

審査報告書

平成 29 年 11 月 2 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 29 年 4 月 28 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] 優先審査（平成 29 年 6 月 22 日薬生薬審発 0622 第 2 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後の増悪した根治切除不能な尿路上皮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、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、infusion reaction、心筋炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用及び胚・胎児毒性について、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

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

（下線部追加）

[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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>

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

（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9月22日

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

申請品目

[販売名]	キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg
[一般名]	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成29年4月28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>局所進行性又は転移性の尿路上皮癌</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、局所進行性又は転移性の尿路上皮癌>

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

(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	3
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	23
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	23

[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

尿路上皮癌に対する本薬の臨床開発として、海外において、申請者により、PD-L1 陽性の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者を対象とした第 I b 相試験 (012 試験) が、2013 年 月 から実施された。また、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (045 試験) が、2014 年 10 月から実施された。

米国及び EU では、045 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2016 年 12 月及び 2017 年 2 月に局所進行性又は転移性の尿路上皮癌に係る本薬の承認申請が行われ、米国では 2017 年 5 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

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

本邦においては、045 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始された。

今般、045 試験を主要な試験成績として、尿路上皮癌に係る効能・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が、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いずれも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 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第 I b 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	045	Ⅲ	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者	542 ① 270 ② 272	① 本薬群：本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 ② 化学療法群：以下のいずれかの化学療法を Q3W で静脈内投与 • PTX 175 mg/m ² • DOC 75 mg/m ² • vinflunine 320 mg/m ²	有効性 安全性
	海外	012	I b	コホート C： PD-L1 陽性 (CPS≥1%) の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者	33	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 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 045 試験 <2014 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 9 月 7 日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴¹⁾のある局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者²⁾ (目標症例数 : 470 例) を対象に、本薬と治験担当医師により選択された化学療法の有効性及び安全性を比較する

¹⁾ ①白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法 (一次治療) 後に疾患進行を認めた患者及び②白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後 12 カ月以内に再発した患者が組み入れられた。

²⁾ ①腎盂、尿管、膀胱又は尿道の移行上皮癌の患者、又は②移行上皮癌と非移行上皮癌の混合型 (移行上皮癌が主な組織型) の患者が組み入れられた。

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 29 の国又は地域の 140 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与、化学療法群では DOC 75 mg/m²、PTX 175 mg/m² 又は vinflunine 320 mg/m² のいずれかを 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。

本試験に登録され無作為化された 542 例（本薬群 270 例、化学療法群 272 例）が ITT 集団として有効性の解析対象集団とされた。また、治験薬が投与されなかった 21 例を除く 521 例（本薬群 266 例、化学療法群 255 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（2014 年 10 月 23 日）では ITT 集団における OS 及び PFS（中央判定による RECIST version 1.1、以下、同様）とされた。しかしながら、012 試験及び 052 試験³⁾ で得られた知見に基づき、PD-L1 陽性（CPS \geq 1%）の患者集団及び PD-L1 陽性（高発現）⁴⁾ の患者集団における OS 及び PFS の評価が解析計画に追加された（治験実施計画書第 4 版（2015 年 11 月 19 日付け））。

本試験では、有効性及び無益性の評価を目的とした 2 回の中間解析が計画された。1 回目の中間解析は、045 試験への登録が全患者で完了し、かつ ITT 集団において約 185 件の OS イベントが観察された時点、2 回目の中間解析は、ITT 集団において約 277 件の OS イベント（目標イベント数の 75%）が観察された時点で実施することとされた。また、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には OS 及び PFS のそれぞれに対して HSD ($\gamma=-4$) の α 消費関数、OS の無益性の評価には HSD ($\gamma=-20$) の β 消費関数を用いることとされた。

ITT 集団において 221 件の OS イベントが観察された時点で 1 回目の中間解析（20██年██月██日データカットオフ）が行われ、有効性及び無益性の早期中止基準を満たさなかったことから、eDMC により本試験を継続することが勧告された。

1 回目の中間解析後に、052 試験⁵⁾ で得られた知見に基づき、主要評価項目の解析対象集団から PD-L1 陽性（CPS \geq 1%）の患者集団が除外され、2 回目の中間解析は、ITT 集団において約 277 件の OS イベント（目標イベント数の 75%）及び PD-L1 陽性（CPS \geq 10%）の患者集団において約 82 件の OS イベントが観察された時点、最終解析は、ITT 集団において約 370 件の OS イベント及び PD-L1 陽性（CPS \geq 10%）患者集団において約 110 件の OS イベントが観察された時点で実施することとされ、解析計画についても変更された（治験実施計画書第 13 版（2016 年 9 月 19 日付け））。

変更された解析計画は図 1⁶⁾ のとおりであった。ITT 集団及び PD-L1 陽性（CPS \geq 10%）の患者集団における OS 及び PFS の 2 回目の中間解析及び最終解析の有意水準は、1 回目の中間解析で消費されていない有意水準を分配した上で、HSD ($\gamma=-4$) の α 消費関数を用いて計算することとされた。

³⁾ シスプラチンの投与が不適格な、化学療法歴のない局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照海外第 II 相試験。

⁴⁾ 治験実施計画書第 4 版（2015 年 11 月 19 日付け）において、PD-L1 陽性（高発現）に関する PD-L1 発現のカットオフ値については、045 試験以外のデータを考慮して、後日、定義する旨が設定されていた。その後、052 試験の試験成績（20██年██月██日データカットオフ）を基に、PD-L1 陽性（高発現）は PD-L1 陽性（CPS \geq 10%）と定義された。

⁵⁾ 2016 年 9 月 1 日データカットオフ。

⁶⁾ 有意水準は、1 回目の中間解析で消費された有意水準と 2 回目の中間解析及び最終解析に配分された有意水準を足し合わせた数値であり、矢印は、Maurer and Bretz の graphical approach（Statistics in Biopharmaceutical Research 2013; 5: 311-20）を用いて有意水準を再利用することを表す。

