

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] キイトルーダ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg
[一 般 名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 12 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 9 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

[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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
40	13	を上回った（7.1.1.2 参照）。	を上回った（7.1.1.2 参照）。 <u>なお、副次評価項目とされた OS については、中央値には到達せず、1 年時点の OS 率は 82.7%であった。</u>

（下線部追加）

以上

審査報告書

平成 28 年 8 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg
- [一 般 名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 12 月 22 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（0.8 mL 又は 4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）20 mg 又は 100 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [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（ γ 4 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。

Pembrolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human PD-1 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, whose amino acid residue at position 228 in the H-chain is substituted by Pro. Pembrolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Pembrolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 218 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

```

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC
  
```

H鎖

```

QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYMYWVRQA PGQGLEWMGG
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD
YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLGK
  
```

鎖内ジスルフィド結合：実線

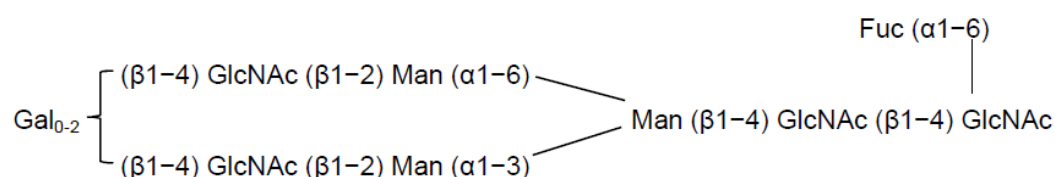
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C218—H鎖 C134、H鎖 C226—H鎖 C226、H鎖 C229—H鎖 C229

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1

糖鎖結合：H鎖 N297

部分的プロセシング：H鎖 K447

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₅₀₄H₁₀₀₀₄N₁₇₁₆O₂₀₃₆S₄₆（タンパク部分）

分子量：約 149,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(26 薬) 第 350 号、平成 26 年 9 月 17 日付け薬食審査
発 0917 第 6 号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の根治切除不能な悪性黒色腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、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、膝炎、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症及び神経障害（ギラン・バレー症候群等）について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能・効果]

根治切除不能な悪性黒色腫

[用法・用量]

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 2 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

[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。

審査報告 (1)

平成 28 年 7 月 22 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg
- [一 般 名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 12 月 22 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（0.8 mL 又は 4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）20 mg 又は 100 mg を含有する注射剤
- [申請時効能・効果] 切除不能又は転移性の悪性黒色腫
- [申請時用法・用量] 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 2 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	27
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	71
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	71

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

AUC _{ss,6wk}	area under the concentration-time curve at steady state over a 6-week interval	定常状態における6週間の濃度－時間曲線下面積
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX/DEX		CBDCA、PTX 及び DEX の併用
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/PEM/DEX		CDDP、PEM 及び DEX の併用
CELISA	cellular enzyme-linked immunosorbent assay	細胞酵素免疫測定法
CE-SDS	capillary gel electrophoresis with sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリーゲル電気泳動法
CEX	cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CHO 細胞	Chinese hamster ovary 細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CQA	critical quality attributes	重要品質特性
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen-4	細胞傷害性 T リンパ球細胞抗原-4
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTIC	dacarbazine	ダカルバジン
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ESMO	European Society for Medical Oncology	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc 領域	fragment, crystallizable	結晶性フラグメント領域
GEM	gemcitabine	ゲムシタビン塩酸塩
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HIC	hydrophobic-interaction chromatography	疎水性クロマトグラフィー
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
ICC	investigator choice chemotherapies	治験担当医師により選択された化学療法
IFN-γ	interferon-γ	インターフェロン-γ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
IPI	ipilimumab (genetical recombination)	イピリムマブ (遺伝子組換え)
IRR	infusion related reaction	インフュージョンリアクション
ITT	intention-to-treat	
K _D	dissociation constant	解離定数
LC/ESI-QTOF-MS (/MS)	electrospray ionization quadrupole-time-of-flight mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化四重極飛行時間型質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
Lys-C	endopeptidase Lys-C	エンドペプチダーゼ Lys-C
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版

NA	not available	データなし
NCCN ガイドライン (悪性黒色腫)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Malignant Melanoma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not estimated	推定不可
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝液
PD	pharmacodynamics	薬力学
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
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-1/CHO 細胞株		PD-1 を強制発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞株
PD-1-Fc 融合組換えタンパク		ヒト PD-1 細胞外領域にヒト IgG1 の Fc 部分を融合させた組換えタンパク
PD-1/PD-1 リガンド経路		PD-1 とそのリガンド (PD-L1 及び PD-L2) を介した経路
PEM	pemetrexed disodium	ペメトレキセド二ナトリウム
PEM/DEX		PEM と DEX の併用
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QOL	quality of life	生活の質
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
SEB	<i>Staphylococcal</i> Enterotoxin B	ブドウ球菌エンテロトキシン B
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SJS	Stevens-Johnson syndrome	スティーブンス・ジョンソン症候群
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TMZ	temozolomide	テモゾロミド
Tregs	regulatory T cells	制御性 T 細胞
TT	tetanus toxoid	破傷風トキソイド
Vc	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
001 試験		KEYNOTE-001 試験
002 試験		KEYNOTE-002 試験

006 試験		KEYNOTE-006 試験
011 試験		KEYNOTE-011 試験
041 試験		KEYNOTE-041 試験
5-FU	fluorouracil	フルオロウラシル
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 2015 年版 日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編
申請		製造販売承認申請
ダブラフェニブ		ダブラフェニブメシル酸塩
トラメチニブ		トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
本薬		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
レボチロキシン		レボチロキシンナトリウム

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

CD279 (PD-1) は、CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に制御する分子群) に属する受容体であり、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞) 等に発現する。生体内において、PD-1 は、抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (CD274 (PD-L1) 及び CD273 (PD-L2)) と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている (Immunol Rev 2010; 236: 219-42)。また、PD-L1 及び PD-L2 は、種々の腫瘍組織に発現していることが報告されていること (Nat Rev Immunol 2008; 8: 467-77) 等から、PD-1/PD-1 リガンド経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本薬は、英国医学研究審議会により創製された、ヒト 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り、PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 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。

1.2 開発の経緯等

海外において、■■■ 年 ■ 月から、進行固形癌、悪性黒色腫又は非小細胞肺癌患者を対象とした第 I 相試験 (001 試験) が実施された。また、■■■ 年 ■ 月及び ■■■ 年 ■ 月から、それぞれ① IPI 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とした第 II 相試験 (002 試験) 及び② 化学療法歴のない又は IPI 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とした第 III 相試験 (006 試験) が実施された。

米国及び EU では、001 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2014 年 2 月及び 6 月に本薬の申請が行われ、米国では 2014 年 9 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma and disease progression following ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response.」を効能・効果として迅速承認され、EU では 2015 年 7 月に「KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.」を効能・効果として承認された。

なお、2016 年 5 月時点において、本薬は悪性黒色腫に関する効能・効果で、55 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、■■■ 年 ■ 月及び ■■■ 年 ■ 月から、それぞれ① 進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (011 試験) 及び② 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした第 I b 相試験 (041 試験) が実施された。

今般、002 試験、006 試験及び 041 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は「悪性黒色腫」を予定される効能・効果として、2014 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (26 薬) 第 350 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト PD-1 遺伝子を導入した CHO 細胞で免疫したマウス脾細胞とマウス骨髓腫細胞の融合によりハイブリドーマが作製された。当該ハイブリドーマから産生される、PD-1 と PD-1 リガンド間の相互作用に対する阻害作用を有する抗 PD-1 抗体が選択され、これを基に相補性決定領域移植技術を用いて IgG4 の定常領域を含むヒト化抗体の構成体が作製された。さらに、当該構成体を基に調製された重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片をプラスミドに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が作成された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入して得られた細胞株から選択された本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の [REDACTED]、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト・[REDACTED]、[REDACTED] クロマトグラフィー、[REDACTED] ウイルス不活化、[REDACTED]、[REDACTED]、ウイルスろ過、[REDACTED]、[REDACTED] 及び最終ろ過・試験・保管工程からなる。原薬は、内層であるエチレン酢酸ビニル共重合体モノマテリアル（薬液接触層）と、エチレンビニルアルコールをエチレン酢酸ビニル共重合体で挟んだ 3 層構造の外層とを結合させた多層プラスチックバッグを用いて -40℃ で保存される。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED] クロマトグラフィー、ウイルス不活化、[REDACTED]、[REDACTED]、ウイルスろ過、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では宿主細胞である CHO 細胞株が、MCB 調製時には米国産ウシ胎仔血清が生物由来原材料として使用されている。

MCB 調製時に使用されている米国産ウシ胎仔血清については、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け事務連絡）の条件を満たしており、使用可能とされているものである。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞について純度試験が実施されている。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、無菌試験、マイコプラズマ否定試験及び外来性ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来性感感染性物質は検出されなかった。なお、これらの試験は未精製バルクに対する工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病 ウイルス
クロマトグラフィー				
ウイルス不活化				
ウイルスろ過				
総ウイルススクリアランス指数	>22.2	10.0	>13.9	>25.0

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を製法 I（ ）、製法 II（ ）及び製法 II（ ）（申請製法）とする）。なお、国内外の臨床試験では主に製法 I（ ）及び製法 II（ ）の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- ・ 製法 I（ ）から製法 II（ ）： 、培養スケール等の変更。
- ・ 製法 II（ ）から製法 II（ ）： 及び培養スケールの変更。

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3.参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

原薬について実施された主な特性解析項目は表 2 のとおりである。

表 2 特性解析における試験項目及び試験方法

項目		試験方法
一次構造	アミノ酸配列	還元アルキル化及び Lys-C 消化ペプチドマッピング (LC/ESI-QTOF-MS 及び LC/ESI-QTOF-MS/MS)
高次構造	二次構造、高次構造	遠紫外円偏光二色性分光分析、フーリエ変換赤外吸収スペクトル分析、近紫外円偏光二色性分光分析、内在性トリプトファン蛍光スペクトル分析
	ジスルフィド結合	非還元アルキル化トリプシン消化ペプチドマッピング (LC/ESI-QTOF-MS 及び LC/ESI-QTOF-MS/MS)
	遊離チオール基	Ellman 分析
	粒子径	動的光散乱
	熱安定性	示差走査熱量測定
物理的・化学的性質	分子量	LC/ESI-QTOF-MS
	吸光係数	紫外可視吸収スペクトル分析
	分子変化体	CE-SDS（非還元及び還元）、SEC 多角度光散乱検出法、超遠心分析沈降速度法、HIC、キャピラリー等電点電気泳動、CEX
糖鎖構造	N 結合型糖鎖	2-アミノベンズアミド標識オリゴ糖による順相超高速液体クロマトグラフィー
生物活性	PD-1/PD-L1 結合阻害活性	競合的結合 ELISA PD-1 発現細胞を用いた競合的結合試験 T 細胞の活性化抑制に対する阻害作用
	PD-1 結合性	表面プラズモン共鳴法
	ヒト Fcγ 受容体結合活性	表面プラズモン共鳴法
	C1q 及び新生児型 Fc 受容体結合活性	表面プラズモン共鳴法

生物活性について、競合的結合 ELISA により、PD-1 組換えタンパクと PD-L1 との結合に対する本薬の阻害作用が確認された（3.1.2 参照）。また、細胞を用いた競合的結合試験により、細胞株の表面上に発現した PD-1 に結合する PD-L1 に対する本薬の結合阻害作用が確認された（3.1.2 参照）。

PD-1 を発現する細胞と PD-L1 を発現する細胞との共培養下に本薬を添加することにより、PD-1 と PD-L1 との結合による T 細胞の活性化抑制に対する本薬の阻害作用として、IL-2 産生の増加が認められた。

表面プラズモン共鳴法により、本薬の PD-1 に対する結合性 ($K_D = \sim \text{pmol/L}$) が確認された。また、ヒト Fcγ 受容体及び C1q に対する結合活性が検討され、対照とされた IgG1 と比較して本薬の FcγR I、FcγR II a、FcγR III a、FcγR III b 及び C1q への結合性は低く、IgG4 である本薬は ADCC 活性や CDC 活性等の Fc 機能を示さないことが示唆された（3.1.3 参照）。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における解析結果等に基づき、目的物質関連物質/目的物質由来不純物は、各試験方法において検出されるピークごとに管理されている。

CEX で主ピーク前後に認められる酸性ピーク及び塩基性ピーク、並びに HIC で主ピーク後に認められるピーク（脱アミド体、糖化体、H 鎖のアミド化体等）が目的物質関連物質とされた。また、SEC で認められる高分子量分子種（主に二量体）及び低分子量分子種（切断体）、CE-SDS（還元及び非還元）で検出されるマイナーなピーク（H 鎖及び L 鎖の様々な組合せによる切断体等）並びに HIC で主ピーク前に認められるピーク（主に H 鎖酸化体）が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物として特定されたピークは、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク及び が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（生物活性、CEX、ペプチドマップ）、pH、浸透圧、純度試験（CEX、SEC、CE-SDS（非還元及び還元）、HIC）、エンドトキシン、バイオバーデン、相対力価（競合的結合 ELISA）及び定量法（紫外吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法Ⅱ ()	3	-40±5℃	24 カ月*	多層プラスチックバッグ
	製法Ⅱ ()	3	-40±10℃	18 カ月*	
加速試験		3	-20±5℃	6 カ月	
苛酷試験		3	5±3℃	6 カ月	

* : カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、HIC の主ピーク前に認められるピーク (酸化体) の増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、多層プラスチックバッグを用いて、-40℃で保存するとき 24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (0.8 又は 4 mL) あたり本薬 20 又は 100 mg を含有する注射剤である。製剤には、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 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、 、 、バイオバーデン低減ろ過・無菌ろ過、無菌充填、包装・表示・試験及び保管工程からなる。重要工程は、 、 ・無菌ろ過及び 工程とされている。また、製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、剤形 (凍結乾燥製剤から溶液製剤)、含量、容器・施栓系、 及び の変更が行われた。品質に関する同等性/同質性評価の結果、変更前後の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (生物活性、CEX)、pH、純度試験 (CEX、SEC、CE-SDS (非還元及び還元)、HIC)、エンドトキシン、無菌、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、力価 (競合的結合 ELISA)、ポリソルベート 80 及び定量法 (紫外吸光度測定法) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格*	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	20 mg	3	5±3℃	15 カ月**	クロロブチルゴム栓 及びガラスバイアル
	100 mg	4		24 カ月**	
加速試験	20 mg	3	25±5℃、60±5%RH	6 カ月	
	100 mg	4			
苛酷試験	20 mg	3	40±2℃、75±5%RH	3 カ月	
	100 mg	4			
光安定性試験	20 mg	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射 エネルギー200 W・h/m ² 以上		
	100 mg	1			

*：20 mg 製剤は製法Ⅱ（XXXXXXXXXX）、100 mg 製剤は製法Ⅱ（XXXXXXXXXX）の原薬を用いて製造された製剤が使用された、**：安定性試験継続中

長期保存試験では、20 mg 製剤及び 100 mg 製剤ともに、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、20 mg 製剤及び 100 mg 製剤ともに、XXXXXXXXXX プロファイルの変化、CE-SDS（非還元）における主ピーク（インタクト IgG）の減少傾向及び酸化体の増加が認められた。

苛酷試験では、20 mg 製剤及び 100 mg 製剤ともに、加速試験で認められた変化に加えて、高分子量分子種及び低分子量分子種の増加傾向、並びに CE-SDS（還元）における主ピーク（H 鎖及び L 鎖）の減少が認められた。また、100 mg 製剤では酸化体の増加も認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上の安定性試験成績を踏まえ、製剤の有効期間は、クロロブチルゴム栓付きのガラスバイアルを用いて遮光下、2～8℃で凍結を避けて保存するとき、20 mg 製剤 15 カ月、100 mg 製剤 24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- CQA の特定：目的物質関連物質、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物（2.1.5 項）を含む本薬の品質特性から、開発で得られた情報、一般的な知見等に基づき、下記の CQA が特定された。
 - 原薬の CQA：外観、澄明性、色調、力価（生物活性）、含量（タンパク濃度）、A^{*} バリエント、B^{*} バリエント、酸化体、浸透圧、pH、エンドトキシン、バイオバーデン等
 - XXXXXXXXXX の CQA：外来性ウイルス及び微生物
 - 製剤の CQA：外観、澄明性、色調、力価（生物活性）、ポリソルベート 80、含量（タンパク濃度）、A^{*} バリエント、B^{*} バリエント、酸化体、採取容量、浸透圧、不溶性微粒子、pH、無菌及びエンドトキシン
- 工程の特性解析：品質への影響に基づき工程パラメータが分類され、各工程パラメータの許容管理幅等が検討された。
- 管理方法の策定：上記の工程特性解析を含む工程知識に基づき、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質はいずれも適切に管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 PD-1 に対する結合性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-3、4.2.1.1-5)

ヒト及びカニクイザルの PD-1 に対する本薬の結合性が、PD-1-Fc 融合組換えタンパクを用いた ELISA により検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値 (平均値±標準誤差、n=3) は、それぞれ 76±6 及び 93±5 pmol/L であった。

ヒト及びカニクイザルの PD-1 に対する本薬の結合性が、PD-1/CHO 細胞株を用いた CELISA により検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値 (平均値±標準誤差、n=3) は、それぞれ 618±160 及び 740±260 pmol/L であった。

ヒト及びカニクイザルの PD-1 に対する本薬の結合性が、PD-1-Fc 融合組換えタンパクを用いた固相干渉法により検討された。その結果、ヒト及びカニクイザルの PD-1 に対する本薬の K_D 値 (n=1) は、それぞれ 29 及び 118 pmol/L であった。また、ヒト PD-1 に対する本薬の結合性が、PD-1-Fc 融合組換えタンパクを用いた表面プラズモン共鳴法及び結合平衡除外法により検討された。その結果、ヒト PD-1 に対する本薬の K_D 値は、それぞれ 26~94 及び 0.4~1.9 pmol/L であった。

各種動物由来の PD-1 に対する本薬の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果は以下のとおりであった。

- ヒト及びカニクイザル PD-1/CHO 細胞株と本薬の結合が認められた一方、マウス PD-1/CHO 細胞株と本薬の結合は認められなかった。
- ヒト及びアカゲザルの末梢血リンパ球と本薬の結合が認められた一方、イヌ及びラットの末梢血リンパ球と本薬の結合は認められなかった。

なお、ヒトとアカゲザル、カニクイザル、イヌ、ラット及びマウスの PD-1 細胞外領域のアミノ酸配列の相同性は、それぞれ 96、96、72、66 及び 62% であった。

3.1.2 PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 との結合に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト及びカニクイザルの PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 との結合に対する本薬の阻害作用が、PD-1/CHO 細胞株並びに蛍光標識された組換え PD-L1 及び PD-L2 を用いて、競合的阻害測定法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 5 のとおりであった。

表 5 PD-1 と PD-1 リガンドとの結合に対する本薬の阻害作用

	IC ₅₀ 値 (pmol/L)	
	PD-L1	PD-L2
ヒト PD-1	625±130	695±360
カニクイザル PD-1	721±150	762±200

n=3、平均値±標準誤差

3.1.3 免疫系に対する作用 (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-4、4.2.1.1-5、4.2.1.1-10)

T 細胞の活性化に対する本薬 (0.00025~25 µg/mL) の作用が、健康成人、癌患者 (悪性黒色腫及び前立腺癌) 及びカニクイザル由来の末梢血を用いて、SEB 刺激による IL-2 産生を指標に ELISA により検討された。その結果、本薬 (25 µg/mL) において、本薬の非存在下と比較して、健康成人及び癌患者で 3~4 倍、並びにカニクイザルでは 2~3 倍の IL-2 産生の増加が認められた。

抗原特異的な T 細胞の活性化に対する本薬（0.0025～25 µg/mL）の作用が、TT の再接種を受けたヒト PBMC を用いて、TT（1 µg/mL）刺激による IFN-γ 産生を指標に ELISA により検討された。その結果、本薬の濃度依存的な IFN-γ 産生の増加が認められた。

免疫系の活性化に対する本薬単独（25 µg/mL）処置の作用が、健康成人由来末梢血を用いて、IL-2 産生を指標に ELISA により検討された。その結果、IL-2 産生は SEB 存在下では認められたが、本薬単独処置では認められなかった。また、培養プレートに固相化した本薬及び CD28 に対してアゴニスト活性を有する陽性対照である抗 CD28 抗体による免疫系の活性化作用が、ヒト PBMC を用いて、IL-2 産生を指標に ELISA により検討された。その結果、抗 CD28 抗体では IL-2 産生は認められたが、本薬では認められなかった。以上より、申請者は、本薬単独によりサイトカインの放出が起きる可能性が低い旨を説明している。

本薬の補体成分であるヒト C1q に対する本薬の結合性が、ELISA により検討された。その結果、本薬並びに対照とされたヒト IgG1 及び IgG4 抗体の EC₅₀ 値は、表 6 のとおりであった。申請者は、本薬はヒト IgG4 抗体と同程度の EC₅₀ 値であることから、CDC 作用を惹起する可能性は低い旨を説明している。

表 6 本薬の C1q に対する結合性

	EC ₅₀ 値 (nmol/L)
本薬	12±1
IgG1	0.5±0
IgG4	14、9

平均値±標準偏差、n=8（IgG4 については n=2 の試験の個別値）

組換えヒト CD64（FcγR I）又は CD16a（FcγRIII）タンパクに対する本薬の結合性が、ELISA 又は表面プラズモン共鳴法により検討された。その結果、本薬並びに対照とされた IgG1 及び IgG4 抗体の EC₅₀ 値は、表 7 のとおりであった。

表 7 本薬の CD64 及び CD16a に対する結合性

	EC ₅₀ 値 (pmol/L)	K _D 値 (µmol/L)
	CD64	CD16a
本薬	237±57	35±1
IgG1	24±4	4±0
IgG4	345±142	—

平均値±標準偏差、n=3～10、—：測定せず

3.1.4 マウスの腫瘍組織における PD-L1 の発現

マウス悪性黒色腫由来 B16-F10、CRC 由来 MC38 及び腎臓癌由来 Renca 細胞株をマウスに皮下移植後の腫瘍組織における PD-L1 の発現が、免疫組織化学染色法により検討された。その結果、PD-L1 は B16-F10 細胞株では発現が低かった一方、MC38 及び Renca 細胞株では中等度から高度の発現が認められた。

3.1.5 悪性腫瘍に対する増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-11）

本薬は、マウス PD-1 とは結合しないこと（3.1.1 参照）から、マウスを用いた腫瘍増殖抑制作用に関する検討には、ハムスター抗マウス PD-1 抗体である J43 及びマウス化ラット抗マウス PD-1 抗体である muDX400 が使用された。なお、J43 及び muDX400 はマウス PD-1 とマウス PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害し（J Exp Med 2003; 198: 63-9）、マウス PD-1 に対する K_D 値は、J43 では 643 pmol/L（固相干渉法、n=1）、muDX400 では 311 及び 637 pmol/L（表面プラズモン共鳴法、n=2、個別値）であった。

3.1.5.1 悪性黒色腫由来細胞株

muDX400 の腫瘍増殖抑制作用が、B16-F10 細胞株を皮下移植したマウスを用いて検討された。腫瘍体積の平均が約 100 mm³ に達した時点から、muDX400 (5 及び 10 mg/kg) が 4 日ごとに計 4 回腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (マウス IgG1 10 mg) 群と比較して、muDX400 群で、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用は認められなかった ($p \geq 0.05$ 、1 元配置分散分析及び Bonferroni の多重比較検定)。

