

## 審査報告書

平成 29 年 10 月 12 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 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（4）新効能医薬品  
[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、本品目の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫に対する一定の有効性は示され、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、以下の効能又は効果並びに用法及び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、睇炎、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、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

### [効能又は効果]

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  
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

（下線部追加）

### [用法及び用量]

<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、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>  
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 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29年8月9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
[申請時の効能・効果]	根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・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、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 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 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
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 .....	4
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 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
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 .....	4
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 .....	4
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 .....	16
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 .....	16

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 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」、2016 年 12 月に「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

cHL に対する本薬の臨床開発として、海外において、2013 年 12 月から、造血器悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験 (013 試験) が実施された。また、2015 年 6 月から、再発又は難治性の cHL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (087 試験) が実施された。

米国及び EU では、087 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2016 年 9 月及び 10 月に再発又は難治性の cHL に係る本薬の承認申請が行われ、米国では 2017 年 3 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL), or who have relapsed after 3 or more prior lines of therapy. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. 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、EU では 2017 年 5 月に「KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) and brentuximab vedotin (BV), or who are transplant-ineligible and have failed BV.」を効能・効果として承認された。

なお、2017 年 6 月時点において、本薬は cHL に関する効能・効果で、34 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、087 試験への患者の組入れが 2017 年 12 月から開始された。

今般、087 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の cHL 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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等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。また、「臨床薬理試験に関する資料」が提出されており、当該資料に基づき本薬の薬物動態の国内外差等について考察されている。

機構は、提出された資料から、本薬の薬物動態に関する申請者の考察は初回承認時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。

### 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 1 に示す海外第 I 相試験 1 試験及び国際共同第 II 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

表 1 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	国際共同	087	II	再発又は難治性の cHL 患者	211	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	013	I	再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者	コホート 3 : 31	本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与	安全性

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」の項に記載した。

#### 7.1 評価資料

##### 7.1.1 国際共同臨床試験

##### 7.1.1.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 087 試験 < 2015 年 6 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 9 月 25 日] >)

再発又は難治性の cHL 患者 (目標症例数 : 180 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非対照試験が、本邦を含む 15 カ国 51 施設で実施された。なお、本試験は、①ASCT 施行後にブレンツキシマブによる治療を受けた患者を対象としたコホート 1、②ASCT の適応がなく、かつブレンツキシマブによる治療を受けた患者を対象としたコホート 2、及び③ASCT 施行後にブレン

ツキシマブによる治療を受けていない患者<sup>1)</sup>を対象としたコホート3の3つのコホートから構成されている。

用法・用量は、本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与し、疾患進行又は投与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、本薬が投与された 210 例（コホート 1：69 例、コホート 2：81 例、コホート 3：60 例）全例が有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、各コホートにおいて主要評価項目とされた改訂 IWG 基準（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく中央判定による奏効率<sup>2)</sup>の結果（20■■年■■月■■日データカットオフ）は表 2 のとおりであった。各コホートにおける奏効率の 95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率（20%）<sup>3)</sup>を上回った。なお、再発の cHL 患者及び難治性の cHL 患者における奏効率 [95%CI]（%）は、それぞれ 71.7 [61.8, 80.3]（77/99 例）及び 64.9 [55.2, 73.7]（72/111 例）であった。

表 2 最良総合効果及び奏効率の結果（中央判定、有効性の解析対象、20■■年■■月■■日データカットオフ）

	例数 (%)			
	コホート 1 69 例	コホート 2 81 例	コホート 3 60 例	全コホート併合 210 例
CR	15 (21.7)	18 (22.2)	13 (21.7)	46 (21.9)
PR	35 (50.7)	35 (43.2)	27 (45.0)	97 (46.2)
SD	13 (18.8)	9 (11.1)	13 (21.7)	35 (16.7)
PD	3 (4.3)	17 (21.0)	7 (11.7)	27 (12.9)
評価不能	3 (4.3)	2 (2.5)	0	5 (2.4)
奏効 (CR+PR) 例	50	53	40	143
(奏効率 [95%CI*] (%) )	(72.5 [60.4, 82.5] )	(65.4 [54.0, 75.7] )	(66.7 [53.3, 78.3] )	(68.1 [61.3, 74.3] )

\* : Clopper-Pearson 法

また、087 試験に登録された日本人集団における改訂 IWG 基準に基づく中央判定による奏効率は、表 3 のとおりであった。なお、日本人集団において、再発の cHL 患者及び難治性の cHL 患者における奏効率 [95%CI]（%）は、それぞれ 60.0 [14.7, 94.7]（3/5 例）及び 80.0 [28.4, 99.5]（4/5 例）であった。

