

審議結果報告書

平成 30 年 11 月 30 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 30 年 3 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 11 月 29 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。

本品目のがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌に係る再審査期間は 4 年、悪性黒色腫に係る再審査期間は残余（平成 38 年 9 月 27 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

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. がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者を対象に実施中の 2 つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。
3. MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、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十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全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。

＜悪性黒色腫＞

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg に係る平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書を次表のように訂正する。

頁	行	改訂前	改訂後
3	上 19	—	また、「 <u>MSI-High を有する患者</u> 」に関して、本報告書では、DNA ミスマッチ修復機構に破綻があることを①PCR 法（ <u>HSI-High を検出</u> ）により判定した患者であることを意図する場合（狭義）には「 <u>MSI-High (PCR 法) を有する患者</u> 」と表記し、②IHC 法（DNA ミスマッチ修復タンパクである MMR の欠損を検出）又は PCR 法（ <u>HSI-High を検出</u> ）のいずれかにより判定した患者であることを意図する場合（広義）には、判定方法を特記せずに「 <u>MSI-High を有する患者</u> 」と表記した（7.3.R.2.1 等参照）。
5	上 14	<u>MSI-High</u>	<u>MSI-High (PCR 法)</u>
6	上 9		
55	表 30 上 5		
62	表 上 3、5、7、9、11、13、15、17、20、22、24、27、29、31、33		
62	下 5、8		
63	上 16		
64	下 5、9		
65	下、8、15、17		
78	下 10		

なお、訂正による審査結果の変更はない。

審査報告書

平成 30 年 11 月 19 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 30 年 3 月 30 日、平成 30 年 5 月 10 日、平成 30 年 8 月 9 日¹⁾
[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] 希少疾病用医薬品（指定番号：（26 薬）第 350 号、平成 26 年 9 月 17 日付け薬食審査発 0917 第 6 号）
条件付き早期承認制度の適用対象（平成 30 年 6 月 22 日付け薬生薬審発 0622 第 2 号）
優先審査（平成 30 年 7 月 3 日付け薬生薬審発第 0703 第 3 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、以下のそれぞれの投与の有効性は示され、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。加えて、根治切除不能な悪性黒色腫に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の用量を体重換算用量から固定用量に変更することは可能と考える。

- 悪性黒色腫に対する術後補助療法におけるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）単独投与。
- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたペムブロリズマブ（遺伝子組換え）と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与。
- 化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS²⁾ $\geq 1\%$ ）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたペムブロリズマブ（遺伝子組換え）単独投与。
- 化学療法歴があり、かつ他に標準的な治療のない進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）単独投与。

¹⁾ ①高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌に係る効能・効果の追加及び根治切除不能な悪性黒色腫に対する用法・用量の変更、②悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量の追加、並びに③NSCLCに係る効能・効果の変更が、それぞれ①平成 30 年 3 月 30 日、②平成 30 年 5 月 10 日及び③平成 30 年 8 月 9 日に行われた。

²⁾ 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、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌のうち結腸・直腸癌以外の固形癌に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性について、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

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

（下線部追加、取消線部削除）

[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 ~~200 mg 2 mg/kg（体重）~~ を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。

＜~~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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

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、取消線部削除）

[承認条件]

＜悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

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. がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者を対象に実施中の2つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。
3. MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、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十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全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 30 年 10 月 12 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 30 年 3 月 30 日、平成 30 年 5 月 10 日、平成 30 年 8 月 9 日 ¹⁾
[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 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 <u>局所進行性又は転移性の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）癌</u> (下線部追加、取消線部削除)
[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、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。 (取消線部削除)

[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	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

¹⁾ ①MSI-High を有する固形癌に係る効能・効果の追加及び根治切除不能な悪性黒色腫に対する用法・用量の変更、②悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量の追加、並びに③NSCLCに係る効能・効果の変更が、それぞれ①平成 30 年 3 月 30 日、②平成 30 年 5 月 10 日及び③平成 30 年 8 月 9 日に行われた。

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.....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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
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.....	7
7.1 悪性黒色腫に係る資料及び機構における審査の概略	7
7.2 NSCLC に係る資料及び機構における審査の概略	20
7.3 MSI-High を有する固形癌に係る資料及び機構における審査の概略.....	55
7.4 臨床試験において認められた有害事象等	69
7.4.1 悪性黒色腫に係る臨床試験において認められた有害事象等	69
7.4.2 NSCLC に係る臨床試験において認められた有害事象等	70
7.4.3 MSI-High を有する固形癌に係る臨床試験において認められた有害事象等.....	74
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	76
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	76

[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」、2017 年 11 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」、2017 年 12 月に「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」を効能・効果として承認されている。