3.1.5.2 悪性黒色腫以外の腫瘍由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-6、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9、4.2.1.1-11)

J43 の腫瘍増殖抑制作用が、MC38 細胞株を皮下移植したマウスを用いて検討された。移植日を第 0 日目として、腫瘍体積が 50~70 mm³ に達した第 6 日目から、J43 (2 及び 10 mg/kg) が第 6、10、13、16 及び 20 日目に腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (ハムスター IgG 10 mg/kg) 群と比較して、J43 (10 mg/kg) 群で、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p \leq 0.05$ 、1 元配置分散分析及び Bonferroni の多重比較検定)。

J43 と 5-FU 又は GEM との併用投与の腫瘍増殖抑制作用が、MC38 細胞株を皮下移植したマウスを用いて検討された。その結果、対照 (ハムスター IgG 10 mg/kg) 群及び各単独投与群と比較して、併用投与群で、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p \leq 0.05$ 、1 元配置分散分析及び Bonferroni の多重比較検定)。

①CBDCA/PTX/DEX、②PEM/DEX、③CDDP/PEM/DEX、④CBDCA/PTX/DEX 後に PEM/DEX の 4 レジメンと muDX400 との併用投与による腫瘍増殖抑制作用が、Renca 細胞株を皮下移植したマウスを用いて検討された。その結果、各レジメン群と比較して、muDX400 併用投与群で、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p \leq 0.05$ 、1 元配置分散分析)。

3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-2)

カンクイザルを用いた 1 カ月間静脈内反復投与毒性試験 (12 例/群) 及び 6 カ月間静脈内反復投与毒性試験 (10 例/群) において、本薬 (6、40 及び 200 mg/kg) の投与による心電図、体温、血圧、一般状態等に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬がヒトの悪性黒色腫に対して有効性を示す可能性はあると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

本薬は、ヒト PD-1 に対する IgG4 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することにより (3.1.1 及び 3.1.2 参照)、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 (3.1.3 及び 3.1.5 参照) と考えられる。

B16-F10 細胞株を移植したマウスにおいて、muDX400 による腫瘍増殖抑制作用が認められなかった一方、MC38 又は Renca 細胞株においては、J43 又は muDX400 による腫瘍増殖抑制作用が認められた (3.1.5 参照)。上記の結果について、免疫組織化学染色法を用いた検討により、PD-L1 の発現量が、MC38 又

は Renca 細胞株では中等度から高度である一方、B16-F10 細胞株では低いことが明らかになっており（3.1.4 参照）、腫瘍における PD-L1 の発現量が抗 PD-1 抗体の腫瘍増殖抑制作用に影響を与えたと考え

る。
悪性黒色腫患者において PD-L1 が発現していること（Cancer 2010; 116: 1757-66、Ann Oncol 2014; 25: 2433-42、Clin Cancer Res 2014; 20: 5064-74）、悪性黒色腫における PD-L1 の発現と抗 PD-1 抗体での治療による奏効との間に関連が示唆されていること（N Engl J Med 2012; 366: 2443-54）、本薬の作用機序等を考慮すると、ヒトの悪性黒色腫に対して本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ヒトの悪性黒色腫に対する本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は、本薬の作用機序の観点からは理解可能と考える。ただし、PD-1、PD-L1、PD-L2、免疫調節に係る受容体等の発現状況と本薬の有効性との関連については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択を行う上で重要と考えることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、カニクイザルにおいて検討された。

4.1 分析法

4.1.1 本薬の測定法

サル血清中の本薬の定量は、以下のいずれかの測定法により行われた。

- ① 固相化した PD-1-Fc 融合組換えタンパク及び HRP 標識したヤギ抗ヒト κ 鎖抗体を用いた ELISA
- ② 固相化した PD-1-Fc 融合組換えタンパク及びルテニウム標識したヤギ抗ヒト κ 鎖抗体を用いた ECL 法

4.1.2 抗ペムブロリズマブ抗体の測定法

サル血清中の抗ペムブロリズマブ抗体の定量は、以下のいずれかの測定法により行われた。

- ① 固相化した本薬、ビオチン標識した本薬及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いたブリッジング ELISA
- ② ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いたブリッジング ECL 法

サル血清中の抗ペムブロリズマブ中和抗体の検出は、ビオチン標識した PD-1 及びルテニウム標識したヤギ抗ヒト κ 鎖抗体を用いたブリッジング ECL 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与

雌性カニクイザルに本薬 0.3、3 及び 30 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 8）。抗ペムブロリズマブ抗体は、本薬を投与した 0.3 及び 3 mg/kg 群の全例、並びに 30 mg/kg 群の 2/3 例で検出された。

表 8 本薬の PK パラメータ (雌性カニクイザル、単回静脈内投与)

投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} * (μg·day/mL)	AUC _{inf} (μg·day/mL)	t _{1/2} (days)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
0.3	3	15.3±4.3	41.0±2.9	51.1±1.5	3.9±0.7	5.7±0.2	30.9±6.0
3	3	117.7±5.2	700.0±76.5	729.3±79.5	5.9±1.6	4.2±0.4	36.8±4.6
30	3	1,265±73	6,374±767	8,124±416	10.6±0.4	3.7±0.1	54.8±5.7

平均値±標準誤差、*：抗ペムブロリズマブ抗体が血清中本薬濃度に影響を及ぼした可能性があるため、測定値が1 μg/mL未満の測定点は除外した。

4.2.2 反復投与

雌雄カニクイザルに本薬 6、40 及び 200 mg/kg を週 1 回、5 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 9)。いずれの用量においても、本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。投与 5 週目における本薬の AUC_{0-7days} は投与 1 週目と比較して高値を示した。

抗ペムブロリズマブ抗体は、6 mg/kg 群の雄 3/6 例及び雌 4/6 例、並びに 40 mg/kg 群の雄 1/6 例で検出され、6 mg/kg 群の抗ペムブロリズマブ抗体陽性例のうち、雄 1 例及び雌 3 例で中和抗体が検出された。また、投与 5 週目における 6 mg/kg 群の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-7days} は、抗ペムブロリズマブ抗体陽性例でそれぞれ 107±37.5 μg/mL (平均値±標準誤差) 及び 99.7 μg·day/mL (個別値)、陰性例でそれぞれ 524±95.3 μg/mL 及び 2,350±466 μg·day/mL (平均値±標準誤差) であり、陰性例と比較して陽性例で低値を示す傾向が認められた。

表 9 本薬の PK パラメータ (雌雄カニクイザル、5 週間反復静脈内投与)

投与時期 (週目)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-7days} (μg·day/mL)	R* ¹
1	6	雌	7	268±39.1	1.0±0.0	780±36.6* ²	—
		雄	6	319±34.3	4.8±3.8	1,070±87.0	—
	40	雌	6	3,080±709	29.0±28.0	7,430±1,530	—
		雄	6	1,930±338	1.3±0.3	7,060±1,180	—
	200	雌	6	19,300±5,100	9.5±7.7	64,500±15,700	—
		雄	6	10,200±747	1.0±0.0	34,900±2,150	—
5	6	雌	6	213±58.9	2.2±0.8	1,420、99.7* ³	1.84、0.144* ³
		雄	6	487±140	6.3±3.6	2,900、2,720* ³	2.65、2.48* ³
	40	雌	6	6,280±1,800	13.0±7.9	16,400、51,200* ³	2.32、7.43* ³
		雄	6	3,250±361	30.0±28.0	17,700、11,100* ³	1.60、1.13* ³
	200	雌	6	133,000±57,600	2.3±0.4	198,000、224,000* ³	8.74、6.33* ³
		雄	6	39,300±7,100	6.3±3.6	149,000、110,000* ³	3.86、3.40* ³

平均値±標準誤差、—：該当せず、*¹：1 週目投与後の AUC_{0-7days} に対する 5 週目投与後の AUC_{0-7days} の比、*²：n=6、*³：n=2 (個別値)

雌雄カニクイザルに本薬 6、40 及び 200 mg/kg を 2 週間に 1 回、24 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。投与 11 週目における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-14days} は投与 1 週目と比較して高値を示し、投与 11 週目及び 21 週目の C_{max} 及び AUC_{0-14days} は同程度であった。以上より、申請者は、投与 11 週目までに血清中本薬濃度は定常状態に達すると考えられる旨を説明している。

カニクイザルを用いた上記の検討で用いられた用量範囲 (0.3~200 mg/kg) において、本薬の C_{max} 及び AUC は用量比を上回って上昇し、本薬の PK は非線形を示すことが示唆された。申請者は、当該理由として、本薬の消失には PD-1 を介した経路等が関与すると考えられることから、本薬の用量増加に伴い、当該消失経路が飽和し、高用量群で本薬の CL が低下したこと等が考えられる、と説明している。

4.3 分布

申請者は、以下の点を考慮すると、IgG4 サブクラスのヒト化抗体である本薬は、主に循環血中へ分布すると考えられることから、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった旨を説明している。

- カニクイザルを用いた単回投与試験における本薬の V_{ss} (4.2.1 参照) はサルの血漿容積 (45 mL/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同程度であったことから、本薬は主に循環血中に分布し、本薬の組織移行性は低いと考えること。
- カニクイザル及びヒトの正常組織を用いた組織交差反応性試験において、本薬の交差反応性は主に細胞質で認められた (5.6.2 及び 5.6.3 参照) もの、*in vivo* において本薬は細胞質に到達できないことから、本薬が組織に分布する可能性は低いと考えること。

また、申請者は、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒトにおいて母体循環血中の抗体は漿尿膜胎盤の新生児型 Fc 受容体を介して胎児に移行すること (J Reprod Immunol 1997; 37: 1-23) から、IgG4 サブクラスのヒト化抗体である本薬についても、胎盤を通過し、胎児に移行する可能性があると考え、と説明している。

4.4 代謝・排泄

申請者は、本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えることから、「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」について (平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号) に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施していない旨を説明している。

また、申請者は、ヒト IgG がヒト乳汁中に排泄されることが報告されていること (Nutrients 2011; 3: 442-74) を考慮すると、本薬がヒト乳汁中に排泄される可能性は否定できないと考える旨を説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないが、サル 1 及び 6 カ月反復静脈内投与毒性試験 (5.2.1 及び 5.2.2 参照) における初回投与後の結果に基づき、単回投与による毒性が評価された。その結果、いずれの投与量 (本薬 6~200 mg/kg) においても本薬投与に関連すると考えられる死亡例は認められなかった。

以上の結果より、本試験における概略の致死量は 200 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 サル 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル (雌雄各 6 例/群) に本薬 0 (溶媒対照: 10 mmol/L ヒスチジン、7%スクロース及び 0.02% ポリソルベート 80)、6、40 及び 200 mg/kg が 1 週間間隔、1 カ月間 (計 5 回) 静脈内投与された。投与

終了後に各群の雌雄各 4 例が剖検され、残りの各群の雌雄各 2 例には投与終了後に 4 カ月間の回復期間が設定された。

200 mg/kg 群の雄で一般状態の変化として鼠径部腫脹（片側又は両側）の増加が認められ、また、投与終了後に脾臓の重量増加及び脾臓の動脈周囲リンパ組織の腫大が認められたが、鼠径部の病理組織学的変化は認められなかったこと、脾臓の変化に関しては概ね背景データ範囲内の変化であったこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。

回復群において、回復期間中に鼠径部腫脹の消失が認められ、その他には本薬に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 200 mg/kg と判断された。

5.2.2 サル 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 5 例/群）に本薬 0（溶媒対照：10 mmol/L ヒスチジン、7%スクロース及び 0.02% ポリソルベート 80）、6、40 及び 200 mg/kg が 2 週間間隔、約 6 カ月間（計 12 回）静脈内投与された。投与終了後 3 日目に各群の雌雄各 3 例が剖検され、残りの各群の雌雄各 2 例には投与終了後に 4 カ月間の回復期間が設定された。

投与終了後に剖検された群で、単核球の複数の組織への限局性浸潤が認められたが、当該所見について、組織の変性及び障害を伴わないこと及び背景データの範囲内の所見であると考えられること（J Toxicol Pathol 2012; 25: 63-101、Toxicol Pathol 2010; 38: 642-57）から、毒性学的意義は低いと判断された。

回復期間を設けた 40 mg/kg 群の雄 1/2 例において、脾臓重量増加、胸腺重量減少、背景データの範囲内を超える単核球の複数組織への限局性浸潤、脾臓の動脈周囲リンパ組織を形成するリンパ様細胞の増加及び胸腺髄質のリンパ様細胞の増加を伴う胸腺皮質リンパ組織の顕著な減少が認められた。これらの所見については、本薬に関連する可能性はあると考えるものの、40 mg/kg 群の 1 例のみに認められ、200 mg/kg 群では認められていないことから、自然発生によるものである可能性が高いと判断された。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 200 mg/kg と判断された。当該用量における曝露量（AUC_{0-tau}）は 67,500 µg・day/mL であり、日本人固形癌患者に本薬 2 mg/kg を 3 週間間隔で投与した際の推定曝露量¹⁾の約 85 倍であった。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は、進行がんの治療を目的とした医薬品であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は、進行がんの治療を目的とした医薬品であること及び薬理作用から胚胎児発生への悪影響が予想されることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。

¹⁾ 日本人進行固形癌患者を対象に本薬 2 mg/kg を 3 週間間隔で投与した際の推定曝露量（AUC_{SS,3wks}）は 795 µg・day/mL であった（011 試験及び 041 試験）。

5.5.1 受胎能への影響について

申請者は、本薬の雌雄受胎能への影響について、以下のように説明している。

①カニクイザルを用いた 1 及び 6 カ月間静脈内反復投与毒性試験（5.2.1 及び 5.2.2 参照）において、本薬が投与された個体のうち、性成熟していた雄 4 例及び雌 11 例で、雌雄生殖器の病理組織学的所見は認められていないこと、②PD-1/PD-1 リガンド経路に関する下記の知見等を考慮すると、本薬が雌雄受胎能へ及ぼす影響について、大きな懸念はないと考える。

- PD-1 及び PD-1 リガンドは精巣で発現しており、血液精巣関門における免疫機構に関与している可能性が示唆されている（Cell Mol Immunol 2014; 11: 428-37、Front Immunol 2012; 3: Article 152; 1-12 等）が、血液精巣関門の維持に PD-1/PD-1 リガンド経路が主要な役割を果たすという知見は得られていないこと。
- PD-1 が卵巣の生殖細胞のアポトーシスを誘導する制御因子の一つであることが示唆されていること（Rev Reprod 1996; 1: 162-72）から、PD-1 の阻害により卵巣のホルモン分泌機能が維持されることにより閉経の発現が遅延する可能性が考えられる。しかしながら、PD-1/PD-1 リガンド経路の阻害が視床下部－下垂体－性腺軸のホルモン制御に影響を及ぼすという知見は得られておらず、また、米国本社の有害事象報告レビューシステムの 2016 年 4 月 30 日までのデータベース（国内外の臨床試験及び海外製造販売後の情報を含む）を用いた調査において、本薬投与による卵巣への影響を示す十分なデータは得られていないこと。
- PD-1 遺伝子欠損マウスにおいて、生殖器及び受胎能の異常は報告されていないこと（Int Immunol 2007; 19: 813-24、Science 2001; 291: 319-22 等）。

5.5.2 胚胎児発生への影響について

申請者は、本薬の胚胎児発生に対する影響について、以下の知見を踏まえ、流産、死産の増加等の胚胎児発生への影響が予想される旨を説明している。

- マウスにおける下記の知見（J Exp Med 2005; 202: 231-7）等から、①PD-1 リガンドは胎児を母体の T 細胞性免疫から保護していること、及び②PD-1/PD-1 リガンド経路が胎児母体間の免疫寛容に必須であることが示唆されていること。
 - 系統が異なる CBA マウスと C57BL/6 マウスを交配した妊娠マウスに抗 PD-L1 抗体を投与した際の流産率は 86%に達し、自然流産率（18%）と比較して増加したが、雌雄 CBA マウスを交配した場合には抗 PD-L1 抗体投与による妊娠の転帰への影響は認められなかったこと。
 - 抗 PD-L1 抗体を投与した異系交配時の妊娠マウスにおいて、胎児吸収部位の T 細胞の浸潤・集積が認められたこと。
- マウスにおける下記の知見から、PD-1 が胎児の保護に重要な役割を果たしていることが示唆されていること。
 - 流産を好発するマウスに妊娠マウスの Tregs を移植した結果、妊娠に成功したこと（Nature Immunol 2004; 5: 266-71 等）。また、妊娠したマウスに抗 PD-1 抗体を投与した結果、流産率は高くなったこと（Am J Reprod Immunol 2009; 62: 283-92）。
 - 妊娠マウスの PD-1 は父由来抗原特異的 T 細胞のアポトーシスを誘導することにより、母体-胎児間の免疫寛容に関与していることが示唆されていること（J Reprod Immunol 2009; 80: 12-21）。
- 下記の点等から、胎児が本薬に曝露された場合には、胎児の免疫系に変化が生じる可能性が考えられること。

- 本薬は IgG4 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、IgG4 の胎盤通過性を考慮すると（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 328-44）、妊婦に本薬を投与した場合、妊娠の第 3 三半期において、胎児における本薬濃度は母体の循環血中濃度と同程度になることが予想されること。
- PD-1 遺伝子欠損マウスで自己免疫疾患の発症が報告されていること（Science 2001; 291: 319-22、Immunity 1999; 11: 141-51、Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 11823-8）。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 抗マウス PD-1 抗体及び B 型肝炎ワクチンを用いたマウス探索的免疫毒性試験（参考資料）

本薬の作用機序と関連して、ワクチン接種後の免疫反応が変化する可能性を検討するため、T 細胞依存性抗体産生試験が実施された。

CD-1 マウス（雌雄各 20 例/群）に、マウス抗 PD-1 抗体である muDX400 5 mg/kg/日が、試験 1 日目に単回又は 1 週間間隔、29 日間（計 5 回）皮下投与され、対照群では PBS が週 1 回、29 日間（計 5 回）皮下投与された。すべての群において B 型肝炎ワクチンが試験 2 及び 23 日目に投与され、試験 10、18、27、32 及び 50 日目に抗 B 型肝炎ワクチン抗体が測定された。その結果、抗 B 型肝炎抗体価に muDX400 投与の影響は認められなかった。なお、muDX400 単回及び反復投与群において、muDX400 投与に関連すると考えられる脾臓リンパ球の絶対数の増加、脾臓の B 細胞及び T 細胞のサブセットの軽度な増加が認められたが、増加が軽度であること、B 細胞及び T 細胞のサブセットの割合は変わらなかったこと等から、毒性学的意義はないと判断された。

5.6.2 ヒトの正常組織における交差反応性試験

ヒトの正常組織の凍結切片を用いて、本薬の交差反応性が免疫組織学的手法により検討され、以下の結果が得られた。

- PD-1 の発現部位として報告（Immunol Lett 2002; 83: 215-20）されている単核白血球の細胞膜に本薬の結合を示唆する染色性が認められた。
- 間質及び様々な組織における細胞の細胞質に本薬の結合を示唆する染色性が認められた。
- カニクイザルの組織では卵巣では染色性が認められなかったものの（5.6.3 参照）、ヒトでは卵巣内のマクロファージの細胞質部分に本薬の結合を示唆する染色性が認められた。

5.6.3 カニクイザルの正常組織における交差反応性試験

カニクイザルの正常組織の凍結切片を用いて、本薬の交差反応性が免疫組織学的手法により検討され、以下の結果が得られた。

- PD-1 の発現部位として報告（Immunol Lett 2002; 83: 215-20）されている単核白血球の細胞膜に本薬の結合を示唆する染色性が認められた。
- 間質及び様々な組織における細胞の細胞質に本薬の結合を示唆する染色性が認められた。

なお、ヒト及びカニクイザルの正常組織における交差反応性試験（5.6.2 及び 5.6.3 参照）において認められた細胞質及び間質の染色性について、申請者は以下のように説明している。

様々な組織及びヒト卵巣内のマクロファージにおける細胞の細胞質の染色性について、本薬は *in vivo* では細胞質に到達できないのに対し、免疫組織化学的手法では細胞質に到達できること（Toxicol Pathol

2010; 38: 1138-66) から、上記の組織等に対する生体内での本薬との結合を示唆するものではないと判断した。

また、間質の染色性については、カニクイザルを用いた 1 及び 6 カ月反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬と関連する間質の病理組織学的所見は認められなかったことから、間質に対する本薬の毒性を示唆するものではないと判断した。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 妊婦への投与について

機構は、申請時に提出された添付文書 (案) において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して本薬を原則として投与しない旨の注意喚起が設定されていたことから、当該設定の理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の生殖発生毒性試験を実施していないが、PD-1/PD-1 リガンド経路の生理的機能に関する知見 (J Exp Med 2005; 202: 231-7、Nature Immunol 2004; 5: 266-71、Am J Reprod Immunol 2009; 62: 283-92 等) 等に基づき、妊娠中の本薬投与により流産又は死産の増加を含む有害な影響を及ぼす可能性があることから、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に対しては本薬を投与しないことを原則とすべきと考える。ただし、①PD-1 遺伝子欠損マウスにおいて出生児は正常に成長しその受胎能には影響がないことが示唆されていること (Int Immunol 1998; 10: 1563-72 等) 等を考慮すると、本薬投与による催奇形性のリスクは低いと考えること、及び②対象疾患の重篤性を踏まえると、本薬投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される患者に対する本薬の臨床使用は許容可能と考えることから、上記の注意喚起を設定した。

なお、米国本社の有害事象報告レビューシステムの 2016 年 3 月 15 日までのデータベース (国内外の臨床試験及び海外製造販売後の情報を含む) を用いた調査において、全 4 例の妊婦への投与が確認されたが、うち 2 例では妊娠中絶が選択され、堕胎胎児の調査はされておらず、また、残りの 2 例での妊娠の転帰等のデータは得られていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①提示された PD-1 遺伝子欠損マウスのデータ等に基づいて本薬投与による催奇形性のリスクに関して評価することには限界があること、②本薬の生殖発生毒性試験が実施されていないこと及び③妊婦に対する本薬の投与経験が乏しく、転帰等のデータが得られていないことから、現時点では、本薬投与による催奇形性のリスクについては不明であると考え。また、本薬投与により流産又は死産を含む潜在的な胎児へのリスクがあることを考慮すると、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与は禁忌にすべきと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した PD-1-Fc 融合組換えタンパク及びルテニウム標識したマウス抗ヒト IgG4 抗体を用いた ECL 法により行われ、定量下限値は 10 ng/mL であった。

6.1.1.2 抗ペムブロリズマブ抗体の測定法

ヒト血清中の抗ペムブロリズマブ抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた。当該測定法は [] 社²⁾ 及び [] 社³⁾ においてバリデーションが実施され、検出感度はそれぞれ 4.1 及び 4.40 ng/mL であり、抗ペムブロリズマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値はそれぞれ 25 及び 124 µg/mL であった。

ヒト血清中の抗ペムブロリズマブ中和抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した PD-1-Fc 融合組換えタンパク及びルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた。当該測定法は [] 社及び [] 社においてバリデーションが実施され、検出感度はそれぞれ 685 及び 97.5 ng/mL であった。

6.1.2 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において原薬の製造工程の変更が行われた (2.1.4 参照)。今般の申請で提出された国内第 I 相試験 (011 試験)、海外第 I 相試験 (001 試験)、海外第 II 相試験 (002 試験) 及び海外第 III 相試験 (006 試験) においては製法 I ([]) 製剤、一方、国内第 I b 相試験 (041 試験) 及び海外第 III 相試験 (006 試験) においては製法 II ([]) 製剤が使用された。また、申請製剤は製法 II ([]) 製剤とされている。