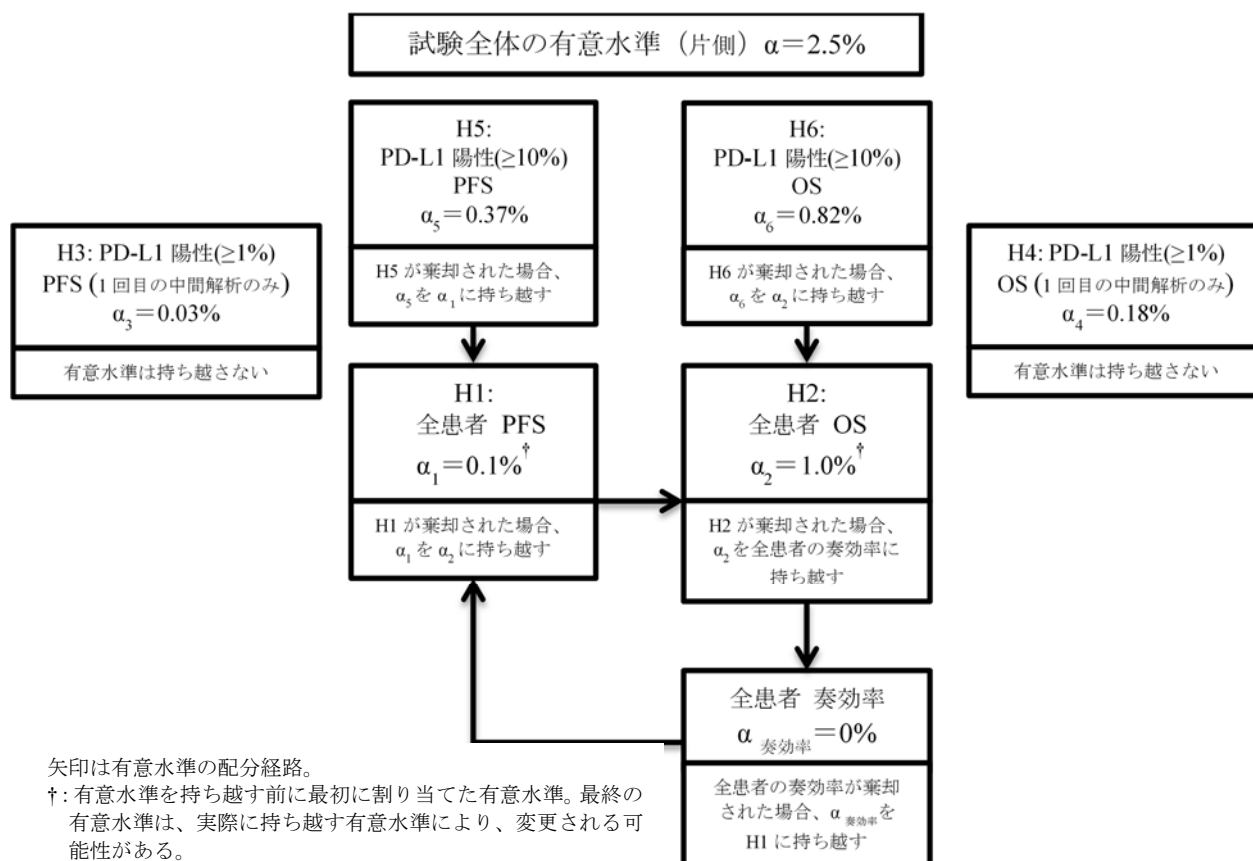


図1 2回目の中間解析及び最終解析における解析計画

有効性について、2回目の中間解析の結果（2016年9月7日データカットオフ）、主要評価項目であるPD-L1陽性（CPS $\geq 10\%$ ）の患者集団及びITT集団におけるOS及びPFSの結果並びにKaplan-Meier曲線は、それぞれ表2、表3及び図2並びに表4、表5及び図3のとおりであった。また、副次評価項目であるITT集団の奏効率の結果は表6のとおりであった。

主要評価項目とされたPD-L1陽性（CPS $\geq 10\%$ ）の患者集団及びITT集団におけるOSの結果が事前に規定した基準を満たしたことから、eDMCによる勧告を受け、本試験は有効中止となった。

<PD-L1陽性（CPS $\geq 10\%$ ）の患者集団>

表2 OSの2回目の中間解析結果（PD-L1陽性（CPS $\geq 10\%$ ）の患者集団、2016年9月7日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	74	90
イベント数 (%)	44 (59.5)	60 (66.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.0 [5.0, 12.3]	5.2 [4.0, 7.4]
ハザード比 [95%CI] *1		0.57 [0.37, 0.88]
p値 (片側) *2		0.00483

*1: ECOG PS (0又は1、2)、肝転移(あり、なし)、ヘモグロビン (10 g/dL未満、10 g/dL以上) 及び直近の化学療法終了からの期間 (3カ月未満、3カ月以上) を層別因子とした層別Cox回帰、*2: ECOG PS (0又は1、2)、肝転移(あり、なし無)、ヘモグロビン (10 g/dL未満、10 g/dL以上) 及び直近の化学療法終了からの期間 (3カ月未満、3カ月以上) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (片側) 0.0065

表3 PFSの2回目の中間解析結果（中央判定、PD-L1陽性（CPS \geq 10%）の患者集団、2016年9月7日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	74	90
イベント数 (%)	59 (79.7)	72 (80.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	2.1 [1.9, 2.1]	3.1 [2.2, 3.4]
ハザード比 [95%CI] *1		0.89 [0.61, 1.28]
p 値 (片側) *2		0.23958

*1 : ECOG PS (0又は1、2)、肝転移(あり、なし)、ヘモグロビン (10 g/dL未満、10 g/dL以上) 及び直近の化学療法終了からの期間 (3カ月未満、3カ月以上) を層別因子とした層別Cox回帰、*2 : ECOG PS (0又は1、2)、肝転移(あり、なし)、ヘモグロビン (10 g/dL未満、10 g/dL以上) 及び直近の化学療法終了からの期間 (3カ月未満、3カ月以上) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (片側) 0.0029

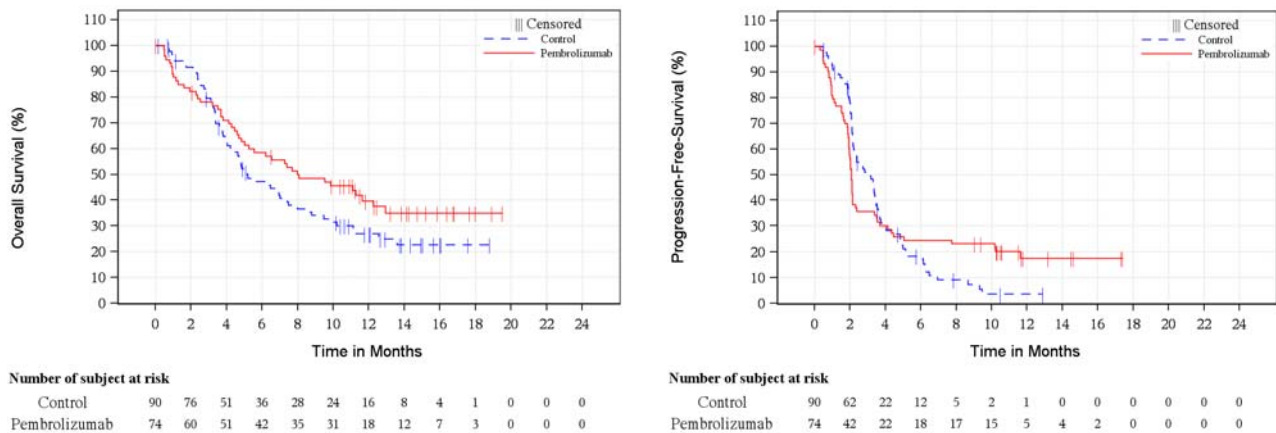


図2 OS及びPFS（中央判定）の2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線（PD-L1陽性（CPS \geq 10%）の患者集団、2016年9月7日データカットオフ、左：OS、右：PFS）

<ITT 集団>

表4 OSの2回目の中間解析結果（ITT集団、2016年9月7日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	270	272
イベント数 (%)	155 (57.4)	179 (65.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.3 [8.0, 11.8]	7.4 [6.1, 8.3]
ハザード比 [95%CI] *1		0.73 [0.59, 0.91]
p 値 (片側) *2		0.00224

*1 : ECOG PS (0又は1、2)、肝転移(あり、なし)、ヘモグロビン (10 g/dL未満、10 g/dL以上) 及び直近の化学療法終了からの期間 (3カ月未満、3カ月以上) を層別因子とした層別Cox回帰、*2 : ECOG PS (0又は1、2)、肝転移(あり、なし)、ヘモグロビン (10 g/dL未満、10 g/dL以上) 及び直近の化学療法終了からの期間 (3カ月未満、3カ月以上) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (片側) 0.0123

表5 PFSの2回目の中間解析結果（中央判定、ITT集団、2016年9月7日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	270	272
イベント数 (%)	218 (80.7)	219 (80.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	2.1 [2.0, 2.2]	3.3 [2.3, 3.5]
ハザード比 [95%CI] *1		0.98 [0.81, 1.19]
p 値 (片側) *2		0.41648