なお、申請日が異なるものの同時期に以下の①～③の一変申請がなされたことから、本報告書に纏めて記載した。

① 平成 30 年 3 月 30 日：

(i) MSI-High を有する固形癌に係る効能・効果の追加。

(ii) 既承認の効能・効果である「根治切除不能な悪性黒色腫」に対する用法・用量の変更。

② 平成 30 年 5 月 10 日：

悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量の追加。

③ 平成 30 年 8 月 9 日：

既承認の効能・効果である「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に係る効能・効果の変更。

1.2 開発の経緯、海外での承認状況等

1.2.1 悪性黒色腫について (上記 1.1 の① (ii) 及び②； 審査の概略は 7.1 参照)

現在、本薬は、「根治切除不能な悪性黒色腫」に対してのみ体重換算用量 (2 mg/kg Q3W 投与) で承認されており、その他の効能・効果では固定用量 (200 mg Q3W 投与) で承認されている。今般、「根治切除不能な悪性黒色腫」に対する用法・用量について、PPK 解析の結果等に基づき、既承認の体重換算用量 (2 mg/kg Q3W 投与) から固定用量 (200 mg Q3W 投与) に変更する本薬の一変申請が行われた。

また、申請者により、悪性黒色腫の術後患者を対象とした本薬単独投与の国際共同第Ⅲ相試験 (054 試験) が、2019 年 1 月から実施され、本邦からは 2019 年 1 月から患者登録が開始された。今般、054 試験を主要な試験成績として、悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

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

海外での承認状況については、2018年8月時点において以下のとおりである。

- 根治切除不能な悪性黒色腫に対する本薬の固定用量での用法・用量（200 mg Q3W 投与）に関しては、米国及び EU では、PPK 解析の結果等に基づき 2016 年 8 月及び 2018 年 4 月に承認申請が行なわれ、それぞれ 2017 年 5 月及び 2018 年 8 月に承認された。56 の国又は地域で承認されている。
- 悪性黒色腫に対する術後補助療法に関しては、米国及び EU では、054 試験を主要な試験成績として 2018 年 4 月に本薬の承認申請が行われ、審査中である。承認されている国又は地域はない。

1.2.2 NSCLC について（上記 1.1 の③； 審査の概略は 7.2 参照）

現在、本薬は、「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、化学療法歴のない NSCLC 患者に対しては PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）に対して単独投与で承認されている。

申請者により、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした主に以下の 3 つの国際共同第Ⅲ相試験が、それぞれ①2016年2月、②2016年8月及び③2016年12月から実施され、本邦からはそれぞれ2017年1月、2017年2月及び2017年3月から患者登録が開始された。

- ① NSQ-NSCLC 患者を対象とした本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与の試験（189 試験）
- ② SQ-NSCLC 患者を対象とした本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与の試験（407 試験）
- ③ PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の NSCLC 患者を対象とした本薬単独投与の試験（042 試験）

今般、189 試験、407 試験及び 042 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC に係る以下の内容を追加する本薬の一変申請が行われた。

- NSCLC 患者（PD-L1 の発現状況を問わず、また、189 試験の対象とされた NSQ-NSCLC、407 試験の対象とされた SQ-NSCLC を併せて NSCLC 患者）に対する本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与。
- PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の NSCLC 患者に対する本薬単独投与。

海外での承認状況については、2018年8月時点において 189 試験、407 試験及び 042 試験の対象患者別にそれぞれ以下のとおりである。

- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与：

021 試験のコホート G²⁾ を主要な試験成績として、米国では 2016 年 11 月に承認申請が行われ、2017 年 5 月に「KEYTRUDA, in combination with pemetrexed and carboplatin, is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic nonsquamous NSCLC. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and progression-free survival. 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。また、米国及び EU において、189 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 3 月に承認申請が行われ、米国では 2018 年 8 月に下記を効能・効果として承

²⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象に、本薬/CBDCA/PEM 及び CBDCA/PEM 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。

認められ、EU では審査中である。28 の国又は地域で承認されている。

➤ KEYTRUDA, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic nonsquamous NSCLC, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.

- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC に対する本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与：

米国及び EU において、407 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 4 月及び 7 月に承認申請が行われ、審査中である。承認されている国又は地域はない。

- 化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬単独投与：

米国及び EU において、042 試験を主要な試験成績として、2018 年 7 月に承認申請が行われ、審査中である。承認されている国又は地域はない。

1.2.3 MSI-High を有する固形癌について（上記 1.1 の①（i）； 審査の概略は 7.3 参照）

申請者により、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした本薬単独投与の国際共同第Ⅱ相試験（164 試験）が 20 年 月 から、また、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の固形癌患者を対象とした本薬単独投与の国際共同第Ⅱ相試験（158 試験）が 20 年 月 から実施され、本邦からはそれぞれ 20 年 月 及び 20 年 月 から患者登録が開始された。今般、164 試験及び 158 試験を主要な試験成績として、MSI-High を有する固形癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、本効能・効果に関して医薬品の条件付き早期承認制度の適用の対象とされている（平成 30 年 6 月 22 日付け薬生薬審発 0622 第 2 号）。

海外での承認状況については、2018 年 8 月時点において以下のとおりである。

- 米国において、164 試験及び 158 試験を主要な試験成績として、2016 年 9 月に承認申請が行われ、2017 年 5 月に下記を効能・効果として迅速承認された。14 の国又は地域で承認されている。
 - KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options, or colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. 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.

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

164 試験及び 158 試験において、①dMMR 及び②MSI-High の判定には、それぞれ①IHC 法及び②PCR 法が用いられた。なお、株式会社ファルコバイオシステムズの PCR 法「MSI 検査キット (FALCO)」が、本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品として、平成 30 年 9 月 10 日に製造販売承認された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 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、006 試験、037 試験、052 試験及び 055 試験) 及び国際共同試験 (010 試験、024 試験、045 試験及び 164 試験) で得られた本薬の PK データ (3,881 例、21,457 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析 (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.2.0) が実施され、以下の検討結果が得られた。

- 悪性黒色腫患者における 200 mg Q3W 投与時の $AUC_{ss, 6wk}$ (中央値 [10%点, 90%点] : 2.16 [1.45, 3.04] mg·day/mL) に関して、2 mg/kg Q3W 投与時 (1.32 [0.722, 2.06] mg·day/mL) と類似し、10 mg/kg Q3W 投与時 (7.49 [4.32, 11.3] mg·day/mL) を下回った。
- 200 mg Q3W 投与時の $AUC_{ss, 6wk}$ (中央値 [10%点, 90%点]) に関して、日本人患者 (2.15 [1.62, 3.75] mg·day/mL) と外国人患者 (1.79 [1.15, 2.67] mg·day/mL) との間で明確な差異は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

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

7.1 悪性黒色腫に係る資料及び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	054 試験	Ⅲ	再発リスクの高い悪性黒色腫の術後患者	1,019 ①514 ②505	①本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 ②プラセボを Q3W で静脈内投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.4.1 悪性黒色腫の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。

7.1.1 評価資料

7.1.1.1 国際共同試験

7.1.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：054 試験＜20 年 月～実施中〔データカットオフ日：2017 年 10 月 2 日〕＞）

再発リスクの高い³⁾悪性黒色腫の術後患者⁴⁾（目標症例数：900 例）を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 23 カ国、134 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg 又はプラセボを Q3W で静脈内投与し、再発又は治験中止基準に該当するまで最長 12 カ月間まで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 1,019 例（本薬群 514 例、プラセボ群 505 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 9 例、プラセボ群 6 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 8 例（本薬群 5 例、プラセボ群 3 例）を除く 1,011 例（本薬群 509 例、プラセボ群 502 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 9 例、プラセボ群 6 例）。

本試験の主要評価項目として治験担当医師判定による RFS⁵⁾が設定され、本試験の計画時には RFS に関する 409 件のイベントが発生した時点で、全体集団及び PD-L1 陽性（MEL score $\geq$ 2）集団で主要解析を実施することとされた。しかしながら、⁶⁾において、
に関して、かつ
を踏まえると
と考えられたことから、全体集団において、プラセボ群に対する本薬群の優越性を検証することを目的とした中間解析が計画され（330 件のイベントが観察された時点）、最終解析は 409 件のイベントが発生した時点で実施することとされた。RFS の主要解析において統計学的に有意な結果が得られた場合には、副次評価項目とされた DMFS、OS の順に階層的に解析を実施することが計画された（治験実施計画書改訂第 2 版（2017 年 10 月 2 日付け））。なお、PD-L1 陽性（MEL score $\geq$ 2）集団の解析に関しては、Dako 社の

³⁾ ①転移リンパ節が 1 mm を超える病期ⅢA、②病期ⅢB 及び③病期ⅢC が「再発リスクの高い」と定義された。

⁴⁾ 手術により腫瘍が完全に切除された患者。

⁵⁾ 無作為化日から再発日（局所再発、所属リンパ節転移又は遠隔転移再発）、又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義された。