表 3 日本人集団における最良総合効果及び奏効率の結果  
（中央判定、有効性の解析対象、20■■年■■月■■日データカットオフ）

	例数 (%)			
	コホート 1 6 例	コホート 2 3 例	コホート 3 1 例	全コホート併合 10 例
CR	1 (16.7)	1 (33.3)	0	2 (20.0)
PR	3 (50.0)	2 (66.7)	0	5 (50.0)
SD	2 (33.3)	0	1 (100)	3 (30.0)
PD	0	0	0	0
評価不能	0	0	0	0
奏効 (CR+PR) 例	4	3	0	7
(奏効率 [95%CI*] (%) )	(66.7 [22.3, 95.7] )	(100 [29.2, 100] )	(0 [0, 97.5] )	(70.0 [34.8, 93.3] )

\* : Clopper-Pearson 法

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、コホート 1 では認められず、コホート 2 で 1/81 例（1.2%）、コホート 3 で 1/60 例（1.7%）に認められた。死因は、コホート 2 で敗血

<sup>1)</sup> 一次治療又は救援治療の一環としてブレンツキシマブによる治療を受けた患者は組入れ可能とされた。

<sup>2)</sup> 再発又は難治性の cHL 患者を対象としたブレンツキシマブの臨床試験（J Clin Oncol 2012; 30: 2183-9）で用いられた閾値奏効率等を参考に、いずれのコホートでも閾値奏効率は 20%と設定された。

<sup>3)</sup> いずれのコホートにおいても奏効持続期間中央値は未達（全コホート併合における観察期間中央値（範囲）：7.1（5.5～10.1）カ月）。

症性ショック 1 例、コホート 3 で GVHD 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 013 試験<2013 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者 (目標症例数 : 186~222 例) を対象に、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 5 施設で実施された。なお、本試験は 5 つのコホート<sup>4)</sup> から構成されており、本申請においては、結節性硬化型及び混合細胞型 HL 患者を対象としたコホート 3 の成績が提出された。

用法・用量は、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

コホート 3 に登録され、本薬が投与された 31 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 日以内の死亡は認められなかった。

## 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、再発又は難治性の cHL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (087 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、087 試験の対象とされた再発又は難治性の cHL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

087 試験のコホート 1~3 において、いずれも事前に設定された閾値奏効率を有意に上回る奏効率が認められた (7.1.1.1 参照)。

申請者は、087 試験において主要評価項目として設定された奏効率について、以下のように説明している。

087 試験の対象とされた再発又は難治性の cHL 患者に対して、OS の延長を示した治療法はないこと等を考慮すると、当該患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

087 試験の主要評価項目の設定に関する申請者の説明は理解可能であり、上記の結果等から、087 試験の対象となった患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。また、日本人患者における有

<sup>4)</sup> コホート 1 : 骨髄異形成症候群患者を対象としたコホート (目標症例数 : 25 例)、コホート 2 : 多発性骨髄腫患者を対象としたコホート (目標症例数 : 28 例)、コホート 3 : 結節性硬化型及び混合細胞型 HL 患者を対象としたコホート (目標症例数 : 25 例)、コホート 4 : 非ホジキンリンパ腫患者を対象としたコホート (目標症例数 : 78 例)、コホート 5 : びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象に本薬とレナリドミド水和物との併用投与を行うコホート (目標症例数 : 30~66 例)。



効性については、087 試験に組み入れられた日本人患者数は限られており、本薬の有効性の評価には限界があるものの、087 試験における奏効率の結果は日本人集団と全体集団との間で明確な差異はないと考えられること（7.1.1.1 参照）等から、日本人患者においても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、再発又は難治性の cHL 患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に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、腭炎、筋炎、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症及び心筋炎）（「平成 28 年 11 月 15 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」、「キイトルーダ点滴静注の添付文書」等参照）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。

また、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・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、cHL 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、087 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。