*1 : ECOG PS (0又は1、2)、肝転移(あり、なし)、ヘモグロビン (10 g/dL未満、10 g/dL以上) 及び直近の化学療法終了からの期間 (3カ月未満、3カ月以上) を層別因子とした層別Cox回帰、*2 : ECOG PS (0又は1、2)、肝転移(あり、なし)、ヘモグロビン (10 g/dL未満、10 g/dL以上) 及び直近の化学療法終了からの期間 (3カ月未満、3カ月以上) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (片側) 0.0151

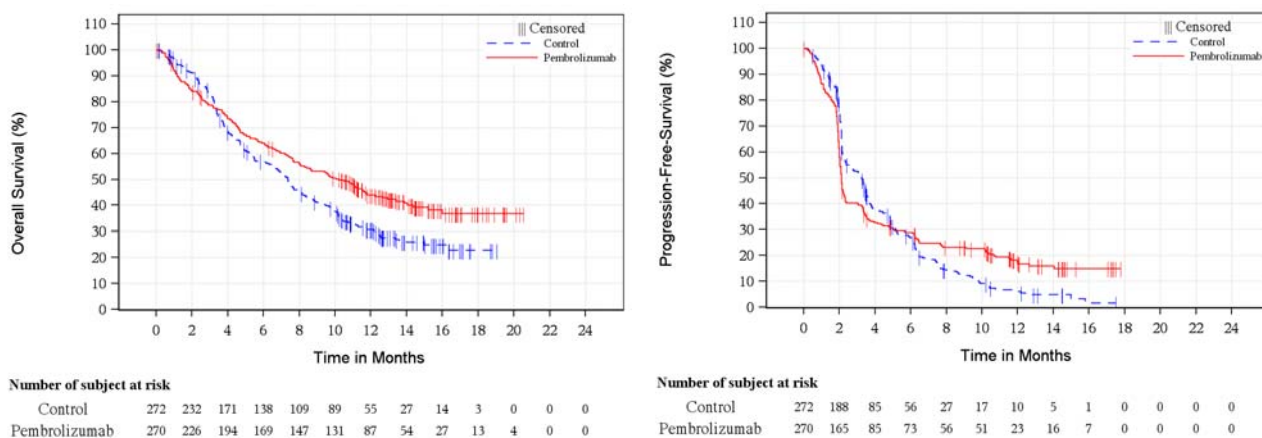


図3 OS及びPFS（中央判定）の2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
（ITT集団、2016年9月7日データカットオフ、左：OS、右：PFS）

表6 奏効率の中間解析結果（中央判定、ITT集団、2016年9月7日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	270	272
奏効（CR+PR） （奏効率 [95%CI]）（%）	57 (21.1 [16.4, 26.5])	31 (11.4 [7.9, 15.8])
奏効率の差の推定値 [95%CI] *1（%）	9.6 [3.5, 15.9]	
p値（片側）*2	0.00106	

*1：ECOG PS（0又は1、2）、肝転移（あり、なし）、ヘモグロビン（10 g/dL未満、10 g/dL以上）及び直近の化学療法終了からの期間（3カ月未満、3カ月以上）を層別因子とした層別Miettinen and Nurminen method、*2：ECOG PS（0又は1、2）、肝転移（あり、なし）、ヘモグロビン（10 g/dL未満、10 g/dL以上）及び直近の化学療法終了からの期間（3カ月未満、3カ月以上）を層別因子とした層別Miettinen and Nurminen method、有意水準（片側）0.0170

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13/266例（4.9%）、化学療法群8/255例（3.1%）に認められた。疾患進行による死亡例（本薬群1例）を除く患者の死因は、本薬群で肺炎3例、悪液質2例、異型肺炎、肺臓炎、全身健康状態低下、消化管穿孔、死亡、尿路性敗血症及び尿路閉塞各1例、化学療法群で死亡4例、敗血症2例、敗血症性ショック及び肺炎各1例であった。このうち、本薬群の死亡、肺臓炎及び尿路閉塞各1例、化学療法群の敗血症2例、敗血症性ショック及び死亡各1例は、治験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 b相試験（CTD 5.3.5.2.1：012試験コホートC<2013年■月～実施中[データカットオフ日：2015年9月1日]>）

PD-L1陽性（CPS \geq 1%）の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者（コホートC）を対象（目標症例数：22例）に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外8施設で実施された。

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33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、4/33例（12.1%）に認められた。死因は、敗血症、くも膜下出血、心停止及び肺炎各1例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

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、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者を対象に、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（045 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。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、045 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者に対して、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、045 試験の対照群の設定理由について、以下のように説明している。

045 試験の計画時点（20██年██月）において、045 試験の対象とされた白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者に対しては、標準的な治療法は確立していなかったものの、NCCN ガイドライン（ver.2.2014）等において、PTX、DOC 及び vinflunine⁷⁾ による治療が選択肢とされていたことを考慮し、045 試験における対照群では、治験担当医師が PTX、DOC 及び vinflunine のいずれかを選択することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、対照群で選択された薬剤の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性があると考えることから、対照群で選択された各薬剤と本薬とを比較した有効性の評価結果について確認する必要があると判断した（7.R.2.2 参照）。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

045 試験において、化学療法群と比較して本薬群で主要評価項目の一つとされた OS の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。なお、化学療法群で選択された各薬剤（PTX、DOC 及び vinflunine）に対する本薬の OS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.76 [0.55, 1.04]、0.76 [0.55, 1.05] 及び 0.69 [0.51, 0.94] であったこと等から、対照群で選択された薬剤間で本薬の有効性評価に影響を及ぼす差異は認められなかった。

機構は、045 試験において 1 回目の中間解析後に治験実施計画書が第 12 版（2016 年 6 月 21 日付け）から第 13 版（2016 年 9 月 19 日付け）に改訂され、主要評価項目の解析対象及び有意水準の分配方法が変更されたこと（7.1.1.1 参照）の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

治験実施計画書第 13 版における解析計画では、1 回目の中間解析で消費されていない有意水準を配分

⁷⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある二次治療の尿路上皮癌患者に対して、best supportive care と比較して vinflunine の有効性を示唆する結果が認められた旨の報告（J Clin Oncol 2009; 27: 4454-61）に基づく。

しており、また、2回目の中間解析及び最終解析における有意水準については、事前に規定された HSD ($\gamma=4$) の α 消費関数を用いて算出していることから、第一種の過誤確率は片側 2.5%に制御されているため、解析計画の変更は適切であったと考える。

次に、機構は、045 試験における主要評価項目の解析対象及び有意水準の分配方法の変更が、1回目の中間解析後に実施されたものであることを踏まえると、当該変更が結果の解釈に影響を及ぼす可能性が否定できないと考えることから、変更前（治験実施計画書第 12 版）の解析計画に基づく解析結果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

有意水準の分配方法について、治験実施計画書第 12 版の解析計画は図 4⁸⁾、当該解析計画に基づく 2回目の中間解析の結果は表 7 のとおりであり、治験実施計画書第 12 版の解析計画を用いた場合でも ITT 集団における OS の結果は統計学的に有意であった。

