0.3	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	1	0.3	0	0.0	0	0.0
抑うつ気分	1	0.3	0	0.0	0	0.0
うつ病	1	0.3	0	0.0	0	0.0
寒冷恐怖症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
不眠症	8	2.5	0	0.0	0	0.0
睡眠障害	2	0.6	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**46**	**14.4**	**8**	**2.5**	**0**	**0.0**
急性腎障害	1	0.3	1	0.3	0	0.0
アルブミン尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
排尿困難	4	1.3	0	0.0	0	0.0
血尿	4	1.3	1	0.3	0	0.0
ヘモグロビン尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
白血球尿	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ネフローゼ症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
頻尿	2	0.6	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	34	10.6	4	1.3	0	0.0
腎不全	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腎機能障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	**6**	**1.9**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
乳房痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
女性生殖器瘻	1	0.3	1	0.3	0	0.0
腟出血	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰部障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰腟乾燥	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰腟の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**138**	**43.1**	**10**	**3.1**	**1**	**0.3**
喘息	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咳嗽	12	3.8	0	0.0	0	0.0
発声障害	12	3.8	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	20	6.3	1	0.3	0	0.0
鼻出血	94	29.4	1	0.3	0	0.0
喀血	2	0.6	0	0.0	0	0.0
低酸素症	3	0.9	1	0.3	0	0.0
間質性肺疾患	4	1.3	1	0.3	1	0.3
喉頭の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
喉頭痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻閉	7	2.2	0	0.0	0	0.0
鼻痂皮	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻部不快感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	4	1.3	0	0.0	0	0.0
鼻の炎症	9	2.8	0	0.0	0	0.0
鼻閉塞	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	3	0.9	0	0.0	0	0.0
咽頭潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胸水	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	9	2.8	0	0.0	0	0.0
湿性咳嗽	2	0.6	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	13	4.1	7	2.2	0	0.0
呼吸窮迫	1	0.3	0	0.0	0	0.0
萎縮性鼻炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻漏	8	2.5	0	0.0	0	0.0
喀痰増加	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**222**	**69.4**	**6**	**1.9**	**0**	**0.0**
脱毛症	121	37.8	0	0.0	0	0.0
水疱	1	0.3	0	0.0	0	0.0
セルライト	2	0.6	0	0.0	0	0.0
慢性色素性紫斑	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	9	2.8	1	0.3	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	4	1.3	0	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
接触皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
剥脱性皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
全身性剥脱性皮膚炎	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	14	4.4	1	0.3	0	0.0
異汗性湿疹	1	0.3	0	0.0	0	0.0
湿疹	4	1.3	0	0.0	0	0.0
紅斑	11	3.4	0	0.0	0	0.0
手皮膚炎	3	0.9	0	0.0	0	0.0
多汗症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
過角化	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫性皮膚炎	1	0.3	1	0.3	0	0.0
苔癬様角化症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
爪床の炎症	1	0.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
爪床圧痛	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪変色	21	6.6	0	0.0	0	0.0
爪の障害	46	14.4	2	0.6	0	0.0
爪ジストロフィー	6	1.9	0	0.0	0	0.0
爪壊死	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪色素沈着	2	0.6	0	0.0	0	0.0
爪毒性	3	0.9	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪痛	3	0.9	0	0.0	0	0.0
爪破損	3	0.9	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	35	10.9	0	0.0	0	0.0
爪甲脱落症	12	3.8	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	2	0.6	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	11	3.4	1	0.3	0	0.0
点状出血	2	0.6	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
そう痒症	23	7.2	0	0.0	0	0.0
発疹	53	16.6	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	2	0.6	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	10	3.1	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	3	0.9	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	5	1.6	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	2	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚障害	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	8	2.5	0	0.0	0	0.0
皮膚刺激	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	2	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚反応	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚毒性	3	0.9	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	0.3	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	3	0.9	0	0.0	0	0.0
乾皮症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
黄色爪症候群	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管障害	**64**	**20.0**	**22**	**6.9**	**0**	**0.0**
深部静脈血栓症	2	0.6	0	0.0	0	0.0
拡張期高血圧	1	0.3	0	0.0	0	0.0
静脈塞栓症	1	0.3	1	0.3	0	0.0
潮紅	3	0.9	0	0.0	0	0.0
ほてり	2	0.6	0	0.0	0	0.0
高血圧	46	14.4	19	5.9	0	0.0
低血圧	3	0.9	0	0.0	0	0.0
頚静脈血栓症	3	0.9	1	0.3	0	0.0
リンパ浮腫	2	0.6	1	0.3	0	0.0
蒼白	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢冷感	1	0.3	0	0.0	0	0.0
静脈炎	2	0.6	0	0.0	0	0.0
表在性静脈血栓症	1	0.3	0	0.0	0	0.0
大静脈血栓症	2	0.6	1	0.3	0	0.0

一変承認時集計

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。

悪性黒色腫患者、非小細胞肺癌患者、古典的ホジキンリンパ腫患者、尿路上皮癌患者、MSI-High 固形癌患者、腎細胞癌患者、頭頸部癌患者、食道癌患者、MSI-High 結腸・直腸癌患者、乳癌患者、子宮体癌患者、TMB-High 固形癌患者、子宮頸癌患者、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者、胃癌患者、胆道癌患者、悪性胸膜中皮腫患者及び卵巣癌患者を対象とした国内臨床試験（KEYNOTE-041、A17 及び A33 試験）、海外臨床試験（KEYNOTE-002、006、052、170 及び 483 試験）並びに国際共同臨床試験［KEYNOTE-010、024、042、045、048、054、087、158、164（コホート A）、177、181、189、204、355、407、426、522、564、581、590、671、689、716、775、811、826、859、868、966、A18、A39 及び B96 試験］における副作用発現頻度一覧*