申請者は、以下の理由から、原薬の製造工程の変更は本薬の PK に影響を及ぼさないと考える旨を説明している。

- 製法 I ([]) から製法 II ([]) への製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後で原薬は同等/同質であると判断されていること (2.1.4 参照)。
- 製法 I ([]) 製剤が使用された 011 試験、及び製法 II ([]) 製剤が使用された 041 試験における、本薬 2 mg/kg 投与時の C_{max} 等の比較から、製剤間で本薬の PK に明確な差異は認められないと考えること (6.2.1.1 及び 6.2.1.2 参照)。

6.2 臨床薬理試験

癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

²⁾ 011 試験、並びに初期の 001 試験、002 試験及び 006 試験の検体が測定された。

³⁾ 041 試験、並びに後期の 001 試験、002 試験及び 006 試験の検体が測定された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 011 試験パート A < 年 月 日 >)

進行固形癌患者 10 例 (PK 解析対象は 10 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 2 又は 10 mg/kg を単回静脈内投与し、4 週間休薬した後に、Q2W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された (表 10)。

本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-28day}$ は、検討された用量範囲において概ね線形性を示した、と申請者は説明している。

ベースライン及び本薬投与後に抗ペムブロリズマブ抗体が測定された 10 例において、抗ペムブロリズマブ抗体は検出されなかった。

表 10 初回投与時の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C_{max} (μ g/mL)	t_{max} (day)	$AUC_{0-28day}$ (μ g $\cdot$ day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_z (mL/kg)
2	3	47.4 (18.6)	0.22 (0.0021, 0.23)	507 (20.0)	18.4 (56.1)	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
10	7	250 (23.2)	0.0090 (0.00069, 0.23)	2,219 (32.4)	18.1 (68.4)	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

幾何平均値 (変動係数%)、*: 中央値 (範囲)

6.2.1.2 国内第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : 041 試験 < 年 月 日 >)

化学療法歴のない又は IPI 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 (Stage III 又は IV、以下、同様) な悪性黒色腫患者 42 例 (PK 解析対象は 42 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 3 週間として、本薬 2 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された (表 11)。

第 1 サイクルと比較して、第 8 サイクルにおける本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-21day}$ は高値を示した。第 1 及び 8 サイクルにおける本薬の C_{trough} (幾何平均値 (変動係数%)) はそれぞれ 11.3 (19.0) 及び 24.5 (48.8) μ g/mL であり、第 8~13 サイクルにおける本薬の C_{trough} は概ね一定であったことから、第 8 サイクルまでに定常状態に到達すると考える、と申請者は説明している。

ベースライン及び本薬投与後に抗ペムブロリズマブ抗体が測定された 42 例において、抗ペムブロリズマブ抗体は検出されなかった。

表 11 本薬の PK パラメータ

サイクル	n	C_{max} (μ g/mL)	$AUC_{0-21day}$ (μ g $\cdot$ day/mL)	CL (L/day)
1	42	40.9 (28.1)	393 (18.2) *1	—
8	28	61.8 (24.5)	797 (32.4) *2	0.158 (38.2) *2

幾何平均値 (変動係数%)、*1 : n=41、*2 : n=25、— : 算出せず

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 001 試験 < 年 月 日 >)

進行固形癌患者 (パート A 及び A1) 17 例、根治切除不能な悪性黒色腫 (パート B1 及び B3) 379 例、IPI による治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 (パート B2) 173 例、及び IPI による治療歴のな

い根治切除不能な悪性黒色腫患者（パート D）103 例（PK 解析対象は 669 例：パート A 及び A1 は 17 例、パート B1、B2、B3 及び D は 652 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、パート A 及び A1 では本薬 1、3 又は 10 mg/kg を単回静脈内投与し、4 週間休薬した後に、Q2W で静脈内投与することとされた。パート B1、B2 及び B3 では本薬 2 mg/kg を Q3W、10 mg/kg を Q2W 又は 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与し、パート D では本薬 2 mg/kg を Q3W 又は 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされた。

パート A 及び A1 における本薬の PK パラメータは表 12 のとおりであった。本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-28day}$ は、検討された用量範囲において用量比を上回って上昇した。当該理由について、1 及び 3 mg/kg 群の例数が限られており、ばらつきが大きかったことに起因した可能性がある、と申請者は説明している。

表 12 初回投与時の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C_{max} (μ g/mL)	t_{max}^{*1} (day)	$AUC_{0-28day}$ (μ g $\cdot$ day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
1	4	16.4 (22.4)	0.05 (0.02, 0.17)	158 (19.7) *2	14.1 (51.2) *2
3	3	107 (26.1)	0.17 (0.17, 0.17)	955 (23.3)	21.6 (10.4)
10	10	256 (36.8)	0.17 (0.03, 0.99)	2,150 (31.4) *3	17.7 (56.3) *3

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=3、*3：n=9

パート B1、B2 及び B3 における血清中本薬濃度は表 13 のとおりであった。また、パート D の第 1 サイクルにおける本薬の C_{trough} （幾何平均値（変動係数%））は、2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 10.1 (57) 及び 62.6 (37) μ g/mL であった。

パート B1、B2、B3 及び D においてベースライン及び本薬投与後に抗ペムブロリズマブ抗体が測定された 653 例のうち、10 mg/kg Q3W 群の 1 例で本薬投与後に抗ペムブロリズマブ抗体及び中和抗体が検出された。

表 13 パート B における血清中本薬濃度（ μ g/mL）

パート	群	サイクル	n	C_{trough}	n	C_{max}
B1	2 mg/kg Q3W	1	11	11.8 (31)	22	39.0 (55)
		12	9	31.4 (45)	—	—
	10 mg/kg Q3W	1	24	47.0 (39)	53	217 (59)
		12	21	150 (35)	—	—
	10 mg/kg Q2W	1	—	—	53	213 (31)
		18	24	253 (30)	—	—
B2	2 mg/kg Q3W	1	80	8.27 (48)	86	46.4 (39)
		12	37	26.2 (51)	—	—
	10 mg/kg Q3W	1	74	50.6 (42)	83	239 (38)
		12	42	155 (49)	—	—
B3	10 mg/kg Q3W	1	113	47.5 (35)	114	220 (24)
		12	43	159 (30)	—	—
	10 mg/kg Q2W	1	—	—	116	228 (21)
		18	36	255 (43)	—	—

幾何平均値（変動係数%）、—：算出せず

6.2.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.1：002 試験< 年 月～実施中 [データカットオフ：2014 年 5 月 12 日] >）

IPI による治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 540 例（PK 解析対象は 435 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした部分盲検⁴⁾ 無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 3 週間として、本薬 2 又は 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

第 1 サイクルにおける本薬の C_{max} 、並びに第 1 及び 7 サイクルにおける C_{trough} （いずれも幾何平均値（変動係数%））は、2 mg/kg 群ではそれぞれ 40.4 (54)、7.79 (94) 及び 27.9 (45) $\mu\text{g/mL}$ であり、10 mg/kg 群ではそれぞれ 223 (40)、46.1 (54) 及び 131 (60) $\mu\text{g/mL}$ であった。

ベースライン及び本薬投与後に抗ペムブロリズマブ抗体が測定された 441 例のうち、2 mg/kg 群の 1 例で本薬投与前に抗ペムブロリズマブ抗体が検出された。なお、中和抗体は測定されなかった。

6.2.3 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験（001 試験パート A、B1、B2、C 及び D）において、QTcF と血清中本薬濃度との関連について、線形混合効果モデルにより検討された。その結果、血清中本薬濃度と QTcF の間に統計学的に有意な関連が認められ、血清中本薬濃度が 1 $\mu\text{g/mL}$ 上昇することに伴い QTcF が 0.0116 ms 延長することが推定されたものの、当該関連に臨床的な意義はないと考える、と申請者は説明している。また、本薬 2 mg/kg を Q3W 又は 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与した際の定常状態での C_{max} ⁵⁾（幾何平均値：それぞれ 70.2 及び 433 $\mu\text{g/mL}$ ）における、QTcF 間隔の平均変化量の推定値（90%CI の上限）はそれぞれ 0.83 (0.93) 及び 5.1 (5.7) ms であった。

以上より、申請用法・用量（本薬 2 mg/kg を Q3W）で本薬を投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔延長を引き起こす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.4 PPK 解析

海外臨床試験（001 試験、002 試験及び 006 試験）で得られた本薬の PK データ（2,195 例、12,171 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.1.2）。なお、本薬の PK は 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の PK に影響を及ぼす共変量として、CL 及び V_c に体重の影響を組み込んだモデルが構築された。CL 及び V_c に対する共変量として、年齢、人種、性別、 $eGFR$ ⁶⁾、総ビリルビン、AST、肝機能障害⁷⁾、アルブミン、癌腫、腫瘍サイズ、ECOG PS 及び IPI による治療歴が検討された。その結果、CL に対する有意な共変量としてアルブミン、総ビリルビン、腫瘍サイズ、 $eGFR$ 、性別、癌腫、ECOG PS 及び IPI による治療歴が、 V_c に対する有意な共変量としてアルブミン、性別及び IPI による治療歴がそれぞれ選択された。

有意な共変量として選択された、アルブミン、総ビリルビン、腫瘍サイズ、 $eGFR$ 、性別、癌腫、ECOG PS 及び IPI による治療歴が CL 又は V_c に及ぼす影響については、いずれも CL 及び V_c の個体間変動（変動係数：37.6 及び 19.1%）の範囲内であったこと等から、当該共変量が本薬の PK に及ぼす影響は小さいと考える、と申請者は説明している。

⁴⁾ 本薬 2 mg/kg Q3W 群又は 10 mg/kg Q3W 群への割付けは盲検化された。

⁵⁾ ブートストラップ法により算出された。

⁶⁾ Modification of Diet in Renal Disease 式により算出された。

⁷⁾ 米国 National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group classification に基づく分類。

6.2.5 PK/PD 解析

6.2.5.1 IL-2 に基づく PK/PD 解析

001 試験パート A 及び A2 の結果を基に、PPK 解析により推定された本薬の C_{trough} と、PD-1/PD-1 リガンド経路の阻害の指標となる IL-2 刺激比⁸⁾ との関連について、シグモイド I_{max} モデルにより検討された。その結果、本薬 1 mg/kg を Q3W で投与した際の定常状態における C_{trough} (90%CI の下限: 5.6 µg/mL) は、本薬による PD-1/PD-1 リガンド経路の阻害がほぼ最大になると推定された濃度 (5 µg/mL) を上回った。また、本薬 1 及び 2 mg/kg を Q3W で投与した場合、本薬によって PD-1/PD-1 リガンド経路が 95% 以上阻害される確率はそれぞれ 64% 及び 90% 以上であることが推定された。

以上より、1 mg/kg Q3W 以下の用法・用量では本薬と PD-1 との結合が飽和しておらず、本薬の有効性が得られる可能性が低いことが示唆された、と申請者は説明している。

6.2.5.2 トランスレーショナル PK/PD 解析

MC38 細胞株を皮下移植したマウスを用いた試験及び 001 試験の結果を基に、本薬の各用量に対する腫瘍縮小効果について、トランスレーショナル PK/PD モデルにより検討された。その結果、本薬を Q3W で投与する場合、2 mg/kg 未満と比較して 2 mg/kg 以上で完全奏効⁹⁾ が得られる確率が高くなることが推定された。

以上より、腫瘍縮小効果が最大となる用法・用量は 2 mg/kg Q3W 以上であることが示唆された、と申請者は説明している。

6.2.5.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.5.3.1 曝露量と有効性との関連

001 試験パート B1、B2、B3 及び D、002 試験並びに 006 試験の結果を基に、PPK 解析 (6.2.4 参照) により推定された本薬の $AUC_{ss,6wk}$ と腫瘍縮小率との関連について、線形回帰分析により検討された。その結果、検討された用法・用量 (2 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q2W 及び 10 mg/kg Q3W) の範囲において、本薬の $AUC_{ss,6wk}$ と腫瘍縮小率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.5.3.2 曝露量と安全性との関連

001 試験パート B1、B2、B3 及び D 並びに 002 試験の結果を基に、PPK 解析 (6.2.4 参照) により推定された本薬の $AUC_{ss,6wk}$ と免疫関連有害事象の発現率との関連について、ロジスティック回帰分析により検討された。また、001 試験パート B2 及び D の結果を基に、PPK 解析 (6.2.4 参照) により推定された本薬の $AUC_{ss,6wk}$ と Grade 3 及び 4 の有害事象、並びに重篤な有害事象の発現率との関連について、ロジスティック回帰分析により検討された。その結果、検討された用法・用量 (2 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q2W 及び 10 mg/kg Q3W) の範囲において、いずれの有害事象の発現率についても、本薬の $AUC_{ss,6wk}$ との間に明確な関連は認められなかった。

⁸⁾ *ex vivo* において、SEB 単独で処理した検体の IL-2 濃度に対する、SEB 及び本薬 25 µg/mL で処理した同検体の IL-2 濃度の比。

⁹⁾ 50%を上回る腫瘍の縮小。

申請者は、上記の PK/PD 解析の結果等に基づき、本薬の申請用法・用量を 2 mg/kg Q3W と設定している。なお、臨床使用時における本薬の用法・用量については、臨床試験において得られた有効性及び安全性に関する試験成績を含め、7.R.5.1 において議論する。

6.2.6 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える旨を説明している。

- 本薬は標的抗原との結合を介した経路及び標的抗原非依存的な経路により消失すると考えることから、腎機能及び肝機能の低下が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 本薬は高分子化合物（分子量：約 149,000）であることから、腎排泄されないと考えること。
- PPK 解析において、肝機能障害は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと。また、PPK 解析において本薬の CL に対する有意な共変量として eGFR が選択されたものの、eGFR が本薬の CL に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えること（6.2.4 参照）。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK の国内外差について

申請者は、以下の点等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国内第 I b 相試験（041 試験）、海外第 I 相試験（001 試験）パート B 及び D、並びに海外第 II 相試験（002 試験）において、悪性黒色腫患者に本薬 2 mg/kg を Q3W で静脈内投与した際の血清中本薬濃度は表 14 のとおりであり、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと。
- PPK 解析¹⁰⁾により推定された、日本人患者及び外国人患者に本薬を申請用法・用量で投与した際の $AUC_{ss,6wk}$ （平均値±標準偏差）は、それぞれ $1,590 \pm 422$ 及び $1,440 \pm 575 \mu g \cdot day/mL$ であり、同程度であったこと。

表 14 日本人及び外国人における血清中本薬濃度（ $\mu g/mL$ ）

	n	第 1 サイクルの C_{max}	n	第 1 サイクルの C_{trough}	n	第 7 サイクルの C_{trough}
日本人	42	41.3 (20.3, 60.5)	41	11.6 (6.04, 14.5)	28	26.5 (10.6, 60.9)
外国人	278	44.5 (12.9, 310)	287	9.35 (0.0470, 68.8)	57	27.6 (5.16, 61.8)

中央値（範囲）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬を申請用法・用量で投与した際の PK の国内外差について検討するための臨床試験成績が限られており、本薬の PK の国内外差に関する厳密な評価には限界があると考えられるものの、提出された資料から、日本人患者と外国人患者との間で本薬の PK が明らかに異なる傾向は認められていないと考える。

¹⁰⁾ 海外臨床試験（001 試験、002 試験及び 006 試験）及び国内臨床試験（011 試験及び 041 試験）で得られた本薬の PK データ（2,247 例、12,615 測定時点）に基づき実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.1.2）。

6.R.2 抗ペムブロリズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

抗ペムブロリズマブ抗体の発現状況は、海外第 I 相試験（001 試験）パート B 及び D、海外第 II 相試験（002 試験）、海外第 III 相試験（006 試験）、国内第 I 相試験（011 試験）並びに国内第 I b 相試験（041 試験）において検討された。なお、抗ペムブロリズマブ抗体の測定に影響を及ぼすと考えられる本薬濃度（6.1.1.2 参照）を示した検体を有する患者については不確定例とされた。

上記の臨床試験において、本薬初回投与後に検体が採取された患者（1,586 例）のうち、判定可能例¹¹⁾及び不確定例は 439 及び 1,147 例であった。判定可能例（439 例）のうち、本薬初回投与前及び投与開始後にそれぞれ 4 及び 2 例（1.0 及び 0.5%）で抗ペムブロリズマブ抗体が検出され、投与開始後に 1 例で中和抗体が検出された。なお、本薬を申請用法・用量で投与された患者において、抗ペムブロリズマブ抗体は検出されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

抗ペムブロリズマブ抗体の発現例は限られていること、及び臨床試験で用いられた抗ペムブロリズマブ抗体の測定法では、検体中に共存する本薬が抗ペムブロリズマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は否定できないことを考慮すると、抗ペムブロリズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について評価することは困難であると考ええる。したがって、当該内容については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 15 に示す国内第 I 相試験 2 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 5 試験が提出された。

¹¹⁾ 抗ペムブロリズマブ抗体陽性例及び陰性例の合計。

表 15 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*	主な 評価項目
評価	国内	011	I	進行固形癌患者	10 ①3 ②7	① 1 日目に本薬 2 mg/kg、29 日以降は 2 mg/kg Q2W ② 1 日目に本薬 10 mg/kg、29 日目以降は 10 mg/kg Q2W	安全性 PK
		041	I b	化学療法歴のない又は IPI 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	本薬 2 mg/kg Q3W	有効性 安全性
	海外	001	I	パート A、A1、A2 : 進行固形癌患者 パート B1 : 根治切除不能な悪性黒色腫患者 パート B2 : IPI による治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 パート B3 : 根治切除不能な悪性黒色腫患者 パート D : IPI による治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者	パート A 10 パート A1 7 パート A2 ①4 ②3 ③6 パート B1 ①22 ②57 ③56 パート B2 ①89 ②84 パート B3 ①123 ②121 パート D ①51 ②52	パート A : 本薬 1、3 又は 10 mg/kg を 1 日目に単回静脈内投与し、29 日目以降は Q2W パート A1 : 本薬 10mg/kg を 1 日目に単回静脈内投与し、29 日目以降は Q2W パート A2 : ① 1 日目に本薬 0.005 mg/kg、8 日目に 0.3 mg/kg、22 日目以降は 2 mg/kg Q3W ② 1 日目に本薬 0.02 mg/kg、8 日目に 0.3 mg/kg、22 日目以降は 2 mg/kg Q3W ③ 1 日目に本薬 0.06 mg/kg、8 日目に 1 mg/kg、22 日目以降は 10 mg/kg Q3W パート B1 : ① 本薬 2 mg/kg Q3W ② 本薬 10 mg/kg Q2W ③ 本薬 10 mg/kg Q3W パート B2 : ① 本薬 2 mg/kg Q3W ② 本薬 10 mg/kg Q3W パート B3 : ① 本薬 10 mg/kg Q2W ② 本薬 10 mg/kg Q3W パート D : ① 本薬 2 mg/kg Q3W ② 本薬 10 mg/kg Q3W	安全性 有効性 PK
				IPI による治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	540 ①180 ②181 ③179	① 本薬 2 mg/kg Q3W ② 本薬 10 mg/kg Q3W ③ ICC	有効性 安全性
				化学療法歴のない又は IPI 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	834 ①277 ②279 ③278	① 本薬 10 mg/kg Q3W ② 本薬 10 mg/kg Q2W ③ IPI 3 mg/kg Q3W	有効性 安全性
		002	II	IPI による治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	540 ①180 ②181 ③179	① 本薬 2 mg/kg Q3W ② 本薬 10 mg/kg Q3W ③ ICC	有効性 安全性

*: 本薬の投与経路は静脈内投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 011 試験パート A < 年 月 日 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 年 月 日] >)

進行固形癌患者を対象に、本薬の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2 又は 10 mg/kg を 1 日目に単回静脈内投与し、29 日目以降に Q2W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 10 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.2 国内第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : 041 試験 < 年 月 日 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 年 月 日] >)

化学療法歴のない又は IPI 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 (目標症例数 : 35 例 (粘膜悪性黒色腫は 7 例まで)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 12 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 42 例のうち、ベースライン時に測定可能病変がないと判定された 5 例を除いた 37 例が FAS として、有効性の解析対象集団とされた。また、本薬を投与された 42 例全例が安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた中央判定による皮膚悪性黒色腫患者の奏効率¹²⁾、及び探索的評価項目とされた中央判定による粘膜悪性黒色腫患者の奏効率の結果は、表 16 のとおりであった。

表 16 最良総合効果及び奏効率 (RECIST v1.1、中央判定、FAS、年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	皮膚悪性黒色腫 29 例	粘膜悪性黒色腫 8 例
完全奏効 (CR)	2 (6.9)	0
部分奏効 (PR)	5 (17.2)	2 (25.0)
安定 (SD)	7 (24.1)	2 (25.0)
増悪 (PD)	14 (48.3)	4 (50.0)
評価不能 (NE)	1 (3.4)	0
奏効 (CR+PR)	7	2
(奏効率 [95%CI] (%))	(24.1 [10.3, 43.5])	(25.0 [3.2, 65.1])

¹²⁾ 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第 III 相試験 (N Eng J Med 2012; 367: 107-14 等) における DTIC 単独投与の奏効率を参考に、閾値奏効率は 10% と設定された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は 3/42 例（7.1%）に認められた。死因は、急性呼吸不全、原因不明の死亡（転落による死亡）及び脳出血各 1 例であり、このうち原因不明の死亡及び脳出血各 1 例は本薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2.1 : 001 試験< 年 月 日 ~実施中 [データカットオフ日 : 年 月 日] >）

進行固形癌（パート A、A1 及びパート A2）、根治切除不能な悪性黒色腫（パート B1 及び B3）、IPI による治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者（パート B2）、及び IPI による治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者（パート D）を対象（目標症例数：622 例（パート A：10 例、パート A1：6 例、パート A2：12 例、パート B：506 例、パート D：88 例））に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 50 施設で実施された。

用法・用量は、パート A 及び A1 では本薬 1、3 又は 10 mg/kg を 1 日目に単回静脈内投与し、29 日目以降に Q2W で、パート A2 ではコホート 1：1 日目に本薬 0.005 mg/kg、8 日目に 0.3 mg/kg、22 日目以降に 2 mg/kg を Q3W で、コホート 2：1 日目に本薬 0.02 mg/kg、8 日目に 0.3 mg/kg、22 日目以降は 2 mg/kg Q3W で、及びコホート 3：1 日目に本薬 0.06 mg/kg、8 日目に 1.0 mg/kg、22 日目以降は 10 mg/kg を Q3W で、パート B1、B2 及び B3 では本薬 2 mg/kg を Q3W、10 mg/kg を Q2W 又は 10 mg/kg を Q3W で、並びにパート D では本薬 2 mg/kg を Q3W 又は 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 685 例全例に本薬が 1 回以上投与され、安全性の解析対象集団とされた。