⁶⁾
。

「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（MEL score）について情報収集された。

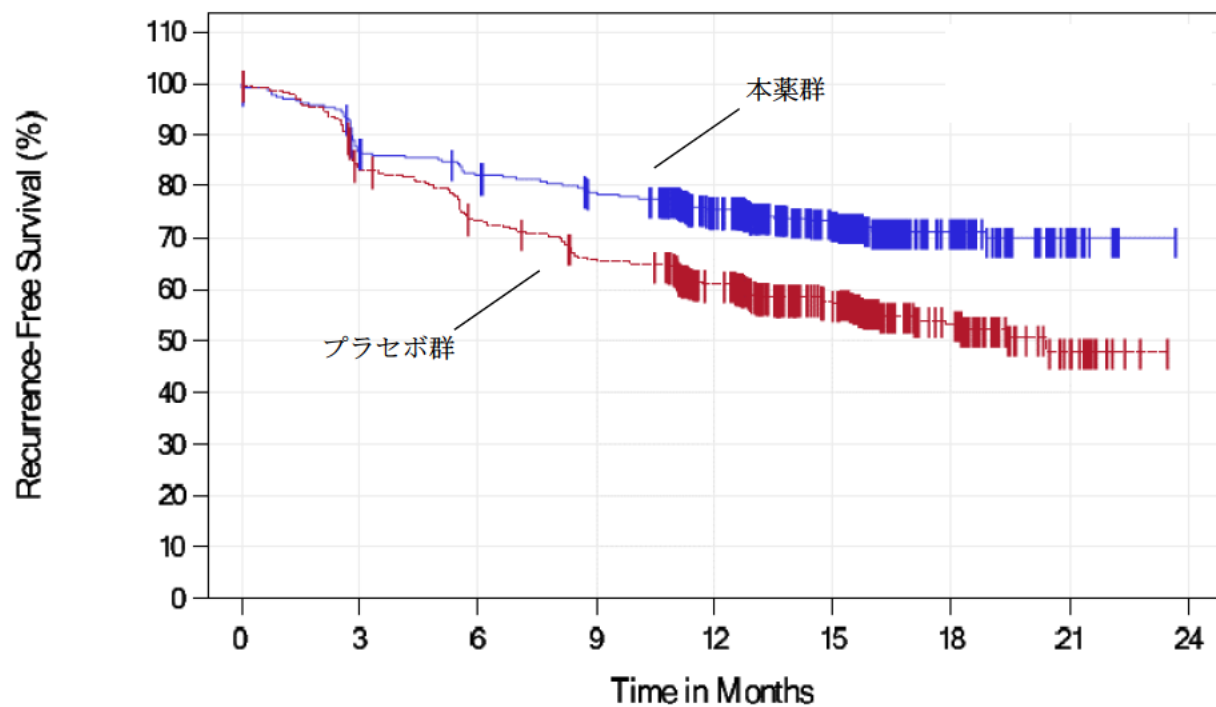
また、全体集団及び PD-L1 陽性（MEL score $\geq$ 2）の患者集団に対する解析について、有意水準（片側）は全体集団では 1.4%、PD-L1 陽性（MEL score $\geq$ 2）集団では Spiessens and Debois が提案した方法（Contemp Clin Trials 2010; 31: 647-56）により設定することとされ、一方の集団で統計学的な有意差が認められた場合には、他方の集団における解析を有意水準（片側）2.5%で実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien- Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

有効性について、RFS に関する 351 件のイベントが発生した時点で、中間解析（2017 年 10 月 2 日データカットオフ）が実施され、主要解析の解析対象集団（全体集団及び PD-L1 陽性（MEL score $\geq$ 2）集団）における RFS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2、並びに図 1 及び 2 のとおりであった。

表 2 RFS の中間解析結果（治験担当医師判定、2017 年 10 月 2 日データカットオフ）

	全体集団		PD-L1 陽性（MEL score $\geq$ 2）集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	514	505	428	425
イベント数 (%)	135 (26.3)	216 (42.8)	102 (23.8)	176 (41.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	20.4 [16.2, —]	— [—, —]	— [17.1, —]
ハザード比 [CI] *1	0.57 [0.43, 0.74] *2		0.54 [0.42, 0.69] *3	
p 値 (片側) *4	<0.0001*5		<0.0001*6	