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
安全性評価対象例数	13,925		13,925		13,925	
副作用あり	11,882	85.3	6,011	43.2	141	1.0
副作用なし	2,043	14.7	7,914	56.8	13,784	99.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血液およびリンパ系障害	**4,110**	**29.5**	**1,919**	**13.8**	**4**	**0.0**
貧血	3,024	21.7	952	6.8	0	0.0
大球性貧血	2	0.0	1	0.0	0	0.0
悪性疾患下の貧血	1	0.0	1	0.0	0	0.0
赤芽球癆	1	0.0	1	0.0	0	0.0
再生不良性貧血	1	0.0	1	0.0	0	0.0
自己免疫性溶血性貧血	2	0.0	2	0.0	0	0.0
好塩基球増加症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
二血球減少症	2	0.0	2	0.0	0	0.0
骨髄機能不全	1	0.0	1	0.0	0	0.0
凝血異常	1	0.0	1	0.0	0	0.0
血球減少症	2	0.0	2	0.0	0	0.0
播種性血管内凝固	5	0.0	4	0.0	1	0.0
好酸球増加症	67	0.5	2	0.0	0	0.0
有熱性骨髄無形成	6	0.0	6	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	300	2.2	292	2.1	2	0.0
顆粒球減少症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
血液毒性	2	0.0	1	0.0	0	0.0
溶血	2	0.0	1	0.0	0	0.0
溶血性貧血	5	0.0	4	0.0	0	0.0
高グロブリン血症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
低フィブリノゲン血症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
低グロブリン血症	7	0.1	0	0.0	0	0.0
免疫性血小板減少症	9	0.1	6	0.0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	8	0.1	3	0.0	0	0.0
類白血病反応	1	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球増加症	18	0.1	2	0.0	0	0.0
白血球減少症	567	4.1	204	1.5	0	0.0
リンパ節痛	6	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ節炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ節症	6	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ球増加症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	208	1.5	80	0.6	0	0.0
大赤血球症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
小球性貧血	1	0.0	1	0.0	0	0.0
単球減少症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
骨髄抑制	11	0.1	7	0.1	0	0.0
好中球減少症	1,454	10.4	838	6.0	0	0.0
好中球増加症	7	0.1	0	0.0	0	0.0
正色素性正球性貧血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
正球性貧血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
汎血球減少症	37	0.3	30	0.2	0	0.0
血小板障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
赤血球増加症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
網状赤血球増加症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
脾臓出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
脾臓梗塞	1	0.0	0	0.0	0	0.0
脾腫	2	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	776	5.6	191	1.4	0	0.0
血小板増加症	12	0.1	0	0.0	0	0.0
血栓性微小血管症	5	0.0	5	0.0	0	0.0
血栓性血小板減少性紫斑病	2	0.0	1	0.0	1	0.0
白血球障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	**331**	**2.4**	**100**	**0.7**	**10**	**0.1**
急性冠動脈症候群	3	0.0	3	0.0	0	0.0
急性心筋梗塞	7	0.1	7	0.1	0	0.0
狭心症	9	0.1	0	0.0	0	0.0
不安定狭心症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
大動脈弁疾患	1	0.0	0	0.0	0	0.0
大動脈弁閉鎖不全症	3	0.0	0	0.0	0	0.0
不整脈	10	0.1	2	0.0	0	0.0
上室性不整脈	1	0.0	0	0.0	0	0.0
冠動脈攣縮	1	0.0	1	0.0	0	0.0
心房細動	24	0.2	11	0.1	1	0.0
心房粗動	2	0.0	2	0.0	0	0.0
心房頻脈	1	0.0	1	0.0	0	0.0
房室ブロック	3	0.0	0	0.0	0	0.0
完全房室ブロック	1	0.0	1	0.0	0	0.0
第一度房室ブロック	2	0.0	0	0.0	0	0.0
自己免疫性心筋炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
自己免疫性心膜炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
徐脈	4	0.0	0	0.0	0	0.0
左脚ブロック	3	0.0	1	0.0	0	0.0
心停止	2	0.0	0	0.0	2	0.0
心障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心不全	14	0.1	9	0.1	0	0.0
急性心不全	3	0.0	2	0.0	1	0.0
慢性心不全	1	0.0	0	0.0	0	0.0
うっ血性心不全	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心拡大	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心筋症	5	0.0	3	0.0	0	0.0
心血管障害	2	0.0	0	0.0	0	0.0
心血管不全	2	0.0	1	0.0	0	0.0
拡張機能障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
駆出率の保たれた心不全	1	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
免疫性心筋炎	2	0.0	2	0.0	0	0.0
左房拡大	1	0.0	0	0.0	0	0.0
左室拡張	1	0.0	1	0.0	0	0.0
左室機能不全	6	0.0	1	0.0	0	0.0
左室肥大	3	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝性心筋症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
僧帽弁疾患	1	0.0	0	0.0	0	0.0
僧帽弁閉鎖不全症	8	0.1	0	0.0	0	0.0
心筋梗塞	15	0.1	12	0.1	3	0.0
心筋虚血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心筋炎	27	0.2	19	0.1	2	0.0
心筋心膜炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
動悸	61	0.4	1	0.0	0	0.0
発作性不整脈	1	0.0	1	0.0	0	0.0
心嚢液貯留	21	0.2	8	0.1	0	0.0
心膜炎	7	0.1	3	0.0	0	0.0
胸膜心膜炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
肺動脈弁閉鎖不全症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
右室機能不全	2	0.0	0	0.0	1	0.0
右室不全	1	0.0	0	0.0	0	0.0
右室肥大	1	0.0	0	0.0	0	0.0
洞性徐脈	8	0.1	0	0.0	0	0.0
洞結節機能不全	1	0.0	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	41	0.3	1	0.0	0	0.0
ストレス心筋症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
上室性期外収縮	4	0.0	0	0.0	0	0.0
上室性頻脈	5	0.0	2	0.0	0	0.0
頻脈性不整脈	1	0.0	0	0.0	0	0.0
頻脈	40	0.3	1	0.0	0	0.0
発作性頻脈	1	0.0	0	0.0	0	0.0
三尖弁閉鎖不全症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
心室性不整脈	3	0.0	0	0.0	0	0.0
心室性期外収縮	2	0.0	0	0.0	0	0.0
心室肥大	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心室リモデリング	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心室性頻脈	3	0.0	2	0.0	0	0.0
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1	0.0	1	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	**9**	**0.1**	**3**	**0.0**	**0**	**0.0**
白子症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
筋ジストロフィー	1	0.0	1	0.0	0	0.0
ポイツ・イェガース症候群	1	0.0	0	0.0	0	0.0
包茎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
サラセミア	1	0.0	0	0.0	0	0.0
気管食道瘻	2	0.0	2	0.0	0	0.0
心室中隔欠損症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
卵黄腸管遺残	1	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	**383**	**2.8**	**21**	**0.2**	**0**	**0.0**
自声強聴	1	0.0	0	0.0	0	0.0
耳垢栓塞	1	0.0	0	0.0	0	0.0
耳介慢性結節性軟骨膜炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
伝音難聴	1	0.0	0	0.0	0	0.0
難聴	32	0.2	3	0.0	0	0.0
両耳難聴	2	0.0	0	0.0	0	0.0
感音性難聴	2	0.0	0	0.0	0	0.0
片耳難聴	2	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
耳閉	3	0.0	0	0.0	0	0.0
耳不快感	4	0.0	0	0.0	0	0.0
耳痛	15	0.1	0	0.0	0	0.0
耳そう痒症	3	0.0	0	0.0	0	0.0
耳管機能障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
外耳の炎症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
外耳痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0
聴覚過敏	1	0.0	0	0.0	0	0.0
聴力低下	57	0.4	8	0.1	0	0.0
中耳滲出液	1	0.0	0	0.0	0	0.0
中耳の炎症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
乗物酔い	3	0.0	0	0.0	0	0.0
聴器毒性	12	0.1	1	0.0	0	0.0
耳異常感覚	1	0.0	0	0.0	0	0.0
耳鳴	216	1.6	6	0.0	0	0.0
回転性めまい	59	0.4	4	0.0	0	0.0
頭位性回転性めまい	1	0.0	0	0.0	0	0.0
前庭障害	5	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	**2,662**	**19.1**	**187**	**1.3**	**0**	**0.0**
アジソン病	2	0.0	1	0.0	0	0.0
副腎機能不全	154	1.1	63	0.5	0	0.0
急性副腎皮質機能不全	1	0.0	1	0.0	0	0.0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	5	0.0	2	0.0	0	0.0
自己免疫性甲状腺機能低下症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
自己免疫性甲状腺炎	40	0.3	4	0.0	0	0.0
中枢性甲状腺機能低下症	3	0.0	0	0.0	0	0.0
クッシング様症状	3	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	2	0.0	1	0.0	0	0.0
甲状腺機能正常症候群	5	0.0	0	0.0	0	0.0
グルココルチコイド欠乏症	5	0.0	1	0.0	0	0.0
甲状腺腫	6	0.0	0	0.0	0	0.0
ゴナドトロピン欠乏症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
グレーブス病	3	0.0	1	0.0	0	0.0
副甲状腺機能亢進症	4	0.0	0	0.0	0	0.0
原発性副甲状腺機能亢進症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	776	5.6	22	0.2	0	0.0
性腺機能低下	1	0.0	0	0.0	0	0.0
副甲状腺機能低下症	3	0.0	0	0.0	0	0.0
下垂体炎	70	0.5	38	0.3	0	0.0
下垂体機能低下症	32	0.2	17	0.1	0	0.0
視床下部－下垂体障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	1,997	14.3	30	0.2	0	0.0
免疫性甲状腺機能低下症	2	0.0	1	0.0	0	0.0
免疫性甲状腺炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
抗利尿ホルモン不適合分泌	4	0.0	1	0.0	0	0.0
リンパ球性下垂体炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
卵巣機能障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
原発性副腎機能不全	2	0.0	1	0.0	0	0.0
原発性甲状腺機能低下症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
続発性副腎皮質機能不全	5	0.0	3	0.0	0	0.0
無痛性甲状腺炎	3	0.0	1	0.0	0	0.0
甲状腺障害	12	0.1	0	0.0	0	0.0
甲状腺腫瘤	4	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
甲状腺炎	97	0.7	5	0.0	0	0.0
慢性甲状腺炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
亜急性甲状腺炎	4	0.0	1	0.0	0	0.0
中毒性甲状腺腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	**749**	**5.4**	**10**	**0.1**	**0**	**0.0**
眼の異常感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼精疲労	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼炎	13	0.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼痙攣	1	0.0	0	0.0	0	0.0
失明	1	0.0	0	0.0	0	0.0
白内障	11	0.1	0	0.0	0	0.0
霰粒腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
結膜出血	3	0.0	0	0.0	0	0.0
結膜充血	9	0.1	0	0.0	0	0.0
結膜刺激	2	0.0	0	0.0	0	0.0
結膜上皮侵入	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	6	0.0	0	0.0	0	0.0
角膜びらん	2	0.0	0	0.0	0	0.0
角膜毒性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
嚢胞様黄斑浮腫	4	0.0	0	0.0	0	0.0
後天性涙道狭窄	2	0.0	0	0.0	0	0.0
複視	8	0.1	1	0.0	0	0.0
ドライアイ	209	1.5	1	0.0	0	0.0
眼瞼外反	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼湿疹	6	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼紅斑	4	0.0	0	0.0	0	0.0
眼球突出症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
兎眼性角膜炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼のアレルギー	3	0.0	0	0.0	0	0.0
眼の変色	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼脂	6	0.0	0	0.0	0	0.0
眼の障害	3	0.0	0	0.0	0	0.0
眼出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼の炎症	7	0.1	0	0.0	0	0.0
眼刺激	20	0.1	0	0.0	0	0.0
眼運動障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼球浮腫	4	0.0	0	0.0	0	0.0
眼痛	21	0.2	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	25	0.2	0	0.0	0	0.0
眼部腫脹	8	0.1	0	0.0	0	0.0
睫毛変色	4	0.0	0	0.0	0	0.0
睫毛色素減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼嚢胞	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼落屑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼機能障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼刺激	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼縁痂皮	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼浮腫	8	0.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼下垂	4	0.0	1	0.0	0	0.0
眼瞼発疹	2	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼皮膚乾燥	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼そう痒症	4	0.0	0	0.0	0	0.0
眼の異物感	2	0.0	0	0.0	0	0.0
緑内障	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼色素減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
虹彩毛様体炎	7	0.1	0	0.0	0	0.0
虹彩炎	3	0.0	1	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
角膜炎	11	0.1	1	0.0	0	0.0
円錐角膜	1	0.0	0	0.0	0	0.0
流涙増加	185	1.3	0	0.0	0	0.0
黄斑変性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
黄斑剥離	1	0.0	0	0.0	0	0.0
黄斑虚血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
マイボーム腺機能不全	2	0.0	0	0.0	0	0.0
瞼板腺炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
縮瞳	1	0.0	0	0.0	0	0.0
近視	1	0.0	0	0.0	0	0.0
夜盲	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼部不快感	6	0.0	0	0.0	0	0.0
眼充血	22	0.2	0	0.0	0	0.0
眼筋麻痺	1	0.0	0	0.0	0	0.0
視神経症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
全眼球炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
視神経乳頭浮腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	16	0.1	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲腫脹	2	0.0	0	0.0	0	0.0
羞明	16	0.1	0	0.0	0	0.0
光視症	8	0.1	0	0.0	0	0.0
瞼裂斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
翼状片	1	0.0	0	0.0	0	0.0
点状角膜炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
網膜剥離	1	0.0	0	0.0	0	0.0
網膜血管閉塞	1	0.0	1	0.0	0	0.0
網膜静脈閉塞	1	0.0	0	0.0	0	0.0
網膜症	2	0.0	1	0.0	0	0.0
高血圧性網膜症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
強膜炎	3	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼腫脹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	23	0.2	1	0.0	0	0.0
霧視	126	0.9	0	0.0	0	0.0
視力低下	7	0.1	0	0.0	0	0.0
視野欠損	2	0.0	0	0.0	0	0.0
視力障害	30	0.2	0	0.0	0	0.0
硝子体浮遊物	8	0.1	0	0.0	0	0.0
硝子体出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
フォークト・小柳・原田病	1	0.0	1	0.0	0	0.0
眼球乾燥症	18	0.1	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	**7,164**	**51.4**	**1,096**	**7.9**	**10**	**0.1**
腹部不快感	53	0.4	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	115	0.8	1	0.0	0	0.0
腹痛	483	3.5	26	0.2	0	0.0
下腹部痛	20	0.1	2	0.0	0	0.0
上腹部痛	267	1.9	7	0.1	0	0.0
腹部硬直	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部圧痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腹壁障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
異常便	4	0.0	0	0.0	0	0.0
空気嚥下	2	0.0	0	0.0	0	0.0
肛門湿疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肛門びらん	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肛門紅斑	2	0.0	0	0.0	0	0.0
裂肛	8	0.1	0	0.0	0	0.0
痔瘻	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肛門出血	9	0.1	1	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肛門失禁	7	0.1	0	0.0	0	0.0
肛門の炎症	7	0.1	2	0.0	0	0.0
肛門そう痒症	10	0.1	0	0.0	0	0.0
肛門潰瘍	3	0.0	2	0.0	0	0.0
口角口唇炎	19	0.1	0	0.0	0	0.0
肛門直腸不快感	5	0.0	0	0.0	0	0.0
肛門直腸障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	48	0.3	0	0.0	0	0.0
腹水	9	0.1	4	0.0	0	0.0
自己免疫性大腸炎	10	0.1	8	0.1	0	0.0
自己免疫性膵炎	3	0.0	2	0.0	0	0.0
呼気臭	1	0.0	0	0.0	0	0.0
口唇のひび割れ	3	0.0	0	0.0	0	0.0
口唇炎	22	0.2	1	0.0	0	0.0
慢性胃炎	5	0.0	0	0.0	0	0.0
大腸炎	253	1.8	138	1.0	2	0.0
顕微鏡的大腸炎	4	0.0	2	0.0	0	0.0
潰瘍性大腸炎	2	0.0	1	0.0	0	0.0
結腸瘻	2	0.0	1	0.0	0	0.0
便秘	1,271	9.1	12	0.1	0	0.0
便意切迫	6	0.0	0	0.0	0	0.0
齲歯	1	0.0	0	0.0	0	0.0
下痢	3,093	22.2	360	2.6	3	0.0
血性下痢	2	0.0	0	0.0	0	0.0
憩室	1	0.0	0	0.0	0	0.0
口内乾燥	517	3.7	4	0.0	0	0.0
十二指腸穿孔	1	0.0	1	0.0	0	0.0
十二指腸狭窄	1	0.0	1	0.0	0	0.0
十二指腸潰瘍	8	0.1	3	0.0	0	0.0
十二指腸炎	6	0.0	2	0.0	0	0.0
十二指腸胃逆流	1	0.0	0	0.0	0	0.0
排便困難	3	0.0	0	0.0	0	0.0
消化不良	325	2.3	3	0.0	0	0.0
嚥下障害	113	0.8	21	0.2	0	0.0
小腸炎	20	0.1	8	0.1	0	0.0
腸炎	31	0.2	13	0.1	0	0.0
出血性腸炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
好酸球性結腸炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
好酸球性胃炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
好酸球性食道炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心窩部不快感	11	0.1	0	0.0	0	0.0
びらん性食道炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
おくび	11	0.1	0	0.0	0	0.0
変色便	1	0.0	0	0.0	0	0.0
硬便	2	0.0	0	0.0	0	0.0
軟便	29	0.2	0	0.0	0	0.0
小腸瘻	1	0.0	1	0.0	0	0.0
鼓腸	73	0.5	0	0.0	0	0.0
排便回数増加	13	0.1	0	0.0	0	0.0
機能性胃腸障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
胃拡張	2	0.0	0	0.0	0	0.0
胃出血	4	0.0	2	0.0	0	0.0
胃粘膜紅斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
胃粘膜病変	1	0.0	0	0.0	0	0.0
胃穿孔	1	0.0	1	0.0	0	0.0
胃潰瘍	5	0.0	2	0.0	0	0.0
胃炎	110	0.8	14	0.1	0	0.0
びらん性胃炎	4	0.0	1	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃十二指腸潰瘍	1	0.0	1	0.0	0	0.0
好酸球性胃腸炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	10	0.1	2	0.0	0	0.0
胃腸出血	8	0.1	4	0.0	0	0.0
胃腸の炎症	3	0.0	0	0.0	0	0.0
消化管運動障害	3	0.0	0	0.0	0	0.0
消化器痛	12	0.1	2	0.0	0	0.0
消化管穿孔	4	0.0	4	0.0	0	0.0
胃腸毒性	2	0.0	2	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	157	1.1	0	0.0	0	0.0
歯肉出血	33	0.2	0	0.0	0	0.0
歯肉不快感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉肥厚	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	36	0.3	0	0.0	0	0.0
歯肉退縮	2	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉腫脹	9	0.1	0	0.0	0	0.0
舌炎	10	0.1	0	0.0	0	0.0
舌痛	19	0.1	0	0.0	0	0.0
吐血	5	0.0	2	0.0	0	0.0
血便排泄	16	0.1	2	0.0	0	0.0
痔出血	7	0.1	0	0.0	0	0.0
痔核	51	0.4	2	0.0	0	0.0
裂孔ヘルニア	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯の知覚過敏	6	0.0	0	0.0	0	0.0
胃酸過多	1	0.0	0	0.0	0	0.0
口の感覚鈍麻	7	0.1	1	0.0	0	0.0
イレウス	4	0.0	2	0.0	1	0.0
麻痺性イレウス	1	0.0	1	0.0	0	0.0
免疫性腸炎	23	0.2	14	0.1	0	0.0
免疫性胃炎	2	0.0	1	0.0	1	0.0
免疫性膵炎	2	0.0	2	0.0	0	0.0
胃排出不全	2	0.0	0	0.0	0	0.0
嵌頓臍ヘルニア	1	0.0	1	0.0	0	0.0
炎症性腸疾患	1	0.0	0	0.0	0	0.0
単径ヘルニア	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腸管瘻	1	0.0	1	0.0	0	0.0
腸管腫瘤	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腸閉塞	5	0.0	4	0.0	0	0.0
腸管穿孔	8	0.1	4	0.0	2	0.0
偽性腸閉塞	1	0.0	1	0.0	0	0.0
腸潰瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腸静脈瘤出血	1	0.0	1	0.0	0	0.0
腹腔内液貯留	1	0.0	1	0.0	0	0.0
過敏性腸症候群	7	0.1	0	0.0	0	0.0
大腸出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
大腸狭窄	1	0.0	1	0.0	0	0.0
大腸潰瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
大腸穿孔	4	0.0	2	0.0	1	0.0
口腔白斑症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
口唇水疱	2	0.0	0	0.0	0	0.0
口唇障害	3	0.0	0	0.0	0	0.0
口唇乾燥	6	0.0	1	0.0	0	0.0
口唇びらん	1	0.0	0	0.0	0	0.0
口唇浮腫	7	0.1	0	0.0	0	0.0
口唇痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0
口唇腫脹	3	0.0	0	0.0	0	0.0
口唇潰瘍	7	0.1	1	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
下部消化管出血	4	0.0	1	0.0	0	0.0
下部消化管穿孔	1	0.0	1	0.0	0	0.0
腰ヘルニア	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腸管リンパ管拡張症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
機械的イレウス	1	0.0	1	0.0	0	0.0
メレナ	5	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔内出血	8	0.1	1	0.0	0	0.0
口腔腫脹	2	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	80	0.6	1	0.0	0	0.0
悪心	3,877	27.8	207	1.5	0	0.0
非感染性歯肉炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
非感染性唾液腺炎	3	0.0	0	0.0	0	0.0
嚥下痛	55	0.4	5	0.0	0	0.0
食道瘻	1	0.0	1	0.0	0	0.0
食道食物嵌入	1	0.0	0	0.0	0	0.0
食道刺激症状	1	0.0	0	0.0	0	0.0
食道閉塞症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
食道痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0
食道穿孔	1	0.0	1	0.0	0	0.0
食道痙攣	1	0.0	0	0.0	0	0.0
食道狭窄	4	0.0	2	0.0	0	0.0
食道潰瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
食道静脈瘤出血	1	0.0	1	0.0	0	0.0
食道炎	28	0.2	5	0.0	0	0.0
潰瘍性食道炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔瘻	1	0.0	1	0.0	0	0.0
口腔内分泌物	1	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔内不快感	4	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔障害	4	0.0	1	0.0	0	0.0
口腔知覚不全	21	0.2	0	0.0	0	0.0
口内知覚過敏	1	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔扁平苔癬	5	0.0	1	0.0	0	0.0
口腔苔癬様反応	1	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜びらん	1	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜水疱形成	5	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜疹	3	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜紅斑	7	0.1	3	0.0	0	0.0
口腔粘膜剥脱	1	0.0	1	0.0	0	0.0
口腔内痛	114	0.8	4	0.0	0	0.0
口腔そう痒症	3	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔皮膚瘻	1	0.0	0	0.0	0	0.0
溢流性下痢	1	0.0	0	0.0	0	0.0
口蓋浮腫	2	0.0	1	0.0	0	0.0
口蓋腫脹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
膵不全	1	0.0	0	0.0	0	0.0
膵炎	49	0.4	28	0.2	0	0.0
急性膵炎	11	0.1	9	0.1	0	0.0
慢性膵炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
口の錯感覚	11	0.1	0	0.0	0	0.0
消化性潰瘍	2	0.0	0	0.0	0	0.0
歯周病	12	0.1	1	0.0	0	0.0
ひだ舌	2	0.0	0	0.0	0	0.0
腸壁気腫症	4	0.0	2	0.0	0	0.0
肛門周囲痛	23	0.2	0	0.0	0	0.0
直腸炎	19	0.1	2	0.0	0	0.0
出血性直腸炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
直腸分泌物	1	0.0	0	0.0	0	0.0
直腸出血	43	0.3	2	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
直腸穿孔	5	0.0	3	0.0	0	0.0
直腸攣縮	1	0.0	0	0.0	0	0.0
直腸狭窄	1	0.0	0	0.0	0	0.0
直腸しぶり	4	0.0	0	0.0	0	0.0
逆流性胃炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
吐き戻し	3	0.0	0	0.0	0	0.0
レッチング	8	0.1	1	0.0	0	0.0
後腹膜出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
唾液変性	2	0.0	1	0.0	0	0.0
唾液管の炎症	8	0.1	0	0.0	0	0.0
唾液腺障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
唾液腺腫大	1	0.0	0	0.0	0	0.0
唾液腺痛	3	0.0	0	0.0	0	0.0
流涎過多	8	0.1	1	0.0	0	0.0
唾液分泌低下	3	0.0	0	0.0	0	0.0
乾燥症候群	7	0.1	1	0.0	0	0.0
小腸出血	1	0.0	1	0.0	0	0.0
小腸閉塞	4	0.0	3	0.0	0	0.0
小腸穿孔	5	0.0	4	0.0	0	0.0
脂肪便	2	0.0	1	0.0	0	0.0
口内炎	1,151	8.3	141	1.0	0	0.0
舌腫脹	5	0.0	0	0.0	0	0.0
脆弱歯	1	0.0	0	0.0	0	0.0
舌水疱形成	1	0.0	0	0.0	0	0.0
舌苔	4	0.0	0	0.0	0	0.0
舌変色	9	0.1	0	0.0	0	0.0
舌不快感	7	0.1	0	0.0	0	0.0
舌障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
舌発疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
舌紅斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
舌浮腫	4	0.0	1	0.0	0	0.0
舌色素沈着	4	0.0	0	0.0	0	0.0
舌そう痒症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
舌潰瘍	6	0.0	0	0.0	0	0.0
歯の脱灰	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯の脱落	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯痛	15	0.1	0	0.0	0	0.0
毛舌症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
臍ヘルニア	1	0.0	0	0.0	0	0.0
上部消化管出血	9	0.1	4	0.0	0	0.0
食道静脈瘤	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腸の軸捻転	1	0.0	1	0.0	0	0.0
