

## 審議結果報告書

平成 28 年 12 月 2 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20mg、同点滴静注100mg  
[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 28 年 10 月 6 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 11 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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 5 年 10 カ月とされた。

### [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。

## 審査報告書

平成 28 年 11 月 15 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 28 年 10 月 6 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（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[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 PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌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、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）、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

PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

（下線部追加）

### [用法・用量]

<根治切除不能な悪性黒色腫>

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 2 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 30

分間かけて点滴静注する。

＜PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

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

（下線部追加）

[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 10 月 14 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 28 年 10 月 6 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]	根治切除不能な悪性黒色腫 <u>切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	<u>&lt;根治切除不能な悪性黒色腫&gt;</u> 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。
------------	---

<切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌>

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

(下線部追加)

## [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 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
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 .....	5
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 .....	5
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
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 .....	5
7. 臨床の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 .....	10
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 .....	37
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	37

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
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 <sub>ss,6wk</sub>	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
BQL	below the quantification limit	定量下限未満
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/GEM		CBDCA と GEM との併用投与
CBDCA/PEM		CBDCA と PEM との併用投与
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX との併用投与
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/GEM		CDDP と GEM との併用投与
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用投与
CI	confidence interval	信頼区間
DOC	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
eDMC	external Data Monitoring Committee	外部データモニタリング委員会
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
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
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
IRR	infusion related reaction	インフュージョンリアクション
irRC	immune related response criteria (Clin Cancer Res 2009; 15: 7412-20)	免疫療法の為の治療効果判定基準
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NA	not available	データなし
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
PD	progressive disease	疾患進行
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1 陰性 (<1%)		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%未満
PD-L1 陽性 (≧50%)		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 50%以上
PD-L1 陽性 (≧1%)		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%以上

PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
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
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
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
SOC	standard of care	標準的治療
Vc	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
Vp	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
001 試験		KEYNOTE-001 試験
002 試験		KEYNOTE-002 試験
006 試験		KEYNOTE-006 試験
010 試験		KEYNOTE-010 試験
011 試験		KEYNOTE-011 試験
024 試験		KEYNOTE-024 試験
025 試験		KEYNOTE-025 試験
041 試験		KEYNOTE-041 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
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		EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2015 年版 日本肺癌学会編
本薬		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)

## 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-L (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-L 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-L 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。

本邦では、本薬は、2016 年 9 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

NSCLC に対する本薬の臨床開発として、海外において、2011 年 4 月から、進行固形癌、悪性黒色腫又は NSCLC 患者を対象とした第 I 相試験 (001 試験) が実施された。また、2013 年 8 月及び 2014 年 9 月から、それぞれ①白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性 ( $\geq 1\%$ ) の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (010 試験) 及び②化学療法歴のない PD-L1 陽性 ( $\geq 50\%$ ) の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (024 試験) が実施された。

米国では、001 試験を主要な試験成績として、2015 年 4 月に化学療法歴を有する PD-L1 陽性 ( $\geq 50\%$ ) の進行・再発の NSCLC に係る本薬の承認申請が行われ、2015 年 10 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors express PD-L1 as determined by an FDA-approved test with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving KEYTRUDA. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. An improvement in survival or disease-related symptoms has not yet been established. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.」を効能・効果として迅速承認された。

EU では、010 試験を主要な試験成績として、2016 年 1 月に化学療法歴を有する PD-L1 陽性 ( $\geq 1\%$ ) の進行・再発の NSCLC に係る本薬の承認申請が行われ、2016 年 7 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 and who have received at least one prior chemotherapy regimen. Patients with EGFR or ALK positive tumour mutations should also have received approved therapy for these mutations prior to receiving KEYTRUDA.」を効能・効果として承認された。

また、米国及び EU では、024 試験を主要な臨床試験として、それぞれ 2016 年 6 月及び 8 月に化学療法歴のない PD-L1 陽性 ( $\geq 50\%$ ) の進行・再発の NSCLC に係る本薬の承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2016 年 8 月時点において、本薬は NSCLC に関する効能・効果で、48 の国又は地域で承認され

ている。

本邦においては、申請者により、2014年3月から、化学療法歴を有するPD-L1陽性（ $\geq 1\%$ ）の進行・再発のNSCLC患者を対象とした第Ib相試験（025試験）が実施された。また、010試験及び024試験への患者の組入れがそれぞれ2013年11月及び2014年10月から開始された。

今般、010試験、024試験及び025試験を主要な試験成績として、NSCLCに係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 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 PD-L1の発現状況の検査法

腫瘍組織中のPD-L1の発現状況の検査法として、024試験ではダコ・ジャパン社の「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」」が、010試験では「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」」の試作キットを用いたIHC法が用いられた。なお、同社の「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」」は本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断薬として、平成28年3月25日に製造販売承認申請された。

### 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。

#### 6.2.1 国際共同第II/III相試験（CTD 5.3.5.1.1：010試験<2013年8月～実施中 [データカットオフ日：2015年9月30日]>）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴<sup>1)</sup>を有するPD-L1陽性（ $\geq 1\%$ ）の進行・再発のNSCLC患者

---

<sup>1)</sup> EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者では、白金系抗悪性腫瘍剤に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

1,034 例 (PK 解析対象は 660 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非盲検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 及び 6 サイクルにおける本薬の  $C_{max}$ 、並びに第 8 サイクルにおける  $C_{min}$  (いずれも幾何平均値 (変動係数%)) は、2 mg/kg 群ではそれぞれ 45.5 (27.6)、66.7 (37.5) 及び 24.0 (51.1)  $\mu\text{g/mL}$  であり、10 mg/kg 群ではそれぞれ 235 (34.9)、338 (25.6) 及び 116 (47.6)  $\mu\text{g/mL}$  であった。

本薬初回投与前及び投与開始後に抗ペムブロリズマブ抗体が測定された 704 例のうち、2 mg/kg 群の 4 例及び 10 mg/kg 群の 1 例で本薬初回投与前に、2 mg/kg 群の 5 例で投与開始後に抗ペムブロリズマブ抗体が検出された。

### 6.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 024 試験 <2014 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 5 月 9 日] >)

化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性 ( $\geq 50\%$ ) の進行・再発の NSCLC 患者 305 例 (PK 解析対象は 152 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非盲検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 200 mg/body 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 2、4 及び 8 サイクルにおける  $C_{min}$  (いずれも幾何平均値 (変動係数%)) は 67.5 (23)、11.1 (54)、22.5 (52) 及び 30.6 (50)  $\mu\text{g/mL}$  であった。

本薬初回投与前及び投与開始後に抗ペムブロリズマブ抗体が測定された 161 例のうち、5 例で本薬投与開始後に、1 例で本薬初回投与前及び投与開始後に抗ペムブロリズマブ抗体が検出された。

### 6.2.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1.2 : 001 試験パート C 及び F <■■■ 年 ■ 月～実施中 [データカットオフ日 : ■■■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

化学療法歴を有する進行・再発の NSCLC 患者 560 例 (PK 解析対象は 550 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<sup>2)</sup> 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 若しくは 10 mg/kg を Q3W、又は 1 サイクルを 2 週間として、本薬 10 mg/kg を 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 1)。

本薬初回投与前及び投与開始後に抗ペムブロリズマブ抗体が測定された 559 例のうち、2 mg/kg Q3W 群の 1 例で本薬初回投与前に、2 mg/kg Q3W 群の 3 例、10 mg/kg Q3W 群の 5 例及び 10 mg/kg Q2W 群の 3 例で投与開始後に抗ペムブロリズマブ抗体が検出された。

<sup>2)</sup> パート F1 及び F2 では、各用法・用量群に無作為に割り付けられた。

表 1 各用法・用量で投与した際の血清中本薬濃度 (µg/mL)

群	サイクル	n	C <sub>min</sub>	n	C <sub>max</sub>
2 mg/kg Q3W	1	53	BQL	53	42.4 (31.6)
	2	43	8.09 (39.0)	—	—
	6	28	18.6 (41.0)	27	58.9 (42.0)
	8	21	18.9 (54.6)	—	—
10 mg/kg Q3W	1	283	BQL	278	229 (26.8)
	2	253	43.8 (40.5)	30	260 (32.9)
	6	125	101 (52.3)	117	328 (29.9)
	8	105	118 (51.9)	—	—
	12	67	126 (44.3)	—	—
10 mg/kg Q2W	1	202	BQL	198	227 (25.1)
	2	187	54.6 (32.8)	—	—
	18	28	218 (37.4)	—	—

幾何平均値 (変動係数%)、—: 算出せず、BQL: 10 ng/mL 未満 (「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照)

## 6.2.4 PPK 解析

国内臨床試験 (011 試験、025 試験及び 041 試験)、海外臨床試験 (001 試験、002 試験及び 006 試験) 及び国際共同臨床試験 (010 試験) で得られた本薬の PK データ (2,946 例、17,341 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 7.3.0)。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。

CL 及び V<sub>c</sub> に対する共変量として民族が検討された結果、民族は CL 及び V<sub>c</sub> に対する有意な共変量として選択されなかった。

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 (2,188 例、12,233 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)。本薬の PK に影響を及ぼす共変量として体重が選択されていたこと (「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照) から、本薬の CL 及び Q 並びに V<sub>c</sub> 及び V<sub>p</sub> と体重 (範囲: 35.7~210 kg) の関係について検討された。その結果、CL 及び Q、並びに V<sub>c</sub> 及び V<sub>p</sub> のアロメトリック指数<sup>3)</sup> の推定値 [95%CI] は、それぞれ 0.595 [0.506, 0.686] 及び 0.489 [0.431, 0.545] であり、いずれも 0.5 程度であった。したがって、本薬を体重換算用量で投与した場合と固定用量で投与した場合における本薬の PK の個体間変動は同程度であることが示唆された、と申請者は説明している。

海外臨床試験 (001 試験、002 試験及び 006 試験) 及び国際共同臨床試験 (010 試験及び 024 試験) で得られた本薬の PK データ (2,993 例、16,800 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 7.2.0)。その結果、本薬 200 mg/body Q3W、2 mg/kg Q3W 及び 10 mg/kg Q3W 投与時の本薬の AUC<sub>ss,6wk</sub> の中央値 [90%CI] は、それぞれ 1,751 [955, 3,136]、1,316 [732, 2,354] 及び 6,600 [3,678, 11,711] µg·day/mL であることが推定された。

## 6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

### 6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

<sup>3)</sup> アロメトリック指数が 0 の場合、体重は PK パラメータに影響を及ぼさず、1 の場合、PK パラメータは体重に比例して増加すると考えられている (J Clin Pharmacol 2009; 49: 1012-24)。

001 試験パート C 及び F 並びに 010 試験の結果を基に、PPK 解析<sup>4)</sup>により推定された本薬の AUC<sub>ss,6wk</sub> 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 Q3W、10 mg/kg Q2W 及び 10 mg/kg Q3W）の範囲において、本薬の AUC<sub>ss,6wk</sub> と腫瘍縮小率との間に明確な関連は認められなかった。

001 試験パート C 及び F、010 試験並びに 024 試験の結果を基に、PPK 解析<sup>5)</sup>により推定された本薬の AUC<sub>ss,6wk</sub> と腫瘍縮小率との関連について検討された。その結果、検討された用法・用量（200 mg/body Q3W、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 及び 10 mg/kg Q3W）の範囲において、本薬の AUC<sub>ss,6wk</sub> と腫瘍縮小率との間に明確な関連は認められなかった。

#### 6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

001 試験パート B、C、D 及び F、002 試験、006 試験並びに 010 試験の結果を基に、PPK 解析<sup>4)</sup>により推定された本薬の AUC<sub>ss,6wk</sub> と、自己免疫との関連が想定される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 Q3W、10 mg/kg Q2W 及び 10 mg/kg Q3W）の範囲において、本薬の AUC<sub>ss,6wk</sub> と当該事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

001 試験パート B、C、D 及び F、002 試験、006 試験、010 試験並びに 024 試験の結果を基に、PPK 解析<sup>5)</sup>により推定された本薬の AUC<sub>ss,6wk</sub> と、自己免疫との関連が想定される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（200 mg/body Q3W、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 及び 10 mg/kg Q3W）の範囲において、本薬の AUC<sub>ss,6wk</sub> と当該事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 NSCLC 患者における本薬の PK の国内外差について

申請者は、以下の点から、NSCLC 患者における本薬の 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。

- 海外第 I 相試験（001 試験）パート C 及び F、国際共同第 II/III 相試験（010 試験）並びに国際共同第 III 相試験（024 試験）において、本薬 2 mg/kg 又は 200 mg/body を Q3W で静脈内投与した際の血清中本薬濃度は表 2 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 解析の結果、民族は本薬の PK パラメータの有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.4 参照）。

<sup>4)</sup> 海外臨床試験（001 試験、002 試験及び 006 試験）及び国際共同臨床試験（010 試験）で得られた本薬の PK データ（2,856 例、16,673 測定時点）に基づき実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2.0）。

<sup>5)</sup> 海外臨床試験（001 試験、002 試験及び 006 試験）及び国際共同臨床試験（010 試験及び 024 試験）で得られた本薬の PK データに基づき実施された（6.2.4 参照）。

表2 各用量で投与した際の日本人及び外国人における血清中本薬濃度 (µg/mL)