087 試験における安全性の概要は、表 4 のとおりであった。

表 4 安全性の概要（087 試験）

	例数 (%)			
	コホート 1 69 例	コホート 2 81 例	コホート 3 60 例	全体 210 例
全有害事象	68 (98.6)	79 (97.5)	55 (91.7)	202 (96.2)
Grade 3 以上の有害事象	18 (26.1)	21 (25.9)	14 (23.3)	53 (25.2)
死亡に至った有害事象	0	1 (1.2)	1 (1.7)	2 (1.0)
重篤な有害事象	9 (13.0)	13 (16.0)	12 (20.0)	34 (16.2)
投与中止に至った有害事象	5 (7.2)	4 (4.9)	2 (3.3)	11 (5.2)
休薬に至った有害事象	19 (27.5)	21 (25.9)	14 (23.3)	54 (25.7)

087 試験において、発現率が 10%以上の有害事象は、発熱 24.3% (51/210 例)、咳嗽 21.4% (45/210 例)、疲労 20.0% (42/210 例)、下痢 17.1% (36/210 例)、嘔吐 15.2% (32/210 例)、甲状腺機能低下症 13.8% (29/210 例)、悪心 13.3% (28/210 例)、上気道感染 12.9% (27/210 例)、頭痛、そう痒症及び発疹各 11.0% (23/210 例)、関節痛 10.5% (22/210 例) であった。

複数例に認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血 3.8% (8/210 例)、好中球減少症 2.9% (6/210 例)、血小板減少症 1.9% (4/210 例)、白血球減少症、下痢及び帯状疱疹各 1.4% (3/210 例)、発熱性好中球減少症、口内炎、疲労、発熱、GVHD、高尿酸血症及び呼吸困難各 1.0% (2/210 例) であった。複数例に認められた重篤な有害事象は、発熱、肺炎及び肺臓炎各 1.4% (3/210 例)、GVHD、帯状疱疹及び呼吸困難各 1.0% (2/210 例) であった。複数例に認められた投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 1.9% (4/210 例)、注入に伴う反応 1.0% (2/210 例) であった。複数例に認められた休薬に至った有害事象は、下痢 3.3% (7/210 例)、発熱及び気管支炎各 1.9% (4/210 例)、肺炎、上気道感染及び肺臓炎各 1.4% (3/210 例) であった。

例)、甲状腺機能低下症、胃腸炎、帯状疱疹、インフルエンザ、肺感染及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1.0% (2/210 例) であった。

また、申請者は、既承認の効能・効果である根治切除不能な悪性黒色腫及び PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC と、再発又は難治性の cHL との間における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。

087 試験において認められた有害事象について、悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験 (001 試験の悪性黒色腫コホート、KEYNOTE-002 試験及び 006 試験) 及び NSCLC 患者を対象とした臨床試験 (001 試験の NSCLC コホート、010 試験及び 024 試験) において、本薬を投与された患者 (悪性黒色腫患者 1,567 例、NSCLC 患者 1,386 例) における発現状況を比較した結果は表 5 のとおりであった。

表 5 cHL 患者、悪性黒色腫患者及び NSCLC 患者の安全性の概要

	例数 (%)		
	cHL 患者 210 例	悪性黒色腫患者 1,567 例	NSCLC 患者 1,386 例
全有害事象	202 (96.2)	1,535 (98.0)	1,340 (96.7)
Grade 3 以上の有害事象	53 (25.2)	705 (45.0)	650 (46.9)
死亡に至った有害事象	2 (1.0)	48 (3.1)	71 (5.1)
重篤な有害事象	34 (16.2)	567 (36.2)	543 (39.2)
投与中止に至った有害事象	11 (5.2)	195 (12.4)	153 (11.0)
休薬に至った有害事象	54 (25.7)	357 (22.8)	319 (23.0)

悪性黒色腫患者又は NSCLC 患者のいずれかと比較して cHL 患者で、発現率が 10%以上高かった有害事象は、発熱 (cHL : 24.3% (51/210 例)、悪性黒色腫 : 13.5% (212/1,567 例)、NSCLC : 12.2% (169/1,386 例)) であった。悪性黒色腫患者又は NSCLC 患者と比較して cHL 患者で、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。また、悪性黒色腫患者又は NSCLC 患者では認められず、cHL 患者で新たに認められ、かつ複数例に認められた有害事象は GVHD 及び細菌検査陽性各 1.0% (2/210 例) であり、うち、重篤な有害事象は GVHD 1.0% (2/210 例) であった。

以上より、cHL と既承認の効能・効果との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①087 試験において発現率が高かった有害事象については、いずれも既承認の効能・効果で認められている有害事象であったこと、②既承認の効能・効果と比較して cHL で Grade 3 以上の事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったこと等を考慮し、cHL 患者と既承認の効能・効果の対象となる患者との間で、安全性プロファイルに明確な差異はないと判断した。したがって、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、cHL 患者においても本薬は忍容可能と考える。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

