

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第二部会  
議事第二次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品タシゲナカプセル50mg、同カプセル150mg及び同カプセル200mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題2 医薬品ベスポンサ点滴静注用1mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品リムパーザ錠100mg及び同錠150mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品ファセンラ皮下注30mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品サチュロ錠100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 生物学的製剤基準の一部改正について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品キイトルーダ点滴静注20mg及び同点滴静注100mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医療用医薬品の再審査結果について  
(ゾシン静注用2.25及び同静注用4.5)  
(フィニバックス点滴静注用0.25g、同点滴静注用0.5g及び同キット点滴静注用0.25g)  
(ベガモックス点眼液0.5%)  
(クラビット錠250mg、同錠500mg及び同細粒10%)  
(スピリーバ吸入用カプセル18 $\mu$ g及び同2.5 $\mu$ gレスピマツ60吸入)
- 議題3 医療用医薬品の承認条件について  
(ランマーク皮下注120 mg)
- 議題4 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて  
(アミノレプリン酸塩酸塩)

4. その他

- 議題1 最適使用推進ガイドラインについて

5. 閉会

平成29年11月24日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	タシグナカプセル50mg 同 カプセル150mg 同 カプセル200mg	ノバルティス ファーマ㈱	製販 製販 製販	一変 一変 一変	ニロチニブ塩 酸塩水和物	慢性期又は移行期の慢性骨髄 性白血病を効能・効果とする新 用量医薬品	迅速審査 (50mgの み)	4年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
2	審議	ベスポンサ点滴静注用1mg	ファイザー㈱	製販	承認	インソズマブ オンガマイシ ン(遺伝子組 換え)	再発又は難治性のCD22陽性 の急性リンパ性白血病を効能・ 効果とする新有効成分含有医 薬品	希少疾病 用医薬品	10年	原体:毒薬 (指定予定) 製剤:毒薬 (指定予定)
3	審議	リムパーザ錠100mg 同 錠150mg	アストラゼネカ ㈱	製販 製販	承認 承認	オラパリブ	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の 再発卵巣癌における維持療法 を効能・効果とする新有効成分 含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
4	審議	ファセンラ皮下注30mgシリンジ	アストラゼネカ ㈱	製販	承認	ベンラリズマ ブ(遺伝子組 換え)	気管支喘息(既存治療によっ ても喘息症状をコントロールで きない難治の患者に限る)を効 能・効果とする新有効成分含 有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
5	審議	サチュロ錠100mg	ヤンセンファ ーマ㈱	製販	承認	ベダキリンフ マル酸塩	多剤耐性肺結核を効能・効果 とする新有効成分含有医薬品	希少疾病 用医薬品	10年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
1	報告	キイトルーダ点滴静注20mg 同 点滴静注100mg	MSD㈱	製販 製販	一変 一変	ペムプロリズ マブ(遺伝子 組換え)	がん化学療法後に増悪した根 治切除不能な尿路上皮癌の効 能・効果を追加とする新効能医 薬品	優先審査	残余 (平成 34年10 月18日 まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)



## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い																		
ノバルティスファーマ株式会社	①タシグナカプセル 50 mg、②タシグナカプセル 150 mg、同カプセル 200 mg	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告																		
一般名	ニロチニブ塩酸塩水和物																			
効能・効果	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病																			
用法・用量	<p>通常、成人にはニロチニブとして1回 400 mg を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は300 mg とする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして1回約 230 mg/m<sup>2</sup>）を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="padding: 2px;">体表面積</th> <th style="padding: 2px;">1回投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">0.32 m<sup>2</sup> 以下</td> <td style="padding: 2px;">50 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">0.33～0.54 m<sup>2</sup></td> <td style="padding: 2px;">100 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">0.55～0.76 m<sup>2</sup></td> <td style="padding: 2px;">150 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">0.77～0.97 m<sup>2</sup></td> <td style="padding: 2px;">200 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">0.98～1.19 m<sup>2</sup></td> <td style="padding: 2px;">250 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1.20～1.41 m<sup>2</sup></td> <td style="padding: 2px;">300 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1.42～1.63 m<sup>2</sup></td> <td style="padding: 2px;">350 mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1.64 m<sup>2</sup> 以上</td> <td style="padding: 2px;">400 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>		体表面積	1回投与量	0.32 m <sup>2</sup> 以下	50 mg	0.33～0.54 m <sup>2</sup>	100 mg	0.55～0.76 m <sup>2</sup>	150 mg	0.77～0.97 m <sup>2</sup>	200 mg	0.98～1.19 m <sup>2</sup>	250 mg	1.20～1.41 m <sup>2</sup>	300 mg	1.42～1.63 m <sup>2</sup>	350 mg	1.64 m <sup>2</sup> 以上	400 mg
体表面積	1回投与量																			
0.32 m <sup>2</sup> 以下	50 mg																			
0.33～0.54 m <sup>2</sup>	100 mg																			
0.55～0.76 m <sup>2</sup>	150 mg																			
0.77～0.97 m <sup>2</sup>	200 mg																			
0.98～1.19 m <sup>2</sup>	250 mg																			
1.20～1.41 m <sup>2</sup>	300 mg																			
1.42～1.63 m <sup>2</sup>	350 mg																			
1.64 m <sup>2</sup> 以上	400 mg																			
申請年月日	①平成 29 年 9 月 13 日、②平成 29 年 2 月 10 日																			
申請区分	1- (6) 新用量医薬品																			
再審査期間	4 年																			
承認条件	RMP																			
その他	①迅速審査																			
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病（以下、「CML」）の小児患者。</li> <li>• 本邦における 18 歳未満の CML の発生頻度は年間約 20 人と推定される（小児慢性特定疾病情報センター2015）。</li> </ul> <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ニロチニブ塩酸塩水和物（以下、「本薬」）は、Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害作用を有する低分子化合物である。</li> </ul> <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 本薬は、Bcr-Abl チロシンキナーゼ活性等を阻害することによりフィラデルフィア染色体を有する白血病細胞の増殖を抑制すると考えられている。</li> </ul> <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グリベック（イマチニブメシル酸塩（以下、「イマチニブ」））、スプリセル（ダサチニブ水和物（以下、「ダサチニブ」））、ボシュリフ（ボスチニブ水和物）、アイクルシグ（ポナチニブ塩酸塩）（いずれも小児に対する用法・用量は設定されていない）</li> </ul> <p style="text-align: right;">〔製剤名（一般名）〕</p>																			