用量		n	日本人	n	外国人
2 mg/kg	第1サイクルの C <sub>max</sub>	28	47.7 (24.2, 68.4)	337	45.6 (13.9, 99.1)
	第2サイクルの C <sub>min</sub>	26	10.7 (1.05, 16.6)	307	9.30 (1.32, 22.0)
	第6サイクルの C <sub>min</sub>	17	22.5 (9.96, 41.9)	163	22.1 (2.75, 49.9)
	第8サイクルの C <sub>min</sub>	8	36.0 (21.0, 81.3)	116	23.5 (0.689, 59.9)
200 mg/body	第1サイクルの C <sub>max</sub>	20	74.8 (54.6, 107)	127	65.8 (36.6, 132)
	第2サイクルの C <sub>min</sub>	20	14.0 (6.00, 28.5)	112	12.1 (0.535, 23.9)
	第8サイクルの C <sub>min</sub>	16	40.1 (20.1, 64.1)	66	31.6 (5.26, 58.5)

中央値 (範囲)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NSCLC 患者における本薬の PK の国内外差を検討するための試験成績が限られていることから、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。

#### 6.R.2 本薬の PK に対する抗ペムブロリズマブ抗体の影響について

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、C、D 及び F、海外第 II 相試験 (002 試験)、海外第 III 相試験 (006 試験)、国際共同第 II/III 相試験 (010 試験)、国際共同第 III 相試験 (024 試験)、国内第 I 相試験 (011 試験) 並びに国内第 I b 相試験 (025 試験及び 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<sup>6)</sup> (「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」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 (2,862 例) のうち、判定可能例<sup>7)</sup> 及び不確定例は、それぞれ 1,300 及び 1,562 例であった。判定可能例 (1,300 例) のうち、本薬初回投与前及び投与開始後にそれぞれ 10 及び 27 例<sup>8)</sup> (0.8 及び 2.1%) で抗ペムブロリズマブ抗体が検出された。うち、4 例で中和抗体が測定され、1 例で中和抗体が検出された。

なお、抗ペムブロリズマブ抗体の発現例において、抗ペムブロリズマブ抗体が検出された時点は患者ごとに異なっていた。また、抗ペムブロリズマブ抗体の発現を検討した全例と NSCLC 患者との間で、抗ペムブロリズマブ抗体の発現状況に明確な差異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。

抗ペムブロリズマブ抗体の発現例は限られていること、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等を考慮すると、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

<sup>6)</sup> 社では 011 試験、並びに初期の 001 試験、002 試験及び 006 試験の検体が、社では 010 試験、025 試験、041 試験、並びに後期の 001 試験、002 試験及び 006 試験の検体がそれぞれ測定された。

<sup>7)</sup> 抗ペムブロリズマブ抗体陽性例及び陰性例の合計。

<sup>8)</sup> 本薬投与前及び投与後に抗ペムブロリズマブ抗体が検出された 1 例を含む。

することは困難であると考え。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、国内第 I 相試験 2 試験、海外第 I 相試験 1 試験、国際共同第 II/III 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験の計 5 試験が提出された（記載した臨床試験は表 3 のとおり）。なお、国内第 I 相試験（011 試験）成績及び海外第 I 相試験（001 試験）のパート B 及び D については、本薬の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）。

表 3 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	025	I b	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性 (≥1%) の進行・再発の NSCLC 患者	38	本薬 10 mg/kg Q3W	安全性 PK
	国際共同	010	II/III	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性 (≥1%) の進行・再発の NSCLC 患者	1,034 ①345 ②346 ③343	① 本薬 2 mg/kg Q3W ② 本薬 10 mg/kg Q3W ③ DOC 75 mg/m <sup>2</sup> Q3W	有効性 安全性
		024	III	化学療法歴のない PD-L1 陽性 (≥50%) の進行・再発の NSCLC 患者	305 ①154 ②151	① 本薬 200 mg/body Q3W ② SOC	有効性 安全性
	海外	001	I	パート C : 化学療法歴を有する進行・再発の NSCLC 患者  パート F1 : 化学療法歴のない PD-L1 陽性 (≥1%) の進行・再発の NSCLC 患者  パート F2 : 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する ① PD-L1 陽性 (≥1%) の進行・再発の NSCLC 患者 ② PD-L1 陰性 (<1%) の進行・再発の NSCLC 患者 ③ PD-L1 陽性 (≥1%) の進行・再発の NSCLC 患者  パート F3 : 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性 (≥1%) の進行・再発の NSCLC 患者	パート C 41  パート F1 103 ① 6 ②50 ③47  パート F2 361 ① 33 ② 43 ③285  パート F3 55	パート C : 本薬 10 mg/kg Q3W  パート F1 : ① 本薬 2 mg/kg Q3W ② 本薬 10 mg/kg Q3W ③ 本薬 10 mg/kg Q2W  パート F2 : ① 本薬 10 mg/kg Q3W ② 本薬 10 mg/kg Q2W ③ 本薬 10 mg/kg Q2W 又は Q3W  パート F3: 本薬 2 mg/kg Q3W	安全性 有効性 PK

\*: 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、「6.2 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 b 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : 025 試験<■■■年■■月～実施中 [データカットオフ日 : 2015 年 7 月 9 日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴<sup>1)</sup>を有する PD-L1 陽性 (≧1%) の進行・再発の NSCLC 患者を対象 (目標症例数 : 24 例) に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 13 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 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継続することとされた。

本試験に登録され、本薬を投与された 38 例全例が安全性の解析対象とされた。

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 1/38 例 (2.6%) に認められた。死因は ILD であり、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 5.3.5.2.1.2 : 001 試験パート C 及び F<■■■年■■月■■日] )

化学療法歴を有する進行・再発の NSCLC 患者 (パート C)、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子変異陰性、PD-L1 陽性 (≧1%) の進行・再発の NSCLC 患者 (パート F1)、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴<sup>1)</sup>を有する進行・再発の NSCLC 患者 (パート F2)、並びに白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴<sup>1)</sup>を有する PD-L1 陽性 (≧1%) の進行・再発の NSCLC 患者 (パート F3) を対象 (目標症例数 : 559 例 (パート C : 35 例、パート F1 : 132 例、パート F2 : 352 例、パート F3 : 40 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<sup>2)</sup>試験が、海外 47 施設で実施された。

用法・用量は、パート C では本薬 10 mg/kg を Q3W で、パート F1 では本薬 2 mg/kg を Q3W 又は 10 mg/kg を Q2W 若しくは Q3W で、パート F2 では本薬 10 mg/kg を Q2W 又は Q3W で、パート F3 では本薬 2 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 560 例のうち、本薬が投与された 550 例が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、19/550 例 (3.5%) (パート F1 の 10 mg/kg Q2W 群 1/46 例 (2.2%)、10 mg/kg Q3W 群 1/49 例 (2.0%)、パート F2 の 10 mg/kg Q2W 群 6/156 例 (3.8%)、10 mg/kg Q3W 群 9/200 例 (4.5%)、パート F3 の 2 mg/kg Q3W 群 2/55 例 (3.6%) ) に認められた。死因は、パート F1 の 10 mg/kg Q2W 群で死亡 1 例、10 mg/kg Q3W 群で敗血症性ショック 1 例、パート F2 の 10 mg/kg Q2W 群で消化管穿孔、死亡、敗血症、びまん性肺胞障害、呼吸不全及び塞栓症各 1 例、10 mg/kg Q3W 群で呼吸不全 3 例、腸管穿孔、急性呼吸不全、ILD、気胸、肺塞栓症及び塞栓症各 1 例、パート F3 の 2 mg/kg Q3W 群で心肺停止及び肺炎各 1 例であった。このうち、パート F2 の 10 mg/kg Q3W 群の ILD 及び呼吸不全各 1 例、パート F3 の 2 mg/kg Q3W 群の心肺停止 1 例は、本薬との因果関係は否定されなかった。

#### 7.1.3 国際共同臨床試験

##### 7.1.3.1 国際共同第 II/III 相試験 (CTD5.3.5.1.1 : 010 試験<2013 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2015 年 9 月 30 日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴<sup>1)</sup>を有する PD-L1 陽性 (≧1%) の進行・再発の NSCLC 患者 (目

標症例数：920例)を対象に、本薬とDOCの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験<sup>9)</sup>が、本邦を含む24カ国、198施設で実施された。

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、DOC群ではDOC 75 mg/m<sup>2</sup>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。

本試験に登録され無作為化された1,034例(2 mg/kg Q3W群345例、10 mg/kg Q3W群346例、DOC群343例)のうち、前治療による疾患進行が画像上確認できなかった本薬2 mg/kg Q3W群の1例を除いた1,033例(2 mg/kg Q3W群344例、10 mg/kg Q3W群346例、DOC群343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42例を除く991例(2 mg/kg Q3W群339例、10 mg/kg Q3W群343例、DOC群309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、試験開始時点ではPD-L1陽性(≧1%)の患者におけるOS及び中央判定によるPFSとされ、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。しかしながら、001試験で得られた知見に基づき、PD-L1陽性(≧50%)の患者集団におけるOS及び中央判定によるPFSの評価が解析計画に追加された(治験実施計画書改訂第8版(■年■月■日付け))。さらに、PD-L1の発現を問わず白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発のNSCLC患者に対して、DOCと比較してニボルマブ(遺伝子組換え)の有効性が示された旨の報告(N Engl J Med 2015; 373: 123-35等)に基づき、2回目の中間解析及び最終解析に関する実施時期や解析計画が変更された(治験実施計画書改訂第10版(2015年7月6日付け))。

1回目の中間解析については、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PD-L1陽性(≧50%)の患者が120例に達した時点で、PD-L1陽性(≧50%)の患者集団の中央判定による奏効率に基づき、以下のように計画された。

- DOC群と比較して、本薬2 mg/kg Q3W群及び10 mg/kg Q3W群のいずれも有意差(有意水準両側20%)が認められなかった場合には、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。
- 本薬2 mg/kg Q3W群と10 mg/kg Q3W群を比較し、有意差(有意水準両側2.5%)が認められた場合には、奏効率が低かった本薬群を中止する。

2回目の中間解析については、PD-L1陽性(≧50%)の患者集団において、少なくとも175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約125件のPFSイベント)が観察された時点で、PFS及びOSの解析を実施することが計画された。

最終解析については、PD-L1陽性(≧50%)の患者集団において、200件のOS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約140件のOSイベント)が観察された時点において、PFS及びOSの解析を実施することが計画された。

2回目の中間解析又は最終解析において、PD-L1陽性(≧50%)の患者又はPD-L1陽性(≧1%)の患者のいずれかの患者集団において、DOC群と比較して、本薬群でOS又はPFS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。

<sup>9)</sup> 試験開始時において、割付け因子は地域(東アジア、非東アジア)及びECOG PS(0、1)とされていたが、治験実施計画書改訂第8版(■年■月■日)において、001試験で得られた知見に基づき、割付け因子としてPD-L1発現割合(50%以上、1%以上50%未満)が加えられ、■年■月■日以降に登録された患者は3つの割付け因子により無作為化が実施された。なお、それまでに無作為化されたすべての患者はPD-L1発現割合は不明として割り付けられた。

2 回目の中間解析及び最終解析における解析計画は図 1 のとおりであった。第一種の過誤確率を調整するため、両本薬群の多重比較に対して Hochberg のステップアップ法が用いられた。OS の最終解析を除く PD-L1 陽性 ( $\geq 50\%$ ) の患者及び PD-L1 陽性 ( $\geq 1\%$ ) の患者に対する解析については gate-keeping 法が用いられ、PD-L1 陽性 ( $\geq 50\%$ ) の患者において DOC 群と比較して両本薬群で統計学的な有意差が示された場合に、PD-L1 陽性 ( $\geq 50\%$ ) の患者における解析で用いられた有意水準は、PD-L1 陽性の患者の解析に再配分された。OS の最終解析では、PD-L1 陽性 ( $\geq 50\%$ ) の患者及び PD-L1 陽性 ( $\geq 1\%$ ) の患者に対する解析については Bonferroni 法が用いられ、各解析における有意水準は、PFS の 2 回目の中間解析及び最終解析の結果に応じて、片側 0.825、0.875、0.95 又は 1% を用いることとされた。なお、1 回目の中間解析でいずれかの本薬群が中止となった場合には、すべての有意水準を 1/2 倍して解析することが計画された。