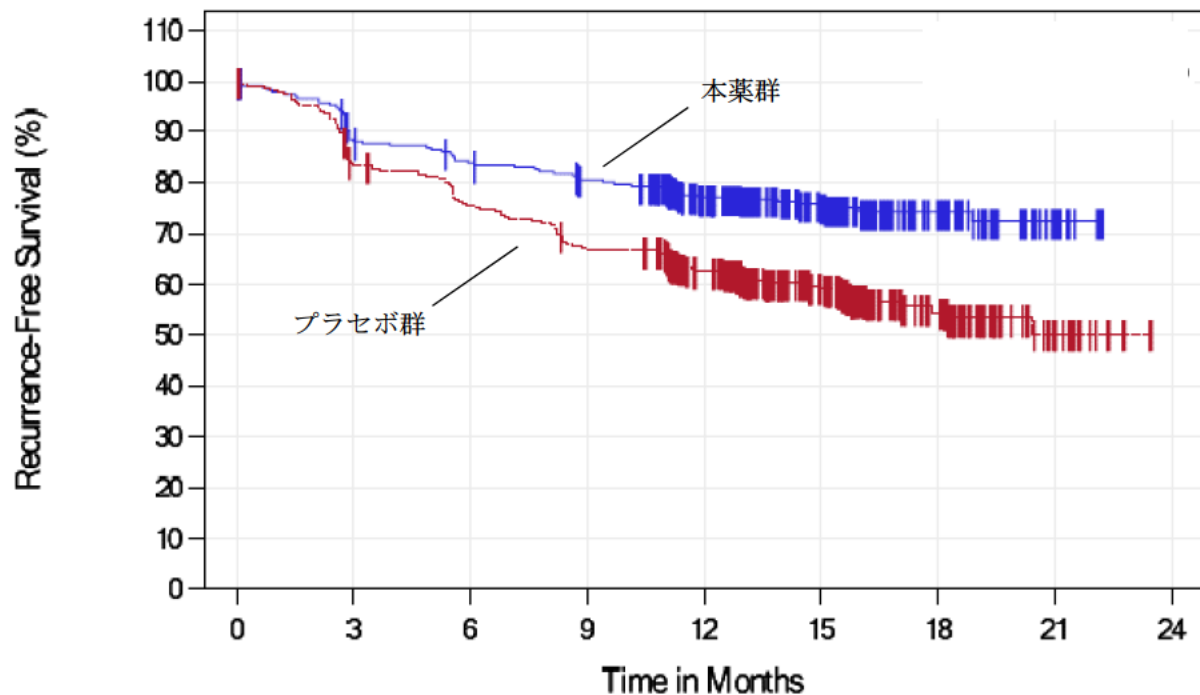
—：推定不可、*1：病期（ⅢA、ⅢB、ⅢC（1～3 個のリンパ節転移あり）、ⅢC（4 個以上のリンパ節転移あり））を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：98.4%CI、*3：95%CI、*4：病期（ⅢA、ⅢB、ⅢC（1～3 個のリンパ節転移あり）、ⅢC（4 個以上のリンパ節転移あり））を層別因子とした層別 log-rank 検定、*5：有意水準（片側）0.008、*6：有意水準（片側）0.0155



n at risk

本薬群	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ群	505	415	363	323	264	157	60	15	0

図1 RFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、全体集団、2017 年 10 月 2 日データカットオフ)



n at risk

本薬群	428	370	350	333	266	156	61	13	0
プラセボ群	425	353	317	281	233	141	55	13	0

図2 RFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、PD-L1 陽性 (MEL score ≥ 2) の患者集団、2017 年 10 月 2 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 1/509 例 (0.2%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は認められなかった)。死因は、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応であり、本薬との因果関係が否定された。

7.1.R 悪性黒色腫に係る機構における審査の概略

7.1.R.1 有効性について

機構は、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、054 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した。

機構は、以下に示す検討の結果、再発リスクの高い悪性黒色腫の術後患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.1.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、054 試験の計画時の NCCN ガイドライン(悪性黒色腫)(v.3.2015)において、054 試験の対象患者に対する標準的な治療として推奨された治療法はなかったことから、054 試験の対照群としてプラセボ群を設定した旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.1.R.1.2 有効性の評価項目について

申請者は、054 試験における主要評価項目として RFS 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。

054 試験における主要評価項目とされた RFS について、①局所再発、所属リンパ節転移若しくは遠隔転移又は②死亡をイベントとして取り扱う旨が規定された。悪性黒色腫の術後患者において、上記①及び②がイベントとして含まれる RFS が延長することは、再発までの期間が延長することにより患者の身体機能及び生活の質の維持につながり、臨床的な意義があることから、主要評価項目として RFS 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。

悪性黒色腫の術後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ることから、054 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であった。しかしながら、当該患者における RFS の延長については臨床的な意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であること等から、RFS の結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.1.R.1.3 有効性の評価結果について