[臨床上の位置づけ]

- 小児においても成人と同様に、慢性期又は移行期の CML における治療選択肢の一つ。

[海外の開発状況]

- 2017年11月に欧州において承認された。

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ファイザー 株式会社	ベスポンサ点滴静注用 1 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）	
効能・効果	再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病	
用法・用量	通常、成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）、8及び15日目は0.5 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。ただし、投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請年月日	平成29年4月27日	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10年	
承認条件	RMP、全例調査、市販直後調査	
その他	希少疾病用医薬品	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病（以下、「ALL」）患者。</li> <li>ALL 患者数は 5,000 例と報告されており（厚生労働省 2014 年患者調査）、再発又は難治性の患者数はさらに限定される。</li> </ul> <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、CD22 に対するヒト化モノクローナル抗体であるイノツズマブと N-アセチルカリケアマイシンがリンカーを介して結合した抗体薬物複合体である。</li> </ul> <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、CD22 に結合し細胞内に取り込まれた後、加水分解を受けて生じた N-アセチル-γ-カリケアマイシンジメチルヒドラジドのジスルフィド結合が還元的に開裂され活性体となり、当該活性体が DNA 二本鎖を切断しアポトーシスを誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。</li> </ul> <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>オンコビン（ビンクリスチン硫酸塩）、エンドキサン（シクロホスファミド水和物）、キロサイド（シタラビン）等</li> </ul> <p style="text-align: right;">[製剤名（一般名）]</p> <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は難治性の ALL 患者に対する治療選択肢の一つ。</li> </ul> <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2017 年 8 月時点において、本薬は ALL に係る効能・効果で、米国及び欧州を含む 5 つの国又は地域で承認されている。</li> </ul>	



## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
アストラゼネカ 株式会社	リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	オラパリブ	
効能・効果	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法	
用法・用量	通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請年月日	平成 29 年 5 月 19 日	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
担当チーム	抗悪性腫瘍剤	
再審査期間	8 年	
承認条件	RMP、全例調査、市販直後調査	
その他	なし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本邦における卵巣悪性腫瘍の総患者数は 26,000 人と報告されている(厚生労働省における平成 26 年患者調査 [厚生労働省大臣官房統計情報部])。</li> </ul> <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>オラパリブ(以下、「本薬」)は、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(以下、「PARP」)に対する阻害作用を有する低分子化合物である。</li> </ul> <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬は、DNA 修復に関与する酵素である PARP の DNA からの解離を阻害し、ポリ(ADP-リボース)鎖の形成を阻害することにより、DNA の二本鎖切断を生じさせる。相同組換え修復を介した DNA 修復機構が破綻している腫瘍では二本鎖切断が修復されず、DNA 損傷が蓄積し、細胞死が誘導されることで腫瘍の増殖が抑制されることが考えられている。</li> </ul> <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>アバスチン(ベバシズマブ(遺伝子組換え))</li> </ul> <p style="text-align: right;">[製剤名(一般名)]</p> <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法の投与終了後から再発までの期間が 6 カ月以上であり(以下、「白金系抗悪性腫瘍剤に感受性」)、かつ直近の白金系悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が継続している再発卵巣癌に対する治療選択肢の一つ。なお、同様の位置づけの医薬品は本邦においては存在しない。</li> </ul> <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2017 年 8 月時点において、卵巣癌に関する効能・効果にて、本薬は 55 の国又は地域で承認されている。</li> </ul>	



## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
アストラゼネカ 株式会社	ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ベンラリズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）	
用法・用量	通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として1回 30 mg を、初回、4 週後、8 週後に皮下に注射し、以降、8 週間隔で皮下に注射する。	
申請年月日	平成 29 年 2 月 22 日	
申請区分	1-（1）新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	なし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・気管支喘息は、気道の慢性炎症を本態とし、臨床症状として変動性を持った気道狭窄（喘鳴、呼吸困難）や咳で特徴付けられる疾患。</li> <li>・厚生労働省の患者調査（2014 年）では、本邦における喘息患者は 131.4 万人と推定されている。</li> </ul> <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の有効成分であるベンラリズマブ（遺伝子組換え）は、ヒト IL-5R<math>\alpha</math> に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。</li> <li>・好酸球の増加は喘息患者の重症度の悪化、喘息増悪、肺機能の低下及び死亡に関連することが報告されている。IL-5 は IL-5R への結合を介して好酸球の分化、増加及び活性化を制御するサイトカインであることから、本薬は気管支喘息の治療薬として開発が進められた。</li> <li>・今般、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。</li> </ul> <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒト IL-5R<math>\alpha</math> に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体</li> <li>・糖鎖からフコースが除かれており、ADCC 活性が増強されている。</li> </ul> <p>[類薬（同様の効能・効果をもつ薬剤）]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヌーカラ皮下注用 100 mg（メポリズマブ（遺伝子組換え）、抗 IL-5 抗体）</li> <li>・ゾレア皮下注用 75 mg 他（オマリズマブ（遺伝子組換え）、抗 IgE 抗体）</li> </ul> <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・既存治療（高用量吸入ステロイド薬「以下、ICS」及び長時間作用型 <math>\beta_2</math> 刺激薬「以下、LABA」等）によっても喘息症状をコントロールできない喘息患者に対して、新たな治療選択時を提供するもの</li> </ul>	