嘔吐	1,789	12.8	170	1.2	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	**6,119**	**43.9**	**674**	**4.8**	**18**	**0.1**
投与部位溢出	4	0.0	1	0.0	0	0.0
医薬品副作用	5	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用	1	0.0	0	0.0	0	0.0
無力症	1,471	10.6	183	1.3	1	0.0
腋窩痛	4	0.0	1	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位内出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位紅斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位溢出	1	0.0	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位刺激感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位疼痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
カテーテル留置部位そう痒感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	41	0.3	2	0.0	0	0.0
胸痛	76	0.5	6	0.0	0	0.0
悪寒	205	1.5	0	0.0	0	0.0
状態悪化	1	0.0	1	0.0	0	0.0
捻髪音	1	0.0	0	0.0	0	0.0
嚢胞	2	0.0	0	0.0	0	0.0
死亡	8	0.1	0	0.0	8	0.1
医療機器関連血栓症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
不快感	3	0.0	0	0.0	0	0.0
異形成	1	0.0	0	0.0	0	0.0
早期満腹	8	0.1	0	0.0	0	0.0
粘膜疹	2	0.0	0	0.0	0	0.0
運動耐性低下	2	0.0	0	0.0	0	0.0
溢出	3	0.0	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	55	0.4	4	0.0	0	0.0
顔面痛	7	0.1	0	0.0	0	0.0
疲労	3,446	24.7	322	2.3	0	0.0
異常感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
冷感	17	0.1	0	0.0	0	0.0
熱感	6	0.0	0	0.0	0	0.0
びくびく感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
線維症	5	0.0	0	0.0	0	0.0
歩行障害	20	0.1	3	0.0	0	0.0
全身健康状態悪化	29	0.2	14	0.1	1	0.0
全身性浮腫	17	0.1	3	0.0	0	0.0
肉芽腫	1	0.0	1	0.0	0	0.0
空腹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
異常高熱	4	0.0	0	0.0	0	0.0
高体温症	13	0.1	0	0.0	0	0.0
低体温	1	0.0	0	0.0	0	0.0
不明確な障害	2	0.0	0	0.0	0	0.0
疾患	30	0.2	2	0.0	0	0.0
治癒不良	5	0.0	0	0.0	0	0.0
炎症	5	0.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	122	0.9	1	0.0	0	0.0
注入部位紅斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注入部位溢出	20	0.1	0	0.0	0	0.0
注入部位疼痛	5	0.0	0	0.0	0	0.0
注入部位静脈炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注入部位そう痒感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注入部位発疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注入部位反応	6	0.0	0	0.0	0	0.0
注入部位腫脹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注入部位血管炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位変色	1	0.0	1	0.0	0	0.0
注射部位不快感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位溢出	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位過敏反応	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位疼痛	4	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位静脈炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位反応	18	0.1	0	0.0	0	0.0
注射部位腫脹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	28	0.2	1	0.0	0	0.0
倦怠感	382	2.7	17	0.1	0	0.0
医療機器使用部位裂傷	1	0.0	1	0.0	0	0.0
粘膜変色	1	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
粘膜障害	2	0.0	1	0.0	0	0.0
粘膜乾燥	17	0.1	0	0.0	0	0.0
粘膜の炎症	581	4.2	83	0.6	0	0.0
粘膜潰瘍	1	0.0	1	0.0	0	0.0
多臓器機能不全症候群	4	0.0	0	0.0	4	0.0
小結節	1	0.0	0	0.0	0	0.0
非心臓性胸痛	20	0.1	0	0.0	0	0.0
非圧痕浮腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
浮腫	79	0.6	1	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	364	2.6	11	0.1	0	0.0
疼痛	103	0.7	5	0.0	0	0.0
乳頭炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
穿孔性潰瘍	1	0.0	1	0.0	0	0.0
活動状態低下	4	0.0	2	0.0	0	0.0
末梢腫脹	50	0.4	1	0.0	0	0.0
体調不良	2	0.0	2	0.0	0	0.0
穿刺部位疼痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
発熱	767	5.5	27	0.2	0	0.0
分泌物分泌	1	0.0	0	0.0	0	0.0
異物感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
漿膜炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
心突然死	1	0.0	0	0.0	1	0.0
突然死	3	0.0	0	0.0	3	0.0
恥骨上痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腫脹	8	0.1	1	0.0	0	0.0
顔面腫脹	18	0.1	2	0.0	0	0.0
全身性炎症反応症候群	6	0.0	3	0.0	0	0.0
温度変化不耐症	24	0.2	0	0.0	0	0.0
体温調節障害	3	0.0	0	0.0	0	0.0
口渇	3	0.0	0	0.0	0	0.0
潰瘍	2	0.0	0	0.0	0	0.0
血管穿刺部位疼痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
乾燥症	45	0.3	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	**460**	**3.3**	**229**	**1.6**	**5**	**0.0**
急性肝不全	1	0.0	1	0.0	0	0.0
自己免疫性肝炎	59	0.4	45	0.3	1	0.0
胆管結石	1	0.0	1	0.0	0	0.0
胆道仙痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
胆道閉塞	2	0.0	2	0.0	0	0.0
胆管炎	5	0.0	3	0.0	1	0.0
急性胆管炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
硬化性胆管炎	2	0.0	2	0.0	0	0.0
胆嚢炎	7	0.1	3	0.0	0	0.0
急性胆嚢炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
胆石症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
胆汁うっ滞	13	0.1	5	0.0	0	0.0
胆汁うっ滞性肝損傷	1	0.0	1	0.0	0	0.0
薬物性肝障害	10	0.1	7	0.1	0	0.0
肉芽腫性肝疾患	1	0.0	1	0.0	0	0.0
肝硬変	1	0.0	1	0.0	0	0.0
肝細胞融解	29	0.2	8	0.1	0	0.0
肝不全	5	0.0	2	0.0	2	0.0
肝機能異常	62	0.4	17	0.1	0	0.0
肝腫瘤	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肝壊死	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肝臓痛	4	0.0	0	0.0	0	0.0
脂肪肝	6	0.0	0	0.0	0	0.0
肝静脈血栓症	1	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝炎	55	0.4	40	0.3	1	0.0
急性肝炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
中毒性肝炎	3	0.0	2	0.0	0	0.0
肝毒性	34	0.2	22	0.2	0	0.0
高ビリルビン血症	42	0.3	3	0.0	0	0.0
高トランスアミナーゼ血症	58	0.4	10	0.1	0	0.0
免疫介在性胆管炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
免疫介在性肝障害	2	0.0	2	0.0	0	0.0
免疫性肝炎	38	0.3	34	0.2	0	0.0
黄疸	2	0.0	1	0.0	0	0.0
肝障害	16	0.1	10	0.1	0	0.0
肝損傷	11	0.1	4	0.0	0	0.0
肝圧痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
門脈圧亢進症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
門脈血栓症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
脂肪性肝炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
胆管消失症候群	1	0.0	1	0.0	0	0.0
免疫系障害	**208**	**1.5**	**47**	**0.3**	**1**	**0.0**
動物アレルギー	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アナフィラキシー反応	17	0.1	14	0.1	0	0.0
アナフィラキシーショック	1	0.0	1	0.0	0	0.0
アナフィラキシー様反応	1	0.0	1	0.0	0	0.0
自己免疫障害	1	0.0	1	0.0	0	0.0
自己炎症疾患	1	0.0	0	0.0	1	0.0
造影剤アレルギー	1	0.0	0	0.0	0	0.0
造影剤反応	1	0.0	0	0.0	0	0.0
サイトカイン放出症候群	13	0.1	5	0.0	0	0.0
薬物過敏症	52	0.4	10	0.1	0	0.0
過敏症	92	0.7	12	0.1	0	0.0
輸注関連過敏反応	4	0.0	1	0.0	0	0.0
サルコイドーシス	19	0.1	1	0.0	0	0.0
季節性アレルギー	4	0.0	0	0.0	0	0.0
血清病	1	0.0	1	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	**1,576**	**11.3**	**350**	**2.5**	**34**	**0.2**
腹部膿瘍	1	0.0	0	0.0	1	0.0
腹部感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
膿瘍	2	0.0	1	0.0	0	0.0
顎膿瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
四肢膿瘍	2	0.0	1	0.0	0	0.0
頚部膿瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
軟部組織膿瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
急性副鼻腔炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肛門膿瘍	6	0.0	1	0.0	0	0.0
痔瘻感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肛門直腸帯状疱疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肛門直腸感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0
虫垂炎	3	0.0	3	0.0	0	0.0
穿孔性虫垂炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
細菌性関節炎	3	0.0	1	0.0	0	0.0
無症候性細菌尿	1	0.0	0	0.0	0	0.0
異型肺炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
菌血症	7	0.1	6	0.0	0	0.0
細菌感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0
細菌性敗血症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
細菌性膣症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
細菌尿	2	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
カンジダ性亀頭炎	3	0.0	0	0.0	0	0.0
胆道感染	3	0.0	2	0.0	0	0.0
体部白癬	3	0.0	0	0.0	0	0.0
細気管支炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
気管支炎	26	0.2	7	0.1	0	0.0
ウイルス性気管支炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
COVID-19	3	0.0	1	0.0	0	0.0
COVID-19 肺炎	1	0.0	0	0.0	1	0.0
カンジダ感染	46	0.3	2	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位蜂巣炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位感染	4	0.0	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	31	0.2	13	0.1	0	0.0
子宮頚管炎	2	0.0	1	0.0	0	0.0
慢性副鼻腔炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
クロストリジウム感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
クロストリジウム性大腸炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3	0.0	2	0.0	0	0.0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	3	0.0	3	0.0	0	0.0
結腸膿瘍	1	0.0	1	0.0	0	0.0
結膜炎	107	0.8	2	0.0	0	0.0
膀胱炎	49	0.4	2	0.0	0	0.0
サイトメガロウイルス性大腸炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
サイトメガロウイルス性消化管感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0
サイトメガロウイルス肝炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚糸状菌症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪の皮膚糸状菌症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
医療機器関連感染	3	0.0	2	0.0	0	0.0
医療機器関連敗血症	2	0.0	2	0.0	0	0.0
感染性下痢	1	0.0	1	0.0	0	0.0
憩室炎	10	0.1	4	0.0	0	0.0
耳感染	4	0.0	0	0.0	0	0.0
脳炎	7	0.1	7	0.1	0	0.0
ウイルス性脳炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
心内膜炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
感染性小腸結腸炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
精巣上体炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
喉頭蓋炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
丹毒	3	0.0	1	0.0	0	0.0
硬結性紅斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
大腸菌感染	2	0.0	0	0.0	0	0.0
大腸菌性尿路感染	2	0.0	0	0.0	0	0.0
眼感染	4	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼感染	2	0.0	0	0.0	0	0.0
熱性感染症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
毛包炎	53	0.4	1	0.0	0	0.0
フルニエ壊疽	1	0.0	0	0.0	1	0.0
真菌性足感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
真菌感染	8	0.1	1	0.0	0	0.0
真菌性食道炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
真菌性咽頭炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	10	0.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
せつ	2	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	16	0.1	7	0.1	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
真菌性消化管感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
消化管感染	4	0.0	1	0.0	0	0.0
ウイルス性消化管感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0
陰部ヘルペス	5	0.0	0	0.0	0	0.0
真菌性性器感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ジアルジア症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉膿瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	36	0.3	0	0.0	0	0.0
肛径部膿瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肛径部感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
H1N1 インフルエンザ	1	0.0	1	0.0	0	0.0
手足口病	1	0.0	1	0.0	0	0.0
B 型肝炎再活性化	1	0.0	0	0.0	0	0.0
C 型肝炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
E 型肝炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
ヘルペス眼感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	10	0.1	1	0.0	0	0.0
単純ヘルペス再燃	2	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	7	0.1	1	0.0	0	0.0
帯状疱疹	48	0.3	7	0.1	0	0.0
播種性帯状疱疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹性髄膜神経根炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
麦粒腫	2	0.0	0	0.0	0	0.0
感染性嚢腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
感染性皮膚嚢腫	2	0.0	0	0.0	0	0.0
感染性皮膚潰瘍	1	0.0	1	0.0	0	0.0
感染	14	0.1	11	0.1	0	0.0
易感染性宿主の感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0
感染再燃	1	0.0	0	0.0	0	0.0
感染性胸水	1	0.0	1	0.0	0	0.0
感染性舌炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	12	0.1	4	0.0	0	0.0
子宮内感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0
腎感染	3	0.0	2	0.0	0	0.0
クレブシエラ感染	1	0.0	0	0.0	1	0.0
喉頭炎	4	0.0	0	0.0	0	0.0
口唇感染	3	0.0	0	0.0	0	0.0
肝膿瘍	1	0.0	1	0.0	0	0.0
限局性感染	3	0.0	0	0.0	0	0.0
下気道感染	15	0.1	7	0.1	1	0.0
肺膿瘍	2	0.0	2	0.0	0	0.0
リンパ節感染	2	0.0	0	0.0	0	0.0
乳腺炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
髄膜炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
無菌性髄膜炎	4	0.0	3	0.0	0	0.0
メタニューモウイルス感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0
粘膜感染	20	0.1	2	0.0	0	0.0
脊髄炎	2	0.0	2	0.0	0	0.0
爪床感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪カンジダ症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪感染	20	0.1	1	0.0	0	0.0
鼻ヘルペス	2	0.0	0	0.0	0	0.0
上咽頭炎	30	0.2	0	0.0	0	0.0
壊死性筋膜炎	1	0.0	0	0.0	1	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
好中球減少性感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0
好中球減少性敗血症	6	0.0	5	0.0	1	0.0
食道カンジダ症	4	0.0	1	0.0	0	0.0
食道感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
膵炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
爪真菌症	15	0.1	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	110	0.8	2	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	30	0.2	1	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	32	0.2	2	0.0	0	0.0
口腔感染	3	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔膿疱	1	0.0	0	0.0	0	0.0
中咽頭カンジダ症	4	0.0	1	0.0	0	0.0
外耳炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
中耳炎	6	0.0	0	0.0	0	0.0
急性中耳炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
耳管炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	57	0.4	4	0.0	0	0.0
耳下腺炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
骨盤膿瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
骨盤内感染	2	0.0	2	0.0	0	0.0
骨盤内炎症性疾患	2	0.0	0	0.0	0	0.0
陰茎感染	2	0.0	0	0.0	0	0.0
会陰膿瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯周炎	4	0.0	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲蜂巣炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腹膜炎	5	0.0	4	0.0	0	0.0
咽頭炎	22	0.2	2	0.0	0	0.0
咽頭扁桃炎	2	0.0	1	0.0	0	0.0
胸膜感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2	0.0	2	0.0	0	0.0
肺炎	162	1.2	73	0.5	8	0.1
誤嚥性肺炎	9	0.1	6	0.0	0	0.0
細菌性肺炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
サイトメガロウイルス性肺炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
真菌性肺炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
ブドウ球菌性肺炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
レンサ球菌性肺炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
ウイルス性肺炎	1	0.0	0	0.0	1	0.0
術後創感染	3	0.0	3	0.0	0	0.0
偽膜性大腸炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
シュードモナス感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腰筋膿瘍	1	0.0	1	0.0	0	0.0
歯髄炎	3	0.0	0	0.0	0	0.0
膿疱	5	0.0	0	0.0	0	0.0
腎盂腎炎	4	0.0	4	0.0	0	0.0
急性腎盂腎炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
膿皮症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
子宮留膿症	3	0.0	2	0.0	0	0.0
膿尿	4	0.0	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	44	0.3	4	0.0	0	0.0
RS ウイルス感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0
気道感染	17	0.1	3	0.0	0	0.0
真菌性気道感染	1	0.0	1	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ウイルス性気道感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻炎	47	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻咽頭炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
陰嚢膿瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
敗血症	33	0.2	19	0.1	11	0.1
敗血症性ショック	16	0.1	9	0.1	7	0.1
唾液腺炎	4	0.0	2	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	31	0.2	1	0.0	0	0.0
皮膚細菌感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚カンジダ	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	25	0.2	2	0.0	0	0.0
軟部組織感染	2	0.0	1	0.0	0	0.0
ブドウ球菌性菌血症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌感染	3	0.0	1	0.0	0	0.0
ブドウ球菌皮膚感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ストーマ部感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
レンサ球菌感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮下組織膿瘍	4	0.0	0	0.0	0	0.0
頭部白癬	1	0.0	0	0.0	0	0.0
股部白癬	1	0.0	0	0.0	0	0.0
白癬感染	3	0.0	0	0.0	0	0.0
手白癬	1	0.0	1	0.0	0	0.0
足部白癬	5	0.0	1	0.0	0	0.0
癜風	1	0.0	0	0.0	0	0.0
真菌性舌感染	2	0.0	0	0.0	0	0.0
扁桃炎	4	0.0	1	0.0	0	0.0
歯膿瘍	7	0.1	1	0.0	0	0.0
歯感染	6	0.0	0	0.0	0	0.0
気管炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
気管気管支炎	5	0.0	1	0.0	0	0.0
結核	1	0.0	0	0.0	0	0.0
上気道感染	79	0.6	7	0.1	0	0.0
尿管炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尿道炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
尿路感染	195	1.4	38	0.3	0	0.0
尿路性敗血症	5	0.0	5	0.0	0	0.0
腟感染	17	0.1	3	0.0	0	0.0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	3	0.0	1	0.0	0	0.0
血管デバイス感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
前庭神経炎	2	0.0	1	0.0	0	0.0
ウイルス感染	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	3	0.0	1	0.0	0	0.0
外陰部膿瘍	2	0.0	0	0.0	0	0.0
女性外陰部蜂巣炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
外陰部炎	11	0.1	2	0.0	0	0.0
外陰部腟カンジダ症	6	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰腟真菌感染	8	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰腟炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
トリコモナス外陰腟炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
創傷感染	5	0.0	2	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	**648**	**4.7**	**72**	**0.5**	**0**	**0.0**
腹部創離開	1	0.0	0	0.0	0	0.0
偶発的過量投与	7	0.1	0	0.0	0	0.0
アルコール中毒	1	0.0	0	0.0	0	0.0
術後貧血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
節足動物咬傷	1	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
食道熱傷	2	0.0	0	0.0	0	0.0
内部臓器の熱傷	1	0.0	0	0.0	0	0.0
化学的静脈炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
凍瘡	1	0.0	0	0.0	0	0.0
圧迫骨折	2	0.0	0	0.0	0	0.0
挫傷	17	0.1	0	0.0	0	0.0
角膜擦過傷	1	0.0	0	0.0	0	0.0
放射線性膀胱炎	19	0.1	0	0.0	0	0.0
歯科修復不成功	1	0.0	0	0.0	0	0.0
転倒	23	0.2	3	0.0	0	0.0
大腿骨骨折	1	0.0	1	0.0	0	0.0
弁壊死	1	0.0	1	0.0	0	0.0
仙骨骨折	3	0.0	0	0.0	0	0.0
放射線胃腸炎	15	0.1	4	0.0	0	0.0
消化管ストーマ合併症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉損傷	1	0.0	0	0.0	0	0.0
股関節部骨折	1	0.0	0	0.0	0	0.0
埋没組織壊死	1	0.0	1	0.0	0	0.0
切開部位合併症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	294	2.1	31	0.2	0	0.0
注射に伴う反応	1	0.0	0	0.0	0	0.0
靭帯捻挫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腰椎骨折	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪損傷	1	0.0	0	0.0	0	0.0
放射線骨壊死	2	0.0	2	0.0	0	0.0
末梢神経損傷	2	0.0	0	0.0	0	0.0
化学性肺炎	2	0.0	2	0.0	0	0.0
処置後合併症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
処置後瘻孔	1	0.0	0	0.0	0	0.0
処置後出血	4	0.0	0	0.0	0	0.0
処置後そう痒感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
処置後腫脹	2	0.0	0	0.0	0	0.0
処置による疼痛	6	0.0	0	0.0	0	0.0
処置部位反応	1	0.0	0	0.0	0	0.0
放射線関連痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0
放射線嚥下障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
放射線線維症	3	0.0	0	0.0	0	0.0
放射線損傷	3	0.0	0	0.0	0	0.0
放射線性粘膜炎	5	0.0	1	0.0	0	0.0
放射線浮腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
放射線肺臓炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
放射線性直腸炎	30	0.2	4	0.0	0	0.0
放射線皮膚損傷	175	1.3	15	0.1	0	0.0
放射線性外陰腟炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
リコール現象	2	0.0	0	0.0	0	0.0
引っかき傷	1	0.0	0	0.0	0	0.0
漿液腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肩骨折	1	0.0	1	0.0	0	0.0
皮膚擦過傷	4	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚損傷	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚裂傷	3	0.0	1	0.0	0	0.0
皮膚創傷	1	0.0	0	0.0	0	0.0
脊椎骨折	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ストーマ合併症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ストーマ部皮膚炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ストーマ部分泌	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ストーマ部疼痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ストーマ部そう痒感	2	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ストーマ部潰瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ストレス骨折	2	0.0	0	0.0	0	0.0
サンバーン	1	0.0	0	0.0	0	0.0
熱傷	5	0.0	0	0.0	0	0.0
舌損傷	1	0.0	0	0.0	0	0.0
歯牙破折	1	0.0	0	0.0	0	0.0
各種物質毒性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
気管出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
輸血反応	3	0.0	2	0.0	0	0.0
子宮穿孔	2	0.0	1	0.0	0	0.0
外陰腟損傷	2	0.0	0	0.0	0	0.0
創傷	4	0.0	0	0.0	0	0.0
創合併症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
創離開	6	0.0	3	0.0	0	0.0
創傷出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	**5,159**	**37.0**	**2,094**	**15.0**	**1**	**0.0**
5-ヌクレオチダーゼ上昇	1	0.0	0	0.0	0	0.0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	8	0.1	0	0.0	0	0.0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1	0.0	0	0.0	0	0.0
補正カルシウム増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1,356	9.7	259	1.9	0	0.0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	3	0.0	0	0.0	0	0.0
α-L-フコシダーゼ増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アンモニア増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アミラーゼ減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アミラーゼ増加	143	1.0	53	0.4	0	0.0
アニオンギャップ増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