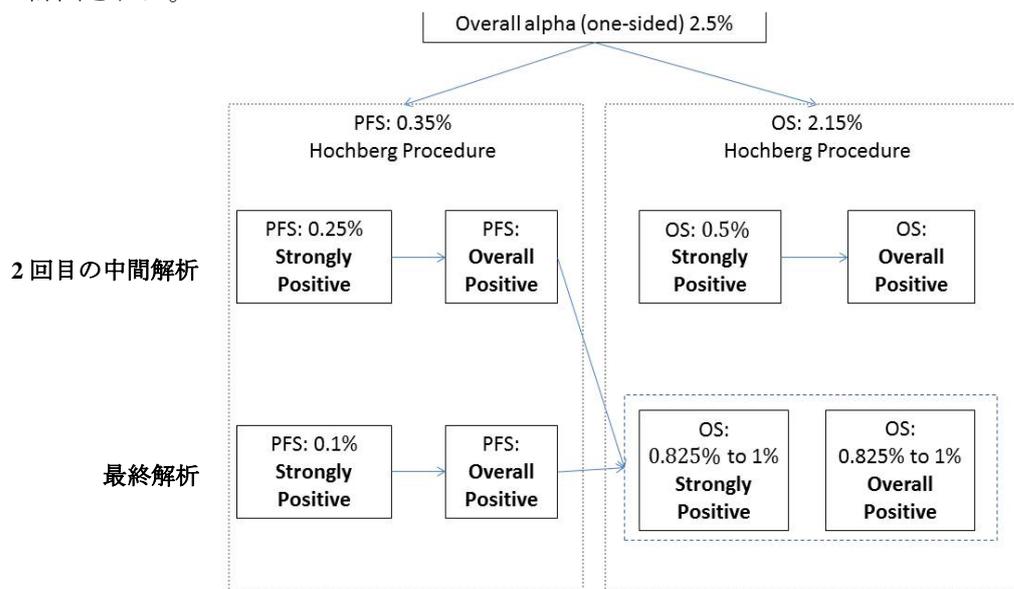


図 1 2 回目の中間解析及び最終解析における解析計画

有効性について、1 回目の中間解析は 2014 年 12 月 15 日をデータカットオフ日として行われ、本薬 2 mg/kg Q3W 群、10 mg/kg Q3W 群及び DOC 群の奏効率 [95% CI] (%) はそれぞれ 11.4 [3.2, 26.7]、23.3 [11.8, 38.6] 及び 9.8 [2.7, 23.1] であり、eDMC 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。

また、2 回目の中間解析は 2015 年 1 月 15 日をデータカットオフ日として行われ、DOC 群に対する 10 mg/kg Q3W 群の解析結果は事前に規定した有意水準を満たし、eDMC により本試験の有効中止も可能である旨の勧告を受けたものの、申請者は事前の規定に従い最終解析まで試験を継続することを判断した。

最終解析は 2015 年 9 月 30 日をデータカットオフ日として行われ、PD-L1 陽性 ( $\geq 50\%$ ) の患者集団における OS 及び中央判定による PFS の最終解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 並びに表 5 及び図 2 のとおりであった。PD-L1 陽性 ( $\geq 50\%$ ) の患者集団における OS 及び中央判定による PFS について、DOC 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。

表4 OSの最終解析結果 (PD-L1陽性 (≥50%) の患者集団、2015年9月30日データカットオフ)

	2 mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q3W 群	DOC 群
例数	139	151	152
イベント数 (%)	58 (41.7)	60 (39.7)	86 (56.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.9 [10.4, NE]	17.3 [11.8, NE]	8.2 [6.4, 10.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.54 [0.38, 0.77]	0.50 [0.36, 0.70]	
p 値 (片側) *2	0.00024	0.00002	

\*1 : PD-L1発現割合 (50%以上、1%以上50%未満)、ECOG PS (0、1) 及び地域 (東アジア、東アジア以外) を層別因子とした層別Cox回帰、\*2 : PD-L1発現割合 (50%以上、1%以上50%未満)、ECOG PS (0、1) 及び地域 (東アジア、東アジア以外) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (片側) 0.00825

表5 PFSの最終解析結果 (中央判定、PD-L1陽性 (≥50%) の患者集団、2015年9月30日データカットオフ)

	2 mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q3W 群	DOC 群
例数	139	151	152
イベント数 (%)	89 (64.0)	97 (64.2)	118 (77.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.2 [4.0, 6.5]	5.2 [4.1, 8.1]	4.1 [3.6, 4.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.58 [0.43, 0.77]	0.59 [0.45, 0.78]	
p 値 (片側) *2	0.00009	0.00007	

\*1 : PD-L1発現割合 (50%以上、1%以上50%未満)、ECOG PS (0、1) 及び地域 (東アジア、東アジア以外) を層別因子とした層別Cox回帰、\*2 : PD-L1発現割合 (50%以上、1%以上50%未満)、ECOG PS (0、1) 及び地域 (東アジア、東アジア以外) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (片側) 0.001

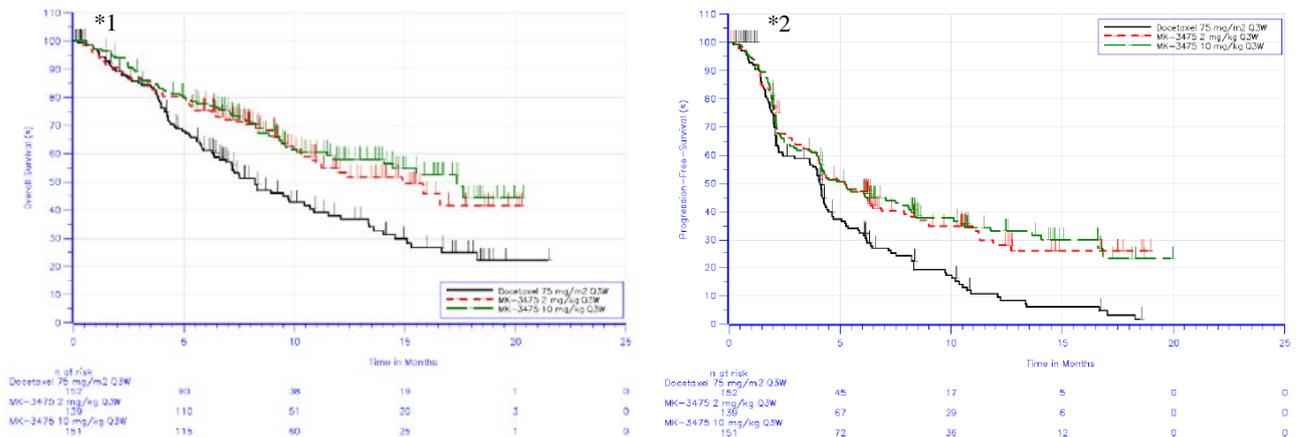


図2 OS及び中央判定によるPFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線

(PD-L1陽性 (≥50%) の患者集団、2015年9月30日データカットオフ、左図 : OS、右図 : PFS)

\*1 : Day 1に打ち切りとなった患者 (2 mg/kg Q3W群0例、10 mg/kg Q3W群0例、DOC群6例)、\*2 : Day 1に打ち切りとなった患者 (2 mg/kg Q3W群2例、10 mg/kg Q3W群0例、DOC群15例)

また、PD-L1陽性 (≥1%) の患者集団におけるOS及び中央判定によるPFSの最終解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表6及び図3並びに表7及び図3のとおりであった。PD-L1陽性 (≥1%) の患者集団におけるOSについて、DOC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。

表6 OSの最終解析結果 (PD-L1陽性 (≥1%) の患者集団、2015年9月30日データカットオフ)

	2 mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q3W 群	DOC 群
例数	344	346	343
イベント数 (%)	172 (50.0)	156 (45.1)	193 (56.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.4 [9.4, 11.9]	12.7 [10.0, 17.3]	8.5 [7.5, 9.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.71 [0.58, 0.88]	0.61 [0.49, 0.75]	
p 値 (片側) *2	0.00076	<0.00001	

\*1 : PD-L1発現割合 (50%以上、1%以上50%未満)、ECOG PS (0、1) 及び地域 (東アジア、東アジア以外) を層別因子とした層別Cox回帰、\*2 : PD-L1発現割合 (50%以上、1%以上50%未満)、ECOG PS (0、1) 及び地域 (東アジア、東アジア以外) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (片側) 0.00825

表7 PFSの最終解析結果（中央判定、PD-L1陽性（ $\geq 1\%$ ）の患者集団、2015年9月30日データカットオフ）

	2 mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q3W 群	DOC 群
例数	344	346	343
イベント数 (%)	266 (77.3)	255 (73.7)	257 (74.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	3.9 [3.1, 4.1]	4.0 [2.6, 4.3]	4.0 [3.1, 4.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.88 [0.73, 1.04]	0.79 [0.66, 0.94]	
p 値 (片側) *2	0.06758*3	0.00462*4	

\*1：PD-L1発現割合（50%以上、1%以上50%未満）、ECOG PS（0、1）及び地域（東アジア、東アジア以外）を層別因子とした層別Cox回帰、\*2：PD-L1発現割合（50%以上、1%以上50%未満）、ECOG PS（0、1）及び地域（東アジア、東アジア以外）を層別因子とした層別log-rank検定、\*3：有意水準（片側）0.001、\*4：有意水準（片側）0.0005

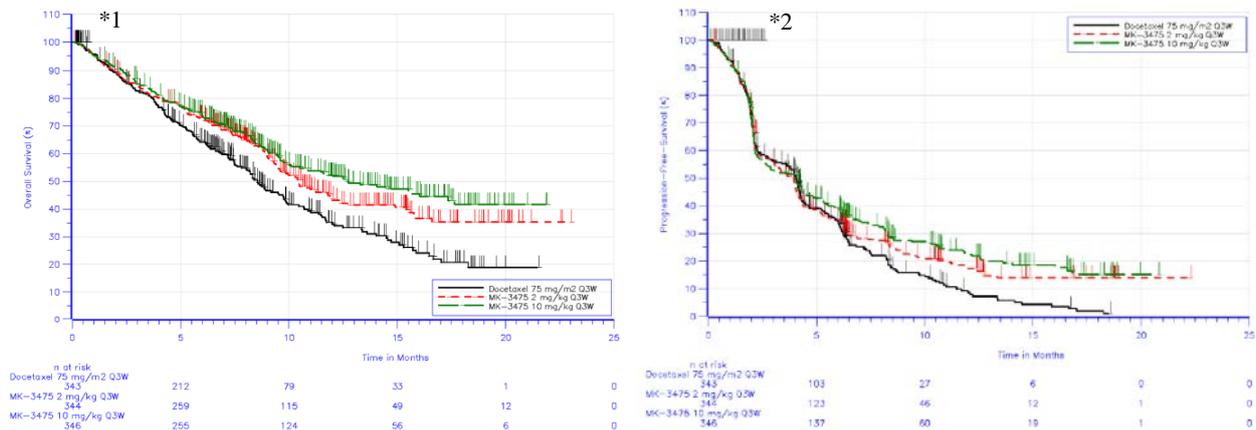


図3 OS及び中央判定によるPFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線

(PD-L1陽性（ $\geq 1\%$ ）の患者集団、2015年9月30日データカットオフ、左図：OS、右図：PFS)

\*1：Day 1に打ち切りとなった患者（2 mg/kg Q3W群1例、10 mg/kg Q3W群0例、DOC群9例）、\*2：Day 1に打ち切りとなった患者（2 mg/kg Q3W群3例、10 mg/kg Q3W群4例、DOC群31例）

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17/339例（5.0%）、10 mg/kg Q3W群26/343例（7.6%）、DOC群15/309例（4.9%）に認められた。死因は、2 mg/kg Q3W群で死亡3例、肺炎及び肺臓炎各2例、多臓器不全、急性腎不全、脳浮腫、呼吸不全、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、誤嚥性肺炎、肺の悪性新生物、咯血、急性冠動脈症候群及び心不全各1例、10 mg/kg Q3W群で肺炎5例、死亡3例、肺臓炎、誤嚥性肺炎、気管支吸引、呼吸窮迫、肺塞栓症、肺水腫、呼吸不全、肺出血、脳血管発作、心肺不全、心停止、心タンポナーデ、心筋梗塞、脊髄圧迫、貧血、肝不全、塞栓症及び自殺既遂各1例、DOC群で呼吸不全及び肺炎各2例、急性心不全、心肺停止、ILD、肺塞栓症、死亡、脱水、挫傷、脳浮腫、脳血管発作、気道感染及び発熱性好中球減少症各1例であった。このうち、2 mg/kg Q3W群の肺臓炎2例、肺炎1例、10 mg/kg Q3W群の心筋梗塞、肺炎及び肺臓炎各1例、DOC群の急性心不全、ILD、脱水、気道感染及び発熱性好中球減少症各1例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.1.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.2：024 試験<2014年9月～実施中〔データカットオフ日：2016年5月9日〕>）

化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及びPD-L1 陽性（ $\geq 50\%$ ）の進行・再発のNSCLC患者（目標症例数：300例）を対象に、本薬とSOCの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む16カ国149施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では200 mg/bodyをQ3Wで静脈内投与、SOC群ではCBDCA/GEM、CBDCA/PEM、CBDCA/PTX、CDDP/PEM又はCDDP/GEM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、SOC 群に組み入れられ、クロスオーバーに関する基準<sup>10)</sup>を満した患者は、抗悪性腫瘍剤の最終投与日から30日目以上経過後であれば本薬の投与が許容された。

本試験に登録され無作為化された305例（本薬群154例、SOC群151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SOC群の1例を除く304例（本薬群154例、SOC群150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が設定された。試験計画時にはPFSの最終解析（注：本試験における中間解析）を実施する前に有効性の評価を目的とした中間解析は計画されていなかった。しかしながら、副次評価項目とされた中央判定による奏効率の結果に基づく本薬の承認申請を計画し、中間解析を実施する計画に変更された（治験実施計画書改訂第3版（2016年1月28日付け））。

1回目の中間解析については、本試験に登録及び無作為化され、6カ月以上観察された患者が191例に達した時点で、奏効率に関する解析を実施することが計画された。

2回目の中間解析については、約175件のPFSイベントが観察された時点で、PFSの最終解析及びOSの中間解析を実施することが計画された。SOC群と比較して本薬群でPFSの有意な延長が示され、かつ110件以上のOSイベントが観察された場合には、OSの中間解析を実施することとされた。なお、PFSの最終解析時点でOSのイベント数が110件を大きく下回る場合には、名目上の有意水準を0.01%としてOSの中間解析を実施し、さらにOSのイベント数が110件以上となる時点でも、中間解析を実施することとされた。