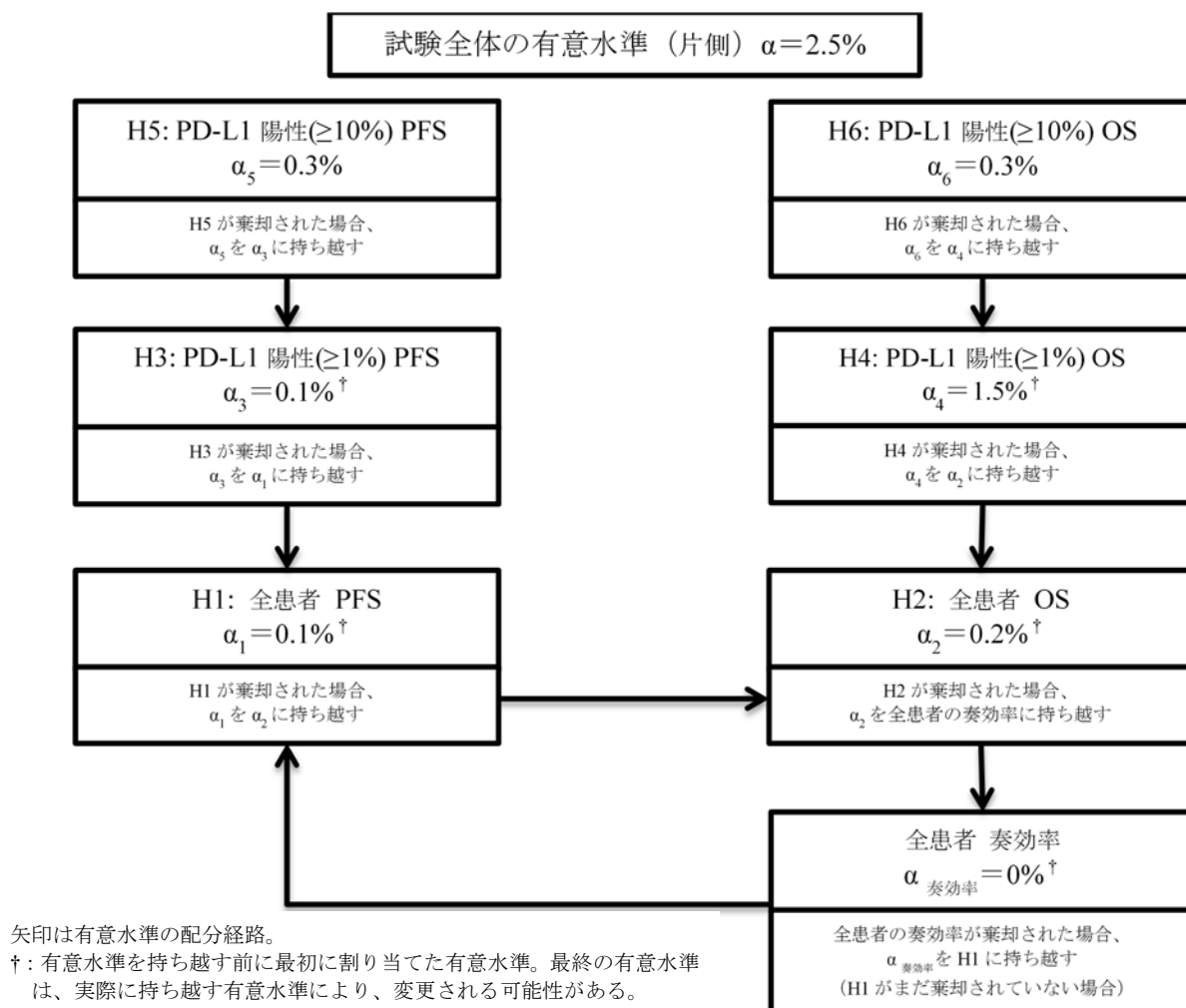


図 4 2回目の中間解析及び最終解析における解析計画（治験実施計画書第 12 版）

⁸⁾ 治験実施計画書第 4 版（2015 年 11 月 19 日付け）以降、解析計画の変更点は Maurer and Bretz の graphical approach (Statistics in Biopharmaceutical Research 2013; 5: 311-20) を用いた有意水準の再利用の手順に奏効率の解析が加えられたのみであり、OS 及び PFS の各解析における有意水準の配分については変更されていない。

表7 治験実施計画書第12版の解析計画に基づく2回目の中間解析結果（2016年9月7日データカットオフ）

評価項目	対象集団	ハザード比 [95%CI] *1	p値*2	有意水準*3
OS	H2：全患者	0.73 [0.59, 0.91]	0.00224	0.0101
	H4：PD-L1陽性（CPS≥1%）の患者	0.61 [0.43, 0.86]	0.00239	0.0037
	H6：PD-L1陽性（CPS≥10%）の患者	0.57 [0.37, 0.88]	0.00483	0.0021
PFS	H1：全患者	0.98 [0.81, 1.19]	0.41648	0.0150
	H3：PD-L1陽性（CPS≥1%）の患者	0.91 [0.68, 1.24]	0.26443	0.0030
	H5：PD-L1陽性（CPS≥10%）の患者	0.89 [0.61, 1.28]	0.23958	0.0021
評価項目	対象集団	奏効率の差の推定値*4 [95%CI] (%)	p値*5	有意水準*3
奏効 (CR+PR)率	全患者	9.6 [3.5, 15.9]	0.00106	0.0158

*1：ECOG PS（0又は1、2）、肝転移（あり、なし）、ヘモグロビン（10 g/dL未満、10 g/dL以上）及び直近の化学療法終了からの期間（3カ月未満、3カ月以上）を層別因子とした層別Cox回帰、*2：ECOG PS（0又は1、2）、肝転移（あり、なし）、ヘモグロビン（10 g/dL未満、10 g/dL以上）及び直近の化学療法終了からの期間（3カ月未満、3カ月以上）を層別因子とした層別log-rank検定、*3：2回目の中間解析の実際のイベント数に基づく有意水準（有意水準の持越し後）、*4：ECOG PS（0又は1、2）、肝転移（あり、なし）、ヘモグロビン（10 g/dL未満、10 g/dL以上）及び直近の化学療法終了からの期間（3カ月未満、3カ月以上）を層別因子とした層別Miettinen and Nurminen method、*5：ECOG PS（0又は1、2）、肝転移（あり、なし）、ヘモグロビン（10 g/dL未満、10 g/dL以上）及び直近の化学療法終了からの期間（3カ月未満、3カ月以上）を層別因子とした層別Miettinen and Nurminen method

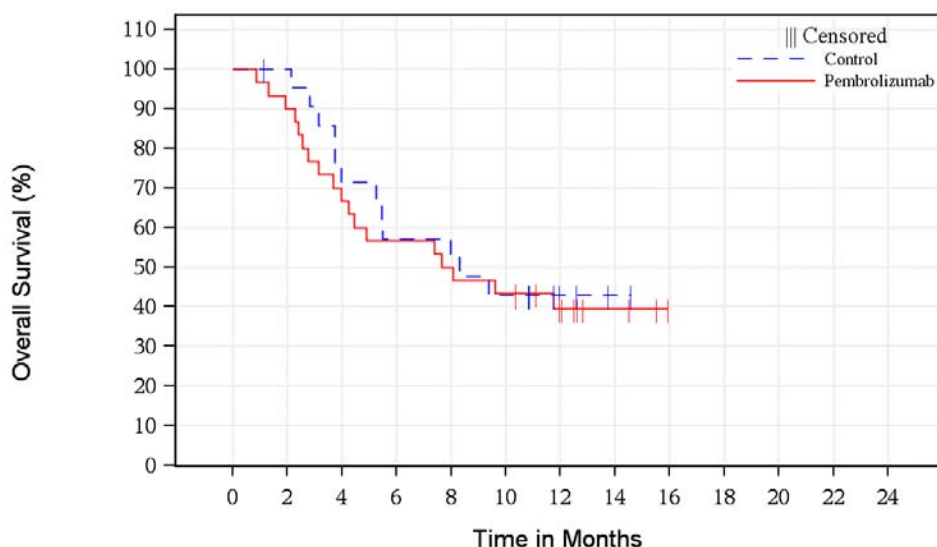
また、申請者は、日本人の尿路上皮癌患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