[海外の開発状況]

- ・米国において、2017年11月承認された。

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ヤンセンファーマ株式会社	サチュロ錠 100 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ベダキリンフマル酸塩	
効能・効果	<適応菌種> 本剤に感性の結核菌 <適応症> 多剤耐性肺結核	
用法・用量	通常成人には、投与開始から2週間はベダキリンとして400 mgを1日1回食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして200 mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用する。	
申請年月日	平成29年4月25日	
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10年	
承認条件	RMP、全例調査、市販直後調査	
その他	希少疾病用医薬品	
概要	<p>[対象疾患]</p> <p>多剤耐性肺結核</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多剤耐性結核とは、一次抗結核薬のうち少なくともリファンピシン（以下、「RFP」）及びイソニアジド（以下、「INH」）に耐性を示す <i>M. tuberculosis</i> による結核を指す。多剤耐性結核は世界的に蔓延しつつあり、RFP 及び INH に加え、二次抗結核薬であるアミノ配糖体系抗菌薬の注射剤のいずれか1剤及びフルオロキノロン系抗菌薬のいずれか1剤に耐性を示す超多剤耐性結核も大きな問題となっている。</li> <li>・ 厚生労働省の調査では、本邦における2015年の新規登録結核患者数は18,280人、このうち多剤耐性結核菌による新規患者数は48人とされている（厚生労働省、平成27年結核登録者情報調査年報集計結果について）。</li> </ul> <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤の有効成分であるベダキリンフマル酸塩は、ジアリルキノリン系の抗結核薬である。</li> <li>・ 今般、申請者は、多剤耐性肺結核患者における有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請を行われた。</li> </ul> <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ベダキリンフマル酸塩は、<i>M. tuberculosis</i> の ATP 合成酵素を阻害することにより、抗菌活性を示す</li> </ul> <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ デルティバ錠 50 mg（デラマニド）※多剤耐性肺結核の効能・効果で承認された抗結核薬</li> </ul> <p>[臨床上の位置付け]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ WHO 多剤耐性結核診療ガイドライン（2016年改訂）では、本剤は類薬のデラマニドと同</li> </ul>	

様に、多剤耐性結核に対する治療レジメンに必須となる薬剤ではないものの、治療レジメンに追加する薬剤として本剤の使用を推奨している。

- ・ 本邦においても、本剤は海外における本剤の臨床的位置づけと同様に多剤耐性結核患者に対する新たな治療選択肢の一つとなり得る。

[海外の開発状況]

- ・ 2012年10月に米国、2014年3月に欧州で承認され、現時点では47の国又は地域で承認されている。(2017年3月時点)。

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
MSD 株式会社	キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg	一部変更 部会：報告/分科会：なし
一般名	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌</u> <span style="float: right;">（下線部追加）</span>	
用法・用量	<p>&lt;根治切除不能な悪性黒色腫&gt; 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 2 mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</p> <p>&lt;切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌、<u>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌</u>&gt; 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。 <span style="float: right;">（下線部追加）</span></p>	
申請年月日	平成 29 年 4 月 28 日	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
担当チーム	抗悪性腫瘍剤	
再審査期間	残余期間（平成 34 年 10 月 18 日まで）	
承認条件	RMP、全例調査	
その他	最適使用推進ガイドライン対象医薬品、優先審査	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>本邦における膀胱癌の新規発症患者数は、年間 30,000 人超と報告されており（国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975～2012 年））、主要な組織型は尿路上皮癌であり、膀胱癌の約 90%を占める（日本癌治療学会 膀胱癌がん診療ガイドライン）。</li> </ul> <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト programmed cell death-1（以下、「PD-1」）に対する免疫グロブリン（Ig）G4 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。</li> </ul> <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と programmed cell death-ligand-1（以下、「PD-L1」）との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。</li> </ul>	

[類薬]

- タキソテール (ドセタキセル水和物 (以下、「DOC」))、タキソール (パクリタキセル (以下、「PTX」)) 等

[製剤名 (一般名)]

[臨床上的位置づけ]

- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対する治療選択肢の一つ。

[海外の開発状況]

- 2017年7月時点において、尿路上皮癌に関する効能・効果で、5の国又は地域で承認されている。

## 生物学的製剤基準の一部を改正する件について

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

### 1 制度の概要

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（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 42 条第 1 項に基づき、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品又は再生医療等製品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関して必要な基準を設けることができるとされており、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号。以下「基準」という。）において、ワクチン、血液製剤等に係る基準を定めている。

### 2 改正の概要

医薬品各条の部、「組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）」の条について、必要な改正を行うもの。

### 3 改正の内容

医薬品各条の部、「組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）」の条について、その試験方法の一部を改正するもの。