本試験における最終解析については、約170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8のように設定された。

表8 各解析における片側有意水準

解析時点	奏効率	PFS	OS <sup>*1</sup>
1回目の中間解析	0.5%	—	—
2回目の中間解析	—	(2.0%, 2.5%) <sup>*2</sup>	0.01% <sup>*3</sup> 又は(2.0%, 2.5%) <sup>*2, *4</sup>
3回目の中間解析 <sup>*3</sup>	—	—	(2.0%, 2.5%) <sup>*2, *4</sup>
最終解析	—	—	(2.0%, 2.5%) <sup>*2, *4</sup>

\*1：PFSの検定が有意な場合にのみ検定する。\*2：1回目の中間解析の結果に応じて、2.0又は2.5%のいずれかが選択される。\*3：PFSの最終解析時点でOSのイベント数が110件を大きく下回る場合に実施する。\*4：Hwang-Shih-DeCaniの方法に基づく $\alpha$ 消費関数（ $\gamma$ 値0.4）

有効性について、1回目の中間解析は2016年1月8日をデータカットオフ日として行われ、本薬群及びSOC群の奏効率[95%CI]（%）はそれぞれ41.7[31.7, 52.2]及び27.4[18.7, 37.5]であり、eDMCにより試験の継続が勧告された。

2回目の中間解析は2016年5月9日をデータカットオフ日として行われ、中央判定によるPFSの最終解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表9及び図4のとおりであり、PFSについてはSOC群に対する本薬群の優越性が検証された。なお、SOC群の66/151例（43.7%）に本薬が投与されていた。

<sup>10)</sup> 以下の①～⑥の基準をすべて満たす患者とされた。

①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、②主要臓器機能が保たれていること、③脳転移による症状を認めないこと、④PS 0又は1、⑤中央画像判定で疾患進行が確認されていること、⑥治験期間中に、SOC群で規定されたレジメン以外の抗悪性腫瘍剤の治療を受けていないこと、⑦本薬の投与開始から7日以内に放射線治療を予定していないこと。

表9 PFSの最終解析結果（中央判定、ITT、2016年5月9日データカットオフ）

	本薬（Pembrolizumab）群	SOC 群
例数	154	151
イベント数（%）	73（47.4）	116（76.8）
中央値 [95%CI]（カ月）	10.3 [6.7, NE]	6.0 [4.2, 6.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.50 [0.37, 0.68]	
p 値（片側） *2	<0.001	

\*1：組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）、ECOG PS（0、1）及び地域（東アジア、東アジア以外）を層別因子とした層別Cox回帰、\*2：組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）、ECOG PS（0、1）及び地域（東アジア、東アジア以外）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（片側）0.02

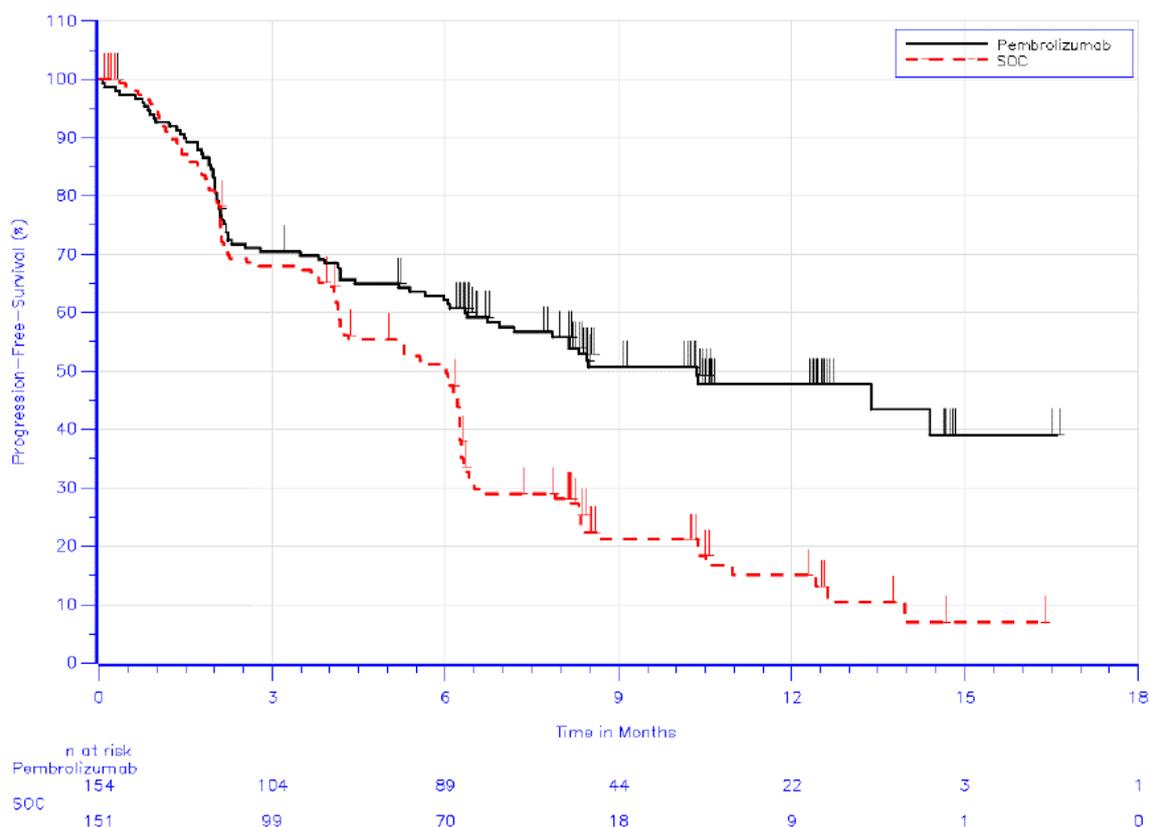


図4 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（中央判定、ITT、2016年5月9日データカットオフ）

また、副次評価項目とされたOSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表10及び図5のとおりであり、OSについてもSOC群に対する本薬群の優越性が検証され、eDMCにより試験の有効中止が提言された。

表10 OSの中間解析結果（ITT、2016年5月9日データカットオフ）

	本薬（Pembrolizumab）群	SOC 群
例数	154	151
イベント数（%）	44（28.6）	64（42.4）
中央値 [95%CI]（カ月）	NE [NE, NE]	NE [9.4, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.60 [0.41, 0.89]	
p 値（片側） *2	0.005	

\*1：組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）、ECOG PS（0、1）及び地域（東アジア、東アジア以外）を層別因子とした層別Cox回帰、\*2：組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）、ECOG PS（0、1）及び地域（東アジア、東アジア以外）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（片側）0.0118

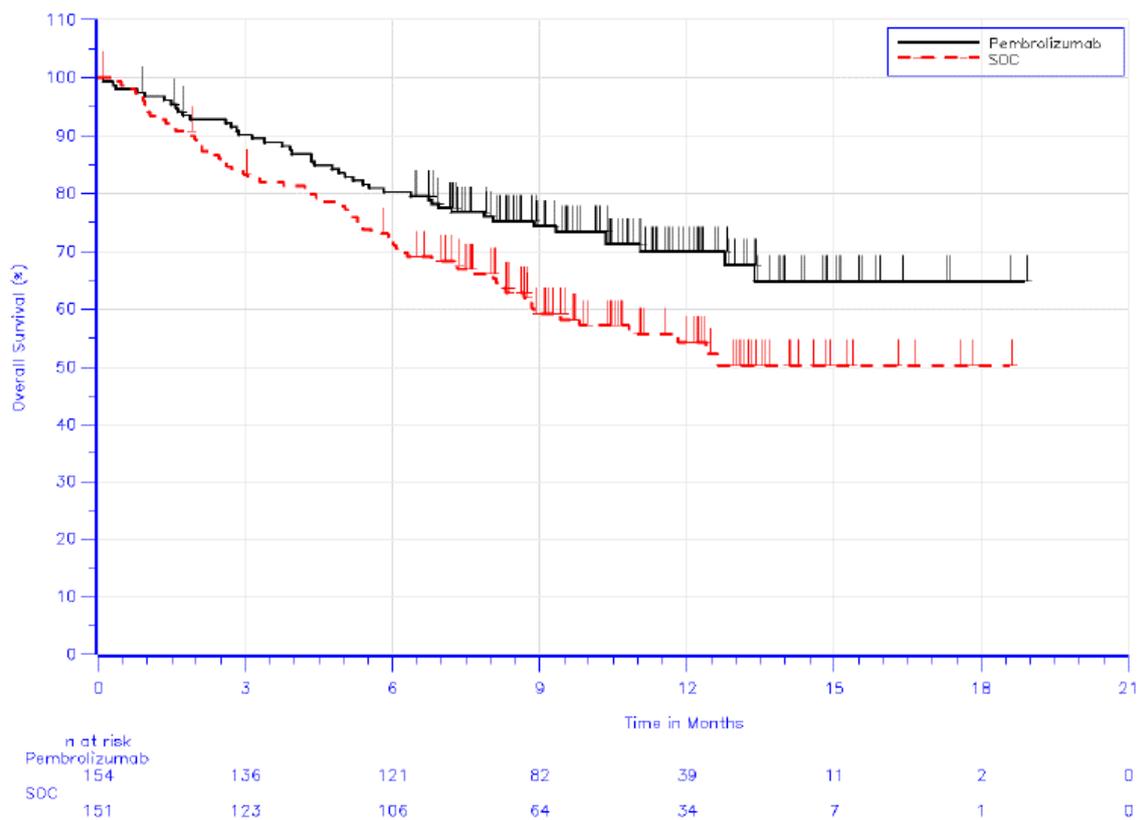


図5 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT、2016年5月9日データカットオフ)

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、本薬群9/154例（5.8%）、SOC群7/150例（4.7%）に認められた。死因は、本薬群で肺炎、心停止、急性呼吸不全、レンサ球菌性肺炎/多臓器機能不全症候群、全身健康状態低下、呼吸不全、出血性卒中、好中球減少性敗血症及び突然死各1例、SOC群で肺敗血症、肺塞栓症、心不全、死亡、心停止、肺胞出血及び心肺停止各1例であった。このうち、本薬群の突然死1例、SOC群の肺敗血症、死亡及び肺胞出血各1例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 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PD-L1陽性（ $\geq 50\%$ ）の進行・再発のNSCLC患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（024試験）、並びに②白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有するPD-L1陽性（ $\geq 1\%$ ）の進行・再発のNSCLC患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（010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。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、PD-L1陽性の進行・再発のNSCLC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、024 試験及び 010 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

024試験については、試験の計画時点におけるNCCNガイドライン (v.2.2013) 等において、対象患者に対して、CDDP単独投与と比較してCDDP/GEMの有効性が認められた旨の報告 (J Clin Oncol 2000; 18: 122-30) 等に基づき、SOCとして設定されたCDDP/GEM等のレジメンが推奨されていたことから、SOCを設定した。

010試験については、試験の計画時点におけるNCCNガイドライン (v.2.2012) 等において、対象患者に対して、best supportive careと比較してDOCの有効性が認められた旨の報告 (J Clin Oncol 2000; 18: 2095-103) 等に基づき、DOCが推奨されていたことから、DOCを設定した。

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評価結果について

024 試験において、主要評価項目とされた中央判定による PFS の最終解析及び副次評価項目の一つとされた OS の中間解析の結果から、SOC 群と比較して本薬群で PFS 及び OS の優越性が示された (7.1.3.2 参照)。

また、010 試験において、DOC 群と比較して、本薬群 (2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群) で OS の優越性が検証された (7.1.3.1 参照)。

申請者は、024 試験における主要評価項目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。

根治が期待できない進行・再発の NSCLC 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させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、当該試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

024 試験の対象患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであり、024 試験の主要評価項目は OS を設定すべきであったと考えるものの、主要評価項目とされた中央判定による PFS の最終解析に加え、副次評価項目とされた OS の中間解析の結果について、SOC 群と比較して本薬群で優越性が示されたこと (7.1.3.2 参照) から、024 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。

また、010 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り、DOC 群と比較して本薬群 (2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群) で OS の延長が認められたこと (7.1.3.1 参照) から、010 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

024 試験の日本人集団における中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 11 及び図 6 のとおりであった。

表 11 日本人患者における PFS の最終解析結果 (中央判定、ITT、2016 年 5 月 9 日データカットオフ)

	本薬群	SOC 群
例数	21	19
イベント数 (%)	6 (28.6)	15 (78.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [4.2, NE]	4.1 [2.8, 8.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.35 [0.14, 0.91]	
p 値 (片側) *2	0.013	

\*1 : 組織型 (扁平上皮癌、非扁平上皮癌)、ECOG PS (0、1) 及び地域 (東アジア、東アジア以外) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2 : 組織型 (扁平上皮癌、非扁平上皮癌)、ECOG PS (0、1) 及び地域 (東アジア、東アジア以外) を層別因子とした層別 log-rank 検定