本試験の用量漸増パート（パート A 及び A1）の第 1 サイクル（28 日間）が DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。パート A 及び A1 に登録された 17 例（1 mg/kg Q2W 群 4 例、3 mg/kg Q2W 群 3 例、10 mg/kg Q2W 群 10 例）全例に本薬が投与され、DLT は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は 10/685 例（1.5%）（パート A1 の 10 mg/kg Q2W 群 1/7 例（14.3%）、パート B1 の 10 mg/kg Q2W 群 4/57 例（7.0%）、10 mg/kg Q3W 群 1/56 例（1.8%）、パート B2 の 2 mg/kg Q3W 群 1/89 例（1.1%）、パート B3 の 10 mg/kg Q2W 群 1/123 例（0.8%）、10 mg/kg Q3W 群 2/121 例（1.7%））に認められた。死因は、パート A1 の 10 mg/kg Q2W 群でクリプトコッカス性真菌血症 1 例、パート B1 の 10 mg/kg Q2W 群で急性心筋梗塞、死亡、蜂巣炎及び肺塞栓症各 1 例、10 mg/kg Q3W 群で肺炎 1 例、パート B2 の 2 mg/kg Q3W 群で敗血症性ショック 1 例、パート B3 の 10 mg/kg Q2W 群で死亡 1 例、10 mg/kg Q3W 群で死亡及び心停止各 1 例であり、このうちパート A1 の 10 mg/kg Q2W 群のクリプトコッカス性真菌血症は本薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2.2 海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.1.1 : 002 試験< 年 月 日 ~実施中 [データカットオフ日 : 年 月 日] >）

IPI による治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：510 例）を対象に、本薬と ICC の有効性及び安全性を検討することを目的とした部分盲検¹³⁾ 無作為化比較試験が、海外 73 施設で実施された。

¹³⁾ 2 mg/kg Q3W 群又は 10 mg/kg Q3W 群への割付けは盲検化された。

用法・用量は、本薬群では本薬 2 又は 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与、ICC 群では CBDCA、PTX、DTIC 又は TMZ の単独投与、及び CBDCA と PTX の併用投与のうちから、各治験実施施設において標準的に実施されている化学療法を治験担当医師が選択し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。なお、ICC 群に組み入れられ、クロスオーバーに関する基準¹⁴⁾を満たした患者は、12 週目以降に本薬 (2 又は 10 mg/kg Q3W) の投与が許容された。

本試験に登録され無作為化された 540 例 (2 mg/kg Q3W 群 180 例、10 mg/kg Q3W 群 181 例、ICC 群 179 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬を投与されなかった 12 例 (2 mg/kg Q3W 群 2 例、10 mg/kg Q3W 群 2 例、ICC 群 8 例) を除く 528 例 (2 mg/kg Q3W 群 178 例、10 mg/kg Q3W 群 179 例、ICC 群 171 例) が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目¹⁵⁾は中央判定による PFS 及び OS が設定され、有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計 2 回計画された。1 回目の中間解析は、本試験に登録及び無作為化され、3 カ月間以上観察された患者が 120 例に達した時点において、本薬 2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群の中央判定による奏効率を比較し、有意差が認められた場合 (有意水準両側 10%) に、奏効率が低かった本薬投与群を中止する計画とされた。2 回目の中間解析は、少なくとも 270 件の PFS イベント (1 回目の中間解析で、いずれかの本薬群が中止された場合には 180 件の PFS イベント) が観察された時点において、PFS の最終解析及び OS の中間解析を実施し、いずれかの解析において ICC 群と比較して本薬群の有効性が確認された場合に、本薬の有効性が示されたと判断する計画とされた。また、ICC 群と比較して本薬群で PFS の有意な延長が認められず、かつ ICC 群と比較して本薬 2 mg/kg Q3W 群又は 10 mg/kg Q3W 群のいずれかの群の OS のハザード比が 0.82 を上回る場合には、本薬群の有効性が確認できないと判断し、本試験を早期無効中止することが計画されていた。最終解析は、370 件の OS イベントが観察された時点において、OS の最終解析を実施することが計画された。なお、第一種の過誤確率を調整するため、各中間解析及び最終解析における有意水準は表 17 のように設定された。

表 17 各解析における片側有意水準

解析時点	PFS		OS	
	2 mg/kg Q3W 群 vs. ICC 群	10 mg/kg Q3W 群 vs. ICC 群	2 mg/kg Q3W 群 vs. ICC 群	10 mg/kg Q3W 群 vs. ICC 群
1 回目の中間解析	—	—	0.001%	
2 回目の中間解析	0.25%	0.25%	0.5% ^{*1}	
最終解析	—	—	(1.5%, 1.75%, 2%) ^{*1,2}	

*1: Hochberg 法を用いる。1 回目の中間解析でいずれかの本薬投与群が中止となった場合は、有意水準を 1/2 倍して解析する、*2: 2 回目の中間解析における PFS の解析の結果に応じて 1.5 から 2% のいずれかが選択される。

有効性について、■■■■ 年 ■■ 月 ■ 日に、1 回目の中間解析が行われた結果、本薬 2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群の奏効率は同程度であり、データモニタリング委員会により本薬 2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群のいずれも中止することなく試験を継続することが勧告された。

2014 年 5 月 12 日をデータカットオフ日として、2 回目の中間解析が行われ、中央判定による PFS の最終解析及び OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 18 及び図 1 並びに表 19 及び

¹⁴⁾ 以下の①～④の基準をすべて満たす患者とされた。

①PS 0 又は 1、②新たな脳転移の出現又は症状・兆候を認めないこと、③化学療法による有害事象が Grade 1 以下に回復していること、④中央画像判定で疾患進行が確認されていること。

¹⁵⁾ 試験計画時には、本試験の主要評価項目は奏効率、OS 及び PFS とされていたが、奏効率と PFS との間に高い相関があると考えられることから、OS と、奏効率又は PFS のいずれか 1 つを主要評価項目とするように海外規制当局から助言を受けて、治験実施計画書の改訂 (■■■■ 年 ■ 月 ■ 日) が行われ、主要評価項目は PFS 及び OS とされ、奏効率は副次評価項目に変更された。

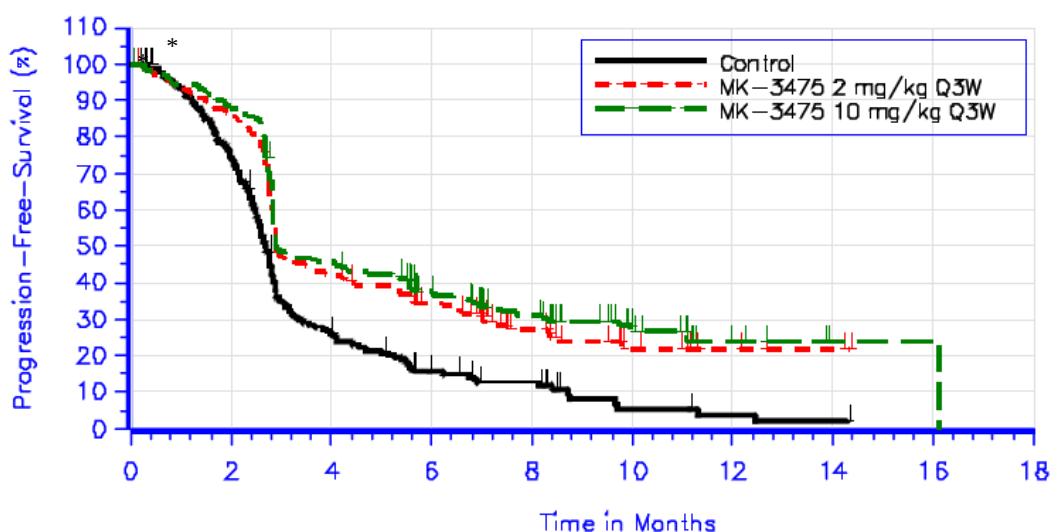
図2のとおりであり、PFSについてはICC群に対する本薬2 mg/kg Q3W群及び10 mg/kg Q3W群の優越性が示された。なお、ICC群の86/179例(48.0%)に本薬が投与されていた。

表18 PFSの最終解析結果(中央判定、ITT、2014年5月12日データカットオフ)

	2 mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q3W 群	ICC (Control) 群
例数	180	181	179
イベント数 (%)	129 (71.7)	126 (69.6)	155 (86.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	2.9 [2.8, 3.8]	2.9 [2.8, 4.7]	2.7 [2.5, 2.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.57 [0.45, 0.73]	0.50 [0.39, 0.64]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	<0.0001	

*1: ECOG PS (0, 1)、血清 LDH 値 (正常、高値)、*BRAF* 遺伝子 (変異型、野生型) を層別因子とした層別 Cox 回帰、

*2: ECOG PS (0, 1)、血清 LDH 値 (正常、高値) 及び *BRAF* 遺伝子 (変異型、野生型) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.0025



n at risk										
Control	179	128	43	22	15	4	2	1	0	0
MK-3475 2 mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2	0	0
MK-3475 10 mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1	1	0

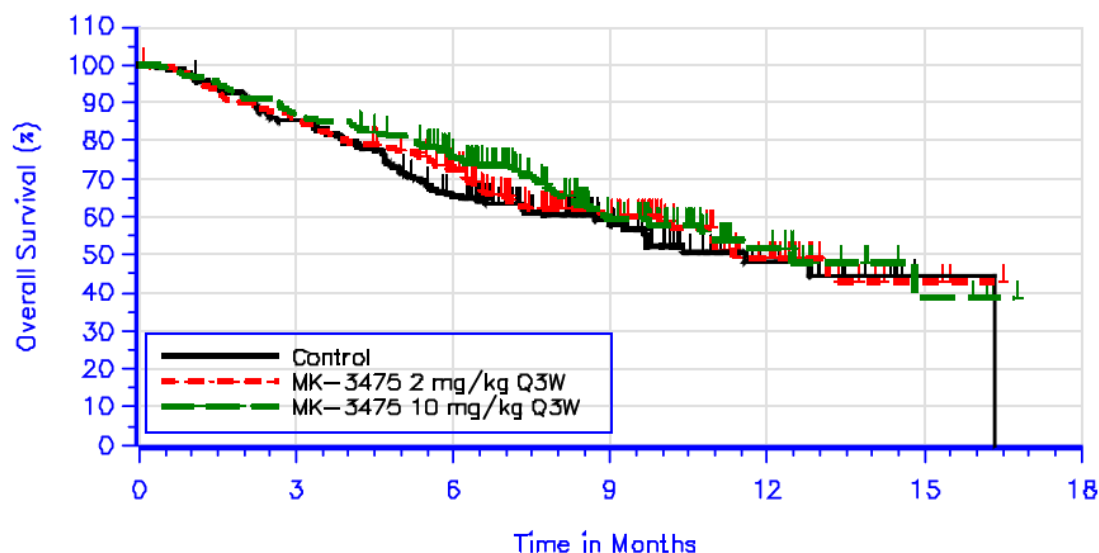
*: Day 1 に打ち切りとなった症例 (2 mg/kg Q3W 群 2 例、10 mg/kg Q3W 群 0 例、Control 群 4 例)

図1 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線(中央判定、ITT、2014年5月12日データカットオフ)

表19 OSの中間解析結果(ITT、2014年5月12日データカットオフ)

	2 mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q3W 群	ICC (Control) 群
例数	180	181	179
イベント数 (%)	73 (40.6)	69 (38.1)	78 (43.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.4 [10.2, NE]	12.5 [9.7, NE]	11.6 [9.0, 16.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.88 [0.64, 1.22]	0.78 [0.56, 1.08]	
p 値 (片側) *2	0.2294	0.0664	

*1: ECOG PS (0, 1)、LDH 値 (正常、高値) 及び *BRAF* 遺伝子 (変異型、野生型) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2: ECOG PS (0, 1)、血清 LDH 値 (正常、高値) 及び *BRAF* 遺伝子 (変異型、野生型) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.005、Hochberg 法



	n at risk					
Control	179	151	110	49	17	1
MK-3475 2 mg/kg Q3W	180	153	119	56	18	3
MK-3475 10 mg/kg Q3W	181	157	124	55	20	4

図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT、2014年5月12日データカットオフ)

さらに、■■■■年■■月■■日をデータカットオフ日としてOSの最終解析が行われ、当該結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表20及び図3のとおりであった。なお、OSの最終解析時には、ICC群の98/179例(54.7%)に本薬が投与されていた。

表20 OSの最終解析結果 (ITT、■■■■年■■月■■日データカットオフ)

	2 mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q3W 群	ICC (Control) 群
例数	180	181	179
イベント数 (%)	123 (68.3)	117 (64.6)	128 (71.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.4 [11.0, 16.4]	14.7 [11.3, 19.5]	11.0 [8.9, 13.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.86 [0.67, 1.10]	0.74 [0.57, 0.96]	
p 値 (片側) *2	0.1173	0.0106	

*1 : ECOG PS (0, 1)、LDH 値 (正常、高値) 及び BRAF 遺伝子 (変異型、野生型) を層別因子とした層別 Cox 回帰、
 *2 : ECOG PS (0, 1)、血清 LDH 値 (正常、高値) 及び BRAF 遺伝子 (変異型、野生型) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.02、Hochberg 法

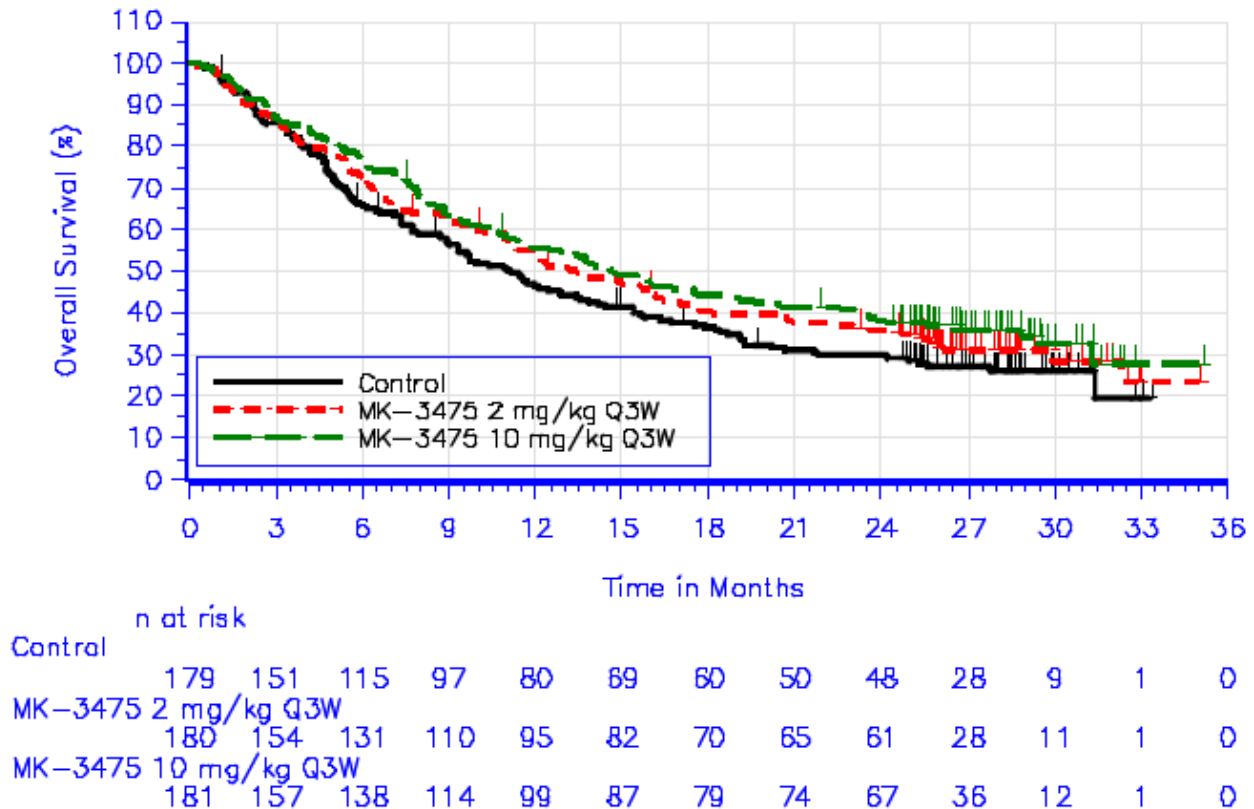


図3 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT、■■■年■月■日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、2 mg/kg Q3W 群 13/178 例 (7.3%)、10 mg/kg Q3W 群 8/179 例 (4.5%) 及び ICC 群 11/171 例 (6.4%) に認められた。死因は、2 mg/kg Q3W 群で死亡3例、腸閉塞、全身健康状態低下、全身性浮腫、肝不全、感染性胸水、敗血症性ショック、悪液質、精神状態変化、血胸及び出血性梗塞各1例、10 mg/kg Q3W 群で死亡、全身健康状態低下及び呼吸困難各2例、上部消化管出血及び肝不全各1例、ICC 群で全身健康状態低下3例、死亡2例、全身性浮腫、異型肺炎、肺炎、硬膜下血腫、頭蓋内出血及び肺塞栓症各1例であり、このうち2 mg/kg Q3W 群の死亡1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 006 試験<■■■年■月■日データカットオフ日 : 2015年3月3日>)

化学療法歴のない又は IPI 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 (目標症例数 : 645 例) を対象に、本薬と IPI の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 87 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 10 mg/kg を Q3W 又は Q2W で静脈内投与、IPI 群では IPI 3 mg/kg を Q3W で最大 4 サイクルまで静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 834 例 (10 mg/kg Q3W 群 277 例、10 mg/kg Q2W 群 279 例、IPI 群 278 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与

されなかった 23 例（10 mg/kg Q2W 群 1 例、IPI 群 22 例）を除く 811 例（10 mg/kg Q2W 群 278 例、10 mg/kg Q3W 群 277 例、IPI 群 256 例）が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は中央判定による PFS 及び OS が設定され、有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計 2 回計画された。1 回目の中間解析は、PFS のイベント数が約 260 件に到達し、かつすべての患者で 6 カ月以上の観察が終了した時点において、PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析を実施し、いずれかの解析において ICC 群と比較して本薬群の有効性が確認された場合に、本薬の有効性が示されたと判断する計画とされた。また、IPI 群と比較して本薬群で PFS の有意な延長が認められず、かつ IPI 群と比較して本薬群の OS のハザード比が 0.9167 を上回る場合には、本薬群の有効性が確認できないと判断し、本試験を早期無効中止することが計画されていた。2 回目の中間解析は、OS の最終解析に必要なイベント数（435 件）の約 67%（290 件）が観察され、かつすべての患者で 9 カ月以上の観察を終了した時点において、PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析を実施し、いずれかの解析において ICC 群と比較して本薬群の有効性が確認された場合に、本薬の有効性が示されたと判断する計画とされた。最終解析は、435 件の OS イベントが観察された時点において、OS の最終解析を実施することが計画された。なお、第一種の過誤確率を調整するため、各中間解析及び最終解析における有意水準は表 21 のように設定された。

表 21 各解析における片側有意水準

解析時点	PFS		OS	
	10 mg/kg Q3W 群 vs. IPI 群	10 mg/kg Q2W 群 vs. IPI 群	10 mg/kg Q3W 群 vs. IPI 群	10 mg/kg Q2W 群 vs. IPI 群
1 回目の中間解析	0.2%	0.2%	0.002% ^{*1}	
2 回目の中間解析	0.05%	0.05%	0.5% ^{*1}	
最終解析	—	—	(1.5%, 1.55%, 1.60%, 1.70%, 1.75%, 1.80%, 1.90%, 1.95%, 2%) ^{*1, 2}	

*1：Hochberg 法を用いる。*2：1、2 回目の中間解析における PFS の解析の結果に応じて 1.5% から 2% のいずれかが選択される。

有効性について、本試験の主要評価項目として設定された PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 22 及び図 4 並びに表 23 及び図 5 のとおりであり、PFS について、IPI 群に対する本薬 10 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q2W 群の優越性が検証された。

表 22 PFS の 1 回目の中間解析結果（中央判定、ITT、2014 年 9 月 3 日データカットオフ）

	10 mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q2W 群	IPI (Control) 群
例数	277	279	278
イベント数 (%)	157 (56.7)	157 (56.3)	188 (67.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	4.1 [2.9, 6.9]	5.5 [3.4, 6.9]	2.8 [2.8, 2.9]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.58 [0.47, 0.72]	0.58 [0.46, 0.72]	
p 値 (片側) ^{*2}	<0.0001	<0.0001	

*1：前治療数（0、1）、PD-L1 陽性細胞の割合（1%以上、1%未満）、ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別 Cox 回帰、

*2：前治療数（0、1）、PD-L1 陽性細胞の割合（1%以上、1%未満）、ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.002



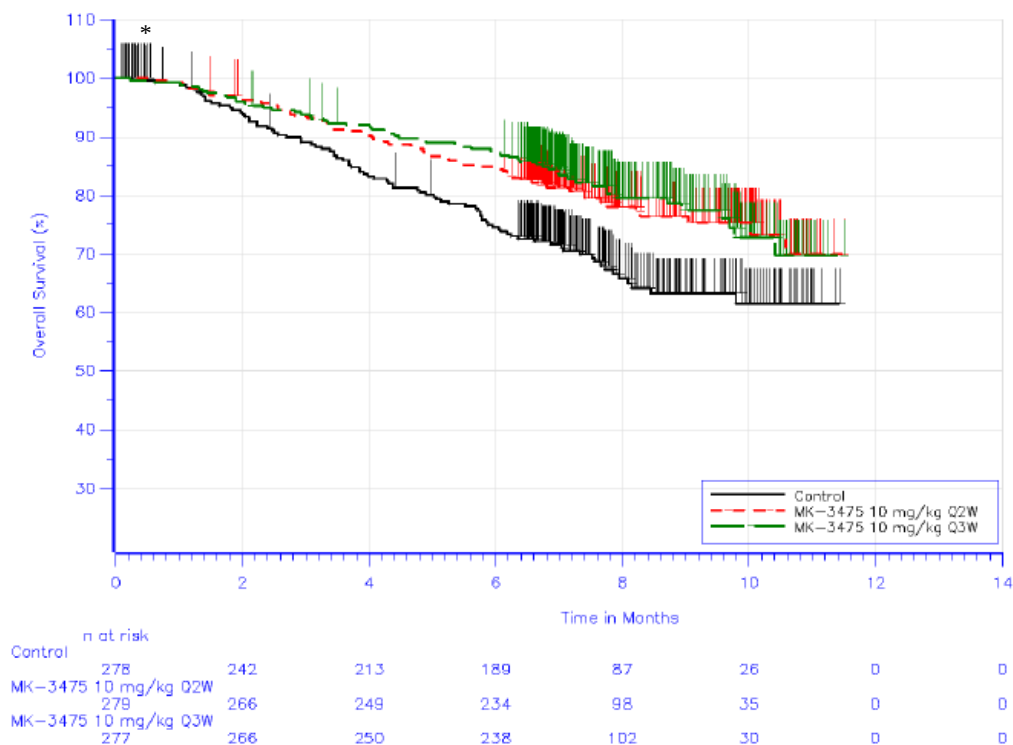
* : Day 1 に打ち切りとなった症例 (control 群 32 例、10 mg/kg Q2W 群 10 例、10 mg/kg Q3W 群 7 例)

図 4 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (中央判定、ITT、2014 年 9 月 3 日データカットオフ)

表 23 OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT、2014 年 9 月 3 日データカットオフ)

	10 mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q2W 群	IPI (Control) 群
例数	277	279	278
イベント数 (%)	56 (20.2)	61 (21.9)	85 (30.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.56 [0.40, 0.78]	0.60 [0.43, 0.84]	
p 値 (片側) *2	0.0031	0.00132	

*1 : 前治療数 (0, 1)、PD-L1 陽性細胞の割合 (1%以上、1%未満)、ECOG PS (0, 1) を層別因子とした層別 Cox 回帰、
 *2 : 前治療数 (0, 1)、PD-L1 陽性細胞の割合 (1%以上、1%未満)、ECOG PS (0, 1) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00002、Hochberg 法



* : Day 1 に打ち切りとなった症例 (10 mg/kg Q2W 群 0 例、10 mg/kg Q3W 群 0 例、Control 群 11 例)