平成29年11月24日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	ゾシン静注用2.25 ゾシン静注用4.5	大鵬薬品工業株式会社	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	<p>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌属、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ベプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイデス属、プレボテラ属</p> <p>&lt;適応症&gt; 敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎</p> <p>（下線部：今回の再審査対象）</p>	平成20年7月16日	6年	カテゴリ-1	—
2	①フィニバックス点滴静注用0.25g ②フィニバックス点滴静注用0.5g ③フィニバックスキット点滴静注用0.25g	塩野薬製薬株式会社	ドリベネム水和物	<p>&lt;適応菌種&gt; ドリベネムに感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌属、腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ベプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属</p> <p>&lt;適応症&gt; 敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮器付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼窩感染、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、顎骨周辺の特異炎、顎炎</p>	平成24年5月25日 （「小児」に対する用法・用量の追加、及び「化膿性髄膜炎」の効能・効果の追加承認）	4年	カテゴリ-1	—
3	ベガモックス点眼液0.5%	ノバルティスファーマ株式会社	モキシフロキサシン塩酸塩	<p>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌属、腸球菌属、マイクロコッカス属、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、シュードモナス属、パークホルデリア・セバシア、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌</p> <p>&lt;適応症&gt; 眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、睑板腺炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼科手術期の無菌化療法</p>	平成18年7月26日	6年（経口剤と同一の平成25年10月10日まで）	カテゴリ-1	—



番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
4	① クラビット錠 250 mg ② クラビット錠 500 mg ③ クラビット細粒 10%	第一三共株式会社	レボフロキサシン水和物	<p>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性的なブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ（プランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兔病菌、カンピロバクター属、ベプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q熱リケッチア（コクシエラ・プルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）</p> <p>&lt;適応症&gt; 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、さ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性膵炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、深窩炎、麦粒腫、睑板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q熱</p>	1. 平成 21年4月22日 2. 平成 23年7月11日【肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）及び肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）に係る適応菌種の追加】	1. 4年 2. 1.の残余期間（平成23年7月11日から平成25年4月21日）	カテゴリー1	—
5	① スピリーバ吸入用カプセル18 µg ② スピリーバ2.5 µgレスピマット60吸入	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	チオトロピウム臭化水和物	<p>① 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく症状の緩解 ② 下記疾患の気道閉塞性障害に基づく症状の緩解慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、気管支喘息（下線部：今回の再審査対象）</p>	①平成16年10月22日：「慢性閉塞性肺疾患」の効能・効果で承認 ②平成22年1月20日：2.5 µgレスピマット製剤を追加	① 8年間 ② ①の残余期間（平成22年1月20日～平成24年10月21日）	カテゴリー1	—



平成29年11月24日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件(今回対象となるもの)	承認年月日	審査結果
3	ランマーク皮下注 120 mg	第一三共株式会社	デノスマブ(遺伝子組換え)	<p>1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変</p> <p>2. 骨巨細胞腫</p> <p>(下線部:今回対象)</p>	<p>1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変 通常、成人にはデノスマブ(遺伝子組換え)として120 mgを4週間に1回、皮下投与する。</p> <p>2. 骨巨細胞腫 通常、デノスマブ(遺伝子組換え)として120 mgを第1日、第8日、第15日、第29日、その後は4週間に1回、皮下投与する。</p>	<p>骨巨細胞腫 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累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。</p>	平成26年5月23日 (骨巨細胞腫に対する承認日)	<p>提出された資料から、承認条件である製造販売後調査が適切に実施されていること、患者背景、安全性及び有効性に係る情報が収集されていること、収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられていることから、承認条件は対応されたものと判断した。</p>



希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第二部会】

	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(25薬)第301号	アミノレブリン酸塩酸塩	筋層非浸潤性膀胱癌の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の視覚化	ノーベルファーマ株式会社	平成25年5月13日



(新聞発表用)

1	販 売 名	キイトルーダ点滴静注 20 mg、キイトルーダ点滴静注 100 mg
2	一 般 名	ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	MSD 株式会社
4	成 分 ・ 含 量	キイトルーダ点滴静注 20 mg (1 バイアル 0.8 mL 中にペムプロリズマブ (遺伝子組換え) 20 mg 含有) キイトルーダ点滴静注 100 mg (1 バイアル 4 mL 中にペムプロリズマブ (遺伝子組換え) 100 mg を含有)
5	用 法 ・ 用 量	<根治切除不能な悪性黒色腫> 通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 2 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 <PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌> 通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 (下線部は今回追加)
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付



2017年 X月改訂 (第 X版)  
2017年10月改訂

日本標準商品分類番号
874291

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

—抗悪性腫瘍剤—  
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体  
**キイトルーダ®点滴静注20mg**  
**キイトルーダ®点滴静注100mg**  
KEYTRUDA® Injection 20mg, 100mg  
ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 製剤

	点滴静注 20 mg	点滴静注 100 mg
承認番号	22800AMX0069 7000	22800AMX0069 6000
薬価収載	2017年2月	
販売開始	2017年2月	
国際誕生	2014年9月	
効能追加	201X年 X月	

貯法：遮光、2～8℃保存、凍結を避けること  
使用期間：20 mg バイアル：15箇月、  
100 mg バイアル：24箇月  
使用期限：外箱に表示



**【警告】**

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

(2) 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。  
〔用法・用量に関連する使用上の注意〕「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照

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薬を用いること。

(3) 臨床試験に組み入れられた患者の EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

**<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>**

(1) 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

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

(3) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

**【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

**【用法・用量】**  
**<根治切除不能な悪性黒色腫>**  
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2 mg/kg (体重) を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

**<PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>**  
通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

**【組成・性状】**

販売名	キイトルーダ® 点滴静注20 mg	キイトルーダ® 点滴静注100 mg
有効成分	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) <sup>注1)</sup>	
含量/容量 <sup>注2)</sup> (1バイアル中)	20 mg / 0.8 mL	100 mg / 4 mL
添加物	L-ヒスチジン (0.24 mg)、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 (1.36 mg)、精製白糖 (56 mg)、ポリソルベート80 (0.16 mg)	L-ヒスチジン (1.2 mg)、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 (6.8 mg)、精製白糖 (280 mg)、ポリソルベート80 (0.8 mg)
剤形	注射剤 (バイアル)	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	約0.9 (生理食塩液対比)	
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液	