087 試験における日本人集団及び外国人集団における安全性の概略は表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の国内外差の概要 (087 試験)

	例数 (%)	
	日本人集団 10 例	外国人集団 200 例
全有害事象	10 (100)	192 (96.0)
Grade 3 以上の有害事象	2 (20.0)	51 (25.5)
死亡に至った有害事象	0	2 (1.0)
重篤な有害事象	2 (20.0)	32 (16.0)
投与中止に至った有害事象	1 (10.0)	10 (5.0)
休薬に至った有害事象	5 (50.0)	49 (24.5)

087 試験において、外国人集団と比較して日本人集団で、発現率が 20%以上高かった有害事象は、注入に伴う反応（日本人集団：50.0% (5/10 例)、外国人集団 2.5% (5/200 例)、以下、同順）、下痢（40.0% (4/10 例)、16.0% (32/200 例)）、齲歯（30.0% (3/10 例)、0%）であった。087 試験において、日本人集団で複数例に発現した Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬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ていることから、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ものの、087 試験において外国人集団と比較して日本人集団で、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと等から、本薬の安全性に明確な国内外差は認められず、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.3 その他

#### 7.R.3.3.1 本薬投与後の allo-HSCT に関連する合併症について

申請者は、本薬投与後の allo-HSCT に関連する合併症について、以下のように説明している。

本薬と同じ作用機序を有するニボルマブの米国の添付文書において、ニボルマブによる治療歴のある患者が allo-HSCT を施行された場合に重篤な合併症を発現する可能性がある旨が注意喚起されていること等から、087 試験及び 013 試験における本薬投与後の allo-HSCT に関連する合併症<sup>5)</sup> の発現状況について検討した。その結果、087 試験及び 013 試験において、本薬投与後に allo-HSCT が施行された患者は 23 例認められ、うち、8 例 (34.8%) で allo-HSCT に関連する合併症が認められた。事象の内訳は、急性 GVHD 6 例、VOD 2 例、発熱性症候群 1 例（重複あり）であり、うち、急性 GVHD 1 例以外はいずれも重篤な事象であった。死亡に至った事象は急性 GVHD 及び VOD 各 1 例であり、当該事象が認められた患者の詳細は、表 7 のとおりであった。

<sup>5)</sup> ニボルマブの米国の添付文書において、allo-HSCT に関連する合併症として発現が認められた旨が記載されていた急性 GVHD、VOD、超急性 GVHD、発熱性症候群（副腎皮質ステロイドの投与を必要とする非感染性の発熱性疾患）及び脳炎。

表 7 本薬投与後の allo-HSCT に関連する合併症により死亡に至った患者一覧 (013 試験及び 087 試験)

試験	年齢	性別	投与回数*1 (回)	allo-HSCT までの 期間*2 (日)	死亡に至った 有害事象名	発現時期*3 (日)	持続期間 (日)	実施された治療	因果 関係
013	25	■	3	157	VOD	16	37	Defibrotide (本邦未承認)	あり
087	18	■	7	30	GVHD*4	56	48	ステロイド Vedolizumab (本邦未承認)	なし

\*1: allo-HSCT までの本薬投与回数、\*2: 本薬最終投与から allo-HSCT までの期間、\*3: allo-HSCT 施行後の発現時期、\*4: 発現部位は皮膚、肝及び消化管だが、重症度 (stage) については情報収集されていない

allo-HSCT が施行された再発又は難治性の cHL 患者における急性 GVHD の発現率は 30~53%と報告されていること (J Clin Oncol 2008; 26: 455-62、Haematologica 2009; 94: 230-8 等)、087 試験及び 013 試験における本薬投与後の allo-HSCT が施行された患者での GVHD の発現率等を考慮すると、現時点において、本薬による治療歴と allo-HSCT に関連する合併症の発現との関連について結論付けることは困難であると考えられる。しかしながら、本薬と同じ作用機序を有するニボルマブの投与後に allo-HSCT を施行された cHL 患者の 82.4% (14/17 例) で急性 GVHD の発現が認められた旨が報告されていること (「平成 28 年 10 月 17 日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照) から、本薬投与後の allo-HSCT に関連する合併症の発現状況について、引き続き情報収集を行う予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬投与後に allo-HSCT が施行された cHL 患者で allo-HSCT に関連する合併症が複数例認められていることについては、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判断した。

#### 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、「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」と設定されていた。