抗甲状腺抗体増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
抗甲状腺抗体陽性	2	0.0	0	0.0	0	0.0
抗トランスグルタミナーゼ抗体増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
大動脈雑音	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	2	0.0	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1,259	9.0	178	1.3	0	0.0
細菌検査陽性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
杆状核好中球数減少	1	0.0	1	0.0	0	0.0
胆汁酸増加	8	0.1	0	0.0	0	0.0
抱合ビリルビン	1	0.0	0	0.0	0	0.0
抱合ビリルビン増加	35	0.3	4	0.0	0	0.0
尿中ビリルビン陽性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン減少	14	0.1	1	0.0	0	0.0
血中アルブミン増加	1	0.0	1	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	395	2.8	49	0.4	0	0.0
血中重炭酸塩減少	5	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中重炭酸塩増加	11	0.1	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン異常	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	299	2.1	32	0.2	0	0.0
血中非抱合ビリルビン増加	14	0.1	2	0.0	0	0.0
血中カルシウム減少	13	0.1	1	0.0	0	0.0
血中カルシウム増加	5	0.0	2	0.0	0	0.0
血中クロール減少	15	0.1	0	0.0	0	0.0
血中クロール増加	8	0.1	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	48	0.3	3	0.0	0	0.0
血中コリンエステラーゼ減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中コルチコトロピン減少	3	0.0	1	0.0	0	0.0
血中コルチコトロピン増加	4	0.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチン増加	13	0.1	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	3	0.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	70	0.5	24	0.2	0	0.0
血中クレアチニン減少	3	0.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	609	4.4	26	0.2	1	0.0
血中フィブリノゲン増加	2	0.0	0	0.0	0	0.0
血中卵胞刺激ホルモン増加	2	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	15	0.1	2	0.0	0	0.0
血中ゴナドトロピン減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中成長ホルモン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中鉄減少	2	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ケトン体増加	2	0.0	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	115	0.8	2	0.0	0	0.0
血中乳酸増加	4	0.0	0	0.0	0	0.0
血中黄体形成ホルモン減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中黄体形成ホルモン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中マグネシウム減少	49	0.4	3	0.0	0	0.0
血中副甲状腺ホルモン減少	1	0.0	1	0.0	0	0.0
血中リン減少	23	0.2	4	0.0	0	0.0
血中リン増加	14	0.1	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	33	0.2	7	0.1	0	0.0
血中カリウム増加	10	0.1	3	0.0	0	0.0
血圧異常	2	0.0	2	0.0	0	0.0
血圧低下	1	0.0	1	0.0	0	0.0
拡張期血圧上昇	2	0.0	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	29	0.2	11	0.1	0	0.0
血中プロラクチン異常	2	0.0	0	0.0	0	0.0
血中プロラクチン増加	2	0.0	1	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	36	0.3	5	0.0	0	0.0
血中ナトリウム増加	2	0.0	0	0.0	0	0.0
血中テストステロン減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン	1	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中甲状腺刺激ホルモン異常	3	0.0	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	108	0.8	0	0.0	0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	299	2.1	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	27	0.2	5	0.0	0	0.0
血中尿素減少	3	0.0	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	74	0.5	1	0.0	0	0.0
血中尿酸減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	25	0.2	1	0.0	0	0.0
尿中血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
体温上昇	13	0.1	0	0.0	0	0.0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	4	0.0	0	0.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	27	0.2	2	0.0	0	0.0
CD4 リンパ球減少	2	0.0	1	0.0	0	0.0
二酸化炭素減少	2	0.0	0	0.0	0	0.0
二酸化炭素増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
クロストリジウム検査陽性	1	0.0	1	0.0	0	0.0
凝固時間延長	1	0.0	0	0.0	0	0.0
コルチゾール減少	14	0.1	3	0.0	0	0.0
コルチゾール増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	12	0.1	1	0.0	0	0.0
シスタチン C 増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心筋虚血の心電図所見	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ECOG パフォーマンスステータス悪化	2	0.0	1	0.0	0	0.0
駆出率減少	26	0.2	5	0.0	0	0.0
心電図異常 QRS 群	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図 QRS 群短縮	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図 QT 延長	29	0.2	10	0.1	0	0.0
心電図 ST 部分異常	2	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図 ST 部分下降	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図 ST-T 変化	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図 ST-T 部分異常	2	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図異常 T 波	2	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図変化	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図再分極異常	4	0.0	0	0.0	0	0.0
好酸球数減少	2	0.0	1	0.0	0	0.0
好酸球数増加	27	0.2	0	0.0	0	0.0
好酸球百分率増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
便中エラスターゼ濃度減少	2	0.0	0	0.0	0	0.0
便潜血陽性	3	0.0	0	0.0	0	0.0
フィブリン D ダイマー増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
フィブリン分解産物増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシンインデックス増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	216	1.6	75	0.5	0	0.0
糸球体濾過率減少	28	0.2	4	0.0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	5	0.0	0	0.0	0	0.0
グリコヘモグロビン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
握力低下	1	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ヘマトクリット減少	14	0.1	1	0.0	0	0.0
ヘマトクリット増加	2	0.0	1	0.0	0	0.0
ヘモグロビン	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	65	0.5	16	0.1	0	0.0
ヘモグロビン増加	2	0.0	0	0.0	0	0.0
心拍数増加	2	0.0	0	0.0	0	0.0
肝酵素異常	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	24	0.2	12	0.1	0	0.0
高比重リポ蛋白減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
高比重リポ蛋白増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
未熟顆粒球数増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
国際標準比増加	10	0.1	3	0.0	0	0.0
腸通過時間延長	1	0.0	0	0.0	0	0.0
眼圧低下	1	0.0	1	0.0	0	0.0
眼圧上昇	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	1	0.0	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	173	1.2	99	0.7	0	0.0
脂質増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肝機能検査異常	4	0.0	2	0.0	0	0.0
肝機能検査値上昇	22	0.2	8	0.1	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	2	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	430	3.1	182	1.3	0	0.0
リンパ球数増加	2	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ球百分率減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
平均赤血球容積増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
平均血小板容積減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
後骨髄球数増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
単球数減少	5	0.0	0	0.0	0	0.0
単球数増加	4	0.0	0	0.0	0	0.0
骨髄球数増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
心筋壊死マーカー上昇	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ミオグロビン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	4	0.0	0	0.0	0	0.0
好中球数	2	0.0	0	0.0	0	0.0
好中球数異常	1	0.0	1	0.0	0	0.0
好中球数減少	1,734	12.5	1,026	7.4	0	0.0
好中球数増加	14	0.1	1	0.0	0	0.0
好中球百分率減少	8	0.1	3	0.0	0	0.0
尿中亜硝酸塩	1	0.0	0	0.0	0	0.0
酸素飽和度低下	1	0.0	0	0.0	0	0.0
膵酵素増加	4	0.0	1	0.0	0	0.0
下垂体スキャン異常	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	1,225	8.8	335	2.4	0	0.0
血小板数増加	10	0.1	0	0.0	0	0.0
血小板分布幅増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板クリット減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
プロカルシトニン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
総蛋白減少	13	0.1	0	0.0	0	0.0
総蛋白増加	3	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中蛋白陽性	11	0.1	0	0.0	0	0.0
プロトロンビン時間延長	6	0.0	1	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
プロトロンビン時間短縮	1	0.0	0	0.0	0	0.0
脈圧上昇	1	0.0	0	0.0	0	0.0
QOL 低下	2	0.0	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	14	0.1	1	0.0	0	0.0
低色素性赤血球陽性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血沈亢進	2	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中赤血球陽性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
赤血球分布幅増加	2	0.0	0	0.0	0	0.0
網状赤血球数減少	3	0.0	0	0.0	0	0.0
網状赤血球数増加	5	0.0	0	0.0	0	0.0
網状赤血球百分率減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血清フェリチン減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血清フェリチン増加	3	0.0	0	0.0	0	0.0
可溶性フィブリンモノマー複合体増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
T リンパ球数減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
サイログロブリン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能検査異常	3	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺ホルモン減少	2	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺ホルモン増加	5	0.0	0	0.0	0	0.0
サイロキシン減少	10	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン減少	21	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離サイロキシン増加	37	0.3	0	0.0	0	0.0
サイロキシン増加	24	0.2	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	50	0.4	18	0.1	0	0.0
トランスフェリン飽和度低下	2	0.0	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン減少	30	0.2	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン減少	19	0.1	0	0.0	0	0.0
遊離トリヨードチロニン増加	17	0.1	0	0.0	0	0.0
トリヨードチロニン増加	12	0.1	0	0.0	0	0.0
トロポニン I 増加	10	0.1	1	0.0	0	0.0
トロポニン T 増加	6	0.0	0	0.0	0	0.0
トロポニン増加	10	0.1	0	0.0	0	0.0
尿潜血陽性	14	0.1	0	0.0	0	0.0
尿検査異常	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中ビリルビン増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中ケトン体陽性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尿量減少	2	0.0	1	0.0	0	0.0
尿量増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中蛋白／クレアチニン比増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中ウロビリノーゲン増加	3	0.0	0	0.0	0	0.0
ビタミン D 減少	2	0.0	0	0.0	0	0.0
体重減少	809	5.8	119	0.9	0	0.0
体重増加	66	0.5	3	0.0	0	0.0
白血球数	1	0.0	1	0.0	0	0.0
白血球数減少	1,207	8.7	454	3.3	0	0.0
白血球数増加	20	0.1	0	0.0	0	0.0
尿中白血球陽性	8	0.1	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	**3,645**	**26.2**	**753**	**5.4**	**0**	**0.0**
異常体重減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アシドーシス	3	0.0	3	0.0	0	0.0
食欲障害	4	0.0	0	0.0	0	0.0
悪液質	7	0.1	3	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
細胞死	9	0.1	0	0.0	0	0.0
食欲減退	2,176	15.6	167	1.2	0	0.0
脱水	217	1.6	49	0.4	0	0.0
糖尿病	30	0.2	14	0.1	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	16	0.1	16	0.1	0	0.0
脂質異常症	5	0.0	0	0.0	0	0.0
電解質失調	21	0.2	11	0.1	0	0.0
発育不全	1	0.0	1	0.0	0	0.0
体液貯留	6	0.0	0	0.0	0	0.0
葉酸欠乏	2	0.0	0	0.0	0	0.0
食物嫌悪	1	0.0	0	0.0	0	0.0
劇症 1 型糖尿病	1	0.0	1	0.0	0	0.0
耐糖能障害	12	0.1	2	0.0	0	0.0
痛風	10	0.1	2	0.0	0	0.0
高アンモニア血症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
高アミラーゼ血症	14	0.1	5	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	46	0.3	6	0.0	0	0.0
高クロール血症	4	0.0	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	43	0.3	2	0.0	0	0.0
高クレアチニン血症	14	0.1	1	0.0	0	0.0
高血糖	281	2.0	73	0.5	0	0.0
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	2	0.0	2	0.0	0	0.0
高カリウム血症	113	0.8	19	0.1	0	0.0
高リパーゼ血症	14	0.1	7	0.1	0	0.0
高脂血症	9	0.1	1	0.0	0	0.0
高マグネシウム血症	6	0.0	2	0.0	0	0.0
高ナトリウム血症	12	0.1	1	0.0	0	0.0
過食	2	0.0	0	0.0	0	0.0
高リン血症	23	0.2	0	0.0	0	0.0
高蛋白血症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	88	0.6	23	0.2	0	0.0
高尿酸血症	73	0.5	1	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	221	1.6	18	0.1	0	0.0
低カルシウム血症	178	1.3	25	0.2	0	0.0
低クロール血症	37	0.3	5	0.0	0	0.0
低血糖	14	0.1	6	0.0	0	0.0
低カリウム血症	432	3.1	130	0.9	0	0.0
低マグネシウム血症	518	3.7	46	0.3	0	0.0
低ナトリウム血症	391	2.8	154	1.1	0	0.0
過小食	6	0.0	1	0.0	0	0.0
低リン血症	148	1.1	44	0.3	0	0.0
低蛋白血症	34	0.2	1	0.0	0	0.0
ビタミン欠乏症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血液量減少症	2	0.0	1	0.0	0	0.0
空腹時血中ブドウ糖不良	1	0.0	0	0.0	0	0.0
食欲亢進	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏	7	0.1	0	0.0	0	0.0
ケトアシドーシス	1	0.0	1	0.0	0	0.0
乳酸アシドーシス	3	0.0	1	0.0	0	0.0
ラクトース不耐性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
マグネシウム欠乏	1	0.0	1	0.0	0	0.0
栄養障害	9	0.1	2	0.0	0	0.0
代謝性アシドーシス	4	0.0	2	0.0	0	0.0
代謝障害	3	0.0	2	0.0	0	0.0
肥満	2	0.0	2	0.0	0	0.0
多飲症	4	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
１型糖尿病	38	0.3	33	0.2	0	0.0
２型糖尿病	14	0.1	8	0.1	0	0.0
過少体重	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ビタミン B12 欠乏	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ビタミン D 欠乏	1	0.0	0	0.0	0	0.0
亜鉛欠乏	2	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	**2,502**	**18.0**	**165**	**1.2**	**1**	**0.0**
強直性脊椎炎	2	0.0	1	0.0	0	0.0
関節痛	1,173	8.4	54	0.4	0	0.0
関節炎	115	0.8	20	0.1	0	0.0
関節障害	3	0.0	0	0.0	0	0.0
自己免疫性関節炎	4	0.0	3	0.0	0	0.0
自己免疫性筋炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
背部痛	174	1.2	4	0.0	0	0.0
骨痛	109	0.8	5	0.0	0	0.0
滑液包炎	4	0.0	0	0.0	0	0.0
軟骨石灰化症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肋軟骨炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚筋炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腱付着部症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
線維筋痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0
指変形	1	0.0	0	0.0	0	0.0
瘻孔	2	0.0	1	0.0	0	0.0
側腹部痛	18	0.1	0	0.0	0	0.0
痛風性関節炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
大転子疼痛症候群	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鼡径部痛	10	0.1	0	0.0	0	0.0
成長痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
高クレアチン血症	7	0.1	0	0.0	0	0.0
肥大性骨関節症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
免疫性関節炎	5	0.0	0	0.0	0	0.0
免疫性筋炎	2	0.0	2	0.0	0	0.0
関節滲出液	5	0.0	0	0.0	0	0.0
関節可動域低下	8	0.1	1	0.0	0	0.0
関節硬直	27	0.2	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	24	0.2	1	0.0	0	0.0
関節熱感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
四肢不快感	14	0.1	0	0.0	0	0.0
中足骨痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
運動性低下	3	0.0	0	0.0	0	0.0
モルフェア	1	0.0	0	0.0	0	0.0
筋萎縮	1	0.0	0	0.0	0	0.0
筋不快感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
筋肉疲労	3	0.0	0	0.0	0	0.0
筋線維症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
筋壊死	1	0.0	0	0.0	0	0.0
筋固縮	1	0.0	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	163	1.2	3	0.0	0	0.0
筋緊張	4	0.0	0	0.0	0	0.0
筋攣縮	4	0.0	0	0.0	0	0.0
筋力低下	155	1.1	12	0.1	0	0.0
筋骨格系胸痛	26	0.2	1	0.0	0	0.0
筋骨格不快感	8	0.1	0	0.0	0	0.0
筋骨格障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	38	0.3	1	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	40	0.3	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	741	5.3	32	0.2	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ミオパチー	5	0.0	2	0.0	0	0.0
中毒性ミオパチー	1	0.0	0	0.0	0	0.0
筋炎	34	0.2	13	0.1	1	0.0
頚部痛	29	0.2	1	0.0	0	0.0
結節性変形性関節症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
骨炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
変形性関節症	5	0.0	1	0.0	0	0.0
顎骨壊死	3	0.0	2	0.0	0	0.0
骨粗鬆症	4	0.0	0	0.0	0	0.0
四肢痛	277	2.0	14	0.1	0	0.0
顎痛	13	0.1	0	0.0	0	0.0
病的骨折	2	0.0	0	0.0	0	0.0
関節周囲炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
足底筋膜炎	3	0.0	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	16	0.1	4	0.0	0	0.0
リウマチ性多発筋痛	12	0.1	5	0.0	0	0.0
乾癬性関節症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
横紋筋融解症	3	0.0	1	0.0	0	0.0
関節リウマチ	7	0.1	1	0.0	0	0.0
肩回旋筋腱板症候群	2	0.0	1	0.0	0	0.0
仙骨痛	4	0.0	0	0.0	0	0.0
シェーグレン症候群	5	0.0	1	0.0	0	0.0
軟部組織障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
軟部組織腫脹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
変形性脊椎症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
脊椎痛	3	0.0	0	0.0	0	0.0
脊柱管狭窄症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
滑膜炎	7	0.1	1	0.0	0	0.0
全身性エリテマトーデス	1	0.0	0	0.0	0	0.0
顎関節症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腱障害	2	0.0	0	0.0	0	0.0
腱痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腱炎	8	0.1	0	0.0	0	0.0
腱鞘炎	5	0.0	0	0.0	0	0.0
斜頚	1	0.0	0	0.0	0	0.0
弾発指	2	0.0	0	0.0	0	0.0
トリスムス	15	0.1	1	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**66**	**0.5**	**15**	**0.1**	**6**	**0.0**
急性白血病	1	0.0	1	0.0	0	0.0
急性骨髄性白血病	2	0.0	1	0.0	1	0.0
基底細胞癌	1	0.0	0	0.0	0	0.0
骨の良性新生物	1	0.0	0	0.0	0	0.0
癌疲労	1	0.0	0	0.0	0	0.0
癌疼痛	5	0.0	0	0.0	0	0.0
緑色腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
異形成母斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
感染性新生物	2	0.0	1	0.0	0	0.0
ケラトアカントーマ	1	0.0	0	0.0	0	0.0
脂肪腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ腫	1	0.0	1	0.0	0	0.0
悪性黒色腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
悪性新生物進行	5	0.0	2	0.0	3	0.0
メラノサイト性母斑	7	0.1	0	0.0	0	0.0
単クローン性免疫グロブリン血症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
骨髄異形成症候群	1	0.0	0	0.0	1	0.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚の新生物	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腫瘍合併症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
腫瘍随伴症候群	1	0.0	1	0.0	0	0.0
化膿性肉芽腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
脂漏性角化症	4	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚乳頭腫	6	0.0	0	0.0	0	0.0
扁平上皮癌	2	0.0	1	0.0	0	0.0
皮膚有棘細胞癌	1	0.0	1	0.0	0	0.0
腫瘍フレア	3	0.0	2	0.0	0	0.0
腫瘍出血	6	0.0	4	0.0	1	0.0
腫瘍疼痛	9	0.1	0	0.0	0	0.0
神経系障害	**3,907**	**28.1**	**323**	**2.3**	**10**	**0.1**
味覚消失	35	0.3	1	0.0	0	0.0
アカシジア	1	0.0	0	0.0	0	0.0
異痛症	4	0.0	0	0.0	0	0.0
意識変容状態	2	0.0	1	0.0	0	0.0
健忘	15	0.1	1	0.0	0	0.0
無感覚	1	0.0	0	0.0	0	0.0
無嗅覚	7	0.1	0	0.0	0	0.0
失語症	5	0.0	0	0.0	0	0.0
運動失調	5	0.0	1	0.0	0	0.0
聴神経障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
自己免疫性ニューロパチー	1	0.0	0	0.0	0	0.0
平衡障害	18	0.1	0	0.0	0	0.0
運動緩慢	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ブレインフォグ	5	0.0	0	0.0	0	0.0
脳浮腫	2	0.0	1	0.0	0	0.0
灼熱感	10	0.1	0	0.0	0	0.0
手根管症候群	4	0.0	0	0.0	0	0.0
馬尾症候群	1	0.0	0	0.0	0	0.0
中枢神経系血管炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
小脳症候群	1	0.0	1	0.0	0	0.0
脳出血	3	0.0	1	0.0	1	0.0
脳梗塞	4	0.0	2	0.0	1	0.0
脳虚血	2	0.0	0	0.0	1	0.0
脳卒中	11	0.1	7	0.1	0	0.0
頚原性頭痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1	0.0	1	0.0	0	0.0
概日リズム睡眠障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
不器用	1	0.0	0	0.0	0	0.0
認知障害	19	0.1	3	0.0	0	0.0
寒冷誘発性異常感覚	2	0.0	0	0.0	0	0.0
意識レベルの低下	4	0.0	0	0.0	0	0.0
糖尿病性高血糖昏睡	1	0.0	1	0.0	0	0.0
注意力障害	21	0.2	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	391	2.8	5	0.0	0	0.0
労作性めまい	1	0.0	0	0.0	0	0.0
体位性めまい	5	0.0	0	0.0	0	0.0
異常感覚	54	0.4	2	0.0	0	0.0
構語障害	5	0.0	1	0.0	0	0.0
味覚不全	783	5.6	5	0.0	0	0.0
ジスキネジア	2	0.0	0	0.0	0	0.0
自己免疫性脳炎	5	0.0	3	0.0	2	0.0
脳症	11	0.1	7	0.1	2	0.0
てんかん	5	0.0	3	0.0	0	0.0
本態性振戦	1	0.0	1	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
錐体外路障害	2	0.0	0	0.0	0	0.0
顔面麻痺	2	0.0	2	0.0	0	0.0
顔面不全麻痺	3	0.0	2	0.0	0	0.0
顔面痙攣	1	0.0	0	0.0	0	0.0
舌咽神経障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
ギラン・バレー症候群	5	0.0	5	0.0	0	0.0
頭蓋内出血	1	0.0	1	0.0	0	0.0
出血性卒中	1	0.0	1	0.0	0	0.0
頭痛	612	4.4	13	0.1	0	0.0
片側感覚鈍麻	1	0.0	0	0.0	0	0.0
不全片麻痺	4	0.0	1	0.0	0	0.0
片麻痺	1	0.0	0	0.0	0	0.0
知覚過敏	8	0.1	0	0.0	0	0.0
過眠症	5	0.0	0	0.0	0	0.0
高血圧性脳症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	160	1.1	5	0.0	0	0.0
味覚減退	17	0.1	0	0.0	0	0.0
嗅覚減退	5	0.0	0	0.0	0	0.0
筋緊張低下	3	0.0	0	0.0	0	0.0
免疫性脳炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
免疫性ニューロパチー	2	0.0	2	0.0	0	0.0
不規則睡眠覚醒リズム障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
嗜眠	91	0.7	1	0.0	0	0.0
意識消失	4	0.0	1	0.0	0	0.0
記憶障害	39	0.3	0	0.0	0	0.0
髄膜症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
非感染性髄膜炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
精神的機能障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝性脳症	2	0.0	1	0.0	0	0.0
中大脳動脈性卒中	2	0.0	1	0.0	1	0.0
片頭痛	8	0.1	1	0.0	0	0.0
単麻痺	1	0.0	1	0.0	0	0.0
不随意性筋収縮	2	0.0	0	0.0	0	0.0
筋痙直	1	0.0	0	0.0	0	0.0
重症筋無力症	14	0.1	9	0.1	1	0.0
筋無力症候群	4	0.0	3	0.0	1	0.0
横断性脊髄炎	2	0.0	2	0.0	0	0.0
脊髄症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
ナルコレプシー	1	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	2	0.0	0	0.0	0	0.0
神経痛	37	0.3	3	0.0	0	0.0
神経炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
神経学的症状	1	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	875	6.3	70	0.5	0	0.0
神経毒性	83	0.6	4	0.0	0	0.0
非感染性脳炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
眼性片頭痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0
視神経炎	4	0.0	1	0.0	0	0.0
錯感覚	383	2.8	8	0.1	0	0.0
麻痺	1	0.0	1	0.0	0	0.0
反回神経麻痺	1	0.0	0	0.0	0	0.0
嗅覚錯誤	12	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢性運動ニューロパチー	81	0.6	17	0.1	0	0.0
末梢性麻痺	1	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚運動ニューロパチー	24	0.2	10	0.1	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
末梢性感覚ニューロパチー	1,030	7.4	84	0.6	0	0.0
腓骨神経麻痺	2	0.0	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	73	0.5	8	0.1	0	0.0