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

(1) 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。

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

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

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は23.35 mg / 0.934 mL及び106.25 mg / 4.25 mLである。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えてGrade 1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を3週間として再開する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎 / 下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。

**【効能・効果】**  
**根治切除不能な悪性黒色腫**  
PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌  
**がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌**  
**<効能・効果に関連する使用上の注意>**  
**<根治切除不能な悪性黒色腫>**  
本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。  
**<PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>**  
(1) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。  
(2) PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (TPS) について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する

肝機能障害	AST (GOT) 若しくは ALT (GPT) が基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合	左記の基準以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後も左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>AST (GOT) 若しくは ALT (GPT) が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合</li> <li>肝転移がある患者では、AST (GOT) 又は ALT (GPT) が治療開始時に Grade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合</li> </ul>	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2以上の下垂体炎・症候性の内分泌障害 (甲状腺機能低下症を除く)</li> <li>Grade 3以上の甲状腺機能障害</li> <li>Grade 3以上の高血糖</li> <li>1型糖尿病</li> </ul>	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。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。
	Grade 3以上の場合又は再発性の Grade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4の副作用</li> <li>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ン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合</li> <li>12週間を超える休業後も Grade 1以下まで回復しない場合</li> </ul>	本剤を中止する。

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

**【使用上の注意】**

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - 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。]
  - 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。] (「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)
  - 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。]
- 重要な基本的注意
  - 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑わ

- れる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。[「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照]
- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状 (息切れ、呼吸困難、咳嗽等) の確認及び胸部 X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照]
  - 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離T3、遊離T4等の測定) を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照]
  - AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照]
  - ぶどう膜炎 (虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む) 等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[「副作用」の項参照]
  - Infusion reactionがあらわれることがある。Infusion reactionが認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照]

**3. 副作用**

**<根治切除不能な悪性黒色腫>**

**1) 国内臨床試験**

国内第I相試験 (KEYNOTE-041試験) で、本剤2 mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例42例中34例 (81.0%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、そう痒症6例 (14.3%)、斑状丘疹状皮疹6例 (14.3%) 及び倦怠感5例 (11.9%) であった。(承認時)

**2) 海外臨床試験**

海外第II相試験 (KEYNOTE-002試験) で、本剤2 mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例178例中121例 (68.0%)、及び本剤10 mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例179例中133例 (74.3%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、本剤2 mg/kgの3週間間隔投与で疲労40例 (22.5%)、そう痒症37例 (20.8%) 及び発疹21例 (11.8%)、本剤10 mg/kgの3週間間隔投与で疲労52例 (29.1%)、そう痒症42例 (23.5%)、下痢19例 (10.6%) 及び発疹18例 (10.1%) であった。

海外第III相試験 (KEYNOTE-006試験) で、本剤10 mg/kgを2週間間隔で投与された安全性解析対象例278例中221例 (79.5%)、及び本剤10 mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例277例中202例 (72.9%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、本剤10 mg/kgの2週間間隔投与で疲労58例 (20.9%)、下痢47例 (16.9%)、発疹41例 (14.7%)、そう痒症40例 (14.4%)、無力症32例 (11.5%)、及び悪心28例 (10.1%)、本剤10 mg/kgの3週間間隔投与で疲労53例 (19.1%)、下痢40例 (14.4%)、そう痒症39例 (14.1%)、発疹37例 (13.4%)、関節痛32例 (11.6%)、悪心31例 (11.2%)、無力症31例 (11.2%) 及び尋常性白斑31例 (11.2%) であった。(承認時)

## &lt;PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌&gt;

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

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

## &lt;がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌&gt;

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

## (1) 重大な副作用

## 1) 間質性肺疾患

間質性肺疾患 (3.3%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「警告」「用法・用量」に関連する使用上の注意〕「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

## 2) 大腸炎、重度の下痢

大腸炎 (1.7%)、重度の下痢 (1.3%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕の項参照]

3) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)、多形紅斑 (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 4) 類天疱瘡

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

## 5) 神経障害

末梢性ニューロパチー (0.7%)、ギラン・バレー症候群 (0.1%未満) 等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

## 6) 肝機能障害、肝炎

AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (8.0%)、肝炎 (0.7%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕及び「重要な基本的注意」の項参照]

## 7) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症 (7.7%)、甲状腺機能亢進症 (4.0%)、甲状腺炎 (0.7%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕及び「重要な基本的注意」の項参照]

## 8) 下垂体機能障害

下垂体炎 (0.3%)、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕及び「重要な基本的注意」の項参照]

## 9) 副腎機能障害

副腎機能不全 (0.4%) 等の副腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕及び「重要な基本的注意」の項参照]

## 10) 1型糖尿病

1型糖尿病 (0.2%) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕の項参照]

## 11) 腎障害

腎不全 (0.4%)、尿細管間質性腎炎 (0.2%) 等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕の項参照]

## 12) 肺炎

肺炎 (0.3%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

## 13) 筋炎、横紋筋融解症

筋炎 (0.1%)、横紋筋融解症 (頻度不明) があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 14) 重症筋無力症

重症筋無力症 (0.1%未満) があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるク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。

## 15) 心筋炎

心筋炎 (頻度不明) があらわれることがあるので、胸痛、CK (CPK) 上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 16) 脳炎、髄膜炎