045試験の日本人集団（ITT集団）におけるOSの2回目の中間解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表8及び図5のとおりであり、全体集団と日本人集団との間で一貫性が認められなかった。その理由として、日本人の患者数が52例と限られていたことが考えられる。また、045試験の全体集団において、OSの予後因子として特定されたECOG PS、ヘモグロビン値、前回の化学療法の最終投与からの期間及び遠隔臓器転移、並びに投与群を因子とした多変量Cox回帰に基づく045試験の日本人集団のOSのハザード比[95%CI]は0.81[0.37, 1.77]であり、1.0を下回ったことを考慮すると、日本人集団において予後因子の分布に投与群間で不均衡が生じたことも理由として考えられる。

表8 日本人集団におけるOSの2回目の中間解析結果（ITT集団、2016年9月7日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	30	22
イベント数 (%)	18 (60.0)	12 (54.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.9 [4.0, NE]	8.3 [4.0, NE]
ハザード比 [95%CI] *1		1.15 [0.56, 2.40]
p値 (片側) *2		0.65308

*1：非層別Cox回帰、*2：非層別log-rank検定



Number of subject at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Control		22	21	15	12	11	9	4	2	0	0	0	0	0
Pembrolizumab		30	27	20	17	15	13	8	3	0	0	0	0	0

図5 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2016 年 9 月 7 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。

下記の理由等から、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- 045 試験において、化学療法群と比較して本薬群で主要評価項目の一つとされた OS の優越性が検証されたこと。
- 045 試験の日本人集団での OS イベント数は限られており、045 試験の全体集団と日本人集団との間での OS の結果の一貫性について検討することには限界があるが、下記の点を考慮すると、日本人の尿路上皮癌患者においても本薬の有効性が期待できると考えること。
 - 045 試験の日本人集団で予後因子の分布に投与群間で不均衡が生じたことが、日本人集団の OS の解析結果に影響を及ぼした可能性がある旨の申請者の説明については一定の理解が可能であること。
 - 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 において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと。
 - 尿路上皮癌の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。
 - がんは遺伝子変異の蓄積によって進展する疾患であり、尿路上皮癌の進展に関与する遺伝子に明確な国内外差は認められていないこと。

ただし、045 試験の日本人集団における OS の解析結果については、本薬の適用を判断する上で重要な情報であると考えことから、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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、局所進行性又は転移性の尿路上皮癌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、膵炎、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、既承認の効能・効果と同様に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、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、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、尿路上皮癌患者においても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、本薬の安全性プロファイルについて、045 試験において認められた本薬の安全性情報を基に以下のように説明している。

045 試験における、安全性の概要は表 9 のとおりであった。

	例数 (%)	
	本薬群 266 例	化学療法群 255 例
全有害事象	248 (93.2)	250 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	139 (52.3)	160 (62.7)
死亡に至った有害事象	13 (4.9)	8 (3.1)
重篤な有害事象	104 (39.1)	104 (40.8)
投与中止に至った有害事象	22 (8.3)	32 (12.5)
休薬に至った有害事象	54 (20.3)	57 (22.4)

化学療法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、そう痒症（本薬群：62 例（23.3%）、化学療法群：14 例（5.5%）、以下、同順）、咳嗽（38 例（14.3%）、18 例（7.1%））、背部痛（37 例（13.9%）、21 例（8.2%））、甲状腺機能低下症（17 例（6.4%）、3 例（1.2%））であった。化学療法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、食欲減退（10 例（3.8%）、3 例（1.2%））、AST 増加（6 例（2.3%）、0 例）であった。また、化学療法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（6 例（2.3%）、0 例）であった。なお、化学療法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又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、尿路上皮癌と既承認の悪性黒色腫及び NSCLC 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。

045 試験の本薬群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（002 試験及び 006 試験）及び NSCLC 患者を対象とした臨床試験（010 試験及び 024 試験）の本薬群における発現状況と比較した結果は、表 10 のとおりであった。

表 10 尿路上皮癌、悪性黒色腫及び NSCLC の安全性の概要

	例数 (%)		
	尿路上皮癌 266 例	悪性黒色腫 912 例	NSCLC 836 例
全有害事象	248 (93.2)	891 (97.7)	809 (96.8)
Grade 3 以上の有害事象	139 (52.3)	425 (46.6)	396 (47.4)
死亡に至った有害事象	13 (4.9)	39 (4.3)	52 (6.2)
重篤な有害事象	104 (39.1)	341 (37.4)	315 (37.7)
投与中止に至った有害事象	22 (8.3)	115 (12.6)	68 (8.1)
休薬に至った有害事象	54 (20.3)	213 (23.4)	210 (25.1)

既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても、尿路上皮癌患者で発現率が5%以上高かった全 Grade の有害事象は、尿路感染（尿路上皮癌：39 例（14.7%）、悪性黒色腫：65 例（7.1%）、NSCLC：33 例（3.9%）、以下、同順）、血尿（30 例（11.3%）、17 例（1.9%）、8 例（1.0%））であった。同様に尿路上皮癌患者で発現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。同様に尿路上皮癌患者で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、尿路感染（12 例（4.5%）、5 例（0.5%）、2 例（0.2%））であった。なお、同様に尿路上皮癌患者で発現率が2%以上高かった死亡、投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても、尿路上皮癌で尿路感染及び血尿の発現率が高かったものの、045 試験の本薬群において発現が認められた全 Grade の尿路感染 39 例及び血尿 30 例のうち、本薬との因果関係が否定されなかったのは尿路感染 3 例のみであったこと等から、当該有害事象は原疾患による影響が大きいと考えられる。

以上より、尿路上皮癌と既承認の効能・効果との間で、本薬の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。

045 試験において、化学療法群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であった。また、本薬の既承認の効能・効果と比較して尿路上皮癌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 045 試験の本薬群と化学療法群との間で発現率に差異はなく、原疾患等による影響の可能性も考えられた。加えて、因果関係が否定されなかった当該有害事象はいずれも Grade 2 以下の本薬の既知の有害事象であったこと等を考慮すると、尿路上皮癌患者に対して本薬を投与する際に、新たに注意すべき安全性上の問題は認められなかった。

以上より、引き続き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、尿路上皮癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、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。

045 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 11 のとおりであった。

表 11 安全性の概要 (045 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 30 例	外国人患者 236 例
全有害事象	27 (90.0)	221 (93.6)
Grade 3 以上の有害事象	17 (56.7)	122 (51.7)
死亡に至った有害事象	1 (3.3)	12 (5.1)
重篤な有害事象	8 (26.7)	96 (40.7)
投与中止に至った有害事象	4 (13.3)	18 (7.6)
休薬に至った有害事象	7 (23.3)	47 (19.9)

また、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、倦怠感（日本人患者：6 例（20.0%）、外国人患者：4 例（1.7%）、以下、同順）、発疹（6 例（20.0%）、23 例（9.7%））、鼻咽頭炎（5 例（16.7%）、9 例（3.8%））であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、尿路感染（3 例（10.0%）、10 例（4.2%））、呼吸困難（2 例（6.7%）、3 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は、尿路感染（3 例（10.0%）、9 例（3.8%））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%以上高かった死亡、投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった。なお、日本人患者で死亡に至った有害事象は 1 例（悪液質）に認められ、本薬との因果関係が否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の尿路上皮癌患者に対して本薬が投与された患者数は限られることから、本薬の安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、045 試験において外国人患者と比較して日本人患者で、死亡に至った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、日本人の尿路上皮癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.3 妊婦への投与について