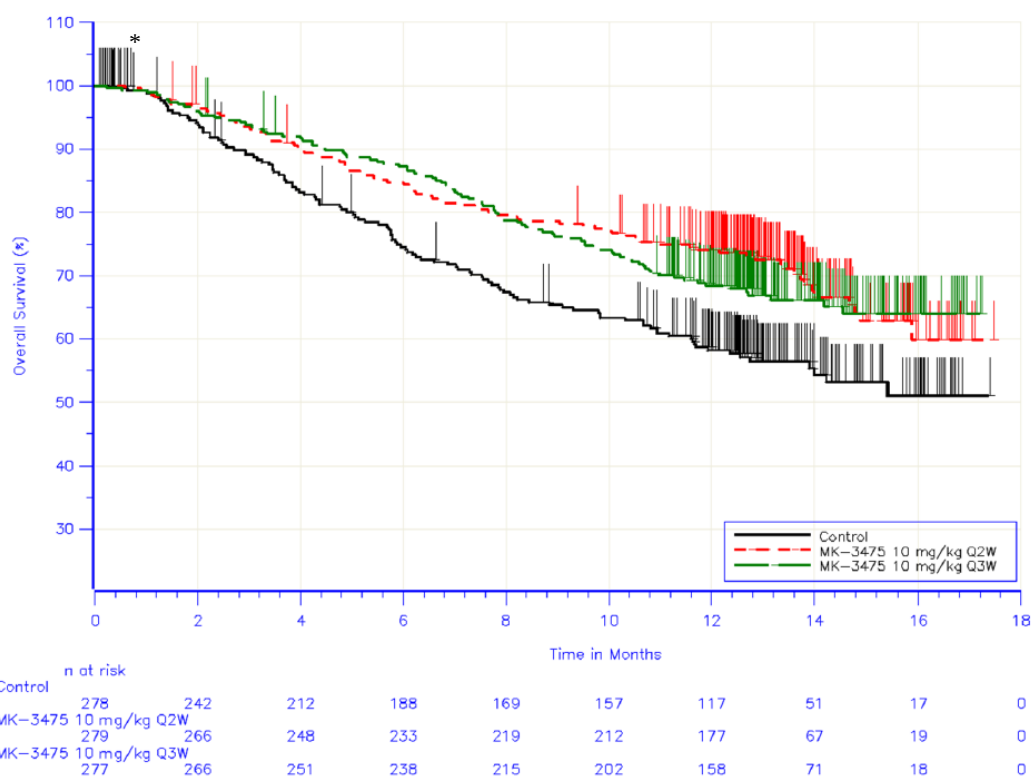
図 5 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT、2014 年 9 月 3 日データカットオフ)

また、OS の 2 回目の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 24 及び図 6 のとおりであり、OS についても、IPI 群に対する本薬 10 mg/kg Q3W 群及び本薬 10 mg/kg Q2W 群の優越性が検証され、データモニタリング委員会の提言に基づき、当該試験の有効性の評価を早期中止し、安全性の評価及び生存追跡調査は規定された最終解析時まで継続することとされた。

表 24 OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT、2015 年 3 月 3 日データカットオフ)

	10 mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q2W 群	IPI (Control) 群
例数	277	279	278
イベント数 (%)	92 (33.2)	85 (30.5)	112 (40.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [12.7, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.69 [0.52, 0.90]	0.63 [0.47, 0.83]	
p 値 (片側) *2	0.00358	0.00052	

*1 : 前治療数 (0、1)、PD-L1 陽性細胞の割合 (1%以上、1%未満)、ECOG PS (0、1) を層別因子とした層別 Cox 回帰、
 *2 : 前治療数 (0、1)、PD-L1 陽性細胞の割合 (1%以上、1%未満)、ECOG PS (0、1) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.005、Hochberg 法



* : Day 1 に打ち切りとなった症例 (10 mg/kg Q2W 群 0 例、10 mg/kg Q3W 群 0 例、Control 群 11 例)

図 6 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT、2015 年 3 月 3 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、10 mg/kg Q3W 群 5/277 例 (1.8%)、10 mg/kg Q2W 群 7/278 例 (2.5%) 及び IPI 群 7/256 例 (2.7%) に認められた。死因は、10 mg/kg Q3W 群で心不全、うっ血性心不全、肺感染、軟部組織感染及び自殺既遂各 1 例、10 mg/kg Q2W 群で心筋梗塞、死亡、胃腺癌、癌性リンパ管症、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、出血性卒中及び低酸素症各 1 例、IPI 群で心肺停止、死亡、心内膜炎、肺炎、腫瘍崩壊症候群、腫瘍出血及び低酸素症各 1 例であり、このうち 10 mg/kg Q2W 群の出血性卒中 1 例、IPI 群の死亡 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、①化学療法歴のない又は IPI 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、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験 (006 試験)、並びに②IPI 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、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅱ相試験 (002 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、化学療法歴のない又は IPI 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を対象とした国内第Ⅰb 相試験 (041 試験) を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、006 試験及び 002 試験における対照群として、それぞれ IPI 及び ICC を設定した理由について、以下のように説明している。

006 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (ver 3. 2012) 等において、006 試験の対象とされた患者に対して、悪性黒色腫由来の抗原ペプチドである gp100 と比較して IPI の有効性が示された旨の報告 (N Eng J Med 2010; 363: 711-23) に基づき IPI が推奨されていたこと等から、006 試験の対照群として IPI を設定した。

また、002 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (ver 3. 2012) 及び ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7: vii86-91) において、002 試験の対象とされた患者に対する標準的な治療法は確立しておらず、DTIC 等による化学療法が実施されていたことから、002 試験における対照群として ICC と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、006 試験及び 002 試験における主要評価項目の一つとして、中央判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

根治切除不能な悪性黒色腫において、PFS を延長することは腫瘍増悪までの期間を延長することにより、患者の QOL の改善等が期待でき、臨床的なベネフィットがあると考えられること等から、主要評価項目の一つとして PFS を設定したことは適切であったと考える。

006 試験において、IPI 群と比較して本薬 10 mg/kg Q2W 群及び 10 mg/kg Q3W 群で OS の優越性が検証された (7.1.2.3 参照)。

また、002 試験において、主要評価項目の一つとされた中央判定による PFS の中間解析の結果、ICC 群に対する本薬 2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群の優越性が示され、加えて、もう一つの主要評価項目とされた OS の最終解析において本薬群の優越性は示されなかったものの、ICC 群と比較して本薬群のいずれにおいても劣る傾向は認められなかった (7.1.2.2 参照)。

また、感度分析として実施された、治験責任医師判定による PFS の結果は、表 25 のとおりであった。

表 25 PFS の中間解析結果 (治験責任医師判定、ITT、2014 年 5 月 12 日データカットオフ)

	2 mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q3W 群	ICC 群
例数	180	181	179
イベント数 (%)	122 (67.8)	112 (61.9)	157 (87.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	3.7 [2.9, 5.4]	5.4 [3.8, 6.8]	2.6 [2.4, 2.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.49 [0.38, 0.62]	0.41 [0.32, 0.52]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	<0.0001	

*1 : ECOG PS (0, 1)、血清 LDH 値 (正常、高値)、*BRAF* 遺伝子 (変異型、野生型) を層別因子とした層別 Cox 回帰、

*2 : ECOG PS (0, 1)、血清 LDH 値 (正常、高値) 及び *BRAF* 遺伝子 (変異型、野生型) を層別因子とした層別 log-rank 検定

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

006 試験及び 002 試験において、主要評価項目の一つとして OS が設定されたことは適切であったと考える。

また、006 試験において、主要評価項目の一つとされた OS について、IPI 群と比較して本薬群で OS の延長が認められたことから、006 試験の対象患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

さらに、002 試験において、主要評価項目の一つとされた中央判定による PFS について、ICC 群と比較して本薬群で優越性が示され、治験責任医師判定による PFS においても同様の結果が得られていることに加え、OS の最終解析の結果、ICC 群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったことを考慮すると、002 試験の対象患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.3 日本人患者における有効性について

041 試験の対象とされた皮膚悪性腫瘍患者（29 例）において、主要評価項目とされた中央判定による奏効率 [95%CI]（%）は、24.1 [10.3, 43.5] であり、95%CI の下限値が事前に設定された閾値（10%）を上回った（7.1.1.2 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の結果等から、根治切除不能な日本人悪性黒色腫患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、消化管障害、皮膚障害、神経障害、肝機能障害、眼障害、内分泌機能障害、腎機能障害、ILD、IRR、肺炎、筋炎、脳炎・髄膜炎及び重症筋無力症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬の使用は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、002 試験及び 006 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

002 試験及び 006 試験における、安全性の概要は表 26 のとおりであった。

表 26 安全性の概要 (002 試験及び 006 試験)

	例数 (%)					
	002 試験			006 試験		
	2 mg/kg Q3W 群 178 例	10 mg/kg Q3W 群 179 例	ICC 群 171 例	10 mg/kg Q3W 群 277 例	10 mg/kg Q2W 群 278 例	IPI 群 256 例
全有害事象	172 (96.6)	178 (99.4)	167 (97.7)	264 (95.3)	275 (98.9)	239 (93.4)
Grade 3 以上の有害事象	83 (46.6)	79 (44.1)	88 (51.5)	92 (33.2)	105 (37.8)	94 (36.7)
死亡に至った有害事象	13 (7.3)	8 (4.5)	11 (6.4)	5 (1.8)	7 (2.5)	7 (2.7)
重篤な有害事象	83 (46.6)	68 (38.0)	59 (34.5)	71 (25.6)	77 (27.7)	81 (31.6)
投与中止に至った有害事象	18 (10.1)	26 (14.5)	20 (11.7)	30 (10.8)	20 (7.2)	34 (13.3)
減量に至った有害事象	NA	NA	26 (15.2)	NA	NA	1 (0.4)
休薬に至った有害事象	23 (12.9)	26 (14.5)	35 (20.5)	56 (20.2)	61 (21.9)	22 (8.6)

002 試験において、ICC 群と比較して本薬群（2 mg/kg Q3W 群又は 10 mg/kg Q3W 群）のいずれかの群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、腹痛（2 mg/kg Q3W 群：13.5%、10 mg/kg Q3W 群：13.4%、ICC 群：8.2%、以下、同順）、発熱（12.4%、15.1%、9.4%）、低ナトリウム血症（10.7%、6.7%、4.7%）、関節痛（15.2%、12.3%、9.9%）、呼吸困難（9.6%、17.3%、12.3%）、そう痒症（25.3%、30.2%、7.6%）、発疹（13.5%、14.0%、7.6%）、甲状腺機能低下症（6.2%、8.4%、0.6%）、皮膚乾燥（7.3%、8.4%、2.9%）及び斑状丘疹状皮疹（5.1%、7.3%、0%）であった。ICC 群と比較して本薬群（2 mg/kg Q3W 群又は 10 mg/kg Q3W 群）のいずれかの群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、低ナトリウム血症（3.4%、2.8%、1.2%）及び脱水（2.8%、0%、0.6%）であった。ICC 群と比較して本薬群（2 mg/kg Q3W 群又は 10 mg/kg Q3W 群）のいずれかの群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

006 試験において、IPI 群と比較して本薬群（10 mg/kg Q3W 群又は 10 mg/kg Q2W 群）のいずれかの群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、甲状腺機能低下症（10 mg/kg Q3W 群：8.3%、10 mg/kg Q2W 群：10.1%、IPI 群：2.0%、以下、同順）、口内乾燥（6.9%、9.7%、0.4%）、関節痛（17.3%、18.0%、9.8%）、背部痛（10.8%、13.3%、6.6%）、筋肉痛（6.1%、11.9%、4.3%）、咳嗽（15.2%、18.0%、7.4%）及び尋常性白斑（12.3%、9.4%、1.6%）であった。IPI 群と比較して本薬群（10 mg/kg Q3W 群又は 10 mg/kg Q3W 群）のいずれかの群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬の用法・用量の差異が安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

002 試験において、本薬 10 mg/kg Q3W 群と比較して、2 mg/kg Q3W 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（2 mg/kg Q3W：17.4%、10 mg/kg Q3W：11.2%、以下、同順）であった。2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（7.9%、2.2%）、全身性浮腫（2.2%、0%）及び脱水（2.8%、0%）、2%以上高かった重篤な有害事象は、貧血（3.9%、0%）であった。2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

002 試験において、本薬 2 mg/kg Q3W 群と比較して、10 mg/kg Q3W 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、疲労（38.8%、46.9%）、食欲減退（16.3%、24.6%）、頭痛（8.4%、14.0%）及び呼吸困難（9.6%、17.3%）、嘔吐（8.4%、18.4%）及び鼻咽頭炎（3.4%、8.9%）であった。2%以上高かった

Grade 3 以上の有害事象は、呼吸困難（1.1%、3.9%）であり、2%以上高かった重篤な有害事象は、全身健康状態低下（0.6%、2.8%）であった。2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

006 試験において、本薬 10 mg/kg Q2W 群と比較して、10 mg/kg Q3W 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象、2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

006 試験において、本薬 10 mg/kg Q3W 群と比較して、10 mg/kg Q2W 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、便秘（10 mg/kg Q3W 群：11.6%、10 mg/kg Q2W 群：16.9%、以下、同順）、頭痛（11.2%、16.2%）及び筋肉痛（6.1%、11.9%）であった。2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、下痢（0.7%、3.6%）であった。2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

002 試験及び 006 試験の結果から、ICC 群又は IPI 群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象が認められたものの、大部分は Grade 2 以下であり、根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して本薬を投与した際の有害事象は、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察、本薬の中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。ただし、002 試験及び 006 試験において、ICC 群又は IPI 群と比較して本薬群で発現率が高かった事象については、本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等により、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、本薬 2 mg/kg Q3W 群、10 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q2W 群との間で発現率に差異がある有害事象が認められたものの、大部分は Grade 2 以下であり、臨床使用時に問題となる差異は認められておらず、本薬の安全性について用量間に明確な差異はないと判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、041 試験及び 002 試験において本薬 2 mg/kg Q3W を投与された患者において確認された安全性情報を基に、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

041 試験及び 002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群における、安全性の概要は表 27 のとおりであった。

	表 27 安全性の概要（041 試験及び 002 試験）	
	例数（%）	
	041 試験 42 例	002 試験 2 mg/kg Q3W 群 178 例
有害事象	41 (97.6)	172 (96.6)
Grade 3 以上の有害事象	17 (40.5)	83 (46.6)
死亡に至った有害事象	3 (7.1)	13 (7.3)
重篤な有害事象	15 (35.7)	83 (46.6)
投与中止に至った有害事象	6 (14.3)	18 (10.1)
休薬に至った有害事象	9 (21.4)	23 (12.9)

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 投与群と比較して、041 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 投与群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、倦怠感（日本人：14.3%、外国人：3.4%、以下、同順）、鼻咽頭炎（26.2%、3.4%）及び斑状丘疹状皮疹（16.7%、5.1%）であり、うち、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬が投与された患者数は限られることから、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があると考えられるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった事象の大部分は Grade 2 以下であり、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されることから、日本人患者においても本薬は忍容可能と考える。ただし、外国人患者と比較して日本人患者では発現率が高かった有害事象については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、主に 002 試験、006 試験及び 041 試験における本薬の安全性の結果を基に、対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象及び本薬と同様の作用機序を有する薬剤で注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

なお、申請用法・用量は 2 mg/kg Q3W であること、及び本薬 2 mg/kg Q3W と 10 mg/kg Q3W の間で安全性に明確な差異は認められていないことから、主として 002 試験及び 041 試験の結果を記載した。また、006 試験の有害事象については、7.2.5 の項に記載した。

7.R.3.3 消化管障害について

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA SMQ の「偽膜性大腸炎」、「消化管の非特異的延長」及び「消化管の非特異的症状及び処置」に該当する事象を集計した。

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び ICC 群、並びに 041 試験における消化管障害の発現状況は表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で 3%以上発現が認められた消化管障害の発現状況（002 試験及び 041 試験）

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	002 試験				041 試験	
	2 mg/kg Q3W 群 178 例		ICC 群 171 例		42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	91 (51.1)	14 (7.9)	109 (63.7)	18 (10.5)	20 (47.6)	2 (4.8)
便秘	38 (21.3)	1 (0.6)	35 (20.5)	4 (2.3)	9 (21.4)	0
下痢	37 (20.8)	1 (0.6)	34 (19.9)	4 (2.3)	6 (14.3)	0
悪心	35 (19.7)	2 (1.1)	71 (41.5)	5 (2.9)	7 (16.7)	1 (2.4)
腹痛	25 (14.0)	4 (2.2)	14 (8.2)	2 (1.2)	2 (4.8)	0
嘔吐	16 (9.0)	4 (2.2)	39 (22.8)	5 (2.9)	4 (9.5)	0
腹部膨満	8 (4.5)	0	4 (2.3)	0	0	0
上腹部痛	5 (2.8)	0	5 (2.9)	0	3 (7.1)	0
大腸炎	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (4.8)	1 (2.4)

002 試験において、死亡に至った消化管障害は認められなかった。重篤な消化管障害は本薬 2 mg/kg Q3W 群で 11/178 例 (6.2% : 嘔吐 3 例、腹痛、大腸炎及び便秘各 2 例、消化器痛、悪心、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び憩室炎各 1 例 (重複あり))、ICC 群で 7/171 例 (4.1% : 悪心 3 例、腹痛、大腸炎、便秘、下痢、嘔吐、感染性小腸結腸炎各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬 2 mg/kg Q3W 群の 1/178 例 (0.6% : 大腸炎 1 例)、ICC 群の 3/171 例 (1.8% : 悪心 3 例、嘔吐 1 例 (重複あり)) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は本薬 2 mg/kg Q3W 群で認められず、ICC 群で 1/171 例 (0.6% : 大腸炎 1 例) に認められた。休薬に至った消化管障害は本薬 2 mg/kg Q3W

群で 3/178 例（1.7%：大腸炎 2 例及び粘膜の炎症 1 例）、ICC 群で 2/171 例（1.2%：腹部膨満、下痢及び胃腸毒性（重複あり）各 1 例）に認められた。

041 試験において、死亡に至った及び投与中止に至った消化管障害は認められなかった。重篤な消化管障害は 1/42 例（2.4%：腹痛、大腸炎及び下痢各 1 例（重複あり））に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。休薬に至った消化管障害は 3/42 例（7.1%：大腸炎 2 例、腹痛、下痢及び胃炎各 1 例（重複あり））に認められた。

002 試験の 2 mg/kg Q3W 群及び 041 試験における消化管障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 47 日（1～387 日）及び 107.5 日（1～322 日）であった。

また、002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群、並びに 041 試験における大腸炎及び下痢の発現状況は表 29 のとおりであった。なお、本薬の臨床試験では、大腸炎及び下痢の重症度に応じて、副腎皮質ステロイドの投与等が推奨されていた。

表 29 大腸炎及び下痢の発現状況（002 試験及び 041 試験）

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	002 試験				041 試験	
	2 mg/kg Q3W 群 178 例		10 mg/kg Q3W 179 例		42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	37 (20.8)	1 (0.6)	33 (18.4)	2 (1.1)	6 (14.3)	0
大腸炎	2 (1.1)	0	4 (2.2)	3 (1.7)	2 (4.8)	1 (2.4)

002 試験及び 041 試験において、死亡に至った大腸炎及び下痢は認められなかった。重篤な大腸炎及び下痢は、002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群で 2/178 例（1.1%：大腸炎 2 例）及び 10 mg/kg Q3W 群で 4/179 例（2.2%：下痢 3 例及び大腸炎 1 例）、041 試験で 1/42 例（2.4%：大腸炎及び下痢各 1 例（重複あり））に認められ、うち、002 試験の 2 mg/kg Q3W 群の 1/178 例（0.6%：大腸炎 1 例）及び 10 mg/kg Q3W 群の 3/179 例（1.7%：下痢 3 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

002 試験及び 041 試験において重篤な大腸炎及び下痢の初回発現時期の中央値（範囲）は、140.5 日（42～288 日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与により大腸炎、下痢等の重篤な消化管障害が認められていることから、本薬の投与に際して消化管障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、大腸炎及び下痢が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.4 皮膚障害について

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA SOC の「皮膚及び皮下組織障害」に該当する事象を集計した。

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び ICC 群、並びに 041 試験における皮膚障害の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの群で 3%以上発現が認められた皮膚障害の発現状況 (002 試験及び 041 試験)

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	002 試験				041 試験	
	2 mg/kg Q3W 群 178 例		ICC 群 171 例		42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	89 (50.0)	4 (2.2)	62 (36.3)	2 (1.2)	28 (66.7)	1 (2.4)
そう痒症	45 (25.3)	0	13 (7.6)	0	10 (23.8)	0
発疹	24 (13.5)	0	13 (7.6)	0	2 (4.8)	0
皮膚乾燥	13 (7.3)	0	5 (2.9)	0	5 (11.9)	0
尋常性白斑	11 (6.2)	0	3 (1.8)	0	3 (7.1)	0
斑状丘疹状皮疹	9 (5.1)	1 (0.6)	0	0	7 (16.7)	0
多汗症	7 (3.9)	0	3 (1.8)	0	0	0
脱毛症	6 (3.4)	0	35 (20.5)	1 (0.6)	1 (2.4)	0
紅斑	6 (3.4)	1 (0.6)	5 (2.9)	0	0	0
寝汗	4 (2.2)	0	9 (5.3)	0	0	0
皮膚色素減少	4 (2.2)	0	0	0	2 (4.8)	0
湿疹	2 (1.1)	0	0	0	2 (4.8)	0
汗疹	0	0	0	0	3 (7.1)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	2 (4.8)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	2 (4.8)	0

002 試験において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は本薬 2 mg/kg Q3W 群で 3/178 例 (1.7% : 斑状丘疹状皮疹、皮膚腫瘍及び SJS 各 1 例)、ICC 群では認められず、うち、2 mg/kg Q3W 群の 1/178 例 (0.6% : SJS 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った皮膚障害は本薬 2 mg/kg Q3W 群で 1/178 例 (0.6% : SJS 1 例)、ICC 群で 1/171 例 (0.6% : 脱毛症 1 例) に認められた。休薬に至った皮膚障害は本薬 2 mg/kg Q3W 群で 2/178 例 (1.1% : 斑状丘疹状皮疹 2 例、手掌・足底発赤知覚不全症候群 1 例 (重複あり))、ICC 群で 1/171 例 (0.6% : 多汗症 1 例) に認められた。

041 試験において、死亡に至った及び投与中止に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は 1/42 例 (2.4% : 薬疹 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。休薬に至った皮膚障害は 1/42 例 (2.4% : 薬疹 1 例) に認められた。

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び 041 試験における皮膚障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 53 日 (1~365 日) 及び 128 日 (5~332 日) であった。

また、本薬の臨床試験において SJS、多形紅斑、類天疱瘡及び中毒性皮疹を発現した患者の詳細は表 31 のとおりであった。

表31 SJS、多形紅斑、類天疱瘡及び中毒性皮疹を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日 目)	用法・用量	処置・治療	本薬の 対応	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
002 試験	76	男	SJS	3	4	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復
	60	男	多形紅斑	3	176	10 mg/kg Q3W	なし	休薬	あり	重篤	未回復
006 試験	71	男	類天疱瘡	3	8	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	非重篤	未回復
041 試験	56	男	中毒性皮疹	1	13	2 mg/kg Q3W	なし	なし	あり	非重篤	回復

さらに、海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定されない類天疱瘡が4例に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験等において、本薬投与によりSJS等の重篤な皮膚障害が認めていることから、本薬の投与に際して皮膚障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験等における皮膚障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、SJS等の重篤な皮膚障害が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.5 神経障害について