脳炎 (0.1%未満)、髄膜炎 (0.1%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

## 17) Infusion reaction

Infusion reaction (1.5%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕及び「重要な基本的注意」の項参照]

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	10%以上	1~10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少、血小板減少	好酸球増加症、好中球数減少
内分泌障害		血中 TSH 増加	血中 TSH 減少
眼障害		眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎	上腹部痛、腹部膨満、消化不良
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、悪寒、インフルエンザ様疾患、倦怠感、末梢性浮腫	粘膜の炎症、疼痛
感染症及び寄生虫症			肺炎、結膜炎
代謝及び栄養障害		食欲減退、高トリグリセリド血症	低カルシウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、低リン酸血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加、脱水
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙攣	筋骨格痛、関節炎、筋骨格硬直
精神・神経障害		頭痛、浮動性めまい、味覚異常	不眠症、錯覚、末梢性感覚ニューロパチー、嗜眠
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	労作性呼吸困難
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	尋常性白斑、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、紅斑、湿疹、皮膚色素減少	そう痒性皮疹、脱毛症、寝汗、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚病変、多汗症、乾癬、全身性そう痒症、丘疹、毛髪変色
血管障害			高血圧、ほてり、潮紅
その他		体重減少	

頻度は、根治切除不能な悪性黒色腫患者、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者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患者を対象とした国内試験 (KEYNOTE-041試験)、海外試験 (KEYNOTE-002及びU006試験)、又は国際共同試験 (KEYNOTE-010、024及びU045試験) で本剤2 mg/kg 若しくは200 mgを3週間間隔又は10 mg/kgを2週間若しくは3週間間隔で投与した患者で発現した副作用の併合解析結果に基づき、その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1抗体又は抗 PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行すること

が知られている。〕

(2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

(1) 調製前

- 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。
- バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。
- 投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。

(2) 調製時

- 必要量 (20 mg バイアルの場合は0.8 mL 以内、100 mg バイアルの場合は4 mL 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1~10 mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。
- 希釈液は凍結させないこと。
- 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2~8℃で合計24時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

(3) 投与时

- 本剤は、インラインフィルター (0.2~5 µm) を使用して、30分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕
- 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

9. その他の注意

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。

【薬物動態】

血中濃度

(1) 単回投与

国内第 I 相試験 (KEYNOTE-011試験) で、日本人の進行性固形がん患者に本剤2又は10 mg/kg を単回静脈内持続投与したときの、血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間 (2及び10 mg/kg) で概して同様であった。

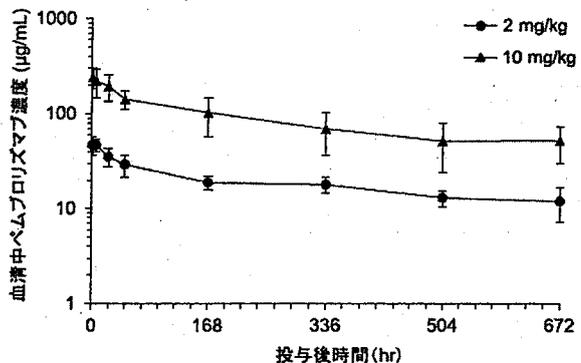


図1 日本人患者の血清中濃度推移 (平均土標準偏差) (KEYNOTE-011 試験)

表1 本剤2又は10 mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量 (KEYNOTE-011 試験)

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> <sup>†</sup> (day)	AUC <sub>0-24 day</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/day/kg)	V <sub>z</sub> (mL/kg)
本剤 2 mg/kg (3例)	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1) ‡	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
本剤 10 mg/kg (7例)	250 (23.2)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4) ‡	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

幾何平均 (幾何変動係数 [%])

†: 中央値 (範囲)

‡: T<sub>max</sub>を超える t<sub>1/2</sub>を有する患者1例を平均値に含む

(2) 反復投与

<根治切除不能な悪性黒色腫>

国内第1相試験 (KEYNOTE-041試験) で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に本剤2 mg/kgを3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、初回 (サイクル1) 及び投与後21週 (サイクル8) の血清中濃度推移を図2に、サイクル1及びサイクル8の薬物動態パラメータを表2に示す。サイクル8における、本剤のトラフ濃度及びAUC<sub>0-21 day</sub>の幾何平均は、それぞれ24.5 µg/mL及び797 µg·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。

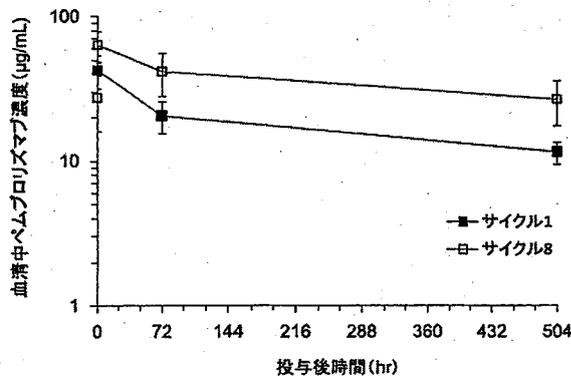


図2 日本人患者のサイクル1及びサイクル8の血清中濃度推移 (平均±標準偏差) (KEYNOTE-041 試験)

表2 本剤2 mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量 (KEYNOTE-041 試験)

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>trough</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-21 day</sub> (µg·day/mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル1 (42例)	40.9 (28.1)	11.3 <sup>†‡</sup> (19.0)	393 <sup>†</sup> (18.2)	NA
サイクル8 (28例)	61.8 (24.5)	24.5 <sup>§  </sup> (48.8)	797 <sup>§</sup> (32.4)	2.51 <sup>§</sup> (32.4)

幾何平均 (幾何変動係数 [%])