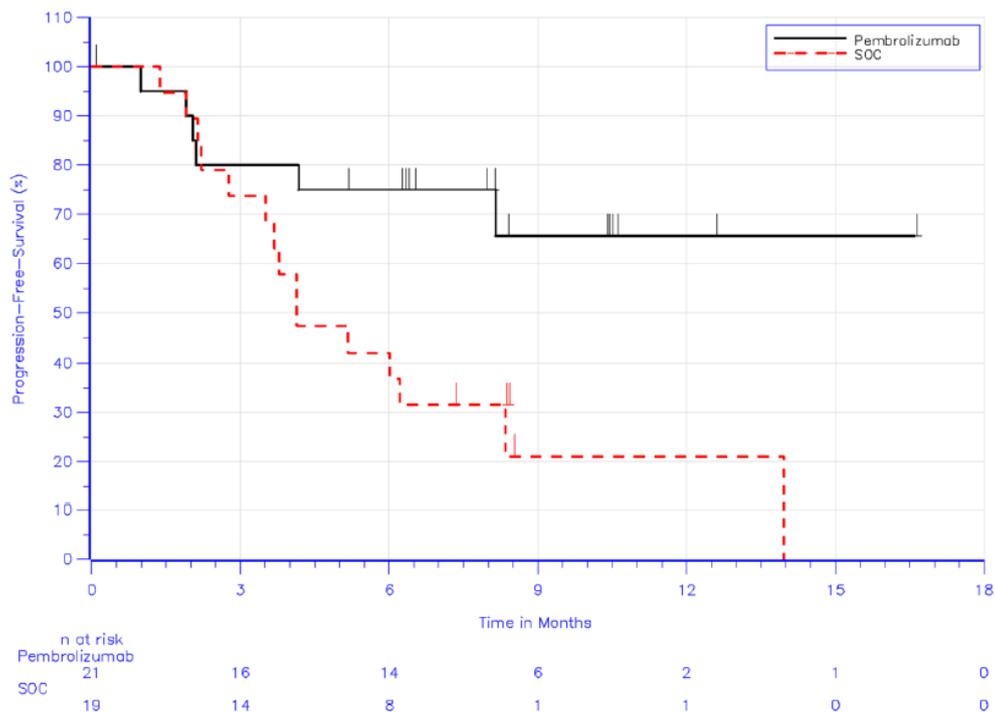


図 6 日本人患者における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (中央判定、ITT、2016 年 5 月 9 日データカットオフ)

また、010 試験の日本人集団における OS の結果について、最終解析時点 (2015 年 9 月 30 日) での OS イベント数は、本薬 2mg/kg Q3W 群、10 mg/kg Q3W 群及び DOC 群で、それぞれ 12/28 件 (42.9%)、11/34 件 (32.4%) 及び 11/29 件 (37.9%) と少なく、得られた結果の解釈には限界があることから、■■■ 年 ■ 月 ■ 日をデータカットオフ日として、日本人集団における OS の追加解析が行われた。OS の追加解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 12 及び図 7 のとおりであった。

表 12 日本人患者における OS の追加解析結果 (PD-L1 陽性 (≥1%) の患者集団、■■■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ)

	2mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q3W 群	DOC 群
例数	28	34	29
イベント数 (%)	14 (50.0)	15 (44.1)	19 (65.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.3 [9.6, NE]	19.0 [8.5, NE]	11.9 [7.5, 19.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.76 [0.36, 1.61]	0.74 [0.36, 1.52]	
p 値 (片側) *2	0.23387	0.19878	

\*1 : PD-L1 発現割合 (50%以上、1%以上 50%未満)、ECOG PS (0、1) 及び地域 (東アジア、東アジア以外) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2 : PD-L1 発現割合 (50%以上、1%以上 50%未満)、ECOG PS (0、1) 及び地域 (東アジア、東アジア以外) を層別因子とした層別 log-rank 検定

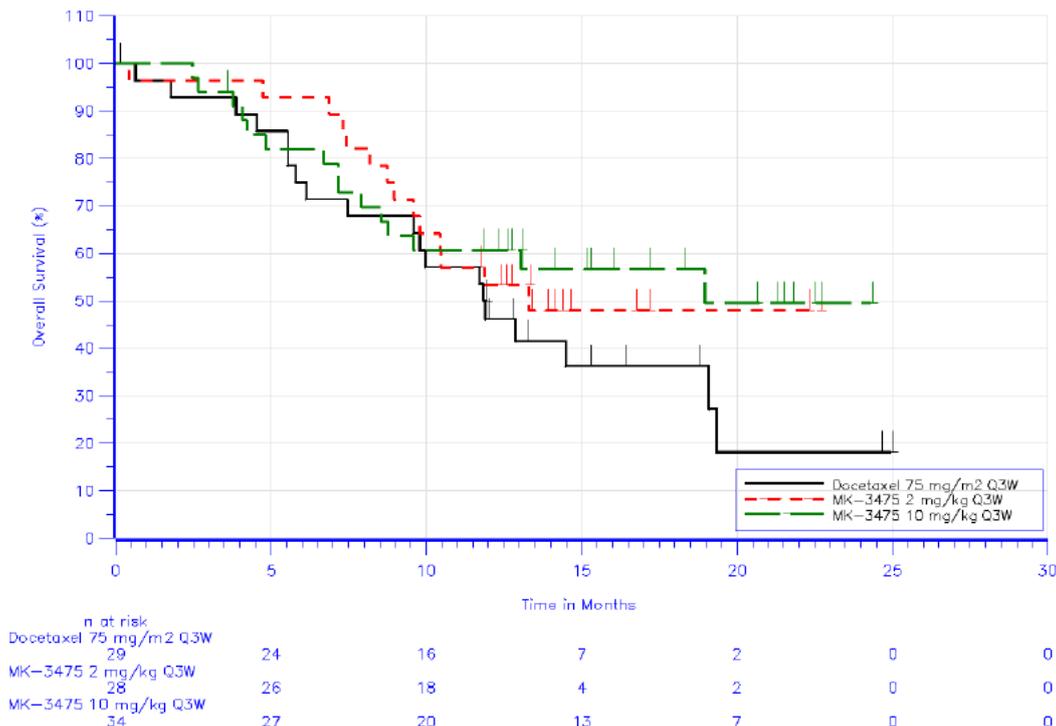


図7 日本人患者におけるOSの追加解析時のKaplan-Meier曲線  
(PD-L1陽性(≥1%)の患者集団、■年■月■日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

024試験及び010試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、当該試験結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるが、上記の結果等から、日本人のPD-L1陽性の進行・再発のNSCLC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、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果である根治切除不能な悪性黒色腫に対する承認審査時において注意が必要と判断された事象(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、膵炎、筋炎、脳炎・髄膜炎及び重症筋無力症)(「平成28年8月30日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注20mg、同点滴静注100mg」参照)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、024試験及び010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とおり説明している。

024 試験及び 010 試験における、安全性の概要は表 13 のとおりであった。

表13 安全性の概要 (024試験及び010試験)

	例数 (%)				
	024 試験		010 試験		
	本薬群 154 例	SOC 群 150 例	2mg/kg Q3W 群 339 例	10mg/kg Q3W 群 343 例	DOC 群 309 例
全有害事象	148 (96.1)	145 (96.7)	331 (97.6)	330 (96.2)	297 (96.1)
Grade 3 以上の有害事象	82 (53.2)	109 (72.7)	158 (46.6)	156 (45.5)	173 (56.0)
死亡に至った有害事象	9 (5.8)	7 (4.7)	17 (5.0)	26 (7.6)	15 (4.9)
重篤な有害事象	68 (44.2)	66 (44.0)	115 (33.9)	131 (38.2)	107 (34.6)
投与中止に至った有害事象	14 (9.1)	21 (14.0)	28 (8.3)	26 (7.6)	42 (13.6)
減量に至った有害事象	NA	28 (18.7)	NA	NA	49 (15.9)
休薬に至った有害事象	53 (34.4)	51 (34.0)	73 (21.5)	83 (24.2)	73 (23.6)

024 試験において、SOC 群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、呼吸困難（本薬群：34 例（22.1%）、SOC 群：24 例（16.0%）、以下、同順）、関節痛（24 例（15.6%）、15 例（10.0%））、発熱（24 例（15.6%）、14 例（9.3%））、そう痒症（23 例（14.9%）、5 例（3.3%））、発疹（22 例（14.3%）、6 例（4.0%））、鼻咽頭炎（16 例（10.4%）、2 例（1.3%））、甲状腺機能低下症（14 例（9.1%）、2 例（1.3%））、皮膚乾燥（13 例（8.4%）、1 例（0.7%））及び甲状腺機能亢進症（12 例（7.8%）、2 例（1.3%））であった。SOC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、慢性閉塞性肺疾患（6 例（3.9%）、1 例（0.7%））であった。SOC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺臓炎（7 例（4.5%）、1 例（0.7%））及び低ナトリウム血症（4 例（2.6%）、0 例）であった。SOC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（6 例（3.9%）、0 例）であった。SOC 群と比較して本薬群で発現率が 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。

010 試験において、DOC 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）で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、食欲減退（2 mg/kg Q3W 群：96 例（28.3%）、10 mg/kg Q3W 群：72 例（21.0%）、DOC 群：72 例（23.3%）、以下、同順）、咳嗽（72 例（21.2%）、58 例（16.9%）、42 例（13.6%））、そう痒症（32 例（9.4%）、41 例（12.0%）、10 例（3.2%））、筋骨格痛（34 例（10.0%）、31 例（9.0%）、10 例（3.2%））、発疹（41 例（12.1%）、53 例（15.5%）、22 例（7.1%））、体重減少（27 例（8.0%）、31 例（9.0%）、9 例（2.9%））、甲状腺機能低下症（28 例（8.3%）、28 例（8.2%）、1 例（0.3%））及び ALT 増加（24 例（7.1%）、16 例（4.7%）、4 例（1.3%））であった。DOC 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）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（6 例（1.8%）、7 例（2.0%）、0 例）であった。DOC 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）で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺臓炎（8 例（2.4%）、9 例（2.6%）、2 例（0.6%））であった。DOC 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）で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った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 2 mg/kg Q3W 投与と 10 mg/kg Q3W 投与との間での安全性プロファイルの差異について、010 試験の試験成績を基に、以下のように説明している。

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、食欲減退（2 mg/kg Q3W : 96 例（28.3%）、10 mg/kg Q3W : 72 例（21.0%））であった。2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

一方、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 の有害事象は認められなかった。2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎（2 mg/kg Q3W : 14 例（4.1%）、10 mg/kg Q3W : 22 例（6.4%））であった。2%以上高かった重篤及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上から、本薬 2 mg/kg Q3W 及び 10 mg/kg Q3W との間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異はないと考える。

さらに、申請者は、NSCLC 患者と既承認の効能・効果である悪性黒色腫患者との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

010 試験の本薬 2mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群において認められた有害事象について、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（002 試験）の本薬 2mg/kg Q3W 群、並びに 002 試験及び海外第Ⅲ相試験（006 試験）の本薬 10 mg/kg Q3W 群の併合解析における発現状況と比較した結果は表 14 のとおりであった。

表 14 NSCLC 患者及び悪性黒色腫患者の安全性の概要

	例数 (%)			
	NSCLC 患者		悪性黒色腫患者	
	010 試験 2 mg/kg Q3W 群 339 例	010 試験 10mg/kg Q3W 群 343 例	002 試験 2mg/kg Q3W 群 178 例	002 試験と 006 試験の 併合解析 10 mg/kg Q3W 群 456 例
全有害事象	331 (97.6)	330 (96.2)	172 (96.6)	444 (97.4)
Grade 3 以上の有害事象	158 (46.6)	156 (45.5)	98 (55.1)	206 (45.2)
死亡に至った有害事象	17 (5.0)	26 (7.6)	14 (7.9)	16 (3.5)
重篤な有害事象	115 (33.9)	131 (38.2)	94 (52.8)	162 (35.5)
投与中止に至った有害事象	28 (8.3)	26 (7.6)	29 (16.3)	64 (14.0)
休薬に至った有害事象	73 (21.5)	83 (24.2)	26 (14.6)	109 (23.9)

本薬 2 mg/kg Q3W 群において、002 試験と比較して、010 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、呼吸困難（010 試験 : 84 例（24.8%）、002 試験 : 21 例（11.8%）、以下、同順）であり、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎（14 例（4.1%）、2 例（1.1%））であった。002 試験と比較して、010 試験群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（15 例（4.4%）、3 例（1.7%））であった。なお、002 試験と比較して、010 試験群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本薬 10 mg/kg Q3W 群において、002 試験と 006 試験の併合解析と比較して、010 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は認められなかった。002 試験と 006 試験の併合解析と比較して、010 試験で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎（010 試験 : 22 例（6.4%）、002 試験と 006 試験の併合 : 1 例（0.2%）、以下、同順）であった。002 試験と 006 試験の併合解析と比較して、010 試験で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（21 例（6.1%）、4 例（0.9%））であった。なお、002 試験と 006 試験の併合解析と比較して、010 試験で発現率が 2%以上高かった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。

本薬 2 mg/kg Q3W 投与と 10 mg/kg Q3W 投与との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異はない旨の申請者の説明について了承した。

既承認の効能・効果である悪性黒色腫患者と比較して NSCLC 患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象であったことから、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、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、NSCLC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。ただし、対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については本薬投与時に特に注意が必要であり、当該事象の発現状況については、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。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、024 試験及び 010 試験の本薬群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。

024 試験の本薬群における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 15 のとおりであった。

	例数 (%)	
	日本人患者 21 例	外国人患者 133 例
全有害事象	21 (100)	127 (95.5)
Grade 3 以上の有害事象	10 (47.6)	72 (54.1)
死亡に至った有害事象	0	9 (6.8)
重篤な有害事象	7 (33.3)	61 (45.9)
投与中止に至った有害事象	2 (9.5)	12 (9.0)
休薬に至った有害事象	6 (28.6)	47 (35.3)