ヘルペス後神経痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
可逆性後白質脳症症候群	3	0.0	3	0.0	0	0.0
失神寸前の状態	24	0.2	3	0.0	0	0.0
神経根障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
下肢静止不能症候群	17	0.1	0	0.0	0	0.0
坐骨神経痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
痙攣発作	9	0.1	3	0.0	0	0.0
老年認知症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
感覚障害	2	0.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎に伴う頭痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0
言語緩慢	1	0.0	0	0.0	0	0.0
傾眠	17	0.1	1	0.0	0	0.0
失神	32	0.2	22	0.2	0	0.0
味覚障害	145	1.0	0	0.0	0	0.0
緊張性頭痛	3	0.0	0	0.0	0	0.0
中毒性脳症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
中毒性白質脳症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
中毒性ニューロパチー	2	0.0	0	0.0	0	0.0
一過性脳虚血発作	4	0.0	0	0.0	0	0.0
振戦	39	0.3	0	0.0	0	0.0
尺骨神経麻痺	1	0.0	0	0.0	0	0.0
刺激無反応	1	0.0	1	0.0	0	0.0
振動覚亢進	1	0.0	0	0.0	0	0.0
声帯麻痺	1	0.0	0	0.0	0	0.0
妊娠、産褥および周産期の状態	**1**	**0.0**	**0**	**0.0**	**0**	**0.0**
児頭骨盤不均衡	1	0.0	0	0.0	0	0.0
製品の問題	**3**	**0.0**	**2**	**0.0**	**0**	**0.0**
医療機器不具合	1	0.0	1	0.0	0	0.0
体内医療機器の露出	1	0.0	1	0.0	0	0.0
医療機器内血栓	1	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	**361**	**2.6**	**22**	**0.2**	**0**	**0.0**
無為	1	0.0	0	0.0	0	0.0
感情不安定	1	0.0	0	0.0	0	0.0
感情障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
攻撃性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
激越	11	0.1	1	0.0	0	0.0
怒り	1	0.0	0	0.0	0	0.0
不安	33	0.2	0	0.0	0	0.0
無感情	2	0.0	1	0.0	0	0.0
双極性障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	38	0.3	7	0.1	0	0.0
譫妄	6	0.0	1	0.0	0	0.0
熱性譫妄	1	0.0	1	0.0	0	0.0
抑うつ気分	4	0.0	0	0.0	0	0.0
うつ病	29	0.2	2	0.0	0	0.0
失見当識	3	0.0	1	0.0	0	0.0
不快気分	2	0.0	0	0.0	0	0.0
摂食障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
恐怖	1	0.0	0	0.0	0	0.0
寒冷恐怖症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
幻覚	2	0.0	0	0.0	0	0.0
衝動行為	1	0.0	0	0.0	0	0.0
初期不眠症	2	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
不眠症	196	1.4	5	0.0	0	0.0
易刺激性	9	0.1	0	0.0	0	0.0
リビドー減退	7	0.1	0	0.0	0	0.0
躁病	1	0.0	1	0.0	0	0.0
精神疲労	1	0.0	0	0.0	0	0.0
精神状態変化	2	0.0	1	0.0	0	0.0
中期不眠症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
気分変化	9	0.1	2	0.0	0	0.0
気分動揺	1	0.0	0	0.0	0	0.0
神経過敏	4	0.0	0	0.0	0	0.0
爪咬癖	1	0.0	0	0.0	0	0.0
パニック発作	1	0.0	0	0.0	0	0.0
人格変化	1	0.0	0	0.0	0	0.0
恐怖症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
睡眠の質低下	1	0.0	0	0.0	0	0.0
精神病性障害	2	0.0	1	0.0	0	0.0
落ち着きのなさ	6	0.0	0	0.0	0	0.0
睡眠障害	9	0.1	0	0.0	0	0.0
ストレス	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	**1,044**	**7.5**	**262**	**1.9**	**7**	**0.1**
急性腎障害	176	1.3	91	0.7	4	0.0
アルブミン尿	1	0.0	0	0.0	0	0.0
自己免疫性腎炎	9	0.1	8	0.1	0	0.0
高窒素血症	5	0.0	1	0.0	0	0.0
膀胱障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
膀胱痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
膀胱痙縮	4	0.0	0	0.0	0	0.0
着色尿	4	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性腎臓病	26	0.2	7	0.1	0	0.0
円柱尿	1	0.0	0	0.0	0	0.0
出血性膀胱炎	2	0.0	2	0.0	0	0.0
非感染性膀胱炎	10	0.1	0	0.0	0	0.0
排尿困難	102	0.7	1	0.0	0	0.0
糸球体腎炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
急性糸球体腎炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
膜性糸球体腎炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
糖尿	8	0.1	0	0.0	0	0.0
血尿	67	0.5	6	0.0	0	0.0
ヘモグロビン尿	2	0.0	0	0.0	0	0.0
尿路出血	2	0.0	1	0.0	0	0.0
水腎症	7	0.1	4	0.0	0	0.0
緊張性膀胱	1	0.0	0	0.0	0	0.0
免疫性腎炎	5	0.0	3	0.0	0	0.0
失禁	5	0.0	0	0.0	0	0.0
ケトン尿	1	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球尿	16	0.1	0	0.0	0	0.0
排尿回数減少	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尿意切迫	9	0.1	0	0.0	0	0.0
腎炎	33	0.2	17	0.1	1	0.0
腎結石症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
腎症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
中毒性腎症	7	0.1	2	0.0	0	0.0
ネフローゼ症候群	3	0.0	2	0.0	0	0.0
夜間頻尿	8	0.1	0	0.0	0	0.0
頻尿	29	0.2	0	0.0	0	0.0
多尿	6	0.0	0	0.0	0	0.0
腎後性腎不全	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腎前性腎不全	3	0.0	2	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
蛋白尿	414	3.0	68	0.5	0	0.0
腎仙痛	1	0.0	1	0.0	0	0.0
腎嚢胞	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腎障害	3	0.0	0	0.0	0	0.0
腎不全	64	0.5	19	0.1	1	0.0
腎出血	2	0.0	1	0.0	0	0.0
腎機能障害	68	0.5	9	0.1	0	0.0
腎損傷	7	0.1	2	0.0	0	0.0
腎臓痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腎尿細管障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腎尿細管壊死	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	28	0.2	19	0.1	0	0.0
尿道痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
非感染性尿道炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
切迫性尿失禁	2	0.0	0	0.0	0	0.0
尿失禁	13	0.1	1	0.0	0	0.0
尿閉	7	0.1	1	0.0	0	0.0
腹圧性排尿	2	0.0	0	0.0	0	0.0
尿路閉塞	3	0.0	1	0.0	1	0.0
尿路痛	6	0.0	0	0.0	0	0.0
尿異常	2	0.0	0	0.0	0	0.0
尿臭異常	2	0.0	0	0.0	0	0.0
泌尿生殖器瘻	5	0.0	5	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	**291**	**2.1**	**36**	**0.3**	**0**	**0.0**
無月経	12	0.1	1	0.0	0	0.0
萎縮性外陰腟炎	3	0.0	0	0.0	0	0.0
亀頭包皮炎	10	0.1	1	0.0	0	0.0
乳房炎症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房痛	11	0.1	0	0.0	0	0.0
乳房腫脹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房圧痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房潰瘍形成	1	0.0	0	0.0	0	0.0
子宮頚部浮腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
月経困難症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
性交困難	5	0.0	1	0.0	0	0.0
射精障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
勃起不全	9	0.1	0	0.0	0	0.0
女性生殖器瘻	15	0.1	13	0.1	0	0.0
乳汁漏出症	3	0.0	0	0.0	0	0.0
性器不快感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
性器紅斑	2	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖器細胞脱落	1	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖器痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
性器錯感覚	1	0.0	0	0.0	0	0.0
性器発疹	7	0.1	0	0.0	0	0.0
性器潰瘍形成	2	0.0	1	0.0	0	0.0
女性化乳房	7	0.1	0	0.0	0	0.0
重度月経出血	3	0.0	0	0.0	0	0.0
月経中間期出血	10	0.1	2	0.0	0	0.0
乳汁分泌障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
閉経期症状	3	0.0	0	0.0	0	0.0
不規則月経	11	0.1	4	0.0	0	0.0
乳頭痛	4	0.0	0	0.0	0	0.0
卵巣静脈血栓症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
骨盤痛	40	0.3	4	0.0	0	0.0
陰茎皮膚炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
陰茎紅斑	3	0.0	0	0.0	0	0.0
陰茎痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
陰茎障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
会陰紅斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
閉経後出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
早発閉経	6	0.0	1	0.0	0	0.0
前立腺閉塞	1	0.0	0	0.0	0	0.0
前立腺炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
陰部そう痒症	9	0.1	1	0.0	0	0.0
陰嚢皮膚炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
陰嚢紅斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
陰嚢の炎症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
陰嚢刺激症状	1	0.0	0	0.0	0	0.0
陰嚢浮腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
精巣浮腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
精巣痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
子宮出血	1	0.0	1	0.0	0	0.0
子宮痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
腟分泌物	17	0.1	0	0.0	0	0.0
腟瘻	2	0.0	1	0.0	0	0.0
腟出血	30	0.2	3	0.0	0	0.0
腟穿孔	1	0.0	1	0.0	0	0.0
腟狭窄	2	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰部障害	2	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰部びらん	1	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰腟灼熱感	2	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰腟不快感	6	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰腟乾燥	18	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰腟紅斑	2	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰腟の炎症	12	0.1	1	0.0	0	0.0
外陰腟痛	11	0.1	0	0.0	0	0.0
外陰腟そう痒症	9	0.1	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2,347**	**16.9**	**320**	**2.3**	**33**	**0.2**
急性呼吸窮迫症候群	1	0.0	1	0.0	0	0.0
急性呼吸不全	2	0.0	2	0.0	0	0.0
無酸素症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
失声症	19	0.1	0	0.0	0	0.0
誤嚥	1	0.0	1	0.0	0	0.0
喘息	7	0.1	2	0.0	0	0.0
喘息クリーゼ	1	0.0	0	0.0	0	0.0
自己免疫性肺疾患	2	0.0	0	0.0	0	0.0
気管支反応性亢進	1	0.0	0	0.0	0	0.0
気管支閉塞	2	0.0	0	0.0	0	0.0
気管支拡張症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性気管支炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
気管支痙攣	3	0.0	0	0.0	0	0.0
カタル	1	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	9	0.1	5	0.0	0	0.0
咳嗽	399	2.9	3	0.0	0	0.0
横隔膜痙攣	1	0.0	0	0.0	0	0.0
咽喉乾燥	10	0.1	0	0.0	0	0.0
咽頭知覚不全	6	0.0	0	0.0	0	0.0
発声障害	343	2.5	2	0.0	0	0.0
呼吸困難	454	3.3	43	0.3	1	0.0
労作性呼吸困難	58	0.4	1	0.0	0	0.0
発作性夜間呼吸困難	1	0.0	0	0.0	0	0.0
喉頭蓋浮腫	2	0.0	1	0.0	0	0.0
鼻出血	352	2.5	2	0.0	0	0.0
喀血	28	0.2	3	0.0	1	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
しゃっくり	148	1.1	2	0.0	0	0.0
高酸素症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
過換気	1	0.0	0	0.0	0	0.0
低酸素症	23	0.2	13	0.1	0	0.0
免疫性肺疾患	22	0.2	8	0.1	2	0.0
気管支分泌増加	1	0.0	0	0.0	0	0.0
上気道分泌増加	6	0.0	0	0.0	0	0.0
高粘稠性上気道分泌物	3	0.0	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	47	0.3	17	0.1	3	0.0
喉頭不快感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
喉頭の炎症	8	0.1	1	0.0	0	0.0
喉頭閉塞	1	0.0	0	0.0	0	0.0
喉頭浮腫	5	0.0	4	0.0	0	0.0
喉頭痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0
喉頭狭窄	1	0.0	1	0.0	0	0.0
喉頭痙攣	6	0.0	1	0.0	0	0.0
喉頭刺激感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
下気道うっ血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
下気道の炎症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肺障害	5	0.0	2	0.0	0	0.0
肺浸潤	4	0.0	2	0.0	0	0.0
肺陰影	3	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻腔毒性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻閉	48	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻痂皮	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻汁変色	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻部不快感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	39	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻の炎症	18	0.1	0	0.0	0	0.0
鼻粘膜潰瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻閉塞	2	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻茸	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻そう痒症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻潰瘍	2	0.0	0	0.0	0	0.0
閉塞性気道障害	2	0.0	2	0.0	0	0.0
器質化肺炎	5	0.0	2	0.0	0	0.0
口腔咽頭不快感	5	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭浮腫	1	0.0	1	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	113	0.8	3	0.0	0	0.0
起坐呼吸	2	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸時疼痛	2	0.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔不快感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔分泌低下	1	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭紅斑	5	0.0	1	0.0	0	0.0
咽頭出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭の炎症	23	0.2	0	0.0	0	0.0
咽頭浮腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭異常感覚	3	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭腫脹	2	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭潰瘍	1	0.0	0	0.0	0	0.0
胸水	45	0.3	12	0.1	0	0.0
胸膜炎	4	0.0	1	0.0	0	0.0
胸膜痛	5	0.0	0	0.0	0	0.0
肺臓炎	461	3.3	141	1.0	19	0.1
気胸	3	0.0	0	0.0	0	0.0
湿性咳嗽	45	0.3	0	0.0	0	0.0
肺動脈血栓症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
肺うっ血	1	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肺塞栓症	80	0.6	59	0.4	3	0.0
肺線維症	6	0.0	1	0.0	0	0.0
肺出血	2	0.0	0	0.0	2	0.0
肺高血圧症	5	0.0	1	0.0	0	0.0
肺梗塞	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肺腫瘤	1	0.0	0	0.0	0	0.0
肺水腫	5	0.0	2	0.0	0	0.0
肺サルコイドーシス	2	0.0	0	0.0	0	0.0
肺毒性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸性アルカローシス	1	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸障害	2	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸窮迫	2	0.0	1	0.0	0	0.0
呼吸不全	7	0.1	4	0.0	2	0.0
呼吸器症状	1	0.0	0	0.0	0	0.0
気道の炎症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	28	0.2	0	0.0	0	0.0
萎縮性鼻炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻漏	70	0.5	0	0.0	0	0.0
副鼻腔うっ血	4	0.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔痛	3	0.0	0	0.0	0	0.0
くしゃみ	5	0.0	0	0.0	0	0.0
いびき	1	0.0	0	0.0	0	0.0
変色痰	3	0.0	0	0.0	0	0.0
喀痰増加	3	0.0	0	0.0	0	0.0
上気道性喘鳴	1	0.0	0	0.0	0	0.0
頻呼吸	5	0.0	0	0.0	0	0.0
咽喉刺激感	9	0.1	1	0.0	0	0.0
咽喉絞扼感	2	0.0	0	0.0	0	0.0
扁桃肥大	1	0.0	0	0.0	0	0.0
気管の炎症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
気管狭窄	1	0.0	1	0.0	0	0.0
上気道うっ血	2	0.0	0	0.0	0	0.0
上気道の炎症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
上気道咳症候群	14	0.1	0	0.0	0	0.0
喘鳴	17	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	**5,767**	**41.4**	**439**	**3.2**	**1**	**0.0**
ざ瘡	23	0.2	0	0.0	0	0.0
後天性汗孔角化症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
光線角化症	6	0.0	0	0.0	0	0.0
急性熱性好中球性皮膚症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
脱毛症	1,584	11.4	5	0.0	0	0.0
円形脱毛症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
全頭脱毛症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血管性浮腫	2	0.0	0	0.0	0	0.0
好酸球増多を伴う血管リンパ組織過形成	1	0.0	0	0.0	0	0.0
無汗症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮脂欠乏症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
水疱	27	0.2	2	0.0	0	0.0
血性水疱	2	0.0	0	0.0	0	0.0
蝶形皮疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
セルライト	2	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性色素性紫斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
冷汗	2	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚エリテマトーデス	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚サルコイドーシス	1	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚血管炎	2	0.0	1	0.0	0	0.0
頭部粃糠疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
褥瘡性潰瘍	4	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚嚢腫	5	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	155	1.1	11	0.1	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	170	1.2	4	0.0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	28	0.2	4	0.0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	5	0.0	1	0.0	0	0.0
水疱性皮膚炎	32	0.2	6	0.0	0	0.0
接触皮膚炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
剥脱性皮膚炎	7	0.1	2	0.0	0	0.0
全身性剥脱性皮膚炎	8	0.1	3	0.0	0	0.0
乾癬様皮膚炎	10	0.1	1	0.0	0	0.0
皮膚症	3	0.0	0	0.0	0	0.0
薬疹	21	0.2	8	0.1	0	0.0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1	0.0	1	0.0	1	0.0
皮膚乾燥	516	3.7	7	0.1	0	0.0
異汗性湿疹	5	0.0	0	0.0	0	0.0
斑状出血	5	0.0	0	0.0	0	0.0
湿疹	139	1.0	6	0.0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	6	0.0	0	0.0	0	0.0
貨幣状湿疹	3	0.0	0	0.0	0	0.0
穿孔性弾性線維症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
紅斑	192	1.4	8	0.1	0	0.0
多形紅斑	23	0.2	7	0.1	0	0.0
結節性紅斑	3	0.0	0	0.0	0	0.0
紅色症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
剥脱性発疹	3	0.0	0	0.0	0	0.0
固定疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
滴状乾癬	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮下出血	3	0.0	0	0.0	0	0.0
毛髪変色	12	0.1	0	0.0	0	0.0
毛髪成長異常	1	0.0	0	0.0	0	0.0
毛質異常	2	0.0	0	0.0	0	0.0
手皮膚炎	10	0.1	0	0.0	0	0.0
汗腺炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
男性型多毛症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
多汗症	50	0.4	1	0.0	0	0.0
過角化	14	0.1	0	0.0	0	0.0
多毛症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
後天性魚鱗癬	1	0.0	0	0.0	0	0.0
特発性血管性浮腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
免疫性皮膚炎	1	0.0	1	0.0	0	0.0
ケロイド瘢痕	1	0.0	0	0.0	0	0.0
毛孔性角化症	3	0.0	0	0.0	0	0.0
黒子	2	0.0	0	0.0	0	0.0
白斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
扁平苔癬	21	0.2	5	0.0	0	0.0
硬化性苔癬	4	0.0	0	0.0	0	0.0
苔癬化	2	0.0	2	0.0	0	0.0
苔癬様角化症	25	0.2	8	0.1	0	0.0
線状 IgA 病	1	0.0	0	0.0	0	0.0
網状皮斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
斑	13	0.1	0	0.0	0	0.0
睫毛眉毛脱落症	4	0.0	0	0.0	0	0.0
メラノーシス	1	0.0	0	0.0	0	0.0
汗疹	2	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚粘膜発疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪床出血	2	0.0	0	0.0	0	0.0
爪床障害	3	0.0	0	0.0	0	0.0
爪床の炎症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
爪床圧痛	5	0.0	0	0.0	0	0.0
爪変形	4	0.0	1	0.0	0	0.0
爪変色	93	0.7	0	0.0	0	0.0
爪の不快感	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪の障害	89	0.6	2	0.0	0	0.0
爪ジストロフィー	20	0.1	1	0.0	0	0.0
爪壊死	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪色素沈着	5	0.0	0	0.0	0	0.0
爪甲点状凹窩	1	0.0	0	0.0	0	0.0
爪線状隆起	12	0.1	0	0.0	0	0.0
爪毒性	19	0.1	0	0.0	0	0.0
神経皮膚炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
寝汗	46	0.3	0	0.0	0	0.0
爪痛	16	0.1	0	0.0	0	0.0
爪破損	14	0.1	0	0.0	0	0.0
爪甲剥離症	74	0.5	2	0.0	0	0.0
爪甲脱落症	33	0.2	0	0.0	0	0.0
爪軟化症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚疼痛	34	0.2	0	0.0	0	0.0
手掌紅斑	5	0.0	0	0.0	0	0.0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	637	4.6	80	0.6	0	0.0
掌蹠角皮症	3	0.0	0	0.0	0	0.0
脂肪織炎	3	0.0	0	0.0	0	0.0
丘疹	21	0.2	1	0.0	0	0.0
丘疹膿疱性酒さ	2	0.0	1	0.0	0	0.0
逆説的乾癬	1	0.0	0	0.0	0	0.0
類乾癬	2	0.0	0	0.0	0	0.0
類天疱瘡	9	0.1	5	0.0	0	0.0
天疱瘡	2	0.0	0	0.0	0	0.0
陰茎潰瘍形成	2	0.0	1	0.0	0	0.0
口囲皮膚炎	2	0.0	0	0.0	0	0.0
点状出血	13	0.1	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	30	0.2	1	0.0	0	0.0
色素沈着障害	14	0.1	0	0.0	0	0.0
足底紅斑	3	0.0	0	0.0	0	0.0
炎症後色素沈着変化	1	0.0	0	0.0	0	0.0
痒疹	11	0.1	0	0.0	0	0.0
そう痒症	1,736	12.5	31	0.2	0	0.0
アレルギー性そう痒症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
乾癬	65	0.5	12	0.1	0	0.0
紫斑	16	0.1	1	0.0	0	0.0
老人性紫斑	1	0.0	0	0.0	0	0.0
壊疽性膿皮症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
発疹	1,561	11.2	81	0.6	0	0.0
紅斑性皮疹	48	0.3	4	0.0	0	0.0
毛孔性皮疹	4	0.0	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	97	0.7	10	0.1	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	656	4.7	104	0.7	0	0.0
麻疹様発疹	3	0.0	2	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	80	0.6	9	0.1	0	0.0
そう痒性皮疹	101	0.7	3	0.0	0	0.0
小水疱性皮疹	9	0.1	0	0.0	0	0.0
酒さ	3	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SJS-TEN オーバーラップ	1	0.0	1	0.0	0	0.0
痂皮	2	0.0	0	0.0	0	0.0
瘢痕痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
脂腺障害	1	0.0	0	0.0	0	0.0
脂漏	2	0.0	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	23	0.2	0	0.0	0	0.0
敏感肌	13	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚萎縮	2	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚灼熱感	6	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚色素脱失	9	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	20	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚障害	13	0.1	1	0.0	0	0.0
皮膚剥脱	62	0.4	2	0.0	0	0.0
皮膚線維症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚亀裂	9	0.1	1	0.0	0	0.0
皮膚脆弱性	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚色素過剰	116	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚色素減少	48	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚硬結	3	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚刺激	9	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	51	0.4	2	0.0	0	0.0
皮膚腫瘤	7	0.1	0	0.0	0	0.0
皮膚局面	4	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚反応	11	0.1	0	0.0	0	0.0
肌のきめ異常	1	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚毒性	29	0.2	4	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	31	0.2	2	0.0	0	0.0
日光皮膚炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
うっ滞性皮膚炎	5	0.0	1	0.0	0	0.0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	5	0.0	5	0.0	0	0.0
対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
毛細血管拡張症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
中毒性表皮壊死融解症	4	0.0	4	0.0	0	0.0
化学療法時の中毒性紅斑	3	0.0	1	0.0	0	0.0
中毒性皮疹	7	0.1	2	0.0	0	0.0
一過性棘融解性皮膚症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
毛髪痛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
裂毛	1	0.0	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	89	0.6	3	0.0	0	0.0
丘疹状蕁麻疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血管炎性皮疹	1	0.0	0	0.0	0	0.0
尋常性白斑	151	1.1	1	0.0	0	0.0
黄色板腫	1	0.0	0	0.0	0	0.0
乾皮症	12	0.1	0	0.0	0	0.0
黄色爪症候群	1	0.0	0	0.0	0	0.0
社会環境	**1**	**0.0**	**1**	**0.0**	**0**	**0.0**
閉経	1	0.0	1	0.0	0	0.0
血管障害	**1,324**	**9.5**	**475**	**3.4**	**4**	**0.0**
動脈瘤	1	0.0	0	0.0	0	0.0
大動脈血栓症	2	0.0	2	0.0	0	0.0
動脈血栓症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
腕頭静脈血栓症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
毛細血管脆弱	1	0.0	0	0.0	0	0.0
毛細血管漏出症候群	1	0.0	1	0.0	0	0.0
チアノーゼ	3	0.0	0	0.0	0	0.0
深部静脈血栓症	39	0.3	4	0.0	0	0.0