†: 41例

‡: サイクル2投与前の血清中濃度

§: 25例

||: サイクル9投与前の血清中濃度

NA: 該当なし

<PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024試験) で、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200 mg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図3に示す。初回 (サイクル1) のC<sub>max</sub>の幾何平均 (幾何変動係数) は67.5 µg/mL (23%) で、投与後21週 (サイクル8) のトラフ濃度<sup>†</sup>の幾何平均 (幾何変動係数) は30.6 µg/mL (50%) であった。

†: サイクル8投与前の血清中濃度

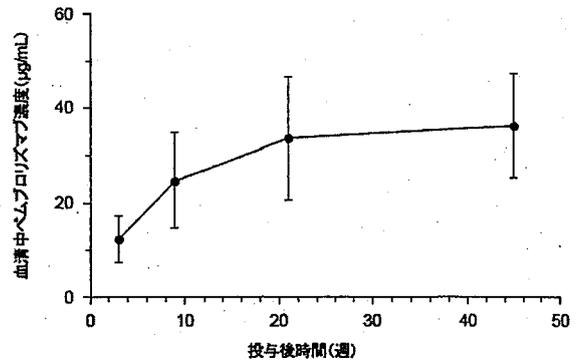


図3 日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移 (平均±標準偏差) (KEYNOTE-024 試験)

【臨床成績】

<根治切除不能な悪性黒色腫>

1. 国内第1相試験 (KEYNOTE-041試験)

化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者42例 (有効性解析対象37例) を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率 [RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は、24% (95%信頼区間: 12~41) であった。

2. 海外第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-002試験)<sup>1)</sup>

イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与及び10 mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法 (ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル) を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤は化学療法と比較して、PFSを有意に延長した (表3、図4及び図5)。

表3 有効性成績 (KEYNOTE-002 試験)

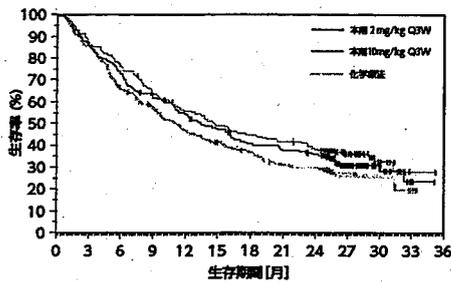
		本剤2 mg/kg Q3W (180例)	本剤10 mg/kg Q3W (181例)	化学療法 (179例)
OS	中央値 [月] (95%信頼区間)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
	ハザード比 <sup>†</sup> (95%信頼区間)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	—
	P値 <sup>†</sup>	0.1173	0.0106	—
PFS <sup>†</sup>	中央値 [月] (95%信頼区間)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
	ハザード比 <sup>†</sup> (95%信頼区間)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	—
	P値 <sup>†</sup>	<0.0001	<0.0001	—

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

‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

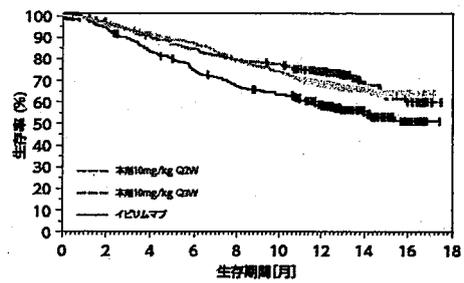
§: 層別ログランク検定

Q3W: 3週間間隔投与



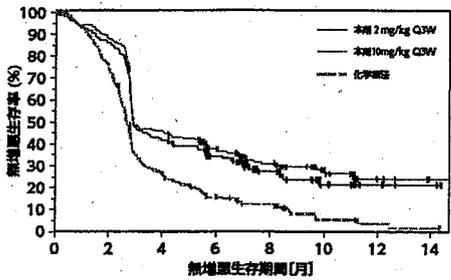
at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
本剤 2mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0	0	0	0	0	0	0
本剤 10mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0	0	0	0	0	0	0
化学療法	179	115	80	60	48	9	0	0	0	0	0	0	0

図4 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-002試験)



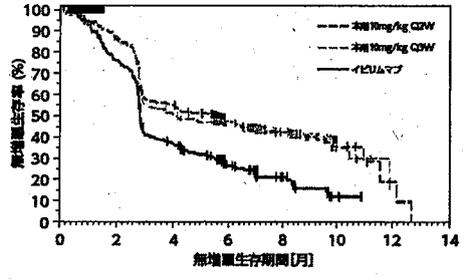
at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
本剤 10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤 10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

図6 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-006試験)



at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14
本剤 2mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤 10mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1

図5 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-002試験)



at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14
本剤 10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤 10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イピリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

図7 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-006試験)

3. 海外第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-006試験)<sup>2)</sup>

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10 mg/kg 3週間間隔投与及び10 mg/kg 2週間間隔投与の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS 及び PFS を有意に延長した (表4、図6及び図7)。

表4 有効性成績 (KEYNOTE-006試験)

		本剤 10 mg/kg Q3W (277例)	本剤 10 mg/kg Q2W (279例)	イピリムマブ (278例)
OS <sup>†</sup>	中央値 [月] (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (13, NE)
	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	—
	P値 <sup>§</sup>	0.00358	0.00052	—
	PFS <sup>††</sup>	中央値 [月] (95%信頼区間)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)
PFS <sup>††</sup>	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	—
	P値 <sup>§</sup>	<0.00001	<0.00001	—