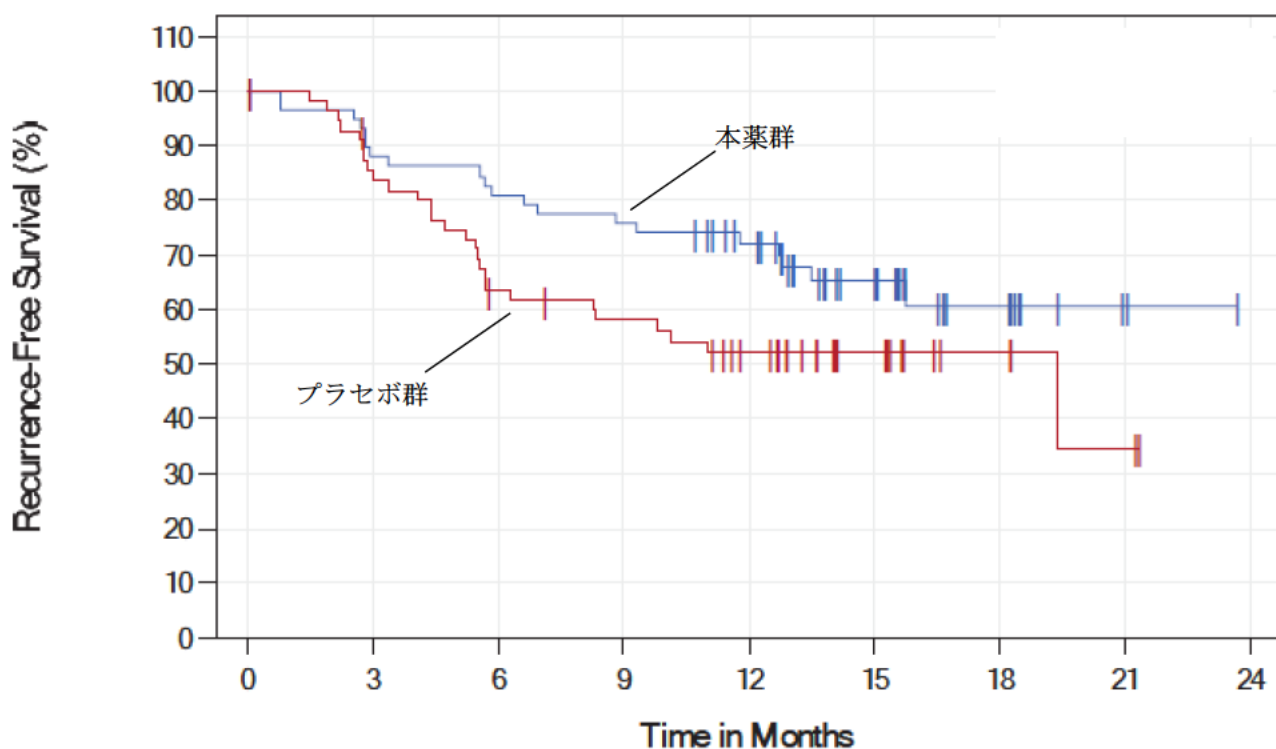
054 試験の主要解析において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による RFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された(7.2.1.1.1 参照)。また、PD-L1 陽性(MEL score $\geq$ 2)集団に

について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証され（7.1.1.1.1 参照）、PD-L1 陰性（MEL score ≤ 1）集団については表 3 並びに図 3 のとおりであった。

表 3 腫瘍組織検体における MEL score 別の有効性（054 試験）

PD-L1 発現	投与群	例数	RFS		交互作用の p 値
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	
MEL score ≤ 1	本薬	59	— [15.8, —]	0.47 [0.26, 0.85]	0.1028
	プラセボ	57	19.4 [5.7, —]		
MEL score ≥ 2	本薬	428	— [—, —]	0.54 [0.42, 0.69]	
	プラセボ	425	— [17.1, —]		