申請者は、本薬の妊婦への投与について、以下のよう説明している。

初回承認時において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与は禁忌と設定された（「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）。その後、初回承認時以降に新たに得られた本薬の妊婦への投与経験等は、下記のとおりであった。

- 米国本社有害事象データベースを用いた調査の結果、本薬の妊婦への投与が 13 例で確認された（20██年██月██日データカットオフ、すべて海外での情報であり、臨床試験 7 例、自発報告 6 例）。当該 13 例の妊娠の転帰は、妊娠中のため転帰未判明が 6 例、選択的中絶が 4 例（いずれも受胎産物の検査報告なし）、妊娠 25 週での早産が 1 例（出生児は健康）、不明が 2 例であった。なお、妊娠中の 6 例のうち 1 例は、現時点で母体及び胎児ともに健康であることが報告されている。
- 本薬と類似の作用機序を有すると考えられる抗 PD-L1 抗体を用いた試験の報告があり、結果の評価に限界はあるものの、妊娠マウスに抗 PD-L1 抗体を投与した際に、生存胎児において明確な催奇形性は示されなかった（Birth Detects Res 2016; 107: 108-19）。

以上より、初回承認時の議論のとおり、妊娠中の本薬投与により流産又は死産の増加を含む有害な影響を及ぼす可能性があり、原則として妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して本薬を投与すべきでないとする。しかしながら、初回承認時以降の情報も含め、現在までに本薬投与による催奇形性

のリスクに関する情報は得られていないこと、本薬の対象疾患の重篤性等を考慮すると、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項等で注意喚起した上で、本薬投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、当該注意喚起が患者又はその家族に対して十分に説明されることを前提として、本薬の臨床使用は許容可能とすることが適当と考える。

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ついて、概ね受入れ可能と判断した。ただし、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、①本薬投与により流産等のリスクがあること、及び②本薬を用いた生殖発生毒性試験は実施されておらず本薬の催奇形性のリスクは不明であることを注意喚起するとともに、本薬の胚・胎児毒性に関しては、引き続き製造販売後に情報収集を行い、新たな知見が認められた場合には、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「局所進行性又は転移性の尿路上皮癌」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おいて、以下の旨が設定されていた。

- 化学療法未治療の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 術前・術後補助化学療法後12カ月を超えて再発又は進行した局所進行性又は転移性の尿路上皮癌における本薬の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」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 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。
- 本薬の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

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である NCCN ガイドライン (ver.5.2017) における局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者に対する本薬の記載内容については、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、米国 NCI-PDQ (2017年4月27日版) 及び国内外の臨床腫瘍学の代表的な教科書において、尿路上皮癌に対する本薬に関する記載はなかった。

- 局所進行性又は転移性の尿路上皮癌に対する二次治療として本薬は強く推奨される。また、シスプラチンの投与が不適格な局所進行性又は転移性の尿路上皮癌の一次治療として本薬は推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

本薬は、045 試験の対象とされた、局所進行性又は転移性の尿路上皮癌に対する治療選択肢として位置付けられる。

一方、045 試験の対象とされなかった①化学療法歴のない患者及び②術前・術後補助化学療法後 12 カ月を超えて再発した患者については、本薬の有効性及び安全性を検討した検証的試験の成績が得られていないことから、①及び②の患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。また、現時点では、本薬の手術の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、手術の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、上記①及び②の患者に関して下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「局所進行性又は転移性の尿路上皮癌」と設定した。

- 化学療法未治療の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 術前・術後補助化学療法後 12 カ月を超えて再発又は進行した局所進行性又は転移性の尿路上皮癌における本薬の有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

045 試験の対象患者が白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者であったことを考慮すると、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、本薬の投与対象が、がん化学療法後に増悪した患者であることを効能・効果で明確にすることが適切であると判断した。なお、申請効能・効果では「局所進行性又は転移性」と設定されていたが、尿路上皮癌において「局所進行性又は転移性」と「根治切除不能」は同義であることから、本薬の既承認の効能・効果を考慮し、「根治切除不能」と記載整備することが適切であると判断した。

また、申請時の効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定されていた上記②の患者について、術前・術後補助化学療法後 12 カ月を超えて再発した患者に対する本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られておらず本薬の投与は推奨されないと考えるものの、国内外の診療ガイドライン等において、尿路上皮癌の治療体系が術前・術後補助化学療法後の期間によって明確には区別されたものではないことを考慮すると、効能・効果に関連する使用上の注意の項ではなく添付文書の「臨床成績」の項及び資料を用いて、045 試験の対象患者の情報を提供することが適切であると判断した。

さらに、手術の補助化学療法としての本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られておらず、当該使用は推奨されないとことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において当該内容を注意喚起する必要があると判断した。

以上の検討を踏まえ、添付文書の「臨床成績」の項に 045 試験の対象患者の詳細（前治療歴を含む）を記載し、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「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 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。
- 本薬の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.2 PD-L1の発現状況（CPS）別の本薬の有効性及び安全性について

機構は、本薬がヒト PD-1 に対する抗体医薬品であることから、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

045 試験では、Dako 社の「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」」を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況について情報収集し、PD-L1 の発現状況 (CPS) 別の本薬の①有効性及び②安全性に関して検討を行った。

① 有効性：

腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞 (マクロファージ及びリンパ球) の割合が計測可能であった尿路上皮癌患者⁹⁾ における CPS 別 (カットオフ値：1%又は 10%) の OS の 2 回目の中間解析結果は、それぞれ表 12 及び図 6 のとおりであった (2016 年 9 月 7 日データカットオフ)。045 試験において、各カットオフ値における PD-L1 陽性の患者集団に加え、PD-L1 陰性の患者集団においても、化学療法群と比較して本薬群における OS の延長効果が認められたことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 12 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況 (CPS) 別の有効性

CPS	投与群	例数	OS		交互作用の p 値	
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]		
<1%	本薬	151	9.6 [6.9, 11.6]	0.89 [0.66, 1.20]	0.1096	
	化学療法	147	7.5 [6.6, 9.7]			
≥1%	本薬	110	11.3 [7.7, 16.0]	0.61 [0.43, 0.86]		
	化学療法	120	6.9 [4.7, 8.8]			
<10%	本薬	186	10.8 [8.0, 13.9]	0.80 [0.61, 1.05]		0.1771
	化学療法	176	7.9 [6.8, 9.7]			
≥10%	本薬	74	8.0 [5.0, 12.3]	0.57 [0.37, 0.88]		
	化学療法	90	5.2 [4.0, 7.4]			

*: ECOG PS (0又は1、2)、肝転移 (あり、なし)、ヘモグロビン (10 g/dL未満、10 g/dL以上) 及び直近の化学療法終了からの期間 (3カ月未満、3カ月以上) を層別因子とした層別Cox回帰

⁹⁾ PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞 (マクロファージ及びリンパ球) の割合が計測可能であった尿路上皮癌患者について、CPS のカットオフ値が①1%では、本薬群 261/270 例 (96.7%)、化学療法群 267/272 例 (98.2%)、②10%では、本薬群 260/270 例 (96.3%)、化学療法群 266/272 例 (97.8%) であった。