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」の項、並びに以下に示す検討の結果、087 試験に組み入れられた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、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、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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。

##### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

海外の診療ガイドラインにおける再発又は難治性の cHL に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。なお、現時点において、国内診療ガイドライン並びに国内外の血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書に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 (ver.1.2017) : 本薬は、ASCT 及びブレンツキシマブによる治療後の再発又は

難治性の cHL における治療選択肢の一つである (Category 2A<sup>6)</sup>)。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦における cHL に対する治療は、国内診療ガイドライン等を参考に実施される。初回治療に再発又は難治性の cHL 患者に対しては、多剤併用化学療法による救援療法が実施され、うち、ASCT の適応となる患者については、救援療法に引き続いて ASCT が実施される。多剤併用化学療法及び ASCT による治療歴のある再発又は難治性の cHL 患者に対しては、ブレンツキシマブ、前治療に用いなかった多剤併用化学療法等が実施される。また、国内診療ガイドラインには記載されていないものの、本薬と同じ作用機序を有するニボルマブが、ブレンツキシマブに抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の cHL 患者を対象とした臨床試験成績に基づき承認されている。しかしながら、上記いずれの治療においても当該患者に対して OS の延長を示しておらず、標準的な治療は確立されていない。

以上のような状況において、087 試験の結果、コホート 1 及びコホート 2 に組み入れられたブレンツキシマブによる治療歴のある再発又は難治性の cHL 患者に対して本薬の臨床的有用性が認められたことに加え、コホート 3 に組み入れられたブレンツキシマブによる治療歴のない再発又は難治性の cHL 患者に対しても本薬の臨床的有用性が認められたことから、本薬はブレンツキシマブによる治療歴の有無に関わらず、087 試験の対象となった再発又は難治性の cHL 患者における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、再発又は難治性の cHL 患者を対象として、本薬とブレンツキシマブの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (204 試験) が 2016 年 6 月より実施中であり、当該試験の結果について、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する予定である。

機構は、再発又は難治性の cHL 患者のうち、087 試験の対象から除外された、ASCT の適応となる再発又は難治性の cHL 患者に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

087 試験において、様々な前治療歴等の背景を有する再発又は難治性の cHL 患者に対して、本薬は一貫した奏効率が認められたことから、ASCT の適応となる cHL 患者に対しても、同様の有効性が期待できると考えるが、当該患者に対する臨床試験成績は得られていないことから、現時点において当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、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等も考慮すると、087 試験において組み入れられた前治療歴等について十分理解した上で、本薬の適応患者が選択されるよう、087 試験に組み入れられた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、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することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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。

<sup>6)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

### 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 200 mg 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において、以下の内容が設定されていた。

- 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・投与中止の目安について。

機構は、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、申請どおり上記のように設定することは可能と判断した。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、再発又は難治性の cHL 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。

本薬の薬物動態及び薬力学解析の結果等（「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」及び「平成 28 年 11 月 15 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）を基に、087 試験における本薬の用法・用量を、本薬 200 mg Q3W 投与と設定した。その結果、087 試験において、再発又は難治性の cHL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.2 本薬の休薬・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。

087 試験において、既承認の効能・効果である悪性黒色腫患者及び NSCLC 患者を対象とした臨床試験（006 試験、010 試験及び 024 試験）と同様の用量調節基準（休薬・投与中止・投与再開基準）が設定された。ただし、血液毒性について、悪性黒色腫患者及び NSCLC 患者を対象とした臨床試験では、Grade 4 の血液毒性発現時には本薬の投与を中止する（024 試験）、又は重度若しくは生命を脅かす毒性については治験の中止を検討すべき（006 試験及び 010 試験）と設定されていた一方で、087 試験では、造血器悪性腫瘍患者の疾患特性として血液毒性が発現しやすいこと等を考慮し、当該規定は設定されず、Grade 4 の血液毒性発現時には休薬することとされた。087 試験において設定された用量調節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ことから、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及び NSCLC と同一の用量調節基準に、087 試験で規定された血液毒性に係る以下の基準を加えた用量調節基準を設定する。

- 再発又は難治性の cHL 患者において Grade 4 の血液毒性が発現した場合は、Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。

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について

申請者は、再発又は難治性の cHL 患者に対して、本薬は単独投与での試験成績しか得られておらず、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は不明であることから、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製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討結果を考慮し、既承認の効能・効果に係る製造販売後調査において安全性検討事項として設定されている事象<sup>7)</sup>に加え、今般追加する効能・効果の対象患者では本薬投与後に allo-HSCT が実施される可能性があることから、本薬投与後の allo-HSCT に関連する重度合併症の発現リスクの増加を設定した。