—：推定不可、*：病期（ⅢA、ⅢB、ⅢC（1～3個のリンパ節転移あり）、ⅢC（4個以上のリンパ節転移あり））を層別因子とした層別Cox回帰



n at risk

本薬群	59	51	47	44	37	20	10	2	0
プラセボ群	57	46	34	30	23	12	5	2	0

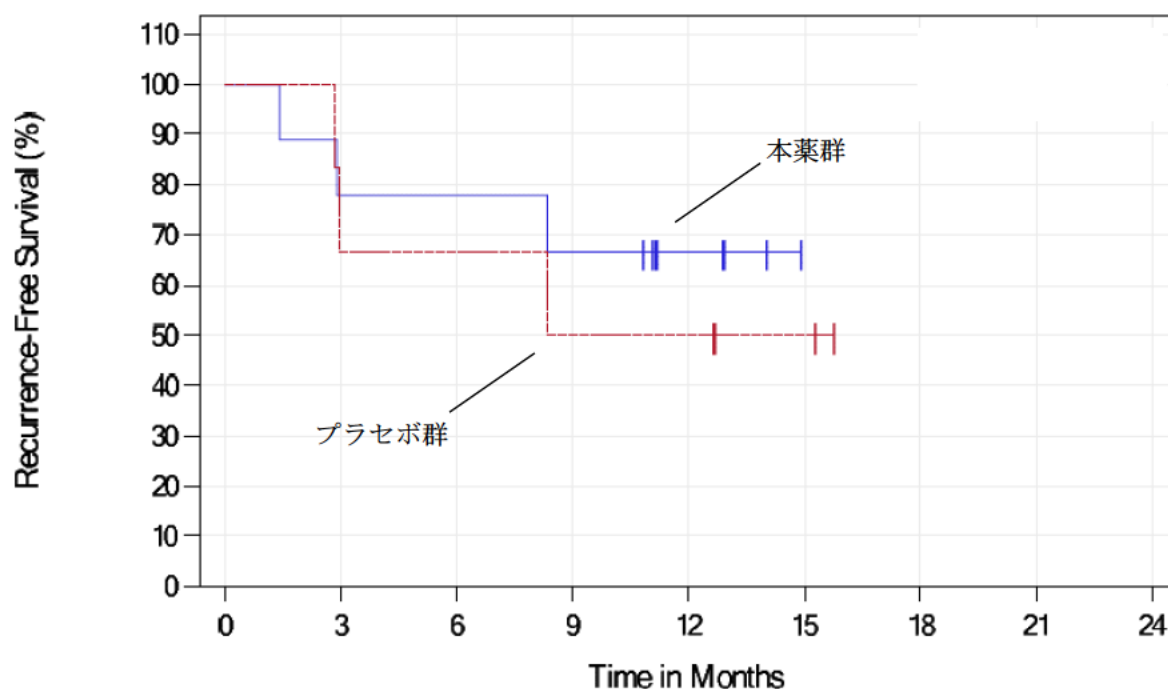
図 3 MEL score ≤ 1 集団の RFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（2017 年 10 月 2 日データカットオフ）

さらに、054 試験の日本人患者での主要解析の解析対象集団（全体集団及び PD-L1 陽性（MEL score ≥ 2）集団）における RFS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4、並びに図 4 及び 5 のとおりであった。

表 4 日本人患者における RFS の中間解析結果
(治験担当医師判定、主要解析の解析対象集団、2017 年 10 月 2 日データカットオフ)

	全体集団		PD-L1 陽性 (MEL score ≥ 2) 集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	9	6	9	3
イベント数 (%)	3 (33.3)	3 (50.0)	3 (33.3)	2 (66.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [1.4, —]	— [2.8, —]	— [1.4, —]	8.3 [2.8, —]
ハザード比 [CI] *1	0.64 [0.09, 4.59] *2		0.44 [0.07, 2.63] *3	
p 値 (片側) *4	0.29218		0.18294	

— : 推定不可、*1 : 非層別 Cox 回帰、*2 : 98.4%CI、*3 : 95%CI、*4 : 非層別 log-rank 検定



at risk

本薬群	9	7	7	6	3	0	0	0	0
プラセボ群	6	4	4	3	3	2	0	0	0

図 4 日本人患者における RFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、全体集団、2017 年 10 月 2 日データカットオフ)