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

<PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

4. 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024試験)<sup>3)</sup>

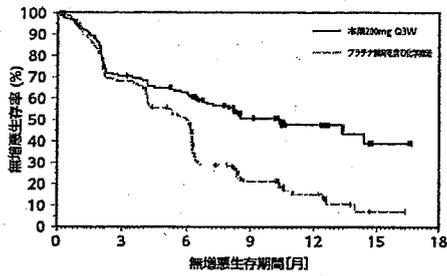
化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性 (TPS $\geq$ 50%)<sup>注3)</sup>の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (日本人40例を含む) を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS)、副次評価項目は全生存期間 (OS) とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS 及び OS を有意に延長した (表5、図8及び図9)。

注3) 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。

表5 有効性成績 (KEYNOTE-024試験) (PD-L1発現がTPS $\geq$ 50%の患者)

		本剤 200 mg Q3W (154例)	プラチナ製剤を含む化学療法 (151例)
PFS <sup>†</sup>	中央値 [月] (95%信頼区間)	10.3 (6.7, NE)	6.0 (4.2, 6.2)
	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)	0.50 (0.37, 0.68)	—
	P値 <sup>§</sup>	<0.001	—
	OS <sup>††</sup>	中央値 [月] (95%信頼区間)	NE (NE, NE)
OS <sup>††</sup>	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)	0.60 (0.41, 0.89)	—
	P値 <sup>§</sup>	0.005	—

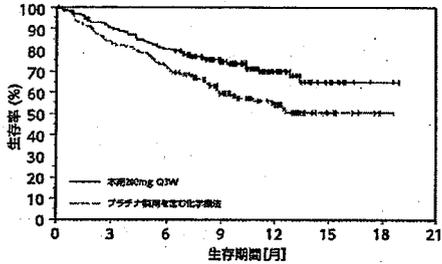
†: RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立中央判定  
 ‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較  
 §: 層別ログランク検定  
 ††: 中間解析時のデータ: 2016年5月9日カットオフ  
 Q3W: 3週間間隔投与、NE: Not Estimated



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

図8 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-024試験)  
(PD-L1発現がTPS $\geq$ 50%の患者)



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

図9 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-024試験)  
(PD-L1発現がTPS $\geq$ 50%の患者)

5. 国際共同第II/III相試験 (KEYNOTE-010試験)<sup>4)</sup>

プラチナ製剤を含む化学療法歴<sup>注4)</sup>を有するPD-L1陽性 (TPS $\geq$ 1%)<sup>注5)</sup>の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (日本人91例を含む)を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与及び10 mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性がドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OSを有意に延長した (表6及び図10)。

注4) 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。

注5) PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。

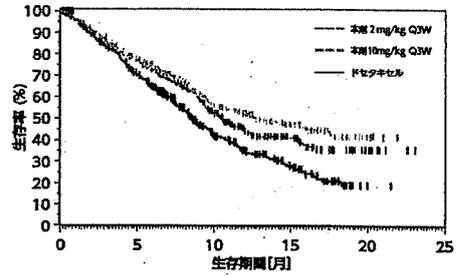
表6 有効性成績 (KEYNOTE-010試験)  
(PD-L1発現がTPS $\geq$ 1%の患者)

		本剤2 mg/kg Q3W (344例)	本剤10 mg/kg Q3W (346例)	ドセタキセル (343例)
OS	中央値 [月] (95%信頼区間)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
	ハザード比 <sup>†</sup> (95%信頼区間)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	-
	P値 <sup>‡</sup>	<0.001	<0.001	-

†: 層別Cox比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較

‡: 層別ログランク検定

Q3W: 3週間間隔投与



at risk数

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

図10 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-010試験)  
(PD-L1発現がTPS $\geq$ 1%の患者)

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>

6. 国際共同第III相試験 (KEYNOTE-045試験)<sup>5)</sup>

プラチナ製剤を含む化学療法歴<sup>注6)</sup>を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例 (日本人52例を含む)を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法 (パクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunine)<sup>注7)</sup>を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤は化学療法と比較して、OSを有意に延長した (表7及び図11)。

注6) ①プラチナ製剤を含む化学療法 (一次治療) 後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。

注7) 本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表7 有効性成績 (KEYNOTE-045試験)

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

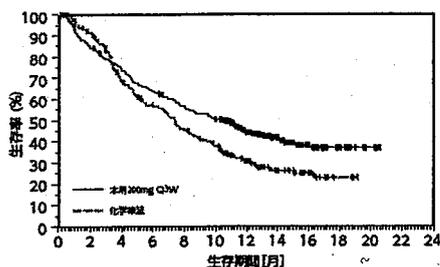
†: 中間解析時のデータ: 2016年9月7日カットオフ

‡: 層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§: 層別ログランク検定

††: RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定

Q3W: 3週間間隔投与



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	136	109	89	55	27	14	3	0	0	0

図11 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-045試験)

**【薬効薬理】**

**作用機序**

本薬はヒト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。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)

Pembrolizumab (Genetical Recombination)

分子量：約149,000

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

**【承認条件】**

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

**【包装】**

キイトルーダ®点滴静注20 mg 0.8 mL : 1バイアル  
 キイトルーダ®点滴静注100 mg 4 mL : 1バイアル

**【主要文献】**

- 1) Ribas A. et al.: Lancet Oncol., 16: 908, 2015
- 2) Robert C. et al.: N Engl J Med., 372(26): 2521, 2015
- 3) Reck M. et al.: N Engl J Med., 375(19):1823, 2016
- 4) Herbst R. et al.: Lancet., 387(10027):1540, 2016
- 5) Bellmunt J. et al.: N Engl J Med., 376(11): 1015, 2017

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター  
 東京都千代田区九段北1-13-12  
 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元

**MSD 株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

販売提携



**大鵬薬品工業株式会社**  
 東京都千代田区神田錦町1-27