調査予定症例数については、087 試験で認められた安全性検討事項に設定した事象の発現率を考慮し、100 例と設定した。

観察期間については、087 試験において、安全性検討事項に設定した事象の全てが本薬投与開始後 9 カ月以内に発現したことから、本薬投与開始後 9 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の cHL 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、及び実施中の既承認の効能・効果に係る製造販売後調査の結果が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、本調査の安全性検討事項、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考える。ただし、本調査等に基づき、新たに検討すべき事項が認められた場合には、新たな調査の実施等について検討する必要があると考える。

### 7.R.7 小児における開発について

機構は、小児の再発又は難治性の cHL に対する本薬の開発状況について説明を求め、申請者は、以下のとおり回答した。

本邦において、小児の cHL に対する開発計画はない。なお、海外においては、小児の悪性黒色腫、再発又は難治性の cHL 及び PD-L1 陽性の固形癌患者を対象とした第 I / II 相試験 (KEYNOTE-051 試験) が実施中であり、米国では KEYNOTE-051 試験の成績等を考慮し、2017 年 3 月に、成人とともに小児の cHL に対しても承認されている (1.2 参照)。

<sup>7)</sup> 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、IRR 及び心筋炎。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

小児の再発又は難治性の cHL に対する開発要望に関する情報を収集・分析するとともに、海外での本薬の開発の情報等を入手した上で、日本人の小児患者に対する用法・用量の開発について、申請者は適切な対策を講じる必要があると考える。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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 国際共同第Ⅱ相試験（087 試験）

有害事象はコホート 1 で 68/69 例（98.6%）、コホート 2 で 79/81 例（97.5%）、コホート 3 で 55/60 例（91.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 1 で 52/69 例（75.4%）、コホート 2 で 50/81 例（61.7%）、コホート 3 で 42/60 例（70.0%）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 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)					
	コホート 1 69 例		コホート 2 81 例		コホート 3 60 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	68 (98.6)	18 (26.1)	79 (97.5)	21 (25.9)	55 (91.7)	14 (23.3)
血液及びリンパ系障害						
貧血	8 (11.6)	5 (7.2)	7 (8.6)	3 (3.7)	4 (6.4)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	7 (10.1)	0	11 (13.6)	1 (1.2)	11 (18.3)	0
胃腸障害						
下痢	16 (23.2)	2 (2.9)	11 (13.6)	1 (1.2)	9 (15.0)	0
悪心	12 (17.4)	0	8 (9.9)	0	8 (13.3)	0
嘔吐	12 (17.4)	0	9 (11.1)	0	11 (18.3)	0
便秘	7 (10.1)	0	10 (12.3)	0	3 (5.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	21 (30.4)	1 (1.4)	19 (23.5)	0	11 (18.3)	1 (1.7)
疲労	14 (20.3)	0	16 (19.8)	2 (2.5)	12 (20.0)	0
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	15 (21.7)	0	3 (3.7)	0	9 (15.0)	0
鼻炎	7 (10.1)	0	1 (1.2)	0	2 (3.3)	0
鼻咽頭炎	5 (7.2)	0	10 (12.3)	0	4 (6.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	7 (10.1)	0	8 (9.9)	1 (1.2)	2 (3.3)	0
関節痛	7 (10.1)	0	9 (11.1)	1 (1.2)	6 (10.0)	0
神経系障害						
頭痛	10 (14.5)	0	5 (6.2)	0	8 (13.3)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	14 (20.3)	1 (1.4)	20 (24.7)	0	11 (18.3)	0
湿性咳嗽	7 (10.1)	0	1 (1.2)	0	0	0
呼吸困難	6 (8.7)	1 (1.4)	7 (8.6)	1 (1.2)	7 (11.7)	0
口腔咽頭痛	4 (5.8)	0	6 (7.4)	0	6 (10.0)	0
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	10 (14.5)	0	8 (9.9)	0	5 (8.3)	0
発疹	9 (13.0)	0	7 (8.6)	0	7 (11.7)	0