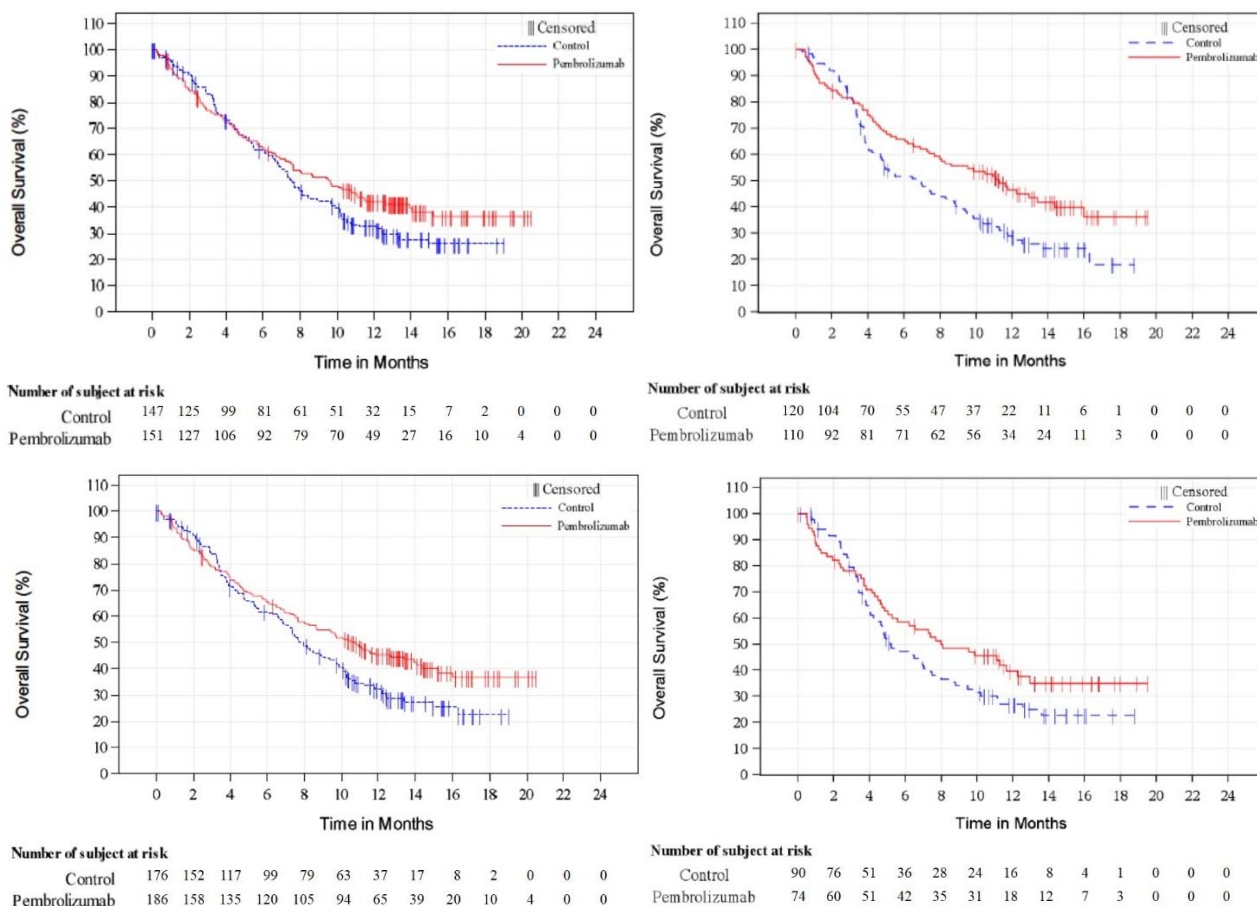


図6 PD-L1 発現状況 (CPS) 別での OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (左上図 : CPS < 1%、右上図 : CPS ≥ 1%、左下図 : CPS < 10%、右下図 : CPS ≥ 10%)

② 安全性 :

本薬群において、CPS が 1%未満及び 1%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 94.7 及び 90.7%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 55.3 及び 49.5%、重篤な有害事象はそれぞれ 42.0 及び 34.6%であった。また、CPS が 10%未満及び 10%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 93.0 及び 93.0%、Grade 3 以上の有害事象は 52.4 及び 53.5%、重篤な有害事象はそれぞれ 40.5 及び 33.8%であった。

PD-L1 の発現状況 (CPS) 別の本薬の安全性について、患者数が限られているため結果の解釈に限界があるものの、各カットオフ値における PD-L1 陽性集団と陰性集団との間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬は忍容可能であると考えます。

上記①及び②の検討結果から、PD-L1 の発現状況にかかわらず、本薬の投与が推奨されると考える。

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ついて、受入れ可能と判断した。ただし、本薬の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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（既承認と同一の内容）。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに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が適切であると判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、局所進行又は転移性の尿路上皮癌に対する本薬の用法・用量について、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、045試験における本薬の用法・用量を、本薬200 mgをQ3Wで30分間かけて静脈内投与と設定した。その結果、局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者に対する本薬単独投与の臨床的有用性が認められたことから、045試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項における注意喚起を設定した。

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、製造販売後の検討事項について、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。

本調査の安全性検討事項については、045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・効果で認められた安全性プロファイルと同様であったこと（7.R.3.1参照）から、既承認効能・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¹⁰⁾を設定した。

調査予定症例数については、安全性検討事項に設定した事象のうち、045試験において発現が認められた肝機能障害、甲状腺機能障害、腎機能障害、ILD、大腸炎・重度の下痢等の発現率を考慮し、500例と設定した。

観察期間については、045試験において、安全性検討事項に設定した事象は概ね本薬投与開始後1年以内に発現したこと、及び本薬の投与継続により発現率が増加する傾向がある事象は認められなかったことから、本薬投与開始後1年間と設定した。

¹⁰⁾ 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。

日本人の尿路上皮癌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症例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、申請者が設定している事項に加え、「7.R.3.3 妊婦への投与について」の項における検討を踏まえ、胚・胎児毒性を設定する必要があると判断した。

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。

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 国際共同第Ⅲ相試験（045 試験）

有害事象は本薬群で 248/266 例（93.2%）、化学療法群で 250/255 例（98.0%）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本薬群で 162/266 例（60.9%）、化学療法群で 230/255 例（90.2%）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 13 のとおりであった。

表 13 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 (%)			
	本薬群 266 例		化学療法群 255 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	248 (93.2)	139 (52.3)	250 (98.0)	160 (62.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	46 (17.3)	22 (8.3)	91 (35.7)	31 (12.2)
好中球減少症	0	0	43 (16.9)	37 (14.5)
胃腸障害				
腹痛	34 (12.8)	3 (1.1)	34 (13.3)	7 (2.7)
便秘	50 (18.8)	3 (1.1)	81 (31.8)	8 (3.1)
下痢	43 (16.2)	4 (1.5)	48 (18.8)	4 (1.6)
悪心	55 (20.7)	3 (1.1)	73 (28.6)	4 (1.6)
嘔吐	39 (14.7)	1 (0.4)	34 (13.3)	1 (0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	30 (11.3)	2 (0.8)	53 (20.8)	13 (5.1)
疲労	69 (25.9)	10 (3.8)	86 (33.7)	15 (5.9)
末梢性浮腫	26 (9.8)	0	40 (15.7)	2 (0.8)
発熱	36 (13.5)	2 (0.8)	33 (12.9)	3 (1.2)
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	39 (14.7)	13 (4.9)	34 (13.3)	11 (4.3)
臨床検査				
好中球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	38 (14.9)	32 (12.5)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	56 (21.1)	10 (3.8)	53 (20.8)	3 (1.2)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	24 (9.0)	0	30 (11.8)	3 (1.2)
背部痛	37 (13.9)	2 (0.8)	21 (8.2)	1 (0.4)
四肢痛	21 (7.9)	0	28 (11.0)	3 (1.2)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	0	31 (12.2)	2 (0.8)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.8)	0	28 (11.0)	5 (2.0)