申請者は、本薬投与による神経障害について、以下のように説明している。

神経障害として、MedDRA SOCの「神経系障害」に該当する有害事象のうち、「筋無力症候群」及び「脳炎及び髄膜炎」を除く事象を集計した。

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び ICC 群、並びに 041 試験における神経障害の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの群で 1%以上発現が認められた神経障害の発現状況（002 試験及び 041 試験）

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	002 試験				041 試験	
	2 mg/kg Q3W 群 178 例		ICC 群 171 例		42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害	58 (32.6)	10 (5.6)	79 (46.2)	7 (4.1)	5 (11.9)	1 (2.4)
頭痛	15 (8.4)	0	22 (12.9)	1 (0.6)	1 (2.4)	0
浮動性めまい	13 (7.3)	1 (0.6)	15 (8.8)	0	2 (4.8)	0
錯覚感	4 (2.2)	1 (0.6)	12 (7.0)	0	0	0
失神	4 (2.2)	3 (1.7)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
味覚異常	3 (1.7)	0	11 (6.4)	0	2 (4.8)	0
感覚鈍麻	3 (1.7)	0	4 (2.3)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (1.7)	0	18 (10.5)	2 (1.2)	0	0
失神寸前の状態	2 (1.1)	0	0	0	1 (2.4)	0
末梢感覚ニューロパチー	1 (0.6)	0	6 (3.5)	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	4 (2.3)	0	0	0
脳出血	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)
脳症	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)

002 試験において、死亡に至った神経障害は本薬 2 mg/kg Q3W 群で認められず、ICC 群で 1/171 例（0.6%：頭蓋内出血 1 例）に認められた。重篤な神経障害は本薬 2 mg/kg Q3W 群で 11/178 例（6.2%：失神及び部分発作各 2 例、脳血管発作、浮動性めまい、脳症、てんかん、錯感覚、痙攣発作及び脊髄圧迫各 1 例）で、ICC 群で 5/171 例（2.9%：運動失調、頭蓋内出血、ミオクロヌス、失神及び一過性脳虚血発作各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。本薬により投与中止に至った神経障害は本薬 2 mg/kg Q3W 群では認められず、ICC 群の 4/171 例（2.3%：末梢性ニューロパチー 2 例、頭蓋内出血及びミオクロヌス各 1 例）に認められた。休薬に至った神経障害は本薬 2 mg/kg Q3W 群で 1/178 例（0.6%：末梢性ニューロパチー 1 例）、ICC 群で 5/171 例（2.9%：末梢性ニューロパチー及び多発ニューロパチー各 2 例、末梢性感覚運動ニューロパチー 1 例）であった。

041 試験において、死亡に至った神経障害は 1/42 例（2.4%：脳出血 1 例）に認められた。重篤な神経障害は 1/42 例（2.4%：脳出血及び脳症各 1 例（重複あり））に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った神経障害は 1/42 例（2.4%：脳出血及び脳症各 1 例（重複あり））に認められた。

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び 041 試験における神経障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 50.5 日（1～303 日）及び 93.5 日（22～253 日）であった。

また、本薬の臨床試験においてギラン・バレー症候群を発現した患者の詳細は表 33 のとおりであった。

表 33 ギラン・バレー症候群を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日目)	用法・用量	処置・治療	本薬の 対応	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
006 試験	58	男	ギラン・バレー症候群	4	28	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復

さらに、海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定されないギラン・バレー症候群の 1 例が報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与により重篤な神経障害が認められていることから、本薬の投与に際して神経障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における神経障害の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、ギラン・バレー症候群に関しては、臨床試験における発現は極めて限られており、現時点で本薬投与との関連は明らかではないものの、注意すべき有害事象であると考えことから、当該事象の発現状況について、資料等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.6 肝機能障害について

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害（重症事象のみ）（広域）」、及び「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（広域）」に該当する事象を集計した。

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び ICC 群、並びに 041 試験における肝機能障害の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 肝機能障害の発現状況（002 試験及び 041 試験）

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	002 試験				041 試験	
	2 mg/kg Q3W 群 178 例		ICC 群 171 例		42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	29 (16.3)	10 (5.6)	24 (14.0)	3 (1.8)	3 (7.1)	0
血中 ALP 増加	10 (5.6)	2 (1.1)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
AST 増加	8 (4.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	3 (7.1)	0
ALT 増加	8 (4.5)	0	5 (2.9)	0	2 (4.8)	0
低アルブミン血症	5 (2.8)	2 (1.1)	9 (5.3)	1 (0.6)	0	0
腹水	4 (2.2)	2 (1.1)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
血中ビリルビン増加	4 (2.2)	1 (0.6)	4 (2.3)	0	0	0
GGT 増加	3 (1.7)	0	3 (1.8)	0	0	0
自己免疫性肝炎	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0	0
肝不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
肝臓痛	0	0	1 (0.6)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	002 試験				041 試験	
	2 mg/kg Q3W 群 178 例		ICC 群 171 例		42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝炎	0	0	1 (0.6)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	1 (2.4)	0

002 試験において、死亡に至った肝機能障害は、本薬 2 mg/kg Q3W 群で 1/178 例 (0.6% : 肝不全 1 例) に認められ、ICC 群では認められなかった。重篤な肝機能障害は本薬 2 mg/kg Q3W 群で 1/178 例 (0.6% : 肝不全 1 例)、ICC 群で 3/171 例 (1.8% : 腹水、肝炎、高ビリルビン血症、AST 増加及び血中ビリルビン増加各 1 例 (重複あり)) に認められ、治験薬との因果関係は認められなかった。投与中止に至った肝機能障害は、本薬 2 mg/kg Q3W 群で 1/178 例 (0.6% : 肝不全 1 例)、ICC 群で 1/171 例 (0.6% : 高ビリルビン血症 1 例) に認められた。休薬に至った肝機能障害は本薬 2 mg/kg Q3W 群で 2/178 例 (1.1% : 自己免疫性肝炎及び AST 増加各 1 例) に認められ、ICC 群では認められなかった。

041 試験において、死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害及び投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。休薬に至った患者は 1/42 例 (2.4% : ALT 上昇及び AST 上昇各 1 例 (重複あり)) に認められた。

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び 041 試験における肝機能障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 43 日 (4~253 日) 及び 73.5 日 (43~278 日) であった。

また、本薬の臨床試験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) に該当する肝機能障害は認められなかった。

さらに、本薬の臨床試験において自己免疫性肝炎を発現した患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表35 自己免疫性肝炎を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	Grade	発現時期 (日)	用法・用量	処置・治療	本薬の 対応	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
001 試験	58	男	4	22	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復
	82	男	2	22	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	非重篤	回復
	60	男	3 2	651 658	2 mg/kg Q3W	なし	不明 休薬	あり	非重篤 非重篤	回復
002 試験	64	男	2	127	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	非重篤	回復
	53	女	3	8	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	未回復
	66	男	3	17	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復
006 試験	42	女	3	54	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	重篤	回復
	53	女	3	188	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	不明	あり	重篤	回復
	71	男	3	191	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与により投与中止に至った肝機能障害が認められ、自己免疫性肝炎も認められていることから、本薬の投与に際して肝機能障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況、及び本薬を投与する際には肝機能のモニタリングを行い、

異常が認められた場合には本薬の休薬等の適切な対応を行う必要がある旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.7 眼障害について

申請者は、本薬投与による眼障害について、以下のように説明している。

眼障害として、MedDRA SOC の「眼障害」に該当する有害事象のうち、「筋無力症候群」を除く事象を集計した。

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び ICC 群、並びに 041 試験における眼障害の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの群で 1%以上発現が認められた眼障害の発現状況 (002 試験及び 041 試験)						
PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	002 試験				041 試験	
	2 mg/kg Q3W 群 178 例		ICC 群 171 例		42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	24 (13.5)	2 (1.1)	16 (9.4)	0	5 (11.9)	0
霧視	5 (2.8)	0	5 (2.9)	0	1 (2.4)	0
白内障	3 (1.7)	0	0	0	1 (2.4)	0
流涙増加	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
硝子体浮遊物	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
眼乾燥	2 (1.1)	0	0	0	1 (2.4)	0
眼そう痒症	2 (1.1)	0	0	0	0	0
視力障害	1 (0.6)	0	2 (1.2)	0	0	0
光視症	0	0	3 (1.8)	0	1 (2.4)	0
失明	0	0	2 (1.2)	0	0	0
複視	0	0	0	0	1 (2.4)	0
角膜炎	0	0	0	0	1 (2.4)	0
ぶどう膜炎	0	0	0	0	1 (2.4)	0

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び ICC 群において、死亡に至った眼障害、投与中止に至った眼障害、及び休薬に至った眼障害は認められなかった。重篤な眼障害は本薬 2 mg/kg Q3W 群で 1/178 例 (0.6% : 眼運動障害 1 例) に認められ、ICC 群では認められず、本薬群 2 mg/kg Q3W 群の 1/178 例 (0.6% : 眼運動障害 1 例) は、治験薬との因果関係は否定された。

041 試験において、死亡に至った神経障害、重篤な眼障害、投与中止に至った眼障害、及び休薬に至った眼障害は認められなかった。

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び 041 試験における眼障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 55 日 (5~205 日) 及び 65 日 (1~279 日) であった。

また、本薬の臨床試験においてぶどう膜炎 (虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む) を発現した患者の詳細は表37のとおりであった。

表37 ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日 月)	用法・用量	対処内容	本薬の 対応	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
001 試験	61	男	虹彩炎	1	225	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	未回復
	60	男	ぶどう膜炎	2	53	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	回復
	70	女	ぶどう膜炎	2	30	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	非重篤	回復
				1	42		副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	回復
	47	女	虹彩毛様体炎	2	233	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	回復
	64	男	ぶどう膜炎	2	107	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド 以外の薬剤の使用	なし	あり	非重篤	回復
	37	女	ぶどう膜炎	2	47	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	回復
002 試験				1	62		副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	回復
	69	男	ぶどう膜炎	2	64	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	回復
				1	106		なし	なし	あり	非重篤	回復
006 試験	53	女	虹彩炎	3	13	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	重篤	回復
	63	女	ぶどう膜炎	2	44	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	非重篤	未回復
	71	男	ぶどう膜炎	2	63	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	非重篤	回復
	65	男	虹彩毛様体炎	2	63	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	回復
	71	男	ぶどう膜炎	2	33	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	回復
041 試験	43	女	ぶどう膜炎	2	158	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与によりぶどう膜炎の発現が認められ、その多くは Grade 2 以下であり、副腎皮質ステロイド製剤の点眼等での処置により回復はしているものの、本薬の投与に際してぶどう膜炎を含む眼障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における眼障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、ぶどう膜炎が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.8 内分泌機能障害について

申請者は、本薬投与による内分泌機能障害について、以下のように説明している。

内分泌機能障害として、MedDRA PT の「甲状腺機能低下症」、「甲状腺機能低下性甲状腺腫」、「粘液水腫」、「粘液水腫性昏睡」、「原発性甲状腺機能低下症」、「甲状腺機能亢進症」、「バセドウ病」、「甲状腺中毒クリーゼ」、「甲状腺障害」、「甲状腺炎」、「自己免疫性甲状腺炎」、「急性甲状腺炎」、「下垂体炎」、「下垂体機能低下症」、「リンパ球性下垂体炎」、「副腎機能不全」、「急性副腎皮質機能不全」、「続発性副腎皮質機能不全」、「糖尿病性ケトアシドーシス」、「糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡」、「劇症 1 型糖尿病」、「成人潜在性自己免疫性糖尿病」及び「1 型糖尿病」に該当する事象を集計した。

①甲状腺機能障害：

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び ICC 群、並びに 041 試験における甲状腺機能障害の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38 甲状腺機能障害の発現状況 (002 試験及び 041 試験)

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	002 試験				041 試験	
	2 mg/kg Q3W 178 例		ICC 群 171 例		42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
甲状腺機能障害	18 (10.1)	0	1 (0.6)	0	7 (16.7)	0
甲状腺機能低下症	11 (6.2)	0	1 (0.6)	0	5 (11.9)	0
甲状腺機能亢進症	7 (3.9)	0	0	0	2 (4.8)	0

002 試験において、死亡に至った甲状腺機能障害、重篤な甲状腺機能異常、治験薬の投与中止及び休薬に至った甲状腺機能異常は認められなかった。

041 試験において、死亡に至った甲状腺機能障害、重篤な甲状腺機能障害及び投与中止に至った甲状腺機能障害は認められなかった。休薬に至った甲状腺機能障害は 1/42 例 (2.4%: 甲状腺機能低下症 1 例) に認められた。

また、本薬の臨床試験において自己免疫性甲状腺炎を発現した患者の詳細は表 39 のとおりであった。

表39 自己免疫性甲状腺炎を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	Grade	発現時期 (日目)	用法・用量	処置・治療	本薬の 対応	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
001 試験	71	女	2	64	10 mg/kg Q3W	なし	なし	不明	非重篤	回復
			1	85		レボチロキシン	なし	なし	非重篤	未回復
	87	男	2	64	10 mg/kg Q3W	なし	なし	あり	非重篤	未回復
002 試験	62	女	1	21	10 mg/kg Q3W	レボチロキシン	なし	あり	非重篤	回復
	34	女	2	25	10 mg/kg Q3W	レボチロキシン	なし	あり	非重篤	回復

②下垂体機能障害：

本薬の臨床試験において下垂体機能障害を発現した患者の詳細は表 40 のとおりであった。

表40 下垂体機能障害を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日目)	用法・用量	処置・治療	本薬の 対応	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
001 試験	73	男	下垂体炎	4	52	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	重篤	回復
			下垂体炎	2	58		なし	なし	あり	非重篤	未回復
	68	女	下垂体炎	2	40	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復
	59	男	下垂体炎	2	15	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	なし	なし	非重篤	未回復
	71	男	下垂体機能低下症	1	186	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	未回復
	63	女	下垂体機能低下症	2	169	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	なし	なし	非重篤	未回復
002 試験	38	女	下垂体機能低下症	1	198	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	回復
	65	男	下垂体機能低下症	3	28	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	未回復
	67	男	下垂体炎	2	100	10 mg/kg Q3W	なし	不明	あり	非重篤	未回復
	76	男	下垂体機能低下症	3	13	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復
	69	女	下垂体炎	3	1	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復
006 試験	76	男	下垂体機能低下症	3	131	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	重篤	回復
			下垂体機能低下症	2	143		副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	未回復
	74	男	下垂体炎	2	148	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	なし	非重篤	回復
041 試験	63	男	下垂体炎	3	219	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	重篤	回復
	79	女	下垂体機能低下症	1	27	2 mg/kg Q3W	なし	不明	なし	非重篤	未回復
	43	女	下垂体炎	2	220	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	未回復
	56	男	下垂体炎	3	242	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	重篤	未回復

③副腎機能障害：

本薬の臨床試験において副腎機能障害を発現した患者の詳細は表 41 のとおりであった。

表 41 副腎機能障害を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日目)	用法・用量	処置・治療	本薬の 対応	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
001 試験	83	男	副腎機能不全	1	26	10 mg/kg Q3W	なし	不明	なし	非重篤	未回復
	73	男	副腎機能不全	1	189	10 mg/kg Q3W	なし	不明	あり	非重篤	回復
			副腎機能不全	3	194		なし	なし	あり	重篤	回復
			副腎機能不全	2	197		副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	未回復
	87	男	副腎機能不全	3	360	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	重篤	回復
			副腎機能不全	2	363		副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	未回復
	68	女	副腎機能不全	3	44	2 mg/kg Q3W	なし	不明	なし	非重篤	回復
			副腎機能不全	2	49		なし	不明	なし	非重篤	未回復
	52	女	副腎機能不全	2	58	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	未回復
	66	女	副腎機能不全	2	505	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	非重篤	回復
002 試験	70	女	急性副腎皮質機能不全	3	132	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	なし	なし	重篤	回復
	51	女	急性副腎皮質機能不全	3	108	10 mg/kg Q3W	なし	なし	なし	重篤	未回復
006 試験	77	男	副腎機能不全	4	158	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	未回復
	83	女	副腎機能不全	3	83	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	重篤	未回復
	53	女	副腎機能不全	2	128	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	なし	あり	非重篤	未回復

④1 型糖尿病：

本薬の臨床試験において 1 型糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシスを発現した患者の詳細は表 42 のとおりであった。

表 42 1 型糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシスを発現した患者一覧

試験	年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日目)	用法・用量	処置・治療	本薬の 対応	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
001 試験	57	女	1 型糖尿病	2	386	10 mg/kg Q3W	経口糖尿病薬	なし	あり	重篤	未回復
	64	女	1 型糖尿病	4	106	10 mg/kg Q3W	なし	中止	あり	重篤	未回復
006 試験	89	女	糖尿病性 ケトアシドーシス	3	37	10 mg/kg Q2W	なし	なし	なし	重篤	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与により重篤な内分泌機能障害が認められていることから、本薬の投与に際して内分泌機能障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における内分泌障害の発現状況、及び本薬を投与する際には内分泌機能のモニタリングを行い、異常が認められた場合には本薬の休薬等の適切な対応を行う必要がある旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、内分泌機能障害が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.9 腎機能障害について

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害として、MedDRA SMQ の「急性腎不全」、MedDRA 高位語 (HLT) の「糸球体腎炎及びネフローゼ症候群」、及び MedDRA PT の「腎炎 NEC」に該当する事象を集計した。

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び ICC 群、並びに 041 試験における腎機能障害の発現状況は表 43 のとおりであった。

表 43 腎機能障害の発現状況 (002 試験及び 041 試験)

PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	002 試験				041 試験	
	2 mg/kg Q3W 178 例		ICC 群 171 例		42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	11 (6.2)	0	10 (5.8)	1 (0.6)	1 (2.4)	0
血中クレアチニン増加	6 (3.4)	0	4 (2.3)	0	1 (2.4)	0
急性腎不全	2 (1.1)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
腎不全	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.6)	0	2 (1.2)	0	0	0
尿量減少	1 (0.6)	0	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0
タンパク尿	0	0	2 (1.2)	0	0	0
乏尿	0	0	1 (0.6)	0	0	0

002 試験において、死亡に至った腎障害は認められなかった。重篤な腎障害は本薬 2 mg/kg Q3W 群で 2/178 例 (1.1% : 急性腎不全及び尿細管間質性腎炎各 1 例)、ICC 群で 1/171 例 (0.6% : 急性腎不全) に認められ、本薬 2 mg/kg Q3W 群の 1/178 例 (0.6% : 尿細管間質性腎炎 1 例)、ICC 群の 1/171 例 (0.6% : 急性腎不全) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った腎障害は、本薬 2 mg/kg Q3W 群で認められず、ICC 群で 1/171 例 (0.6% : 急性腎不全) に認められた。休薬に至った患者は本薬 2 mg/kg Q3W 群で 2/178 例 (1.1% : 腎不全、尿細管間質性腎炎各 1 例) で認められ、ICC 群では認められなかった。

041 試験において、死亡に至った腎障害、重篤な腎障害、投与中止に至った腎障害及び休薬に至った腎障害は認められなかった。

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び 041 試験における腎障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 60 日 (22~272 日) 及び 106 日であった。

また、海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない腎機能障害による死亡は 1 例に認められ、死亡の内訳は、腎不全 1 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験等において、本薬投与により尿細管間質性腎炎等の重篤な腎障害が認められていることから、本薬の投与に際して腎障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験等における腎機能障害の発現状況、及び本薬を投与する際には腎機能のモニタリングを行い、異常が認められた場合には本薬の休薬等の適切な対応を行う必要がある旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.10 ILD について

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA PT の「急性間質性肺臓炎」、「間質性肺疾患」、「肺臓炎」及び「特発性肺炎症候群」に該当する事象を集計した。

002 試験及び 006 試験の本薬群、並びに 011 試験及び 041 試験において ILD を発現した患者の詳細は表 44 のとおりであった。

表 44 ILD を発現した患者一覧 (002 試験、006 試験、011 試験及び 041 試験)

試験名	年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日 目)	用法・用量	対処内容	本薬の 対応	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
002 試験	58	男	肺臓炎	1	170	2 mg/kg Q3W	なし	なし	なし	非重篤	回復
	79	男	肺臓炎	1	125	2 mg/kg Q3W	なし	なし	なし	非重篤	回復
	75	女	肺臓炎	1	84	2 mg/kg Q3W	なし	なし	あり	非重篤	未回復
	54	男	肺臓炎	2	93	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復
	61	男	肺臓炎	3	35	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復
	59	女	肺臓炎	3	77	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復
			肺臓炎	2	82		副腎皮質ステロイド	中止	なし	非重篤	回復
006 試験	74	女	間質性肺疾患	3	85	10 mg/kg Q3W	抗菌剤	中止	あり	重篤	未回復
	81	男	肺臓炎	2	187	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	不明	あり	重篤	回復
	59	男	肺臓炎	1	247	10 mg/kg Q3W	なし	なし	あり	非重篤	回復
	79	男	肺臓炎	3	29	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復
	67	女	肺臓炎	2	169	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	非重篤	回復
	89	女	肺臓炎	2	209	10 mg/kg Q3W	なし	休薬	あり	非重篤	未回復
	87	男	肺臓炎	2	40	10 mg/kg Q3W	なし	なし	なし	非重篤	未回復
	34	女	肺臓炎	2	29	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	重篤	回復
011 試験	53	男	肺臓炎	3	188	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	不明	あり	重篤	回復
041 試験	53	男	肺臓炎	1	42	10 mg/kg Q2W	なし	なし	あり	非重篤	未回復
041 試験	69	男	肺臓炎	2	84	2 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	未回復

002 試験及び 006 試験の本薬群、011 試験、及び 041 試験において、死亡に至った ILD は認められなかった。

また、海外の臨床試験及び市販後の自発報告等において、本薬との因果関係が否定されない ILD による死亡は 3 例に認められ、死亡の内訳は、肺臓炎 3 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験等において、本薬投与により重篤及び死亡に至った ILD が認められていることから、本薬の投与に際して ILD の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験等において、ILD により死亡に至った患者が認められていることを含めた ILD の発現状況、及び本薬を投与する際には、ILD の合併及び既往歴の有無等を確認し、適応患者の選択を慎重に行うとともに、本薬の投与中も継続的に ILD の発現に注意し、ILD が疑われる臨床症状が発現した場合には、適切な対応を行う必要がある旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験において設定された ILD が発現した際の本薬の休薬・中止等の対応について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.11 IRR

申請者は、本薬投与による IRR について、以下のように説明している。

IRR として、MedDRA PT の「過敏症」、「薬物過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「サイトカイン放出症候群」、「血清病」、「血清病様反応」及び「注入に伴う反応」に該当する事象を集計した。

IRR について、002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群で 2/178 例 (1.1% : 過敏症及びサイトカイン放出症候群各 1 例)、10 mg/kg Q3W 群で 5/179 例 (2.8% : 過敏症 2 例、アナフィラキシー反応、薬物過敏症及び注入に伴う反応各 1 例)、006 試験の本薬 10 mg/kg Q2W 群で 7/278 例 (2.5% : 過敏症及び注入に伴う反応各 3 例、薬物過敏症 1 例)、10 mg/kg Q3W 群で 8/277 例 (2.9% : 過敏症及び注入に伴う反応各 4 例)、

041 試験で 2/42 例（4.8%：サイトカイン放出症候群及び注入に伴う反応各 1 例）に認められた。重篤な IRR は、002 試験の本薬 10 mg/kg Q3W 群で 2/179 例（1.1%：アナフィラキシー反応及び過敏症各 1 例）、006 試験の本薬 10 mg/kg Q2W 群で 1/278 例（0.4%：薬物過敏症 1 例）で認められ、006 試験の 10 mg/kg Q2W 群の薬物過敏症 1 例は本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の臨床試験において死亡に至った IRR は認められなかった。