重篤な有害事象は、コホート 1 で 9/69 例（13.0%）、コホート 2 で 13/81 例（16.0%）、コホート 3 で



12/60 例 (20.0%) に認められた。各コホートで認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で急性腎障害、貧血、呼吸困難、単純ヘルペス、股関節部骨折、インフルエンザ、脊髄炎、骨髄異形成症候群、心筋炎、筋炎、骨壊死、心膜炎、肺炎及び気道感染各 1 例 (1.4%)、コホート 2 で帯状疱疹 2 例 (2.5%)、気管支炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、サイトカイン放出症候群、医療機器関連感染、呼吸困難、大腸菌性菌血症、GVHD、高熱、注入に伴う反応、肺炎、肺臓炎、肺塞栓症、発熱、サルモネラ症、敗血症性ショック、皮膚病変、皮膚潰瘍、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌及びストレス心筋症各 1 例 (1.2%)、コホート 3 で肺臓炎及び発熱各 2 例 (3.3%)、てんかん、GVHD、頭痛、下気道感染、心筋梗塞、肺炎、気胸、RS ウイルス感染及び統合失調症各 1 例 (1.7%) であった。このうち、コホート 1 の呼吸困難、単純ヘルペス、脊髄炎、心筋炎、筋炎及び心膜炎各 1 例、コホート 2 のサイトカイン放出症候群、呼吸困難、帯状疱疹、注入に伴う反応及び肺臓炎各 1 例、コホート 3 の肺臓炎 2 例、てんかん及び下気道感染各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で 5/69 例 (7.2%)、コホート 2 で 4/81 例 (4.9%)、コホート 3 で 2/60 例 (3.3%) に認められた。各コホートで認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で注入に伴う反応、脊髄炎、骨髄異形成症候群、心筋炎及び筋炎各 1 例 (1.4%)、コホート 2 で肺臓炎 2 例 (2.5%)、サイトカイン放出症候群、注入に伴う反応及び皮膚潰瘍各 1 例 (1.2%)、コホート 3 で肺臓炎 2 例 (3.3%) であった。このうち、コホート 1 の骨髄異形成症候群及びコホート 2 の皮膚潰瘍各 1 例以外の事象は、本薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2.2 海外第 I 相試験 (013 試験) : コホート 3

有害事象は 30/31 例 (96.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 21/31 例 (67.7%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	30 (96.8)	13 (41.9)
胃腸障害		
下痢	12 (38.7)	0
便秘	8 (25.8)	0
悪心	8 (25.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
無力症	8 (25.8)	1 (3.2)
発熱	7 (22.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
筋肉痛	7 (22.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	12 (38.7)	0
呼吸困難	11 (35.5)	2 (6.5)
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	8 (25.8)	0

重篤な有害事象は 11/31 例 (35.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、大腸炎及び肺炎各 2 例 (6.5%)、貧血、虫垂炎、無力症、腋窩痛、ヘモフィルス性気管支炎、下痢、呼吸困難、皮膚 GVHD、E 型肝炎、低酸素症、肺臓炎、発熱、皮膚有棘細胞癌、トランスアミナーゼ上昇、尿閉及びウイルス性上気道感染各 1 例 (3.2%) であった。このうち、腋窩痛、大腸炎、下痢及び肺臓炎各 1 例は、本薬との

因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/31 例 (9.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、ILD、ネフローゼ症候群及び肺臓炎各 1 例 (3.2%) であり、いずれも本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、本品目の再発又は難治性の cHL に対する一定の有効性は示され、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、再発又は難治性の cHL 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、臨床的位置付け、効能・効果等については、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 29 年 10 月 12 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 12 月 22 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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、再発又は難治性の cHL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (087 試験) において、主要評価項目とされた改訂 IWG 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、コホート 1 では 72.5 [60.4, 82.5]、コホート 2 では 65.4 [54.0, 75.7]、コホート 3 では 66.7 [53.3, 78.3] であり、いずれのコホートにおいても事前に設定された閾値奏効率 (20%) を上回ったこと等から、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

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。

#### 1.2 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、再発又は難治性の cHL 患者に対して本薬投与時に注意を要する事象は、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、重症筋無力症及び心筋炎であると判断した。

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られるものの、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、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬と作用機序が同様の医薬品の添付文書において免疫性血小板減少性紫斑病及び劇症 1 型糖尿病が注意喚起されていること等から、本薬投与による免疫に関連すると考えられる血球減少（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血等）及び劇症 1 型糖尿病の発現状況について確認することが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、①免疫に関連すると考えられる血球減少（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血等）及び②劇症 1 型糖尿病の発現状況について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