024 試験の本薬群において、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 10% 以上高かった全 Grade の有害事象は、発熱（日本人患者：7 例（33.3%）、外国人患者：17 例（12.8%）、以下、同順）、口内炎（4 例（19.0%）、3 例（2.3%））、斑状丘疹状皮疹（3 例（14.3%）、3 例（2.3%））、倦怠感（3 例（14.3%）、1 例（0.8%））、注入に伴う反応（3 例（14.3%）、0 例）及び蕁麻疹（3 例（14.3%）、0 例）であり、5% 以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、低アルブミン血症（2 例（9.5%）、0 例）であった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 5% 以上高かった重篤な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。

また、010 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群及び本薬 10 mg/kg Q3W 群における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 16 のとおりであった。

表 16 安全性の概要 (010 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	2 mg/kg Q3W 群 28 例	10 mg/kg Q3W 群 34 例	2 mg/kg Q3W 群 311 例	10 mg/kg Q3W 群 309 例
全有害事象	28 (100)	34 (100)	303 (97.4)	296 (95.8)
Grade 3 以上の有害事象	12 (42.9)	16 (47.1)	146 (46.9)	140 (45.3)
死亡に至った有害事象	0	2 (5.9)	17 (5.5)	24 (7.8)
重篤な有害事象	7 (25.0)	15 (44.1)	108 (34.7)	116 (37.5)
投与中止に至った有害事象	1 (3.6)	3 (8.8)	27 (8.7)	23 (7.4)
休薬に至った有害事象	6 (21.4)	10 (29.4)	67 (21.5)	73 (23.6)

010 試験の本薬 2 mg/kg Q3W 群において、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、口内炎（日本人患者：6 例（21.4%）、外国人患者：13 例（4.2%）、以下、同順）、倦怠感（6 例（21.4%）、3 例（1.0%））及び発疹（7 例（25.0%）、34 例（10.9%））であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、食欲減退（2 例（7.1%）、4 例（1.3%））であった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な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。

010 試験の本薬 10 mg/kg Q3W 群において、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（日本人患者：8 例（23.5%）、外国人患者：34 例（11.0%）、以下、同順）、倦怠感（10 例（29.4%）、5 例（1.6%））、発疹（9 例（26.5%）、44 例（14.2%））及び味覚異常（4 例（11.8%）、3 例（1.0%））であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少（2 例（5.9%）、0 例）であった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤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。

本薬が投与された日本人の NSCLC 患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の大部分は 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を考慮すると、日本人の NSCLC 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。

#### 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「切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌」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。

- EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性でそれぞれの分子標的薬未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 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。

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」、並びに本項における下記に示す検討の結果、添付文書の効能・効果に関する使用上の注意の項及び臨床成績の項にそれぞれ以下の旨を記載

し、注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」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>

- 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 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。

<臨床成績>

- EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者は 024 試験の対象とされなかったこと。
- 024 試験及び 010 試験において本薬の臨床的有用性が示された PD-L1 陽性の NSCLC 患者は、それぞれ「腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 50%以上」及び「腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%以上」と判定された患者であったこと。

#### 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、切除不能な進行・再発のNSCLC患者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新臨床腫瘍学 改訂第4版（南江堂、2015年）において、NSCLC患者に対する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.4.2016）：  
PD-L1陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに対する二次治療として本薬は強く推奨される。
- 米国NCI PDQ（2016年7月7日版）：  
001試験の結果、化学療法歴を有するPD-L1陽性（ $\geq 50\%$ ）の切除不能な進行・再発のNSCLCに対して、高い奏効率が得られた。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins 2015, PA, USA) :  
010試験の結果、DOC群と比較して本薬2 mg/kg Q3W群及び10 mg/kg Q3W群で有意なOSの延長が示された。

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

024試験及び010試験の結果から、本薬はそれぞれ①化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陰性、ALK融合遺伝子陰性、PD-L1陽性（ $\geq 50\%$ ）の切除不能な進行・再発のNSCLC患者、及び②白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有するPD-L1陽性（ $\geq 1\%$ ）の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。ただし、024試験及び010試験で除外されたEGFR阻害剤による治療歴のないEGFR遺伝子変異陽性のNSCLC患者及びALK阻害剤による治療歴のないALK融合遺伝子陽性のNSCLC患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌」と設定した。

- EGFR 遺伝子変異陽性又はALK 融合遺伝子陽性でそれぞれの分子標的薬未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

また、申請者は、PD-L1発現の検査について、以下のように説明している。

024 試験ではダコ・ジャパン社の「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」」により PD-L1 陽性（ $\geq 50\%$ ）と判定された患者が、010 試験では「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」」の試作キットにより PD-L1 陽性（ $\geq 1\%$ ）と判定された患者が組み入れられた（6.1.1.1 参照）。

なお、010 試験に組み入れられた患者検体を用いて、「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」」と試作キットとの同等性が検討された結果、「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」」に対する試作キットの PD-L1 陽性一致率は 80.0%（557/696 例）、陰性一致率は 94.5%（294/311 例）であった。当該陽性一致率は低いものの、010 試験において「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」」により PD-L1 陽性（ $\geq 1\%$ ）と判定された患者集団における OS の解析結果は表 17 のとおりであり、DOC 群と比較して本薬群の有効性が示唆されていることから、本薬の製造販売後においても「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」」を用いて患者選択することが適切であり、当該内容を効能・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。

表17 「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」」によりPD-L1陽性（ $\geq 1\%$ ）と判定された患者集団におけるOSの解析結果（010試験、2015年9月30日データカットオフ）

	2 mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q3W 群	DOC 群
例数	140	142	131
イベント数 (%)	59 (42.1)	59 (41.5)	67 (51.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.8 [9.6, NE]	12.0 [8.7, NE]	7.5 [6.3, 9.9]
ハザード比 [95%CI] *	0.54 [0.37, 0.78]	0.57 [0.39, 0.82]	—

\*: PD-L1発現割合（50%以上、1%以上50%未満）、ECOG PS（0、1）及び地域（東アジア、東アジア以外）を層別因子とした層別Cox回帰

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NSCLC 患者における治療体系は、EGFR 遺伝子変異又はALK 融合遺伝子の有無別に確立しており（国内診療ガイドライン）、EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者又はALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対してはそれぞれ EGFR 阻害剤又はALK 阻害剤による治療が優先されている。したがって、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抗悪性腫瘍剤であることも考慮すると、上記の患者は024 試験の対象とされなかった旨を添付文書の臨床成績の項に記載して医療現場に適切に情報提供した上で、下記①の旨を効能・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ことが

適切であると判断した。

また、024 試験及び 010 試験で対象とされた患者はいずれも PD-L1 陽性の患者であることから、本薬の投与対象が「PD-L1 陽性」の患者である旨を効能・効果で明確にする必要があり、「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」」をコンパニオン診断薬として、本薬の効能・効果を「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。加えて、024 試験及び 010 試験において本薬の臨床的有用性が示された PD-L1 陽性の NSCLC 患者は、それぞれ「腫瘍組織における PD-L1 陽性の腫瘍細胞が占める割合が 50%以上」及び「腫瘍組織における PD-L1 陽性の腫瘍細胞が占める割合が 1%以上」と判定された患者であることから、当該内容を添付文書の臨床成績の項に記載して医療現場に適切に情報提供した上で、下記②の旨を効能・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があると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ① 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ② PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

#### 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200mgを3週間間隔で30分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。

- 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、7.R.3及び以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能であると判断した。

##### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬の申請用法・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2mg/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（「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）。

上記の PK/PD 解析の結果等に基づき実施された、化学療法歴を有する進行・再発の NSCLC 患者を対象とした 010 試験では、本薬 2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群のいずれも、DOC 群と比較して統計学的に有意な OS の延長を示し（7.1.3.1 参照）、かつ本薬の両用法・用量間で安全性について明確な差異は認められなかった（7.R.3.1 参照）。また、以上の結果より、本薬の用量を 2 mg/kg Q3W から 10 mg/kg Q3W に増量しても、有効性の更なる向上は認められないと判断した。

次に、化学療法歴のない進行・再発の NSCLC 患者を対象とした 024 試験では、下記の点を考慮し、本薬の用量として体重換算用量ではなく固定用量とし、2 mg/kg と概ね同程度の曝露量が得られることが推定される 200 mg/body を選択した。その結果、SOC 群と比較して本薬群（200 mg/body Q3W）で統計学的に有意な PFS 及び OS の延長等が示され（7.1.3.2 参照）、かつ安全性についても忍容可能であった（7.R.3.1 参照）。

- PPK 解析の結果から、本薬を体重換算用量で投与した場合と固定用量で投与した場合との間で、PK の個体間変動に差異はないことが示唆されたこと（6.2.4 参照）。
- 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 データに基づき構築された PPK モデル（「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）を用いて、本薬を体重換算用量及び固定用量で投与した際の曝露量をシミュレーションした（想定体重範囲：33.2～231 kg）。その結果、本薬 200 mg/body Q3W、2 mg/kg Q3W 及び 10 mg/kg Q3W 投与時の本薬の  $AUC_{ss,6wk}$ （範囲）は、それぞれ 444.8～7,892.4、355.6～6,118.0 及び 1,778～30,590  $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$  であり、200 mg/body Q3W 投与時の本薬の曝露量は 2 mg/kg Q3W 投与時と概ね類似し、10 mg/kg Q3W 投与時を下回ることが推定されたこと。
- 体重換算用量での投与と比較して固定用量での投与では、薬剤の調製時の人為的な事故の発生リスクを軽減できることに加え、薬剤の余剰による廃棄が生じない等、臨床的な利点があると考えられること。

上記の検討結果に加え、下記の点等を考慮すると、化学療法歴を有する進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬 200 mg/body Q3W の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、化学療法歴の有無を問わず、進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の申請用法・用量として、固定用量である 200 mg/body Q3W を設定することが適切であると考えられる。

- 本薬 200 mg/body Q3W 投与時と、010 試験で本薬の臨床的有用性が示された 2 mg/kg Q3W 投与時の曝露量の分布は概ね類似すると推定されたこと（6.2.4 参照）。
- 化学療法歴の有無により NSCLC 患者における本薬の用量が異なる場合には、医療現場において混乱を生じる可能性があること。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.2 休薬・投与中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・投与中止の目安について、以下のように説明している。

010試験及び024試験において、既承認の効能・効果である悪性黒色腫患者を対象とした002試験、006試験及び041試験と同様の投与速度及び用量調節基準（休薬・投与中止・投与再開基準）が設定され、当

該基準に従うことにより本薬の有効性及び安全性が示された。以上より、本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、既承認の効能・効果である悪性黒色腫と同一の用量調節基準を設定する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、NSCLC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例を対象とした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、010 試験及び 024 試験で認められた本薬の安全性プロファイルは、既承認の効能・効果である根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験で認められた安全性プロファイルと同様であったことから、当該患者を対象とした製造販売後調査において重点調査項目として設定されている 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、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症及び IRR を設定した。

調査予定症例数については、重点調査項目に設定した事象のうち、010 試験及び 024 試験において発現が認められた ILD、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害等の発現率を考慮し、1,000 例と設定した。

観察期間については、010 試験及び 024 試験において、重点調査項目として設定した事象の多くは本薬投与開始後 1 年以内に認められていること、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等から、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 NSCLC 患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていること、及び根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後調査の結果が現時点で得られていないことから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全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考える。

また、本調査の重点調査項目、目標症例数及び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 b 相試験 (025 試験)

有害事象は 38 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、33/38 例 (86.8%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 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 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	38 (100)	19 (50.0)
胃腸障害		
下痢	8 (21.1)	1 (2.6)
悪心	5 (13.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	5 (13.2)	0
倦怠感	9 (23.7)	0
発熱	10 (26.3)	0
臨床検査		
ALT 増加	6 (15.8)	2 (5.3)
AST 増加	8 (21.1)	3 (7.9)
血中 ALP 増加	6 (15.8)	0
GGT 増加	4 (10.5)	2 (5.3)
リンパ球数減少	5 (13.2)	3 (7.9)
体重減少	5 (13.2)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	8 (21.1)	1 (2.6)
低アルブミン血症	4 (10.5)	1 (2.6)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	4 (10.5)	0
背部痛	4 (10.5)	0
神経系障害		
頭痛	5 (13.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	4 (10.5)	0
呼吸困難	4 (10.5)	0
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	5 (13.2)	0
発疹	6 (15.8)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (13.2)	0

重篤な有害事象は 11/38 例 (28.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、ILD 2 例 (5.3%)、単径ヘルニア、憩室炎、食欲減退、食道癌、脳血管発作、視神経炎、器質化肺炎、誤嚥性肺炎、肺塞栓症及び骨盤静脈血栓症各 1 例 (2.6%) であった。このうち、ILD 2 例、憩室炎、食欲減退、食道癌、脳血管発作、視神経炎、器質化肺炎及び誤嚥性肺炎各 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 3/38 例 (7.9%) 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、ILD 2 例 (5.3%)、視神経炎 1 例 (2.6%) であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.2.2 国際共同第 II/III 相試験 (010 試験)