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 266 例		化学療法群 255 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎及び尿路障害				
血尿	30 (11.3)	6 (2.3)	20 (7.8)	4 (1.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	38 (14.3)	1 (0.4)	18 (7.1)	0
呼吸困難	33 (12.4)	5 (1.9)	23 (9.0)	3 (1.2)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	2 (0.8)	0	99 (38.8)	3 (1.2)
そう痒症	62 (23.3)	0	14 (5.5)	1 (0.4)
発疹	29 (10.9)	1 (0.4)	16 (6.3)	0

重篤な有害事象は本薬群で 104/266 例 (39.1%)、化学療法群で 104/255 例 (40.8%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で尿路感染 12 例 (4.5%)、肺炎 9 例 (3.4%)、貧血 7 例 (2.6%)、肺臓炎 6 例 (2.3%)、血尿及び発熱各 5 例 (1.9%)、化学療法群で発熱性好中球減少症 15 例 (5.9%)、尿路感染 12 例 (4.7%)、貧血、腸閉塞及び肺炎各 8 例 (3.1%)、便秘 7 例 (2.7%)、急性腎障害 6 例 (2.4%)、血尿、好中球減少症、発熱及び敗血症各 5 例 (2.0%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 5 例、肺炎 1 例、化学療法群の発熱性好中球減少症 15 例、便秘 7 例、貧血、腸閉塞及び好中球減少症各 5 例、尿路感染 4 例、急性腎障害 2 例、発熱 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、本薬群で 22/266 例 (8.3%)、化学療法群で 32/255 例 (12.5%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺臓炎 5 例 (1.9%)、化学療法群で末梢性感覚ニューロパチー 5 例 (2.0%)、末梢性ニューロパチー 4 例 (1.6%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 5 例、化学療法群の末梢性感覚ニューロパチー 5 例、末梢性ニューロパチー 4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第 I b 相試験 (012 試験) : コホート C

有害事象は 33/33 例 (100%) 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 20/33 例 (60.6%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)	
	33 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	33 (100)	24 (72.7)
血液及びリンパ系障害		
貧血	7 (21.2)	3 (9.1)
胃腸障害		
便秘	11 (33.3)	1 (3.0)
悪心	9 (27.3)	1 (3.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	17 (51.5)	2 (6.1)
末梢性浮腫	12 (36.4)	0
発熱	9 (27.3)	0
感染症及び寄生虫症		
尿路感染	8 (24.2)	4 (12.1)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	9 (27.3)	1 (3.0)

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%) 33 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
代謝及び栄養障害		
食欲減退	13 (39.4)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	7 (21.2)	1 (3.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	7 (21.2)	1 (3.0)

重篤な有害事象は 20/33 例 (60.6%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、尿路感染 3 例 (9.1%)、筋炎及び敗血症各 2 例 (6.1%) であった。このうち、筋炎 2 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 8/33 例 (24.2%) 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、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加、心停止、女性生殖器瘻、高カルシウム血症、筋炎、肺炎、横紋筋融解症及びくも膜下出血各 1 例 (3.0%) であった。このうち、高カルシウム血症、筋炎及び横紋筋融解症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対する有効性は示され、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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、安全性、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 11 月 2 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 29 年 4 月 28 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、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（045 試験）において、主要評価項目の一つとされた OS について、対照群として設定された化学療法群に対する本薬群の優越性が示されたことから、当該患者に対する本薬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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、消化管障害、皮膚障害、神経障害、肝機能障害、眼障害、内分泌機能障害、腎機能障害、ILD、IRR、膵炎、筋炎、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症及び心筋炎であり、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を要する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

さらに、機構は、審査報告 (1) の「7.R.3.3 妊婦への投与について」の項における検討の結果、現行の添付文書において禁忌と設定されている妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与については、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項等で適切に注意喚起した上で、本薬投

与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、当該注意喚起の内容が患者又はその家族に対して十分に説明されることを前提として、本薬の臨床使用は許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、045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045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「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」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>

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 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。
- 本薬の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項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

与された全症例を対象とする、調査予定症例数 500 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、本調査の実実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、審査報告 (1) の「7.R.3.3 妊婦への投与について」の項における検討に基づき、胚・胎児毒性についても設定する必要がある。
- 目標症例数及び観察期間については、申請者が設定した内容で差し支えない。

専門協議において、専門委員より、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。

- 実臨床において、本薬の投与終了から 1 年を超えて内分泌障害を認めた症例を経験していることから、観察期間をより長期にすることも一案である。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

①045 試験において内分泌障害の発現は本薬の投与開始から 1 年以内に認められていること、②本薬投与終了後に副作用が発現することがある旨については添付文書において既に注意喚起済みであること等を考慮すると、現時点で本調査の観察期間は 1 年と設定することで差し支えないと判断した。ただし、上記の専門委員の意見も考慮し、通常の医薬品安全性監視活動において新たに懸念すべき安全性上の問題がみられた場合には、新たな追加の医薬品安全性監視活動の実施を速やかに検討することが適切であると判断した。

機構は、以上の検討を踏まえ、本調査の実実施計画について再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項として、胚・胎児毒性を追加する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画 (案) について、表 15 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 16 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 15 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"> 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 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 	<ul style="list-style-type: none"> 胚・胎児毒性 	<ul style="list-style-type: none"> 設定なし
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"> 使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する有効性 		

下線：今般追加する安全性検討事項

表 16 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"> 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） 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） がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） 製造販売後臨床試験（KEYNOTE-041 試験、KEYNOTE-025 試験、010 試験、024 試験及び 045 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資料の作成及び配布 患者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 17 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がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者
観察期間	1年間
調査予定症例数	500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、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、胚・胎児毒性 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（CTD5.3.5.1.1）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、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、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

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

[用法・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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>

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

[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]（取消線部削除）

- ~~—(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。

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

- (1) 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
(2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
(3) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（変更なし）

- (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"> 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 肝転移がある患者では、AST (GOT) 又は ALT (GPT) が治療開始時に Grade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2以上の下垂体炎 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） Grade 3以上の甲状腺機能障害 Grade 3以上の高血糖 1型糖尿病 	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性の Grade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4の副作用 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合 	本剤を中止する。

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
CI	confidence interval	信頼区間
CPS	combined positive score	腫瘍組織における総腫瘍細胞数に対するPD-L1を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞(マクロファージ及びリンパ球)の割合
CR	complete response	完全奏効
DOC	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eDMC	external Data Monitoring Committee	外部データモニタリング委員会
HSD	Hwang-Shih-DeCani	
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion related reaction	
ITT	intention-to-treat	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not estimated	推定不可
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	疾患進行
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
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
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
002 試験		KEYNOTE-002 試験
006 試験		KEYNOTE-006 試験
010 試験		KEYNOTE-010 試験
012 試験		KEYNOTE-012 試験
024 試験		KEYNOTE-024 試験
045 試験		KEYNOTE-045 試験
052 試験		KEYNOTE-052 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		膀胱癌診療ガイドライン 2015年版 日本泌尿器科学会編、及び腎盂・尿管癌診療

		ガイドライン 2014 年版 日本泌尿器学会編
本薬		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）