#### ① 免疫に関連すると考えられる血球減少

免疫に関連すると考えられる血球減少として、MedDRA 高位語の「造血系の自己免疫障害」に該当する PT 並びに MedDRA PT の「溶血性貧血」及び「赤芽球癆」を集計した。

国内外のすべての臨床試験及び製造販売後（データカットオフ：2017 年 8 月 31 日）において、重篤な免疫に関連すると考えられる血球減少は 43 例（免疫性血小板減少性紫斑病 16 例、溶血性貧血 12 例、自己免疫性溶血性貧血 9 例、赤芽球癆 7 例、温式溶血性貧血 2 例（重複あり））に認められ、免疫性血小板減少性紫斑病 1 例は死亡に至った。このうち、死亡例を含む、免疫性血小板減少性紫斑病 10 例、溶血性貧血及び自己免疫性溶血性貧血各 9 例、赤芽球癆 7 例、温式溶血性貧血 2 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

#### ② 劇症 1 型糖尿病

国内外のすべての臨床試験及び製造販売後（データカットオフ：2017 年 8 月 15 日）において、劇症 1 型糖尿病は 13 例に認められ、うち、7 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

免疫に関連すると考えられる血球減少及び劇症 1 型糖尿病について確認した結果、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が複数認められていることから、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆及び劇症 1 型糖尿病は、本薬投与時に特に注意を要する事象であり、当該事象についても添付文書等により注意喚起する必要があると判断した。

### 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、087 試験の対象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等から、添付文書の臨床成績の項に 087 試験に組み入れられた患者の前治療歴等を記載し、効能・効果に関する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」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>

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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。

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において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「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。」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症例を対象とする、調査予定症例数100例、観察期間9カ月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症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、本調査の安全性検討事項、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、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬投与による免疫に関連すると考えられる血球減少の発現状況を考慮し、当該事象を本調査の安全性検討事項に加えることについて検討することが望ましい。

機構は、専門協議における議論及び免疫に関連すると考えられる血球減少の発現状況（1.2参照）を踏まえ、本調査の安全性検討事項に免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆を加えることが適切であると判断した。

以上より、機構は、本調査の安全性検討事項に免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆を追加するよう指示し、申請者はこれに対応する旨を説明した。

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 10 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 11 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 10 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>膵炎</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> <li>心筋炎</li> <li>免疫性血小板減少性紫斑病</li> <li>溶血性貧血</li> <li>赤芽球癆</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬投与後の <u>allo-HSCT</u> に関連する<u>重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕</u></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（今般の一変申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での再発又は難治性の cHL 患者における有効性</li> </ul>		

下線：今般追加する安全性検討事項

表 11 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計画及びリスク最小化計画の概要

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>再発又は難治性の cHL 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（KEYNOTE-041 試験、KEYNOTE-025 試験、010 試験、024 試験、087 試験及び 204 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（切除不能な進行・再発の PD-L1 陽性の 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 12 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再発又は難治性の cHL 患者
観察期間	本薬投与開始後 9 カ月間
予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：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、IRR、心筋炎、免疫性血球減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆及び本薬投与後の <u>allo-HSCT</u> に関連する <u>重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕</u> 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. 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 5.3.5.2.2）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。

## 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、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する。なお、再審査期間は残余期間（平成 34 年 10 月 18 日まで）と設定する。

[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

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

[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、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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)

<根治切除不能な悪性黒色腫>

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

<PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

- (1) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (TPS) について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する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。

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

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

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (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3週間として再開する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性の Grade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
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。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>AST (GOT) 若しくは ALT (GPT) が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合</li> <li>肝転移がある患者では、AST (GOT) 又は ALT (GPT) が治療開始時に Grade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合</li> </ul>	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 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>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>	以下の場合を除き、本剤を中止する。 <u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において Grade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。</u>

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

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
allo-HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
ASCT	autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete remission	完全奏効
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion related reaction	インフュージョンリアクション
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hodgkin Lymphoma	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PR	partial remission	部分奏効
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
SD	stable disease	安定
VOD	veno-occlusive disease of the liver	肝中心静脈閉塞症
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
改訂 IWG 基準	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	
国内診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 日本血液学会編（金原出版株式会社、2013 年）
001 試験		KEYNOTE-001 試験
006 試験		KEYNOTE-006 試験
010 試験		KEYNOTE-010 試験
013 試験		KEYNOTE-013 試験
024 試験		KEYNOTE-024 試験
087 試験		KEYNOTE-087 試験
204 試験		KEYNOTE-204 試験
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
ブレントキシマブ		ブレントキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
本薬		ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）