有害事象は 2 mg/kg Q3W 群 331/339 例 (97.6%)、10 mg/kg Q3W 群 330/343 例 (96.2%) 及び DOC 群 297/309 例 (96.1%) 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 215/339 例 (63.4%)、226/343 例 (65.9%) 及び 251/309 例 (81.2%) 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 19 のとおりであった。

表 19 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 339 例		10 mg/kg Q3W 群 343 例		DOC 群 309 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	331 (97.6)	158 (46.6)	330 (96.2)	156 (45.5)	297 (96.1)	173 (56.0)
血液及びリンパ系障害						
貧血	35 (10.3)	10 (2.9)	31 (9.0)	6 (1.7)	60 (19.4)	7 (2.3)
好中球減少症	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	50 (16.2)	42 (13.6)
胃腸障害						
口内炎	19 (5.6)	0	11 (3.2)	1 (0.3)	46 (14.9)	3 (1.0)
便秘	55 (16.2)	2 (0.6)	50 (14.6)	2 (0.6)	38 (12.3)	2 (0.6)
下痢	53 (15.6)	3 (0.9)	42 (12.2)	0	80 (25.9)	8 (2.6)
悪心	74 (21.8)	6 (1.8)	65 (19.0)	3 (0.9)	57 (18.4)	2 (0.6)
嘔吐	45 (13.3)	3 (0.9)	43 (12.5)	3 (0.9)	32 (10.4)	2 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
無力症	38 (11.2)	4 (1.2)	38 (11.1)	5 (1.5)	47 (15.2)	8 (2.6)
疲労	91 (26.8)	12 (3.5)	80 (23.3)	9 (2.6)	99 (32.0)	17 (5.5)
末梢性浮腫	30 (8.8)	1 (0.3)	23 (6.7)	0	33 (10.7)	0
発熱	41 (12.1)	3 (0.9)	36 (10.5)	2 (0.6)	44 (14.2)	3 (1.0)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	96 (28.3)	6 (1.8)	72 (21.0)	4 (1.2)	72 (23.3)	8 (2.6)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	40 (11.8)	3 (0.9)	35 (10.2)	4 (1.2)	28 (9.1)	1 (0.3)
背部痛	36 (10.6)	3 (0.9)	37 (10.8)	7 (2.0)	24 (7.8)	1 (0.3)
筋骨格痛	34 (10.0)	5 (1.5)	31 (9.0)	1 (0.3)	10 (3.2)	0
筋肉痛	20 (5.9)	1 (0.3)	15 (4.4)	0	34 (11.0)	0
神経系障害						
頭痛	36 (10.6)	2 (0.6)	28 (8.2)	1 (0.3)	19 (6.1)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	6 (1.8)	0	8 (2.3)	0	36 (11.7)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	72 (21.2)	3 (0.9)	58 (16.9)	1 (0.3)	42 (13.6)	0
呼吸困難	84 (24.8)	13 (3.8)	72 (21.0)	12 (3.5)	62 (20.1)	8 (2.6)
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	5 (1.5)	0	4 (1.2)	0	105 (34.0)	2 (0.6)
そう痒症	32 (9.4)	0	41 (12.0)	0	10 (3.2)	1 (0.3)
発疹	41 (12.1)	1 (0.3)	53 (15.5)	1 (0.3)	22 (7.1)	0

重篤な有害事象は 2 mg/kg Q3W 群の 115/339 例 (33.9%)、10 mg/kg Q3W 群の 131/343 例 (38.2%)、DOC 群の 107/309 例 (34.6%) 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、2 mg/kg Q3W 群で肺炎 15 例 (4.4%)、肺臓炎及び肺塞栓症各 8 例 (2.4%)、慢性閉塞性肺疾患及び呼吸困難各 6 例 (1.8%)、心嚢液貯留及び胸水各 4 例 (1.2%)、大腸炎、死亡、全身健康状態低下、気道感染、錯乱状態及び喀血各 3 例 (0.9%)、貧血、心房細動、糞塊、悪心、膝炎、胸痛、疼痛、発熱、肺感染、上肢骨折、背部痛、筋骨格痛、急性腎不全、呼吸不全及び上大静脈症候群各 2 例 (0.6%)、10 mg/kg Q3W 群で肺炎 21 例 (6.1%)、肺臓炎 9 例 (2.6%)、肺塞栓症 7 例 (2.0%)、高カルシウム血症 5 例 (1.5%)、貧血及び胸水各 4 例 (1.2%)、嚥下障害、死亡、発熱及び気道感染各 3 例 (0.9%)、心嚢液貯留、甲状腺機能亢進症、脱水、低ナトリウム血症、背部痛、虚血性脳卒中、脊髄圧迫、失神、急性腎不全、呼吸困

難、誤嚥性肺炎、肺出血及び肺水腫各 2 例 (0.6%)、DOC 群で肺炎 16 例 (5.2%)、発熱性好中球減少症 11 例 (3.6%)、呼吸困難 6 例 (1.9%)、好中球減少症及び肺塞栓症各 5 例 (1.6%)、発熱及び脱水各 4 例 (1.3%)、気管支炎、肺感染、気道感染、上気道感染、食欲減退、胸水及び気胸各 3 例 (1.0%)、心房細動、便秘、下痢、食道狭窄、下気道感染、敗血症性ショック、中枢神経系転移、肺臓炎、肺出血、呼吸不全、深部静脈血栓症及び低血圧各 2 例 (0.6%) であった。このうち、2 mg/kg Q3W 群の肺臓炎 7 例、大腸炎及び肺炎各 3 例、胸水 2 例、瘧疾、錯乱状態、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難及び肺塞栓症各 1 例、10 mg/kg Q3W 群の肺臓炎 8 例、肺炎 3 例、甲状腺機能亢進症及び低ナトリウム血症各 2 例、貧血、心嚢液貯留、発熱及び呼吸困難各 1 例、DOC 群の発熱性好中球減少症 10 例、好中球減少症及び肺炎各 4 例、上気道感染、脱水及び呼吸困難各 3 例、下痢、胸水及び肺臓炎各 2 例、心房細動、発熱、肺感染、気道感染、敗血症性ショック、食欲減退及び低血圧各 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 28/339 例 (8.3%)、10 mg/kg Q3W 群の 26/343 例 (7.6%)、DOC 群の 42/309 例 (13.6%) 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 群で肺臓炎 6 例 (1.8%)、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、心房細動、疲労、多臓器不全、肺炎、放射線性肺臓炎、AST 増加、関節炎、筋壊死、胃癌、肺の悪性新生物、運動失調、脳血管発作、虚血性脳卒中、中毒性白質脳症、尿細管間質性腎炎、呼吸困難、胸水、誤嚥性肺炎、呼吸不全及び大腿動脈閉塞各 1 例 (0.3%)、10 mg/kg Q3W 群で肺臓炎 6 例 (1.7%)、完全房室ブロック、甲状腺機能低下症、胃炎、死亡、全身健康状態低下、肺炎、化学性肺炎、低ナトリウム血症、関節痛、悪性新生物進行、横断性脊髄炎、脊髄圧迫、失見当識、気管支狭窄、呼吸困難、低酸素症、肺出血、呼吸窮迫、扁平苔癬、塞栓症及び末梢性虚血各 1 例 (0.3%)、DOC 群で無力症及び肺臓炎各 3 例 (1.0%)、多発ニューロパチー及びILD 各 2 例 (0.6%)、血小板減少症、冠動脈硬化症、心室細動、流涙増加、腹痛、虚血性大腸炎、胃腸の炎症、口内炎、医薬品副作用、疲労、浮腫、帯状疱疹、肺感染、肺炎、気道感染、敗血症性ショック、各種物質毒性、筋骨格系胸痛、筋肉痛、頸部痛、中枢神経系転移、脳血管発作、認知障害、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、胸水、肺塞栓症、呼吸不全、脱毛症、爪甲離床症、発疹、深部静脈血栓症及び上大静脈症候群各 1 例 (0.3%) であった。このうち、2 mg/kg Q3W 群の肺臓炎 6 例、疲労、肺炎、AST 増加、関節炎、筋壊死、運動失調、脳血管発作、中毒性白質脳症及び尿細管間質性腎炎各 1 例、10 mg/kg Q3W 群の肺臓炎 6 例、完全房室ブロック、甲状腺機能低下症、胃炎、化学性肺炎、低ナトリウム血症、悪性新生物進行、横断性脊髄炎、失見当識、呼吸困難、低酸素症、扁平苔癬及び末梢性虚血各 1 例、DOC 群の無力症及び肺臓炎各 3 例、多発ニューロパチー及びILD 各 2 例、血小板減少症、冠動脈硬化症、流涙増加、虚血性大腸炎、胃腸の炎症、口内炎、医薬品副作用、疲労、浮腫、帯状疱疹、肺炎、気道感染、敗血症性ショック、各種物質毒性、筋肉痛、認知障害、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、胸水、脱毛症、爪甲離床症及び発疹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.2.3 国際共同第Ⅲ相試験 (024 試験)

有害事象は本薬群 148/154 例 (96.1%) 及びSOC 群 145/150 例 (96.7%) 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 113/154 例 (73.4%) 及び 135/150 例 (90.0%) 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 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 154 例		SOC 群 150 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	148 (96.1)	82 (53.2)	145 (96.7)	109 (72.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	20 (13.0)	7 (4.5)	79 (52.7)	35 (23.3)
好中球減少症	2 (1.3)	0	36 (24.0)	21 (14.0)
血小板減少症	2 (1.3)	0	20 (13.3)	9 (6.0)
胃腸障害				
便秘	32 (20.8)	1 (0.6)	34 (22.7)	1 (0.7)
下痢	32 (20.8)	6 (3.9)	33 (22.0)	3 (2.0)
悪心	30 (19.5)	0	70 (46.7)	4 (2.7)
口内炎	7 (4.5)	0	18 (12.0)	2 (1.3)
嘔吐	12 (7.8)	1 (0.6)	36 (24.0)	3 (2.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	10 (6.5)	1 (0.6)	16 (10.7)	4 (2.7)
疲労	32 (20.8)	2 (1.3)	53 (35.3)	7 (4.7)
末梢性浮腫	16 (10.4)	1 (0.6)	15 (10.0)	0
発熱	24 (15.6)	0	14 (9.3)	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	16 (10.4)	0	2 (1.3)	0
臨床検査				
ALT 増加	17 (11.0)	2 (1.3)	11 (7.3)	0
血中クレアチニン増加	10 (6.5)	0	20 (13.3)	1 (0.7)
好中球数減少	1 (0.6)	0	20 (13.3)	6 (4.0)
血小板数減少	1 (0.6)	0	19 (12.7)	9 (6.0)
白血球数減少	1 (0.6)	0	16 (10.7)	3 (2.0)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	31 (20.1)	2 (1.3)	49 (32.7)	5 (3.3)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	24 (15.6)	0	15 (10.0)	1 (0.7)
背部痛	20 (13.0)	2 (1.3)	21 (14.0)	5 (3.3)
神経系障害				
浮動性めまい	16 (10.4)	1 (0.6)	12 (8.0)	0
味覚異常	3 (1.9)	0	18 (12.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	26 (16.9)	0	21 (14.0)	0
呼吸困難	34 (22.1)	3 (1.9)	24 (16.0)	4 (2.7)
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	23 (14.9)	0	5 (3.3)	0
発疹	22 (14.3)	2 (1.3)	6 (4.0)	0

重篤な有害事象は本薬群の 68/154 例 (44.2%)、SOC 群の 66/150 例 (44.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺臓炎 7 例 (4.5%)、胸水 5 例 (3.2%)、低ナトリウム血症及び慢性閉塞性肺疾患各 4 例 (2.6%)、下痢、肺炎及び高血糖各 3 例 (1.9%)、貧血、大腸炎、発熱、下気道感染、肺感染、ALT 増加、糖尿病、喀血及び肺塞栓症各 2 例 (1.3%)、心停止、心不全、心嚢液貯留、心膜炎、上室性頻脈、甲状腺機能亢進症、下垂体炎、腹痛、腸炎、胃潰瘍、びらん性胃炎、膵炎、嘔吐、顔面浮腫、疲労、全身健康状態低下、多臓器機能不全症候群、末梢性浮腫、突然死、急性肝不全、アナフィラキシーショック、過敏症、虫垂炎、気管支炎、蜂巣炎、医療機器関連感染、ウイルス性胃腸炎、感染性胸水、好中球減少性敗血症、口腔カンジダ症、レンサ球菌性肺炎、脾臓膿瘍、尿路感染、尿路性敗血症、注入に伴う反応、AST 増加、抱合ビリルビン増加、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、食欲減退、脱水、糖尿病性ケトアシドーシス、血液量減少症、背部痛、筋骨格痛、骨溶解、脊椎痛、消化