MedDRA/J Ver.28.0	All Grades		Grades 3-4		Grade 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
拡張期高血圧	1	0.0	0	0.0	0	0.0
塞栓症	27	0.2	14	0.1	0	0.0
静脈塞栓症	5	0.0	2	0.0	0	0.0
潮紅	74	0.5	0	0.0	0	0.0
血腫	3	0.0	0	0.0	0	0.0
出血	1	0.0	0	0.0	1	0.0
ほてり	133	1.0	3	0.0	0	0.0
充血	3	0.0	0	0.0	0	0.0
高血圧	819	5.9	410	2.9	0	0.0
高血圧クリーゼ	6	0.0	3	0.0	1	0.0
高血圧緊急症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
高血圧切迫症	1	0.0	1	0.0	0	0.0
低血圧	94	0.7	23	0.2	0	0.0
血液量減少性ショック	1	0.0	0	0.0	1	0.0
間欠性跛行	1	0.0	0	0.0	0	0.0
内出血	1	0.0	0	0.0	0	0.0
虚血	1	0.0	1	0.0	0	0.0
頚静脈血栓症	6	0.0	1	0.0	0	0.0
不安定高血圧	1	0.0	1	0.0	0	0.0
リンパ浮腫	21	0.2	1	0.0	0	0.0
起立性低血圧	11	0.1	2	0.0	0	0.0
蒼白	6	0.0	0	0.0	0	0.0
骨盤静脈血栓症	2	0.0	1	0.0	0	0.0
末梢動脈閉塞	1	0.0	1	0.0	0	0.0
末梢冷感	12	0.1	0	0.0	0	0.0
末梢血管塞栓症	2	0.0	0	0.0	1	0.0
末梢性虚血	2	0.0	2	0.0	0	0.0
末梢静脈血栓症	6	0.0	1	0.0	0	0.0
末梢静脈疾患	1	0.0	0	0.0	0	0.0
静脈炎	36	0.3	0	0.0	0	0.0
静脈硬化症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢循環不良	1	0.0	0	0.0	0	0.0
高血圧前症	1	0.0	0	0.0	0	0.0
レイノー現象	8	0.1	0	0.0	0	0.0
二次性高血圧	2	0.0	1	0.0	0	0.0
鎖骨下静脈血栓症	2	0.0	0	0.0	0	0.0
表在性静脈血栓症	9	0.1	0	0.0	0	0.0
血栓性静脈炎	3	0.0	0	0.0	0	0.0
血栓症	5	0.0	2	0.0	0	0.0
静脈瘤性静脈炎	1	0.0	0	0.0	0	0.0
血管痛	13	0.1	0	0.0	0	0.0
血管炎	32	0.2	5	0.0	0	0.0
静脈障害	2	0.0	0	0.0	0	0.0
大静脈血栓症	4	0.0	1	0.0	0	0.0
静脈血栓症	4	0.0	1	0.0	0	0.0