002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び 041 試験における IRR の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 162 日（108～216 日）及び 70 日（1～139 日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与により IRR が認められていることから、本薬の投与中及び投与後には IRR の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における IRR の発現状況及び IRR が発現した場合の本薬の投与速度の調節等の対応について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.12 脾炎について

申請者は、本薬投与による脾炎について、以下のように説明している。

脾炎として、MedDRA PT の「脾炎」、「自己免疫性脾炎」、「急性脾炎」、「出血性脾炎」及び「壊死性脾炎」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験において脾炎を発現した患者の詳細は表 45 のとおりであった。

表 45 脾炎を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日目)	用法・用量	対処内容	本薬の 対応	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
001 試験	68	男	脾炎	3	76	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	未回復
002 試験	64	女	脾炎	2	126	2 mg/kg Q3W	なし	休薬	あり	重篤	回復
	68	男	脾炎	3	183	10 mg/kg Q3W	緩下剤	休薬	なし	重篤	回復
006 試験	68	男	脾炎	2	84	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	非重篤	回復
	73	男	自己免疫性脾炎	3	116	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与により重篤な脾炎が認められ、自己免疫性脾炎も認められていることから、本薬の投与に際して脾炎の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における脾炎の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、脾炎が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.13 筋炎について

申請者は、本薬投与による筋炎について、以下のように説明している。

筋炎として、MedDRA PT の「筋炎」、「壊死性筋炎」、「多発性筋炎」、「免疫性壊死性ミオパチー」、「横紋筋融解症」及び「ミオパチー」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験において筋炎を発現した患者の詳細は表 46 のとおりであった。

表46 筋炎を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日目)	用法・用量	対処内容	本薬の 対応	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
001 試験	46	男	横紋筋融解症	3	101	10 mg/kg Q3W	なし	中止	あり	重篤	回復
	58	男	ミオパチー	1	258	10 mg/kg Q2W	非ステロイド抗炎症薬	なし	あり	非重篤	回復
			ミオパチー	2	365		なし	中止	あり	重篤	回復
	68	男	筋炎	1	192	2 mg/kg Q3W	なし	不明	なし	非重篤	未回復
	61	男	筋炎	2	54	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	未回復
006 試験	49	男	筋炎	2	459	10 mg/kg Q3W	非ステロイド抗炎症薬	中止	あり	非重篤	未回復
	69	男	筋炎	2	20	10 mg/kg Q3W	非ステロイド抗炎症薬	休薬	あり	非重篤	回復
	80	男	筋炎	1	85	10 mg/kg Q3W	なし	なし	なし	非重篤	未回復

海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定されない筋炎が8例（筋炎4例、ミオパチー及び横紋筋融解症各2例）報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験等において、本薬投与により重篤な筋炎が認められていることから、本薬の投与に際して筋炎の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験等における筋炎の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、筋炎が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.14 脳炎・髄膜炎について

申請者は、本薬投与による脳炎・髄膜炎について、以下のように説明している。

脳炎・髄膜炎として、MedDRA SMQの「非感染性脳炎（狭域）」及び「非感染性髄膜炎（狭域）」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験において脳炎・髄膜炎を発現した患者の詳細は表47のとおりであった。

表47 脳炎・髄膜炎を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日目)	用法・用量	対処内容	本薬の 対応	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
001 試験	62	男	単純ヘルペス脳炎	3	145	10 mg/kg Q2W	アシクロビル	なし	なし	重篤	回復
			単純ヘルペス脳炎	3	155		副腎皮質ステロイド	なし	なし	重篤	回復
002 試験	33	女	非感染性髄膜炎	3	177	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	重篤	回復
006 試験	46	男	脳炎	3	97	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	中止	あり	重篤	回復
	60	女	髄膜炎	3	102	10 mg/kg Q2W	副腎皮質ステロイド	不明	あり	重篤	回復

海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定されない脳炎・髄膜炎が3例（硬膜炎、無菌性髄膜炎及び脳炎各1例）報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験等において、本薬投与により脳炎・髄膜炎が認められており、本薬の投与に際して脳炎・髄膜炎の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験等における脳炎・髄膜炎の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、脳炎・髄膜炎が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.15 重症筋無力症について

申請者は、本薬投与による重症筋無力症について、以下のように説明している。

重症筋無力症として、MedDRA PTの「筋無力症候群」、「重症筋無力症」、「重症筋無力症クリーゼ」及び「眼筋無力症」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験において重症筋無力症を発現した患者の詳細は表48のとおりであった。

表48 重症筋無力症を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.18.0)	Grade	発現時期 (日目)	用法・用量	対処内容	本薬の 対応	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
002 試験	69	女性	筋無力症候群	3	74	10 mg/kg Q3W	副腎皮質ステロイド	休薬	あり	重篤	回復

海外の製造販売後の使用経験において、重症筋無力症が8例（重症筋無力症5例、筋無力症候群2例及び重症筋無力症クリーゼ1例）集積しており、うち重症筋無力症及び筋無力症候群の各1例は本薬との因果関係が否定されない症例として報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験等において、本薬投与により重症筋無力症が認められていることから、本薬の投与に際して重症筋無力症の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験等における重症筋無力症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、重症筋無力症が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.16 心筋炎について

申請者は、本薬投与による心筋炎について、以下のように説明している。

心筋炎として、MedDRA PTの「心筋炎」及び「自己免疫性心筋炎」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験において、心筋炎の発現は認められなかった。

海外の製造販売後の使用経験において、心筋炎が5例（心筋炎4例及び自己免疫性心筋炎1例）集積しており、うち心筋炎及び自己免疫性心筋炎の各1例は本薬との因果関係が否定されない症例として報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

心筋炎について、臨床試験における本薬投与時の発現は認められておらず、また、海外の製造販売後においても情報が限られていることから、現時点で本薬投与との関連は明らかではないと考えるが、国内の製造販売後においても引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「切除不能又は転移性の悪性黒色腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治

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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な悪性黒色腫」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、根治切除不能な悪性黒色腫に対する本薬の記載内容について、以下のとおりであった。なお、現時点では、国内診療ガイドライン、及び国内の代表的な臨床腫瘍学の教科書の一つである新臨床腫瘍学 改訂第4版（南江堂、2015年）において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCNガイドライン（v.2.2016）：
 - 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、本薬は一次治療として強く推奨され、また、二次治療としても推奨される。
- 米国NCI PDQ（2016年4月15日版）：
 - 006試験の結果から、化学療法歴のない根治切除不能な悪性黒色腫に対して本薬は推奨される。
- ESMOガイドライン（2015年版）：
 - 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、本薬は一次治療及び二次治療の選択肢の一つとして推奨される。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2015, PA, USA)：
 - 002試験の結果から、IPIによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者において、ICC群と比較して本薬群でPFSの延長が認められた。
 - 006試験の結果から、化学療法歴のない又はIPI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において、IPI群と比較して本薬群でOSの延長が認められた。

申請者は、本薬の投与対象、他の抗悪性腫瘍剤との使い分け及び効能・効果について、以下のように説明している。

006試験及び002試験の結果から、本薬は、それぞれ化学療法歴のない又はIPIを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する、及びIPIによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、本薬については、①根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して既承認のニボルマブ、並びに②BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して既承認のダブラフェニブ、トラメチニブ及びベムラフェニブとそれぞれ下記のように使い分けられると考える。

- ① ニボルマブと本薬の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点でいずれの薬剤を優先すべきかは不明である。ただし、投与間隔について、ニボルマブは主に60分以上かけてQ2Wで投与するのに対し、本薬は30分かけてQ3Wで投与することを考慮して、個々の患者の状態に応じて薬剤が選択されるものとする。
- ② 006試験においてBRAF遺伝子変異を有する患者におけるPFS（中央値）[95%CI]（カ月）は、10 mg/kg Q3W群、10 mg/kg Q2W群及びIPI群で、それぞれ3.2 [2.8, 6.5]、5.4 [2.9, 8.8] 及び2.8 [2.8, 3.0] であり、本薬はBRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者においても有効性が期待できると考えるが、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点でいずれの薬剤を優先すべきかは不明である。ただし、NCCNガイドライン（v.2.2016）において、早期に奏効が得られることに臨床的な意義があると考えられる患者に対しては、本薬よりもダブラフェニブ、トラメチニブ及びベムラフェニブを優先すべき旨が記載されており、当該患者においては本薬よりもダブラフェニブ、トラメチニブ及びベムラフェニブを優先すべきと考える。

次に、機構は、本薬はヒトPD-1に対する抗体医薬品であり、腫瘍におけるPD-L1の発現と抗PD-1抗体による治療の有効性との間に関連が示唆されていること（3.R.1参照）から、PD-1のリガンドであるPD-L1の発現の有無別の本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PD-L1の発現の有無別（カットオフ値1%）の本薬の有効性について、002試験及び006試験においてPD-L1の発現の有無が確認可能であった患者集団に基づいて検討した。なお、各群の患者数が少ないこと等から、本薬の各用法・用量群を併合して解析した。

002試験及び006試験でのPD-L1の発現の有無別の本薬の有効性の結果は表49及び表50のとおりであり、当該解析は部分集団解析であること等から結果の解釈に注意を要するものの、PD-L1の発現の有無にかかわらず、対照群と比較して本薬群の有効性が期待できると考える。

表49 PD-L1の発現の有無別の中央判定によるPFSの解析結果（002試験、2014年9月3日データカットオフ）

	(i) 本薬併合群		(ii) ICC (Control) 群		ハザード比 [95%CI] * (i) vs (ii)
	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	
あり	196	4.0 [2.9, 5.4]	98	2.8 [2.5, 2.9]	0.50 [0.38, 0.65]
なし	94	2.8 [2.8, 2.9]	40	2.6 [2.0, 2.8]	0.57 [0.38, 0.87]

*: ECOG PS (0, 1)、血清LDH値（正常、高値）、BRAF遺伝子（変異型、野生型）を層別因子とした層別Cox回帰

表50 PD-L1の発現の有無別の中央判定によるPFSの解析結果（006試験、2014年9月3日データカットオフ）

	(i) 本薬併合群		(ii) IPI (Control) 群		ハザード比 [95%CI] * (i) vs (ii)
	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	
あり	446	6.4 [4.1, 8.8]	225	2.8 [2.8, 3.0]	0.53 [0.43, 0.65]
なし	103	2.8 [2.8, 4.0]	47	2.8 [2.6, 3.0]	0.73 [0.47, 1.11]

*: 前治療数 (0, 1)、PD-L1陽性細胞の割合（1%以上、1%未満）、ECOG PS (0, 1) を層別因子とした層別Cox回帰

以上より、本薬の効能・効果を「切除不能又は転移性の悪性黒色腫」と設定した。また、006試験及び002試験の対象患者に関する情報を的確に周知することにより患者選択は適切になされ则认为、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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旨を注意喚起することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であることから、本薬の効能・効果等に関する上記の申請者の説明を概ね了承し、本薬の効能・効果を「根治切除不能な悪性黒色腫」と記載整備し、設定することが適切であると判断した。

一方、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であることを考慮すると、申請者が提示した「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要はないと判断した。

7.R.4.2 術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、現時点では、本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、術後補助化学療法における本薬の投与は推奨されないと考え、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・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2 mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 疾患進行の兆候がみられる臨床的に安定した患者では、疾患進行が確定されるまでは本薬による治療を継続することについて。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項について、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、根治切除不能な悪性黒色腫に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

IL-2に基づくPK/PD解析及びトランスレーショナルPK/PD解析の結果から、本薬2 mg/kg Q3W以上の用法・用量で本薬の有効性が期待できると考えられた（6.2.5.1及び6.2.5.2参照）。

また、上記のPK/PD解析の結果等に基づき、根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する本薬の用法・用量は2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W及び10 mg/kg Q3Wと設定され、本薬の曝露量と有効性及び安全性の関連を検討した結果、当該用法・用量の範囲では、曝露量と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかった（6.2.5.3参照）。

さらに、根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する上記の3用法・用量間での本薬の有効性について、IPIによる治療歴の有無別に比較した結果は表51及び表52のとおりであり、明確な差異は認められなかった。加えて、安全性についても、上記の3用法・用量間で明確な差異は認められなかった(7.R.3.1参照)。

表51 IPIによる治療歴を有する患者を対象とした臨床試験における有効性の結果

	002 試験		001 試験パート B2	
	2 mg/kg Q3W 群 180 例	10 mg/kg Q3W 群 181 例	2 mg/kg Q3W 群 89 例	10 mg/kg Q3W 群 84 例
奏効率 [95%CI] (%)	21.1 [15.4, 27.8]	25.4 [19.2, 32.4]	24.7 [16.2, 35.0]	25.0 [16.2, 35.6]
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	2.9 [2.8, 3.8]	2.9 [2.8, 4.7]	4.9 [2.8, 8.3]	3.2 [2.8, 5.5]
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	11.4 [10.2, NE]	12.5 [9.7, NE]	NE [10.9, NE]	18.3 [11.4, NE]

002 試験及び 001 試験パート B2 におけるデータカットオフ日は、それぞれ 2014 年 5 月 12 日及び 年 月 日

表52 IPIによる治療歴のない患者を対象とした臨床試験における有効性の結果

	006 試験		001 試験パート D	
	10 mg/kg Q2W 群 279 例	10 mg/kg Q3W 群 277 例	2 mg/kg Q3W 群 51 例	10 mg/kg Q3W 群 52 例
奏効率 [95%CI] (%)	33.7 [28.2, 39.6]	32.9 [27.4, 38.7]	33.3 [20.8, 47.9]	34.6 [22.0, 49.1]
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	5.5 [3.4, 6.9]	4.1 [2.9, 6.9]	5.5 [2.8, 14.0]	4.2 [2.8, 9.9]
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [14.0, NE]	NE [9.5, NE]

006 試験の奏効率・PFS 及び OS 並びに 001 試験パート D におけるデータカットオフ日は、それぞれ 2014 年 9 月 3 日、2015 年 3 月 3 日及び 年 月 日

以上より、上記の臨床試験成績に基づく、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 及び 10 mg/kg Q3W のいずれの用法・用量においても本薬の有効性及び安全性に差異はないと考える。ただし、10 mg/kg Q3W 又は 10 mg/kg Q2W で投与した場合には、2 mg/kg Q3W で投与した場合と比較して本薬の投与量が増加することから、製造販売後においてより多くの根治切除不能な悪性黒色腫患者に本薬が投与された際に、臨床試験では認められなかった有害事象が発現し、安全性上の懸念が生じる可能性が否定できないと考え、本薬の申請用法・用量を 2 mg/kg Q3W と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IL-2に基づくPK/PD解析及びトランスレーショナルPK/PD解析の結果から、本薬2 mg/kg Q3W以上の用法・用量で本薬の有効性が期待できる旨の申請者の考察については、IL-2刺激比と本薬の有効性との関連が明確でないこと等から、臨床薬理学的な考察としては根拠が乏しいものの、002試験及び006試験の成績等も考慮すると、本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能と判断した。

7.R.5.2 本薬の投与期間について

申請者は、以下の理由等から、疾患進行の兆候が認められる臨床的に安定した患者では、疾患進行が確定されるまでは本薬の投与を継続することで本薬の有効性が期待できる可能性があると考え、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、疾患進行の兆候がみられる臨床的に安定した患者では、疾患進行が確定されるまでは本薬による治療を継続することを注意喚起する予定である旨を説明している。

- 041試験、002試験及び006試験において、画像評価で疾患進行を認められた場合に、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薬の投与を継続することが可能とされたこと。
- 041試験、002試験及び006試験において、疾患進行と判定された後に画像評価が行われた患者は、それぞれ21/42例 (50.0%)、98/361例 (27.1%) 及び88/556例 (15.8%) であり、うち、治験薬の投与と

続中に疾患進行と判定された後の画像評価でベースラインと比較して30%以上の腫瘍縮小が確認された患者は、それぞれ4/21例（19.0%）、14/98例（14.3%）及び17/88例（19.3%）であったこと。

- 041試験、002試験及び006試験において、上記のように臨床的に安定している患者のみに発現した有害事象はなく、新たな安全性の懸念は認められないと考えられた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

がん化学療法では一般に、画像評価のみでなく個々の患者の状況に基づいて投与継続の可否が検討されることを考慮すると、本薬の投与期間に関する上記の内容について、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要性は乏しいと考える。ただし、本薬の臨床的有用性については、各臨床試験において設定された本薬の投与期間で示されたことから、各臨床試験における本薬の投与期間に関する設定に関しては、添付文書の臨床成績の項等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.5.3 休薬・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

002試験、006試験及び041試験では、休薬・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性及び安全性が確認されたことから、当該基準を参考にした目安を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されるものであることを考慮し、申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の休薬・中止の目安として、申請時に設定されていた内容に副作用が回復した場合の本薬の再開基準、IRRが発現した際の投与速度等を追記し、下記の内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、表53を参考に、本薬を休薬又は中止すること。

表 53 休薬・中止基準

副作用	程度	処置
ILD	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。なお、4週間を超えて Grade 1以下に回復した場合には、本薬の投与間隔を4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、本薬を中止する。
	Grade 3以上、又は再発性の Grade 2の場合	本薬を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。 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、本薬を中止する。
	Grade 4の場合	本薬を中止する。
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	左記の基準以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合には、本薬を中止すること。
	- AST 若しくは ALT が基準値上限の5倍以上、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍以上に増加した場合 - 肝転移がある患者では、AST 又は ALT が治療開始時に Grade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合	本薬を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。 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、本薬を中止すること。
	Grade 3以上の場合	本薬を中止する。
IRR	Grade 2の場合	本薬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	本薬を直ちに中止し、再投与しない
内分泌障害	- Grade 2以上の下垂体炎 - 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） - Grade 3以上の甲状腺機能障害及び高血糖 1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。 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、本薬の中止を検討する。
上記以外の副作用	- Grade 4の副作用 - 副作用の処置として副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 - 本薬の最終投与後12週間以内に、副作用が Grade 1以下まで軽快しない場合	本薬を中止する。

GradeはNCI-CTCAEv4.0に準じる。

7.R.5.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、現時点では、根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、041 試験、001 試験、002 試験及び 006 試験における有害事象の発現状況、並びに 001 試験に組み入れられた非小細胞肺癌患者において ILD による死亡例が 1 例認められたことを考慮し、間質性肺疾患（肺臓炎等）を設定した。

調査予定症例数については、041 試験、001 試験、002 試験及び 006 試験の併合解析における ILD の発現率を考慮し、250 例と設定した。

観察期間については、上記の併合解析の本薬 2 mg/kg Q3W 群において、重点調査項目に設定した ILD を含めて、有害事象の初回発現は多くの患者で本薬投与開始から 1 年以内に認められていることから、本薬投与開始後 1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の悪性黒色腫患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の重点調査項目については、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況を考慮し、申請者が設定した項目に加えて、本薬投与時に特に注意を要すると考えられる有害事象である大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体障害、甲状腺機能障害、副腎障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎、膵炎、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、IRR、脳炎・髄膜炎及び重症筋無力症を設定する必要があると考える。

調査予定症例数については、新たに重点調査項目に設定する有害事象の臨床試験における発現状況も考慮した上で再検討する必要があると考える。

観察期間については、041 試験、001 試験、002 試験及び 006 試験において、①ILD 及び新たに重点調査項目に設定する各有害事象を含めて、多くの有害事象は本薬投与開始後 1 年以内に認められていること、並びに②本薬投与開始後 1 年以降に発現率が増加傾向を示す有害事象は認められていないことを考慮し、申請者が計画した内容で差し支えないと考える。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第 I 相試験（011 試験）

有害事象は、2 mg/kg Q2W 群 3 例全例及び 10 mg/kg Q2W 群 7 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 2/3 例（66.7%）及び 6/7 例（85.7%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 54 のとおりであった。

表 54 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)			
	2 mg/kg Q2W 群 3 例		10 mg/kg Q2W 群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	1 (33.3)	7 (100)	3 (42.9)
血液及びリンパ系障害				
貧血	0	0	2 (28.6)	0
胃腸障害				
下痢	0	0	2 (28.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	1 (33.3)	0	3 (42.9)	0
末梢性浮腫	0	0	3 (42.9)	0
発熱	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0
臨床検査				
ALT 増加	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)
AST 増加	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	2 (28.6)	0
リンパ球数減少	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)
血小板数減少	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)
体重減少	0	0	2 (28.6)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	0	0	3 (42.9)	1 (14.3)
高カルシウム血症	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)
高カリウム血症	0	0	2 (28.6)	0
高マグネシウム血症	0	0	2 (28.6)	0
低アルブミン血症	0	0	2 (28.6)	0
低ナトリウム血症	0	0	3 (42.9)	3 (42.9)
低リン酸血症	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）				
癌疼痛	0	0	2 (28.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	1 (33.3)	0	2 (28.6)	1 (14.3)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	0	0	2 (28.6)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	2 (28.6)	0

重篤な有害事象は 10 mg/kg Q2W 群の 1/7 例（14.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、ALT 増加、AST 増加及び脳梗塞であった。このうち、ALT 増加及び AST 増加は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 国内第 I b 相試験（041 試験）

有害事象は、41/42 例（97.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、34/42 例（81.0%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は表 55 のとおりであった。

表 55 発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)	
	2 mg/kg Q3W 群 42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	41 (97.6)	17 (40.5)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	5 (11.9)	0
胃腸障害		

SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)	
	2 mg/kg Q3W 群 42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
便秘	9 (21.4)	0
下痢	6 (14.3)	0
悪心	7 (16.7)	1 (2.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	6 (14.3)	0
発熱	5 (11.9)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	11 (26.2)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	5 (11.9)	1 (2.4)
皮膚及び皮下組織障害		
皮膚乾燥	5 (11.9)	0
そう痒症	10 (23.8)	0
斑状丘疹状皮疹	7 (16.7)	0

重篤な有害事象は 15/42 例 (35.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、貧血及び下垂体炎各 2 例 (4.8%)、腹痛、大腸炎、下痢、出血性十二指腸潰瘍、大腸閉塞、死亡、胆管閉塞、蜂巣炎、肺感染、前庭神経炎、糖尿病、高血糖、癌疼痛、脳出血、脳症、急性呼吸不全、肺臓炎及び薬疹各 1 例 (2.4%) であった。このうち、下垂体炎 2 例、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、肺臓炎及び薬疹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6/42 例 (14.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下垂体炎、死亡、高血糖、マラスムス、脳出血、脳症、急性呼吸不全及び肺臓炎各 1 例 (2.4%) であった。このうち、下垂体炎、死亡、高血糖、脳出血、脳症及び肺臓炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外第 I 相試験 (001 試験)

有害事象は、673/685 例 (98.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、566/685 例 (82.6%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は表 56 のとおりであった。

表 56 発現率が 10%以上の有害事象		
SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)	
	パート A、A1、A2、B1、B2、B3 及び D 685 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	673 (98.2)	282 (41.2)
血液及びリンパ系障害		
貧血	99 (14.5)	30 (4.4)
胃腸障害		
腹痛	82 (12.0)	7 (1.0)
便秘	131 (19.1)	3 (0.4)
下痢	202 (29.5)	10 (1.5)
悪心	215 (31.4)	11 (1.6)
嘔吐	109 (15.9)	10 (1.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
無力症	87 (12.7)	6 (0.9)
悪寒	72 (10.5)	0
疲労	330 (48.2)	16 (2.3)
末梢性浮腫	90 (13.1)	3 (0.4)

SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)	
	パート A、A1、A2、B1、B2、B3 及び D	
	685 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
発熱	98 (14.3)	1 (0.1)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	144 (21.0)	4 (0.6)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	167 (24.4)	2 (0.3)
背部痛	92 (13.4)	6 (0.9)
筋肉痛	87 (12.7)	2 (0.3)
四肢痛	89 (13.0)	3 (0.4)
神経系障害		
頭痛	139 (20.3)	6 (0.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	180 (26.3)	2 (0.3)
呼吸困難	132 (19.3)	17 (2.5)
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	193 (28.2)	3 (0.4)
発疹	161 (23.5)	3 (0.4)
尋常性白斑	72 (10.5)	0

重篤な有害事象は 235/685 例 (34.3%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 20 例 (2.9%)、呼吸困難 14 例 (2.0%)、蜂巣炎及び胸水各 11 例 (1.6%)、貧血及び発熱各 10 例 (1.5%)、大腸炎、嘔吐、尿路感染、脱水及び扁平上皮癌各 9 例 (1.3%)、腹痛、下痢、悪心及び急性腎不全各 8 例 (1.2%)、低ナトリウム血症、基底細胞癌、脊髄圧迫及び腎不全各 7 例 (1.0%)、心房細動、無力症、疼痛、敗血症、肺臓炎及び肺塞栓症各 5 例 (0.7%)、うっ血性心不全、便秘、胃腸出血、腸閉塞、成長障害、悪性黒色腫、浮動性めまい、痙攣発作及び錯乱状態各 4 例 (0.6%)、急性心筋梗塞、心嚢液貯留、甲状腺機能亢進症、小腸閉塞、死亡、疲労、背部痛、腫瘍出血、腫瘍疼痛及び失神各 3 例 (0.4%) であった。このうち、大腸炎 7 例、発熱 6 例、肺臓炎 5 例、甲状腺機能亢進症、下痢、悪心、嘔吐、無力症、脱水及び呼吸困難各 3 例、錯乱状態、急性腎不全及び腎不全各 2 例、心嚢液貯留、腹痛、腸閉塞、疲労、肺炎、成長障害、低ナトリウム血症及び悪性黒色腫各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 78/685 例 (11.4%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 5 例 (0.7%)、大腸炎、疲労、疼痛、脊髄圧迫及び呼吸困難各 3 例 (0.4%)、甲状腺機能亢進症、下痢、死亡、食欲減退、関節痛、背部痛、癌疼痛及び痙攣発作各 2 例 (0.3%) であった。このうち、肺臓炎 5 例、大腸炎 3 例、甲状腺機能亢進症、食欲減退及び疲労各 2 例 (0.3%)、下痢及び関節痛各 1 例 (0.1%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4 海外第Ⅱ相試験 (002 試験)

有害事象は、2 mg/kg Q3W 群 172/178 例 (96.6%)、10 mg/kg Q3W 群 178/179 例 (99.4%) 及び ICC 群 167/171 例 (97.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 121/178 例 (68.0%)、133/179 例 (74.3%) 及び 138/171 例 (80.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10% 以上の有害事象は表 57 のとおりであった。

表 57 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	2 mg/kg Q3W 群 178 例		10 mg/kg Q3W 群 179 例		ICC 群 171 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	172 (96.6)	83 (46.6)	178 (99.4)	79 (44.1)	167 (97.7)	88 (51.5)
血液及びリンパ系障害						
貧血	31 (17.4)	14 (7.9)	20 (11.2)	4 (2.2)	45 (26.3)	11 (6.4)
血小板減少症	3 (1.7)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	20 (11.7)	7 (4.1)
胃腸障害						
腹痛	24 (13.5)	3 (1.7)	24 (13.4)	3 (1.7)	14 (8.2)	2 (1.2)
便秘	38 (21.3)	1 (0.6)	40 (22.3)	0	35 (20.5)	4 (2.3)
下痢	37 (20.8)	1 (0.6)	33 (18.4)	2 (1.1)	34 (19.9)	4 (2.3)
悪心	35 (19.7)	2 (1.1)	43 (24.0)	2 (1.1)	71 (41.5)	5 (2.9)
嘔吐	15 (8.4)	3 (1.7)	33 (18.4)	3 (1.7)	39 (22.8)	5 (2.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
無力症	16 (9.0)	3 (1.7)	21 (11.7)	4 (2.2)	16 (9.0)	3 (1.8)
疲労	69 (38.8)	6 (3.4)	84 (46.9)	4 (2.2)	82 (48.0)	11 (6.4)
発熱	22 (12.4)	1 (0.6)	27 (15.1)	0	16 (9.4)	1 (0.6)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	29 (16.3)	0	44 (24.6)	3 (1.7)	39 (22.8)	1 (0.6)
低ナトリウム血症	19 (10.7)	6 (3.4)	12 (6.7)	5 (2.8)	8 (4.7)	2 (1.2)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	27 (15.2)	1 (0.6)	22 (12.3)	1 (0.6)	17 (9.9)	2 (1.2)
背部痛	20 (11.2)	0	13 (7.3)	0	17 (9.9)	3 (1.8)
神経系障害						
頭痛	15 (8.4)	0	25 (14.0)	0	22 (12.9)	1 (0.6)
末梢性ニューロパチー	3 (1.7)	0	3 (1.7)	0	18 (10.5)	2 (1.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	31 (17.4)	0	35 (19.6)	0	27 (15.8)	0
呼吸困難	17 (9.6)	2 (1.1)	31 (17.3)	7 (3.9)	21 (12.3)	5 (2.9)
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	6 (3.4)	0	2 (1.1)	0	35 (20.5)	1 (0.6)
そう痒症	45 (25.3)	0	54 (30.2)	0	13 (7.6)	0
発疹	24 (13.5)	0	25 (14.0)	0	13 (7.6)	0

重篤な有害事象は 2 mg/kg Q3W 群の 83/178 例 (46.6%)、10 mg/kg Q3W 群の 68/179 例 (38.0%)、ICC 群の 59/171 例 (34.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、2 mg/kg Q3W 群で貧血 7 例 (3.9%)、嘔吐、死亡、全身性浮腫、発熱、肺炎、脱水及び呼吸困難各 3 例 (1.7%)、腹痛、大腸炎、便秘、胸痛、胆嚢炎、気管支炎、皮膚感染、中枢神経系転移、腫瘍疼痛、部分発作、失神、錯乱状態、精神状態変化及び肺塞栓症各 2 例 (1.1%)、10 mg/kg Q3W 群で全身健康状態低下及び呼吸困難各 5 例 (2.8%)、腹痛 4 例 (2.2%)、下痢、発熱、低ナトリウム血症、錯乱状態及び肺臓炎各 3 例 (1.7%)、下垂体機能低下症、イレウス、死亡、肺炎及び関節痛各 2 例 (1.1%)、ICC 群で貧血、肺炎、呼吸困難及び肺塞栓症各 4 例 (2.3%)、発熱性好中球減少症、悪心、全身健康状態低下及び敗血症各 3 例 (1.8%)、血小板減少症、死亡、発熱、丹毒、感染、血小板数減少及び脱水各 2 例 (1.2%) であった。このうち、2 mg/kg Q3W 群の全身性浮腫 2 例、貧血、大腸炎、胸痛、死亡及び呼吸困難各 1 例、10 mg/kg Q3W 群の下痢及び肺臓炎各 3 例、下垂体機能低下症及び関節痛各 2 例、腹痛、発熱及び低ナトリウム血症各 1 例、ICC 群の貧血及び悪心各 3 例、発熱性好中球減少症、血小板減少症、発熱及び血小板数減少各 2 例、肺炎及び脱水各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 mg/kg Q3W 群の 18/178 例 (10.1%)、10 mg/kg Q3W 群の 26/179 例 (14.5%)、ICC 群の 20/171 例 (11.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事

象は、2 mg/kg Q3W 群で全身性浮腫 3 例 (1.7%)、貧血、下垂体炎、無力症、死亡、全身健康状態低下、浮腫、肝不全、感染性胸水、敗血症性ショック、悪液質、高カルシウム血症、頸部痛、水腎症、肺塞栓症及び SJS 各 1 例 (0.6%)、10 mg/kg Q3W 群で無力症、全身健康状態低下、呼吸困難及び肺臓炎各 3 例 (1.7%)、下垂体機能低下症、大腸炎及び死亡各 2 例 (1.1%)、心室障害、悪心、上部消化管出血、嘔吐、疲労、末梢性浮腫、自己免疫性肝炎、肝不全、GGT 増加、細胞死、低ナトリウム血症、背部痛、間質性肺疾患及び胸水各 1 例 (0.6%)、ICC 群で血小板減少症 3 例 (1.8%)、貧血、全身健康状態低下及び末梢性ニューロパチー各 2 例 (1.2%)、汎血球減少症、心房細動、大腸炎、歯肉出血、無力症、死亡、疲労、高ビリルビン血症、アナフィラキシー反応、細菌性敗血症、敗血症、軟部組織感染、尿路性敗血症、C-反応性タンパク増加、リンパ球数減少、頭蓋内出血、ミオクロームス、急性腎不全、呼吸困難、喀血、肺塞栓症及び脱毛症各 1 例 (0.6%) であった。このうち、2 mg/kg Q3W 群の全身性浮腫 2 例、下垂体炎、死亡及び SJS 各 1 例、10 mg/kg Q3W 群の肺臓炎 3 例、下垂体機能低下症及び大腸炎各 2 例、悪心、嘔吐、疲労、自己免疫性肝炎、細胞死、低ナトリウム血症、呼吸困難及び間質性肺疾患各 1 例、ICC 群の血小板減少症 3 例、貧血及び末梢性ニューロパチー各 2 例、汎血球減少症、無力症、疲労、アナフィラキシー反応、細菌性敗血症、軟部組織感染、尿路性敗血症、リンパ球数減少、急性腎不全及び脱毛症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.5 海外第Ⅲ相試験 (006 試験)

有害事象は、10 mg/kg Q3W 群 264/277 例 (95.3%)、10 mg/kg Q2W 群 275/278 例 (98.9%) 及び IPI 群 239/256 例 (93.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 202/277 例 (72.9%)、221/278 例 (79.5%) 及び 187/256 例 (73.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10% 以上の有害事象は表 58 のとおりであった。

表 58 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	10 mg/kg Q3W 群 277 例		10 mg/kg Q2W 群 278 群		IPI 群 256 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	264 (95.3)	92 (33.2)	275 (98.9)	105 (37.8)	239 (93.4)	94 (36.7)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	23 (8.3)	0	28 (10.1)	1 (0.4)	5 (2.0)	0
胃腸障害						
便秘	32 (11.6)	0	47 (16.9)	1 (0.4)	34 (13.3)	1 (0.4)
下痢	69 (24.9)	3 (1.1)	75 (27.0)	8 (2.9)	76 (29.7)	9 (3.5)
悪心	60 (21.7)	1 (0.4)	59 (21.2)	3 (1.1)	56 (21.9)	4 (1.6)
嘔吐	21 (7.6)	1 (0.4)	32 (11.5)	2 (0.7)	35 (13.7)	2 (0.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
無力症	46 (16.6)	1 (0.4)	45 (16.2)	2 (0.7)	32 (12.5)	4 (1.6)
疲労	76 (27.4)	2 (0.7)	80 (28.8)	3 (1.1)	71 (27.7)	8 (3.1)
発熱	20 (7.2)	1 (0.4)	33 (11.9)	1 (0.4)	25 (9.8)	1 (0.4)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	46 (16.6)	1 (0.4)	42 (15.1)	2 (0.7)	37 (14.5)	2 (0.8)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	48 (17.3)	2 (0.7)	50 (18.0)	0	25 (9.8)	3 (1.2)
背部痛	30 (10.8)	4 (1.4)	37 (13.3)	1 (0.4)	17 (6.6)	2 (0.8)
筋肉痛	17 (6.1)	1 (0.4)	33 (11.9)	1 (0.4)	11 (4.3)	2 (0.8)
神経系障害						
頭痛	31 (11.2)	0	45 (16.2)	1 (0.4)	35 (13.7)	2 (0.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	42 (15.2)	0	50 (18.0)	0	19 (7.4)	1 (0.4)

SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	10 mg/kg Q3W 群 277 例		10 mg/kg Q2W 群 278 群		IPI 群 256 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸困難	31 (11.2)	4 (1.4)	28 (10.1)	1 (0.4)	19 (7.4)	2 (0.8)
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	46 (16.6)	1 (0.4)	49 (17.6)	0	70 (27.3)	1 (0.4)
発疹	48 (17.3)	0	52 (18.7)	0	41 (16.0)	2 (0.8)
尋常性白斑	34 (12.3)	0	26 (9.4)	0	4 (1.6)	0

重篤な有害事象は 10 mg/kg Q3W 群の 71/277 例 (25.6%)、10 mg/kg Q2W 群の 77/278 例 (27.7%)、IPI 群の 81/256 例 (31.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、10 mg/kg Q3W 群で大腸炎 6 例 (2.2%)、貧血及び肺塞栓症各 4 例 (1.4%)、病的骨折及び腎不全各 3 例 (1.1%)、血小板減少症、心不全、うっ血性心不全、下痢、胃炎、肝炎、敗血症、低ナトリウム血症、中枢神経系転移、乳頭様甲状腺癌、痙攣発作、急性腎不全、呼吸困難、喀血及び肺臓炎各 2 例 (0.7%)、10 mg/kg Q2W 群で下痢 10 例 (3.6%)、大腸炎 4 例 (1.4%)、自己免疫性肝炎及び扁平上皮癌各 3 例 (1.1%)、貧血、副腎機能不全、腸閉塞、全身健康状態低下、発熱、肺炎、敗血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、病的骨折、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、急性腎不全及び肺臓炎各 2 例 (0.7%)、IPI 群で大腸炎 16 例 (6.3%)、下痢 10 例 (3.9%)、発熱 4 例 (1.6%)、嘔吐、肺炎及び腫瘍出血各 3 例 (1.2%)、下垂体炎、下垂体機能低下症、腹痛、腸炎、肝細胞損傷、敗血症、ALT 増加、中枢神経系転移、扁平上皮癌、脳浮腫、錯乱状態、腎不全及び肺臓炎各 2 例 (0.8%) であった。このうち、10 mg/kg Q3W 群の大腸炎 5 例、肝炎及び肺臓炎各 2 例、血小板減少症、下痢、低ナトリウム血症及び腎不全各 1 例、10 mg/kg Q2W 群の下痢 8 例、大腸炎 4 例、自己免疫性肝炎 3 例、副腎機能不全及び肺臓炎各 2 例、貧血、低カリウム血症及び急性腎不全各 1 例、IPI 群の大腸炎 16 例、下痢 10 例、下垂体炎、下垂体機能低下症、腸炎、肝細胞損傷、ALT 増加及び肺臓炎各 2 例、腹痛、発熱、錯乱状態及び腎不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 mg/kg Q3W 群の 30/277 例 (10.8%)、10 mg/kg Q2W 群の 20/278 例 (7.2%)、IPI 群の 34/256 例 (13.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、10 mg/kg Q3W 群で大腸炎 5 例 (1.8%)、中枢神経系転移 2 例 (0.7%)、血小板減少症、心不全、うっ血性心不全、下痢、食道炎、唾液腺障害、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害、肝炎、アナフィラキシー様反応、肺感染、軟部組織感染、リパーゼ増加、1 型糖尿病、関節痛、頭蓋内腫瘍出血、認知障害、ギラン・バレー症候群、頭蓋内出血、視神経炎、多発ニューロパチー、自殺既遂、うつ病、腎不全、咳嗽、呼吸困難、肺臓炎、肺塞栓症及び尋常性白斑各 1 例 (0.4%)、10 mg/kg Q2W 群で大腸炎 3 例 (1.1%)、心筋梗塞、副腎機能不全、自己免疫性膵炎、死亡、全身健康状態低下、自己免疫性肝炎、肝機能異常、薬物過敏症、脳炎、顔面骨骨折、痛風、低アルブミン血症、栄養障害、シェーグレン症候群、頭蓋内腫瘍出血、癌性リンパ管症、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、てんかん、部分発作及び乾癬各 1 例 (0.4%)、IPI 群で大腸炎 9 例 (3.5%)、下痢 5 例 (2.0%)、肝細胞損傷 2 例 (0.8%)、下垂体機能低下症、腸炎、顔面痛、自己免疫性肝炎、胆管閉塞、胆管炎、肝障害、過敏症、結腸膿瘍、ALT 増加、AST 増加、血中アルカリホスファターゼ増加、高カルシウム血症、関節痛、筋肉痛、関節リウマチ、慢性リンパ性白血病、腫瘍出血、浮動性めまい、尿細管間質性腎炎、低酸素症、発疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例 (0.4%) であった。このうち、10 mg/kg Q3W 群の大腸炎 5 例、血小板減少症、食道炎、唾液腺障害、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害、肝炎、アナフィラキシー様反応、リパーゼ増加、1 型糖尿病、関節痛、認知障害、ギラ

ン・バレー症候群、視神経炎、多発ニューロパチー、腎不全、咳嗽、肺臓炎及び尋常性白斑各 1 例、10 mg/kg Q2W 群の大腸炎 3 例、副腎機能不全、自己免疫性膵炎、自己免疫性肝炎、薬物過敏症、脳炎、シェーグレン症候群、てんかん及び乾癬各 1 例、IPI 群の大腸炎 9 例、下痢 5 例、肝細胞損傷 2 例、下垂体機能低下症、腸炎、自己免疫性肝炎、肝障害、過敏症、結腸膿瘍、ALT 増加、AST 増加、関節痛、筋肉痛及び発疹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の根治切除不能な悪性黒色腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、PD-1 に対する IgG4 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 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することで、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、根治切除不能な悪性黒色腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、安全性、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 29 日

申請品目

〔販 売 名〕	キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg
〔一 般 名〕	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	MSD 株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 12 月 22 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の 2 つの海外臨床試験成績等により、根治切除不能（StageⅢ又はⅣ、以下、同様）な悪性黒色腫患者に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の有効性は示されたと判断した。

- 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験、以下、「006 試験」）において、化学療法歴のない又はイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「IPI」）を含まない 1 レジメンまでの化学療法歴を有する患者を対象として、対照群とされた IPI 群と比較して、本薬（10 mg/kg、3 週間間隔投与（以下、「Q3W」）及び 10 mg/kg、2 週間間隔投与）群で主要評価項目として設定された全生存期間（以下、「OS」）及び無増悪生存期間（以下、「PFS」）の統計学的に有意な延長が示されたこと。
- 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験、以下、「002 試験」）において、IPI による治療歴を有する患者を対象として、対照群とされた治験担当医師により選択された化学療法（以下、「ICC」）群と比較して、本薬（10 mg/kg Q3W 及び 2 mg/kg Q3W）群で主要評価項目の 1 つとして設定された PFS の統計学的に有意な延長が示されたこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、消化管障害、皮膚障害、神経障害、肝機能障害、眼障害、内分泌機能障害、腎機能障害、間質性肺疾患（以下、「ILD」）、infusion related reaction（以下、「IRR」）、肺炎、筋炎、脳炎・髄膜炎及び重症筋無力症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであると考えたものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用

を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、①化学療法歴のない又は IPI 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、及び②IPI による化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な悪性黒色腫」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 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。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、表 59 を参考に、本薬を休薬又は中止すること。

表 59 休薬又は中止基準*

副作用	程度	処置
ILD	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。なお、4週間を超えて Grade 1以下に回復した場合には、本薬の投与間隔を4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、本薬を中止する。
	Grade 3以上、又は再発性の Grade 2の場合	本薬を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。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、本薬を中止する。
	Grade 4の場合	本薬を中止する。
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	左記の基準以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合には、本薬を中止する。
	- AST 若しくは ALT が基準値上限の5倍以上、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍以上に増加した場合 - 肝転移がある患者では、AST 又は ALT が治療開始時に Grade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合	本薬を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。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、本薬を中止する。
	Grade 3以上の場合	本薬を中止する。
内分泌障害	- Grade 2以上の下垂体炎 - 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） - Grade 3以上の甲状腺機能障害 - Grade 3以上の高血糖 1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。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、本薬の中止を検討する。
IRR	Grade 2の場合	本薬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	本薬を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	- Grade 4の副作用 - 副作用の処置として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 - 本薬の最終投与後12週間以内に、副作用が Grade 1以下まで回復しない場合	本薬を中止する。

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、*：Grade は NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 に準じる。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- 002 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群において、ICC 群と比較して、主要評価項目の1つとして設定された PFS については統計学的に有意な延長が認められた一方で、もう1つの主要評価項目として設定された OS については延長が認められておらず、統計学的な観点からは、本薬の用法・用量として 2 mg/kg Q3W を選択する根拠は乏しいと考える。しかしながら、臨床的な観点等を考慮すると、本邦における承認用法・用量を 2 mg/kg Q3W と設定することは可能とした機構の判断は理解できる。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とする、調査予定症例数 250 例、観察期間 1 年間の製造販売後調査の実施を計画している。また、本調査の重点調査項目については、ILD を設定することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、機構は、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、申請者が設定した ILD に加え、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、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、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、IRR、脳炎・髄膜炎及び重症筋無力症を設定する必要がある。
- 調査予定症例数については、新たに重点調査項目に設定する有害事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で、再検討する必要がある。
- 観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬の作用機序等を考慮すると、本薬投与によるギラン・バレー症候群等の神経障害の発現に注意が必要であることから、製造販売後調査においては、当該事象の発現状況に関する情報を収集する必要があると考える。

機構は、以上の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目については、ILD に加え大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、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、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、IRR、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症及び神経障害（ギラン・バレー症候群等）を追加する。
- 調査予定症例数については、本調査で重点調査項目に設定する各事象の 002 試験、006 試験及び国内第 I b 相試験（KEYNOTE-041 試験、以下、「041 試験」）における発現状況を踏まえて、250 例と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 60 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 61 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 60 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• ILD • 大腸炎・重度の下痢 • 肝機能障害 • 腎機能障害（尿細管間質性腎炎等） • 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 • 膝炎 • 重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等） • IRR • 脳炎・髄膜炎 • 重症筋無力症 • 神経障害（ギラン・バレー症候群等）	• 心筋炎	• 設定なし
有効性に関する検討事項		
• 使用実態下における有効性		

表 61 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（041 試験の継続試験）	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資料の作成及び配布 • 患者向け資料の作成及び提供

表 62 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	本薬投与開始後 1 年間
予定症例数	250 例
主な調査項目	重点調査項目：ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、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、膝炎、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、IRR、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症及び神経障害（ギラン・バレー症候群等） 上記以外の主な調査項目：患者背景（病期分類、治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP

に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 一部の被験者が選択基準（乳酸脱水素酵素（LDH）が治験実施医療機関の基準値上限以下の患者）を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]

根治切除不能な悪性黒色腫

[用法・用量]

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

[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。

[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。

[禁 忌]

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意]

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。

[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。

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4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。
肝機能障害	AST (GOT) 若しくは ALT (GPT) が基準値上限の3～5倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合	左記の基準以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	- AST (GOT) 若しくは ALT (GPT) が基準値上限の5倍以上、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍以上に増加した場合 - 肝転移がある患者では、AST (GOT) 又は ALT (GPT) が治療開始時に 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	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	- Grade 2以上の下垂体炎 - 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） - Grade 3以上の甲状腺機能障害 - Grade 3以上の高血糖 1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。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	- Grade 4の副作用 - 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 - 本剤の最終投与後12週間以内に、副作用が Grade 1以下まで回復しない場合	本剤を中止する。

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