器癌、感染性新生物、髄膜転移、脳血管発作、出血性卒中、虚血性脳卒中、尿細管間質性腎炎、卵巣出血、急性呼吸不全、無気肺、器質化肺炎、呼吸時疼痛、気胸、呼吸不全、苔癬様角化症及び発疹各 1 例 (0.6%)、SOC 群で肺炎 9 例 (6.0%)、貧血 5 例 (3.3%)、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、血小板減少症、高カルシウム血症、背部痛、急性腎障害及び胸水各 3 例 (2.0%)、心房細動、心不全、悪心、下気道感染、肺感染、肺敗血症、気道感染、尿路感染、鼻出血、肺塞栓症及び肺水腫各 2 例 (1.3%)、白血球増加症、狭心症、徐脈、心停止、心肺停止、冠動脈疾患、虚血性心筋症、心嚢液貯留、右室不全、上室性頻脈、便秘、下痢、糞塊、小腸閉塞、口内炎、胸痛、死亡、歩行障害、発熱、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪、好中球減少性敗血症、扁桃周囲膿瘍、敗血症、敗血症性ショック、皮膚感染、放射線による肺損傷、放射線性食道炎、肋骨骨折、各種物質毒性、血小板数減少、低カルシウム血症、関節痛、筋肉内出血、筋骨格痛、膀胱新生物、癌疼痛、悪性新生物進行、脳梗塞、脳血管発作、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、医療機器位置異常、不眠症、落ち着きのなさ、高血圧性腎症、気管支閉塞、慢性閉塞性肺疾患、肺臓炎、気胸、肺胞出血、末梢血管塞栓症及び血管痙攣各 1 例 (0.7%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 7 例 (4.5%)、下痢 3 例 (1.9%)、大腸炎、下気道感染、ALT 増加及び糖尿病各 2 例 (1.3%)、貧血、心膜炎、甲状腺機能亢進症、下垂体炎、腸炎、胃潰瘍、膵炎、嘔吐、顔面浮腫、疲労、末梢性浮腫、突然死、急性肝不全、注入に伴う反応、AST 増加、抱合ビリルビン増加、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、糖尿病性ケトアシドーシス、血液量減少症、筋骨格痛、脳血管発作、尿細管間質性腎炎、器質化肺炎、肺塞栓症、苔癬様角化症及び発疹各 1 例、SOC 群の貧血 4 例 (2.7%)、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、血小板減少症及び肺炎各 3 例 (2.0%)、肺感染、急性腎障害及び鼻出血各 2 例 (1.3%)、白血球増加症、下痢、悪心、口内炎、死亡、歩行障害、発熱、蜂巣炎、好中球減少性敗血症、肺敗血症、気道感染、皮膚感染、尿路感染、血小板数減少、悪性新生物進行、肺臓炎、肺胞出血及び血管痙攣各 1 例 (0.7%) 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本薬群の 14/154 例 (9.1%)、SOC 群の 21/150 例 (14.0%) 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、本薬群で肺臓炎 6 例 (3.9%)、心停止、嘔吐、疲労、突然死、肺炎、ALT 増加、トランスアミナーゼ上昇及び出血性卒中各 1 例 (0.6%)、SOC 群で疲労 3 例 (2.0%)、血中クレアチニン増加 2 例 (1.3%)、発熱性好中球減少症、白血球増加症、冠動脈疾患、聴力低下、悪心、嘔吐、粘膜疹、歩行障害、肺炎、肺敗血症、気道感染、血中クレアチン増加、C-反応性タンパク増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、血小板数減少、食欲減退、脳梗塞、嗜眠、末梢性感覚ニューロパチー、急性腎障害、低酸素症、肺胞出血及び肺塞栓症の各 1 例 (0.7%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 6 例 (3.9%)、嘔吐、疲労、突然死、ALT 増加及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例 (0.6%)、SOC 群の疲労及び血中クレアチニン増加各 2 例 (1.3%)、発熱性好中球減少症、白血球増加症、聴力低下、悪心、嘔吐、粘膜疹、歩行障害、肺敗血症、気道感染、血中クレアチン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、血小板数減少、食欲減退、嗜眠、末梢性感覚ニューロパチー、急性腎障害、低酸素症及び肺胞出血各 1 例 (0.7%) 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 I 相試験 (001 試験)

有害事象は、531/550 例 (96.5%) 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、380/550 例 (69.1%) に認められた。発現率が 10% 以上の有害事象は表 21 のとおりであった。

表 21 発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)	
	パート C、F1、F2 及び F3 550 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	531 (96.5)	254 (46.2)
血液及びリンパ系障害		
貧血	69 (12.5)	11 (2.0)
胃腸障害		
便秘	88 (16.0)	2 (0.4)
下痢	94 (17.1)	4 (0.7)
悪心	108 (19.6)	5 (0.9)
嘔吐	69 (12.5)	3 (0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
無力症	56 (10.2)	7 (1.3)
疲労	203 (36.9)	16 (2.9)
末梢性浮腫	61 (11.1)	0
発熱	68 (12.4)	3 (0.5)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	142 (25.8)	5 (0.9)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	92 (16.7)	4 (0.7)
背部痛	60 (10.9)	10 (1.8)
神経系障害		
頭痛	58 (10.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	126 (22.9)	0
呼吸困難	130 (23.6)	23 (4.2)
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	75 (13.6)	0
発疹	68 (12.4)	2 (0.4)

重篤な有害事象は 228/550 例 (41.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、胸水 26 例 (4.7%)、肺炎 20 例 (3.6%)、呼吸困難 15 例 (2.7%)、肺臓炎 14 例 (2.5%)、肺塞栓症 13 例 (2.4%)、発熱 11 例 (2.0%)、呼吸不全 9 例 (1.6%)、悪心及び気胸各 7 例 (1.3%)、慢性閉塞性肺疾患及び低酸素症各 6 例 (1.1%)、心タンポナーデ、心嚢液貯留、疲労、下気道感染、脱水、急性呼吸不全及び塞栓症各 5 例 (0.9%)、大腸炎、疼痛、肺感染、高カルシウム血症、関節痛及び腫瘍疼痛各 4 例 (0.7%)、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、腹痛、嘔吐、無力症、胸痛、気管支炎、敗血症、低ナトリウム血症、背部痛、悪性胸水、脳血管発作、失神、急性腎不全、喀血及び深部静脈血栓症各 3 例 (0.5%)、心房細動、心房粗動、心肺停止、上室性頻脈、副腎機能不全、甲状腺機能低下症、腹水、胃腸出血、悪寒、死亡、全身健康状態低下、浮腫、胆嚢炎、帯状疱疹、気道感染、血中ビリルビン増加、食欲減退、骨痛、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、基底細胞癌、悪性心嚢液貯留、頭痛、痙攣発作、排尿困難、腎不全、肺水腫、発疹及び低血圧各 2 例 (0.4%) であった。このうち、肺臓炎 14 例、大腸炎及び悪心各 3 例、副腎機能不全、甲状腺機能低下症、嘔吐、発熱、低ナトリウム血症及び発疹各 2 例、急性心筋梗塞、心タンポナーデ、心肺停止、心嚢液貯留、悪寒、血中ビリルビン増加、急性腎不全、排尿困難、低酸素症、胸水、気胸及び呼吸不全各 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 85/550 例 (15.5%) 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、肺臓炎 11 例 (2.0%)、呼吸不全 6 例 (1.1%)、胸水 5 例 (0.9%)、疲労、疼痛、肺炎及び呼吸困難各 4 例 (0.7%)、大腸炎、死亡、全身健康状態低下、気管支炎、高カルシウム血症、急性呼吸不全、気胸及び塞栓症各 2 例 (0.4%)、自己免疫性溶血性貧血、好中球減少症、心肺停止、上腹部

痛、消化管穿孔、胃排出不全、腸管穿孔、全身性浮腫、倦怠感、浮腫、肝不全、血清病、帯状疱疹、肺敗血症、気道感染、敗血症、敗血症性ショック、化膿性血栓静脈炎、血中ビリルビン増加、体重減少、成長障害、関節痛、背部痛、骨痛、関節硬直、頸部痛、扁平上皮癌、腫瘍疼痛、塞栓性脳卒中、神経痛、急性腎不全、慢性閉塞性肺疾患、びまん性肺胞障害、喀血、ILD、肺塞栓症、過角化及び発疹各1例(0.2%)であった。このうち、肺臓炎11例、大腸炎2例、自己免疫性溶血性貧血、好中球減少症、心肺停止、胃排出不全、全身性浮腫、血清病、体重減少、関節硬直、神経痛、急性腎不全、ILD、呼吸不全、過角化及び発疹各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

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。

### 8.2 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 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.3)に対してGCP実地調査を実施した。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。

## 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PD-L1陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC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-L1陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC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。また、機構は、効能・効果、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 11 月 14 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 28 年 10 月 6 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 つの国際共同臨床試験等により、programmed cell death-ligand-1（以下、「PD-L1」）陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）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。

- 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験、以下、「024 試験」）において、化学療法歴のない、上皮増殖因子受容体（以下、「EGFR」）遺伝子変異陰性、未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「ALK」）融合遺伝子陰性、及び腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「TPS」）が 50%以上（以下、「PD-L1 陽性（ $\geq 50\%$ ）」）の進行・再発の NSCLC 患者を対象として、対照群とされた standard of care (SOC) 群と比較して、本薬 200 mg/body の 3 週間間隔（以下、「Q3W」）投与群で主要評価項目として設定された中央判定による無増悪生存期間及び副次評価項目として設定された全生存期間（以下、「OS」）の統計学的に有意な延長が示されたこと。
- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験、以下、「010 試験」）において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する、TPS が 1%以上（以下、「PD-L1 陽性（ $\geq 1\%$ ）」）の進行・再発の NSCLC 患者を対象として、対照群とされたドセタキセル水和物群と比較して、本薬 2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群で主要評価項目の一つとして設定された OS 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、PD-L1 陽性の進行・再発の NSCLC 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」）、腓炎、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、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、①EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者は 024 試験の対象から除外された旨、②本薬の臨床的有用性が示された患者における TPS は 024 試験と 010 試験で異なり、それぞれ 50%以上及び 1%以上であった旨等について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関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「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」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>

- 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 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、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。

- 進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の適正使用のためには、添付文書の臨床成績の項に記載する上記①及び②の情報は重要であることから、医師が誤った認識を持たないように、当該情報について十分に周知する必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者に対して本薬の投与は推奨されない旨については、上記の効能・効果に関連する使用上の注意に加え、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。

以上より、機構は、上記①及び②の情報については資材も用いて十分に医療現場に周知した上で、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、化学療法歴の有無を問わず、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200mg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。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

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例を対象とする、調査予定症例数1,000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。

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例を対象とする調査を実施し、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、本調査の重点調査項目、調査予定症例数及び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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 化学療法歴のないNSCLC患者と化学療法歴のあるNSCLC患者との間で本薬の安全性プロファイルに差異が認められる可能性が否定できないことから、当該差異についても検討可能な計画とすることが望ましい。

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、申請者は化学療法歴の有無で偏りが生じないように目標症例数をそれぞれ500例と設定する旨を回答した。

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22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23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 22 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>ILD</li> <li>大腸炎・重度の下痢</li> <li>肝機能障害</li> <li>腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）</li> <li>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）</li> <li>1型糖尿病</li> <li>ぶどう膜炎</li> <li>筋炎・横紋筋融解症</li> <li>睪炎</li> <li>神経障害（ギラン・バレー症候群等）</li> <li>重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）</li> <li>脳炎・髄膜炎</li> <li>重症筋無力症</li> <li>IRR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>心筋炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>設定なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 23 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（根治切除不能な悪性黒色腫）</li> <li>市販直後調査（PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC）</li> <li>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>製造販売後臨床試験（国内第 I b 相試験（KEYNOTE-041 試験）の継続試験）</li> <li>製造販売後臨床試験（010 試験の継続試験）</li> <li>製造販売後臨床試験（024 試験の継続試験）</li> <li>製造販売後臨床試験（国内第 I b 相試験（KEYNOTE-025 試験）の継続試験）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供（根治切除不能な悪性黒色腫）</li> <li>市販直後調査による情報提供（PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC）</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び配布</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 24 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	本薬が投与されたすべての PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
観察期間	本薬投与開始後 1 年間
予定症例数	1,000 例（化学療法歴のない PD-L1 陽性（ $\geq 50\%$ ）の NSCLC 患者 500 例、化学療法歴のある PD-L1 陽性（ $\geq 1\%$ ）の NSCLC 患者 500 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、睪炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症及び IRR 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、診断日、発症情報、病型分類、病期分類、治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬、併用療法、有害事象等

## 2. 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。なお、本申請は希少疾病用医薬品として承認された新有効成分含有医薬品に対する希少疾

病用医薬品に指定されていない効能・効果等の追加に係るものであることから、本申請に係る効能・効果等の再審査期間は5年10カ月と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

根治切除不能な悪性黒色腫

PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量] (下線部追加)

<根治切除不能な悪性黒色腫>

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

<PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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

[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] (変更なし)

- (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] (変更なし)

- (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] (下線部追加)

- (1) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

<PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

- (2) PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (TPS) について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- (3) 臨床試験に組み入れられた患者の EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

- (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43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 <del>←</del> 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 <del>←</del> 又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合	左記の基準以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>AST (GOT) 若しくは ALT (GPT) が基準値上限の5倍以上<del>←</del>超<del>←</del>又は総ビリルビンが基準値上限の3倍以上<del>←</del>超<del>←</del>に増加した場合</li> <li>肝転移がある患者では、AST (GOT) 又は ALT (GPT) が治療開始時に Grade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合</li> </ul>	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。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	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2以上の下垂体炎</li> <li>症候性の内分泌障害 (甲状腺機能低下症を除く)</li> <li>Grade 3以上の甲状腺機能障害</li> <li>Grade 3以上の高血糖</li> <li>1型糖尿病</li> </ul>	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。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 <del>←</del> 又は再発性の Grade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4の副作用</li> <li>副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合</li> <li>本剤の最終投与後12週間以内に、副作用が12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合</li> </ul>	本剤を中止する。

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