* 各臨床試験の概要については、「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照。集計時点については「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項（p.259～392）参照。

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 バイアルを振盪しないこと。
14.1.2 バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で 24 時間以内に使用すること。［20.2 参照］
14.1.3 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄すること。
14.2 薬剤調製時の注意
14.2.1 必要量（4mL 以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 1～10mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。過度に振盪すると、半透明から白色のタンパク質性の粒子がみられることがある。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアル中の残液は廃棄すること。
14.2.2 希釈液は凍結させないこと。
14.2.3 本剤は保存料を含まないため無菌的に調製すること。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で 12 時間以内又は 2～8℃で 7 日以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。
14.3 薬剤投与時の注意
14.3.1 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用すること。
14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

（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。また、激しい振盪による微粒子生成の可能性に関する注意、調製前後の製剤及び希釈液の保管環境に関する注意及び調製前の確認に関する注意を、臨床試験における注意喚起内容に基づき設定した。希釈から投与終了までの時間は、無菌調製下での安定性試験の結果に基づき設定した。本剤は無菌的に調製すること。

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 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
15.1.2 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

（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が、国内外の臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が 32 例に報告されたことから設定した。

一般的にモノクローナル抗体を含む蛋白製剤は免疫原性を有する可能性があるが、ヒト化抗体ではその可能性が低減する。臨床薬理を検討した国内外の臨床試験及び国際共同臨床試験の 12 試験では本剤の投与前及び投与後の血清検体中の抗ペムブロリズマブ抗体（ADA）を測定し、総合

的に免疫原性を評価した。本剤を投与した患者のうち、免疫原性の判定が可能であった 1,724 例中、本剤の初回投与以降に陽性となった患者は 32 例であった。承認用法及び用量である 200mg を 3 週間間隔で投与した患者では、本剤の投与により陽性となった患者は 10 例であった。また、日本人患者では、本剤の投与により陽性となった患者は 5 例であった。

15.1.2 本剤の臨床試験（KEYNOTE-013 試験及び 087 試験）において、本剤投与終了後に同種造血幹細胞移植（同種移植）を受けた患者は 23 例であった。これら 23 例のうち、6 例（26.1%）に急性移植片対宿主病（GVHD）が発現し 1 例が死亡した。また、同種移植を受けたこれら 23 例のうち、2 例（8.7%、1 例は急性 GVHD との重複発現）に肝静脈塞栓症が発現し 1 例が死亡した。しかしながら全 7 例中 5 例で本剤による治療後（同種移植前）に多種の化学療法剤が投与されており、これらの事象の発現に関して交絡因子となっていた。

(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 [130) 131)]

ペムブロリズマブの独立した安全性薬理試験は実施していない。

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

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

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

独立した試験は実施せず、反復投与毒性試験 [130) 131)] の一部として評価した。

(2) 反復投与毒性試験

1）1ヵ月間反復投与毒性試験 [130)]

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

無毒性量は200mg/kg（試験した最高用量）以上であり、この無毒性量における曝露量は、ヒトに2週に1回投与したときの最高予想曝露量$AUC_{0\text{-}tau}$の47倍に相当した。

2）6ヵ月間反復投与毒性試験 [131)]

カニクイザルにペムブロリズマブを6、40又は200mg/kgの用量で2週に1回、約6ヵ月間（合計12回）静脈内投与した後、4ヵ月間の回復期間を設けて評価した。その結果、忍容性はすべての用量で良好であり、試験期間中の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}14day}$）は最大で67,500μg･day/mLであった。

ペムブロリズマブに関連した検査所見、心電図変化、眼科的所見、及び投与部位の変化はいずれも認められず、中間及び最終剖検ではペムブロリズマブとの関連性が特定された病理検査所見は確認されなかった。

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

(3) 遺伝毒性試験

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

(4) がん原性試験

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

(5) 生殖発生毒性試験

カニクイザルの 1 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験[130) 131)]において、雌雄受胎能に対する影響について評価した。性成熟又は若齢成獣のカニクイザルいずれにおいても、ペムブロリズマブに関連した雄及び雌の生殖機能に関する臓器／組織の肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。特に精細管の病理組織学的評価では、いずれの成熟段階の精子にも形態学的異常は認められず、精子形成の規則的パターンの破綻も認められなかった。さらに、6 ヵ月間静脈内投与試験の投与終了後及び回復期間終了後では、すべての雌の卵巣、子宮頸部、膣及び乳腺に異常は認められなかった。

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

(6) 局所刺激性試験

ペムブロリズマブの独立した局所刺激性試験は実施していないが、カニクイザルの 1 ヵ月及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験[130) 131)]において、投与部位に関する症状、肉眼所見及び病理組織学的所見を局所刺激性の評価とした。その結果、投与部位にはペムブロリズマブに関連した変化はなく、静脈内投与部位における忍容性は良好であることが示された。

(7) その他の特殊毒性

1）抗原性試験

カニクイザルの 1 ヵ月及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験[130) 131)]の一部として評価した。その結果、抗薬物抗体が複数の動物で検出されたが、抗薬物反応に関連した毒性学的な観察所見や変化はなく、抗薬物抗体の TK パラメータへの影響はほとんどなかった。

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

2）免疫毒性試験[132)]

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

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

3）交差反応性試験 [133)]

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

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

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　剤：キイトルーダ®点滴静注 100mg
　　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

2. 有効期間

有効期間：24 箇月

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。［14.1.2 参照］

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
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
　治療日誌
　患者指導箋
　検査解説冊子
　　「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：キイジェクト®配合皮下注 395mg／キイジェクト®配合皮下注 790mg［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］

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
キイトルーダ® 点滴静注 100mg	2016 年 9 月 28 日	22800AMX00696000	2017 年 2 月 15 日	2017 年 2 月 15 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

追加年月日：2016 年 12 月 19 日
効能又は効果：PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

追加年月日：2017 年 11 月 30 日
効能又は効果：再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

追加年月日：2017 年 12 月 25 日
効能又は効果：がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

追加及び変更年月日：2018 年 12 月 21 日
＜追加＞
効能又は効果：がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
＜変更＞
効能又は効果：悪性黒色腫
用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 ヵ月間までとする。
効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

（下線部を変更）

追加年月日：2019 年 12 月 20 日
効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
用法及び用量：アキシチニブとの併用において、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 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
効能又は効果：再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

追加年月日：2020 年 8 月 21 日
効能又は効果：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
用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

効能又は効果：悪性黒色腫
用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
用法及び用量：アキシチニブとの併用において、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。

（下線部を追加）

追加年月日：2021年8月25日
効能又は効果：治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌
用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
効能又は効果：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
用法及び用量：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。

変更年月日：2021年11月25日
効能又は効果：根治切除不能な進行・再発の食道癌
用法及び用量：フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。

（下線部を変更）

追加年月日：2021年12月24日
効能又は効果：がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
用法及び用量：レンバチニブメシル酸塩との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

X．管理的事項に関する項目

追加及び変更年月日：2022 年 2 月 25 日

＜追加＞

効能又は効果：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）

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

＜変更＞

効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

用法及び用量：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。

（下線部を変更）

追加年月日：2022 年 8 月 24 日

効能又は効果：腎細胞癌における術後補助療法

用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与期間は 12 ヵ月間までとする。

追加年月日：2022 年 9 月 26 日

効能又は効果：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

用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。

効能又は効果：進行又は再発の子宮頸癌

用法及び用量：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。

追加年月日：2023 年 6 月 26 日

効能又は効果：再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

追加年月日：2024 年 5 月 17 日

効能又は効果：治癒切除不能な進行・再発の胃癌

用法及び用量：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。

効能又は効果：治癒切除不能な胆道癌

用法及び用量：ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

X．管理的事項に関する項目

追加年月日：2024 年 8 月 28 日
効能又は効果：非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
用法及び用量：術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 4 回まで、術後補助療法は 13 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 7 回までとする。

変更年月日：2024 年 9 月 24 日
効能又は効果：根治切除不能な尿路上皮癌
用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
（下線部を変更）

追加年月日：2024 年 11 月 22 日
効能又は効果：局所進行子宮頸癌
用法及び用量：シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与期間は 24 ヵ月間までとする。

変更年月日：2024 年 12 月 27 日
効能又は効果：進行・再発の子宮体癌
用法及び用量：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。
（下線部を変更）

追加年月日：2025 年 5 月 19 日
効能又は効果：切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
用法及び用量：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。

追加年月日：2026 年 2 月 19 日
効能又は効果：局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法
用法及び用量：術前補助療法では、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、放射線療法又はシスプラチンを用いた化学放射線療法との併用において、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 15 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 1 回まで、術後補助療法は 8 回までとする。

追加年月日：2026 年 9 月 16 日
効能又は効果：白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌
用法及び用量：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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞
再審査結果通知年月日：2024 年 5 月 17 日
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得た。
＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞
再審査結果通知年月日：2024 年 5 月 17 日
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得た。
＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞
再審査結果通知年月日：2024 年 5 月 17 日
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得た。
＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞
再審査結果通知年月日：2024 年 3 月 21 日
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得た。
＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞
再審査結果通知年月日：2024 年 5 月 17 日
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得た。
＜腎細胞癌における術後補助療法＞
再審査結果通知年月日：2024 年 5 月 17 日
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得た。
＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞
再審査結果通知年月日：2024 年 5 月 17 日
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得た。
＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞
再審査結果通知年月日：2024 年 5 月 17 日
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得た。

＜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＞
再審査結果通知年月日：2024 年 5 月 17 日
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得た。
＜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＞
再審査結果通知年月日：2024 年 5 月 17 日
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得た。
＜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＞
再審査結果通知年月日：2024 年 5 月 17 日
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得た。
＜進行又は再発の子宮頸癌＞
再審査結果通知年月日：2024 年 5 月 17 日
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得た。

11. 再審査期間

＜根治切除不能な悪性黒色腫＞
10 年：2016 年 9 月 28 日～2026 年 9 月 27 日（希少疾病用医薬品）
＜悪性黒色腫＞
残余期間：2018 年 12 月 21 日～2026 年 9 月 27 日（希少疾病用医薬品）
＜PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞
5 年 10 ヵ月：2016 年 12 月 19 日～2022 年 10 月 18 日（再審査終了）
＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞
残余期間：2018 年 12 月 21 日～2022 年 10 月 18 日（再審査終了）
＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞
残余期間：2017 年 11 月 30 日～2022 年 10 月 18 日（再審査終了）
＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞
残余期間：2017 年 12 月 25 日～2022 年 10 月 18 日（再審査終了）
＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞
4 年：2018 年 12 月 21 日～2022 年 12 月 20 日（再審査終了）
＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞
残余期間：2019 年 12 月 20 日～2022 年 10 月 18 日（再審査終了）
＜腎細胞癌における術後補助療法＞
残余期間：2022 年 8 月 24 日～2022 年 10 月 18 日（再審査終了）
＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞
残余期間：2019 年 12 月 20 日～2022 年 10 月 18 日（再審査終了）
＜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＞
残余期間：2020 年 8 月 21 日～2022 年 10 月 18 日（再審査終了）
＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞
残余期間：2021 年 11 月 25 日～2022 年 10 月 18 日（再審査終了）

＜治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌＞
残余期間：2021 年 8 月 25 日～2022 年 10 月 18 日（再審査終了）
＜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＞
残余期間：2021 年 8 月 25 日～2022 年 10 月 18 日（再審査終了）
＜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＞
残余期間：2022 年 9 月 26 日～2022 年 10 月 18 日（再審査終了）
＜がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌＞
10 年：2021 年 12 月 24 日～2031 年 12 月 23 日（希少疾病用医薬品）
＜進行・再発の子宮体癌＞
残余期間：2024 年 12 月 27 日～2031 年 12 月 23 日（希少疾病用医薬品）
＜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）＞
4 年：2022 年 2 月 25 日～2026 年 2 月 24 日
＜進行又は再発の子宮頸癌＞
残余期間：2022 年 9 月 26 日～2022 年 10 月 18 日（再審査終了）
＜局所進行子宮頸癌＞
10 年：2024 年 11 月 22 日～2034 年 11 月 21 日（希少疾病用医薬品）
＜再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞
10 年：2023 年 6 月 26 日～2033 年 6 月 25 日（希少疾病用医薬品）

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
キイトルーダ®点滴静注 100mg	4291435A2025	4291435A2025	125158601	622515801

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について」（平成 29 年 2 月 14 日 保医発 0214 第 4 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（平成 29 年 11 月 30 日　保医発 1130 第 4 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（平成 29 年 12 月 25 日　保医発 1225 第 2 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤及び抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂等に伴う留意事項の一部改正について」（平成 30 年 12 月 21 日　保医発 1221 第 3 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤及び抗 PD-L1 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」（令和元年 12 月 20 日 保医発 1220 第 5 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤及び抗 PD-L1 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 2 年 8 月 21 日　保医発 0821 第 4 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 3 年 8 月 25

日 保医発 0825 第 3 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 3 年 11 月 25 日 保医発 1125 第 3 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 3 年 12 月 24 日 保医発 1224 第 9 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 4 年 2 月 25 日 保医発 0225 第 4 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 4 年 8 月 24 日 保医発 0824 第 2 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 4 年 9 月 26 日 保医発 0926 第 3 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 5 年 6 月 26 日 保医発 0626 第 2 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 6 年 5 月 17 日 保医発 0517 第 1 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 6 年 8 月 28 日 保医発 0828 第 5 号）、「医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について」（令和 6 年 9 月 24 日 保医発 0924 第 1 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 6 年 11 月 22 日 保医発 1122 第 5 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 6 年 12 月 27 日 保医発 1227 第 5 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 7 年 5 月 19 日 保医発 0519 第 8 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 8 年 2 月 19 日 保医発 0219 第 5 号）、「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について」（令和 8 年 9 月 16 日 保医発 0916 第 2 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）承認時評価資料：国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験）(2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
2）承認時評価資料：国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験）(2018年12月21日承認)
3）承認時評価資料：国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-523／E7080-115試験）(2021年12月24日承認、CTD 2.7.6.2)
4）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A39／EV-302試験）
5）承認時評価資料：国内第Ⅰb相試験（KEYNOTE-A17試験）
6）承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験）(2016年9月28日、2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.2)
7）承認時評価資料：国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）(2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
8）Yamazaki N, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017; 79: 651-660.(PMID：28283736)
9）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）(2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
10）Ribas A, et al. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 908-918.(PMID：26115796)
11）Hamid O, et al. *Eur J Cancer*. 2017; 86: 37-45.(PMID：28961465)
12）承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）(2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.2)
13）Robert C, et al. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2521-2532. (PMID：25891173)
14）Schachter J, et al. *Lancet.* 2017; 390: 1853-1862.(PMID：28822576)
15）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）
16）Eggermont AMM, et al. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1789-1801.(PMID：29658430)
17）電子添文改訂時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716試験）
18）Luke JJ, et al, *Lancet*. 2022; 399(10336): 1718-1729.(PMID：35367007)
19）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）
20）Gandhi L, et al. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2078-2092.(PMID：29658856)
21）米国添付文書
22）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）
23）Paz-Ares L, et al. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2040-2051.(PMID：30280635)
24）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）
25）Mok TSK, et al. *Lancet.* 2019; 393: 1819-1830.(PMID：30955977)
26）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）(2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.2)
27）Reck M, et al. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1823-1833.(PMID：27718847)
28）承認時評価資料：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）(2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.2)
29）Herbst RS, et al. *Lancet.* 2016; 387: 1540-1550.(PMID：26712084)
30）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-671試験）
31）Wakelee H, et al. *N Engl J Med.* 2023; 389: 491-503.(PMID：37272513)
32）承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）
33）Chen R, et al. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2125-2132.(PMID：28441111)
34）電子添文改訂時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-204試験）
35）Kuruvilla J, et al. *Lancet Oncol*. 2021; 22(4): 512-524.(PMID：33721562)
36）Powles T, et al. *N Engl J Med.* 2024; 390(10): 875-888.(PMID：38446675)
37）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-052試験）
38）Vuky J, et al. *J Clin Oncol.* 2020; 38(23): 2658-2666.(PMID：32552471)
39）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）
40）Bellmunt J, et al. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1015-1026.(PMID：28212060)
41）承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）(2018年12月21日承認、CTD2.7.2.2)

42）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）最終解析結果
43）承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）(2018年12月21日承認、CTD2.7.2.2)
44）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）アップデート解析結果 (2022年1月12日カットオフ)
45）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426試験）
46）Rini BI. et al. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1116-1127.(PMID：30779529)
47）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）
48）Motzer R, et al. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1289-1300. (PMID：33616314)
49）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564 試験）
50）Choueiri TK, et al. *N Engl J Med*. 2021; 385: 683-694.(PMID：34407342)
51）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048試験）
52）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-689試験）
53）Uppaluri R, et al. *N ENgl J Med.* 2025; 393: 37-50.(PMID：40532178)
54）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590試験）
55）Sun J, et al. *Lancet*. 2021; 398: 759-771.(PMID：34454674)
56）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181試験）
57）Kojima T, et al. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 4138-4148.(PMID：33026938)
58）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-177 試験）
59）André T , et al. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2207-2218.(PMID：33264544)
60）承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験 コホート B）
61）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-355 試験）
62）Cortes J, et al. *Lancet*. 2020; 396: 1817-1828.(PMID：33278935)
63）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522 試験）
64）Peter Schmid, et al. *N Engl J Med.* 2020; 382: 810-821.(PMID：32101663)
65）Peter Schmid, et al. *N Engl J Med.* 2022; 386: 556-567.(PMID：35139274)
66）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験）
67）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）(2021 年 12 月 24 日承認、CTD 2.7.6.2)
68）Makker V, et al. *N Engl J Med.* 2022; 386: 437-448.(PMID: 35045221)
69）承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験　グループ A～J）(2022 年 2 月 25 日承認、CTD2.7.6.2)
70）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験）
71）Colombo N, et al. *N Engl J Med.* 2021; 385(20): 1856-1867. (PMID：34534429)
72）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18 試験）(2024 年 11 月 22 日承認、CTD 2.7.6.2)
73）Lorusso D, et al. *Lancet.* 2024; 404(10460): 1321-1332.(PMID：39288779)
74）Lorusso D, et al. *Lancet.* 2024; 403(10434): 1341-1350.(PMID：38521086)
75）承認時評価資料：国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33 試験）(2023 年 6 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2)
76）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170試験）(2023年6月26日承認、CTD 2.7.6.2)
77）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-859試験）
78）Rha SY, et al. *Lancet Oncol.* 2023; 24(11): 1181-1195.(PMID：37875143)
79）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-062試験）
80）承認時評価資料：国内後期第Ⅱ相試験（KEYNOTE-659試験）
81）Yamaguchi K, et al. *Cancer Sci.* 2022; 113(8): 2814-2827.(PMID：35701865)
82）電子添文改訂時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-811試験）

83）Janjigian YY, et al. *Lancet.* 2023; 402: 2197-2208.(PMID：37871604)
84）Janjigian YY, et al. *N Engl J Med.* 2024;391: 1360-1362.(PMID：39282917)
85）電子添文改訂時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-811試験 日本人追加コホート）
86）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-966試験）
87）Kelley RK, et al. *Lancet.* 2023; 401(10391): 1853-1865.(PMID：37075781)
88）承認時評価資料：国内第Ⅰb相試験（KEYNOTE-A17試験）
89）Kijima T, et al. *Cancer Sci.* 2025; 116: 2208-2217.(PMID：40407381)
90）承認時評価資料：海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-483試験）
91）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-B96試験）
92）Colombo N, et al. *Lancet.* 2026; 407(10538): 1525-1537.(PMID：41974150)
93）再審査報告書（2024年5月17日）
94）再審査申請資料概要（再審査結果通知年月日2024年5月17日）
95）Yamamoto N, et al. *Cancer Sci*. 2022; 113(9): 3110-3119.(PMID：35611470)
96）Yamazaki N, et al. *J Dermatol.* 2022; 49(11): 1096-1105.(PMID：35896505)
97）Nishiyama H, et al. *BMC Cancer.* 2023; 23(1): 565.(PMID：37340317)
98）再審査報告書（2024年3月21日）
99）再審査申請資料概要（再審査結果通知年月日2024年3月21日）
100）Cheson BD, et al. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 579-586.(PMID：17242396)
101）社内資料：作用機序 (2016年9月28日承認、CTD 2.4.2.1)
102）社内資料：結合親和性及びリガンド結合阻害 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.2)
103）社内資料：T細胞機能調整能への影響 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.2)
104）社内資料：免疫系に対する直接的刺激作用 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.2)
105）社内資料：補体成分及びFc受容体との結合性 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.2)
106）社内資料：マウスでの各種同系腫瘍に対する抗マウスPD-1代替抗体の有効性 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.2.2)
107）社内資料：担癌モデルでの非小細胞肺癌標準治療に対する抗マウスPD-1代替抗体の有効性
108）社内資料：初回静脈内投与（KEYNOTE-011試験）(2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.2)
109）社内資料：静脈内併用投与（KEYNOTE-011試験）
110）社内資料：反復静脈内持続投与（KEYNOTE-041試験）(2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.2)
111）社内資料：反復静脈内持続投与（KEYNOTE-024試験）(2016年12月19日承認、CTD 2.7.2.2)
112）社内資料：古典的ホジキンリンパ腫患者の薬物動態解析
113）社内資料：KEYNOTE-045試験の薬物動態解析
114）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164/158試験）(2018年12月21日承認、CTD 2.7.2.1)
115）社内資料：静脈内投与（KEYNOTE-048試験）
116）社内資料：KEYNOTE-181試験の薬物動態解析
117）承認時評価資料：海外第II相試験（KEYNOTE-170試験）(2023年6月26日承認、CTD 2.5.3.2)
118）社内資料：薬物動態シミュレーション
119）Lala M, et al. *Eur J Cancer.* 2020; 131: 68-75.(PMID：32305010)
120）社内資料：併用投与（KEYNOTE-426試験）
121）社内資料：反復静脈内持続投与（E7080-115／KEYNOTE-523 試験及び E7080-307／KEYNOTE-581 試験）
122）社内資料：KEYNOTE-869／EV-103 試験の薬物動態解析
123）社内資料：KEYNOTE-811 試験の薬物動態解析
124）社内資料：KEYNOTE-B96 試験の薬物動態解析

125）社内資料：KEYNOTE-062 試験の薬物動態解析
126）社内資料：KEYNOTE-966 試験の薬物動態解析
127）社内資料：併用投与（KEYNOTE-869／EV-103 試験）
128）社内資料：薬物速度論的パラメータ
129）社内資料：母集団薬物動態解析 (2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.3)
130）社内資料：カニクイザルの1ヵ月間静脈内投与毒性試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.3)
131）社内資料：カニクイザルの6ヵ月間静脈内投与毒性試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.3)
132）社内資料：免疫毒性試験 (2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.8)
133）社内資料：交差反応性試験 (2016年9月28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9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（p.27）及び「3．用法及び用量」の項（p.33）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［2014年9月4日］** ・切除不能又は転移性の悪性黒色腫 ・成人及び小児（12歳以上）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［2016年10月］** ・*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性ではない、転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌のペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用による一次治療 ・転移性の扁平上皮非小細胞肺癌のカルボプラチン及びパクリタキセル又はアルブミン結合パクリタキセルとの併用による一次治療 ・FDAが承認した診断薬により腫瘍細胞にPD-L1発現陽性（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 ・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 ・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［2024年9月］** ・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	**200mg 3週間間隔又は400mg 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 ・古典的ホジキンリンパ腫 ・原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 ・尿路上皮癌 ・高頻度マイクロサテライト不安定性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

	頭頸部扁平上皮癌［2016 年 8 月］ ・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 ・転移性又は切除不能な再発性頭頸部扁平上皮癌のプラチナ製剤及びフルオロウラシルとの併用による一次治療 ・FDA が承認した診断薬により 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 ・プラチナ製剤を含む化学療法による治療中及び治療後に疾患進行が認められた再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌の単剤投与 **古典的ホジキンリンパ腫［2017 年 3 月］** ・成人の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ・小児の難治性又は 2 レジメン以上の治療後に再発した古典的ホジキンリンパ腫 **原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫［2018 年 6 月］** ・成人及び小児の難治性又は 2 レジメン以上の治療後に再発した原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫※1 **尿路上皮癌［2017 年 5 月］** ・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 ・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［2017 年 5 月］** ・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［2020 年 6 月］** ・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	（小児） **2mg/kg（最大投与量 200mg）3 週間間隔投与** ・悪性黒色腫 ・古典的ホジキンリンパ腫 ・原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 ・高頻度マイクロサテライト不安定性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

	胃癌［2017 年 9 月］ ・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 **食道癌［2019 年 7 月］** ・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 以上）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［2018 年 6 月］** ・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 ・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 ・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［2018 年 11 月］** ・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［2023 年 10 月］** ・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［2018 年 12 月］** ・成人及び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［2019 年 4 月］** ・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［2019 年 9 月］** ・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［2020 年 6 月］** ・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）の成人及び小児の固形がん※2※3 **皮膚有棘細胞癌［2020 年 6 月］** ・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［2020 年 11 月］** ・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 ・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 緊急に腫瘍量の減少が必要な原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫には推奨されない。
※2 この適応は腫瘍縮小効果と治療効果の持続に基づき、迅速承認された。本適応の承認継続には、検証試験における臨床上の効果の確認が条件となる。
※3 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7月版）	**悪性黒色腫［2015年7月］** ・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［2016年8月］** ・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4月］** ・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［2017年5月］** ・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3歳以上の小児に対する単独療法	**200mg 3週間間隔又は400mg 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［2017年9月］ ・シスプラチンを含む化学療法に不適格な切除可能な筋層浸潤性膀胱癌（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） **2mg/kg（最大投与量200mg）3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［2018 年 9 月］ ・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［2019 年 9 月］** ・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［MSI-High / dMMR 結腸直腸癌として 2021 年 1 月、MSI-High / dMMR 癌として 2022 年 4 月］** ・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［2021 年 6 月］** ・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［2021 年 10 月］** ・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［2021 年 11 月］ ・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［2022 年 4 月］** ・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［2023 年 8 月］** ・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［2023 年 12 月］** ・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。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

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, KEYTRUDA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available human data informing the risk of embryo-fetal toxicity. In animal models, the PD-1/PD-L1 signaling pathway is important in the maintenance of pregnancy through induction of maternal immune tolerance to fetal tissue *(see Data)*. Human IgG4 (immunoglobulins) are known to cross the placenta; therefore, pembrolizumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. Data *Animal Data* Animal reproduction studies have not been conducted with KEYTRUDA to evaluate its effect on reproduction and fetal development. A literature-based assessment of the effects of the PD-1 pathway on reproduction demonstrated that a central function of the PD-1/PD-L1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. Blockade of PD-L1 signaling has been shown in murine models of pregnancy to disrupt tolerance to the fetus and to result in an increase in fetal loss; therefore, potential risks of administering KEYTRUDA during pregnancy include increased rates of abortion or stillbirth. As reported in the literature, there were no malformations related to the blockade of PD-1 signaling in the offspring of these animals; however, immune-mediated disorders occurred in PD-1 knockout mice. Based on its mechanism of action, fetal exposure to pembrolizumab may increase the risk of developing immune-mediated disorders or of altering the normal immune response. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of pembrolizumab in either animal or human milk or its effects on the breastfed child or on milk production. 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 are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with KEYTRUDA and for 4 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential
Pregnancy Testing
Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating KEYTRUDA *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
Contraception
KEYTRUDA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Warnings and Precautions (5.5), Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with KEYTRUDA and for 4 months after the last dose.

オーストラリアの分類（The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）
D（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 as a single agent have been established in pediatric patients with melanoma, cHL, PMBCL, MCC, MSI-H or dMMR cancer, and TMB-H cancer. Use of KEYTRUDA in pediatric patients for these indications is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.1, 14.5, 14.6, 14.8, 14.15, 14.18)]*. In KEYNOTE-051, 173 pediatric patients (65 pediatric patients aged 6 months to younger than 12 years and 108 pediatric patients aged 12 to 17 years) with advanced melanoma, lymphoma, or PD-L1 positive or MSI- H solid tumors received KEYTRUDA 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%). The safety and effectiveness of KEYTRUDA in pediatric patients have not been established in the other approved indications *[see Indications and Usage (1)]*.

XIII. 備考

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_keytruda/

患者向け資材：治療ハンドブック

https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/materials/productassistance/

(2) その他の患者向け資材

治療ハンドブック
治療日誌
患者指導箋
検査解説冊子

＜患者さん説明用資料　情報サイト＞

https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/materials/productassistance/

(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/keytruda/properuse/notice/

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9月改訂
X26IYAK014