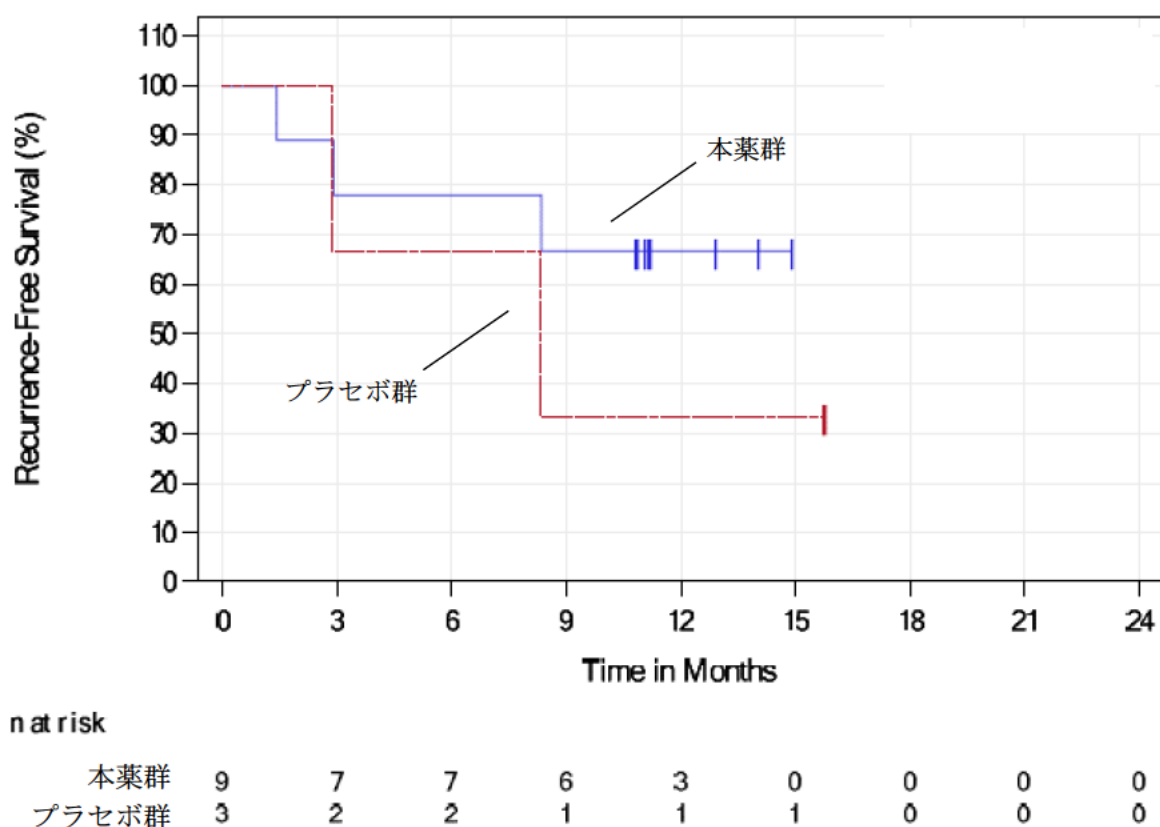


図5 日本人患者におけるRFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験担当医師判定、PD-L1陽性(MEL score $\geq$ 2)集団、2017年10月2日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした本薬の非盲検無作為化海外第Ⅲ相試験（006試験）においてOSの延長が検証されていること（「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20mg、同点滴静注100mg」参照）を考慮すると、下記の結果から、再発リスクの高い悪性黒色腫の術後患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 054試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定によるRFSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ得られたRFSの延長は臨床的に意義がある結果であったこと。
- 054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、054試験の日本人集団の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ものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.1.R.2 安全性について（有害事象については、「7.4.1 悪性黒色腫の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、悪性黒色腫の術後患者に対する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・効果の承認時等に注意が必要と判断された事象⁷⁾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判断した。

⁷⁾ 消化管障害、皮膚障害、神経障害、肝機能障害、硬化性胆管炎、眼障害、内分泌機能障害、腎機能障害、ILD、IRR、肺炎、筋炎、横紋筋融解症、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、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（「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20mg、同点滴静注100mg」等参照）

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、悪性黒色腫の術後患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.1.R.2.1 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、054 試験において認められた安全性情報を基に、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。

054 試験における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

	例数 (%)	
	本薬群 509 例	プラセボ群 502 例
全有害事象	475 (93.3)	453 (90.2)
Grade 3 以上の有害事象	158 (31.0)	96 (19.1)
重篤な有害事象	128 (25.1)	82 (16.3)
死亡に至った有害事象	1 (0.2)	0
投与中止に至った有害事象	70 (13.8)	18 (3.6)
休薬に至った有害事象	96 (18.9)	46 (9.2)

054試験において、プラセボ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：99例（19.4%）、プラセボ群：58例（11.6%）、以下、同順）、甲状腺機能低下症（75例（14.7%）、14例（2.8%））、甲状腺機能亢進症（53例（10.4%）、6例（1.2%））であった。プラセボ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、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。

なお、本薬群において、PD-L1 陰性（MEL score $\leq$ 1）及び PD-L1 陽性（MEL score $\geq$ 2）の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 89.8 及び 94.1%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 32.2 及び 30.7%、重篤な有害事象はそれぞれ 18.6 及び 27.0%であり、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られる。

また、申請者は、悪性黒色腫の術後患者と既承認の効能・効果に係る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。

下記①～⑨の臨床試験における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 6 のとおりであった。

- ① 悪性黒色腫の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（054 試験）
- ② 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）及び海外第Ⅲ相試験（006 試験）
- ③ 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（TPS $\geq$ 1%）の切除不能な進行・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）及び化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（024 試験）
- ④ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（189 試験）

- ⑤ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（407 試験）
- ⑥ 化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（042 試験）
- ⑦ MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（164 試験（コホート A））
- ⑧ cHL 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（087 試験）
- ⑨ がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（045 試験）

表 6 癌腫別*1の安全性の概要

	例数 (%)								
	①の患者 509 例	②の患者 912 例	③の患者 836 例	④の患者 405 例	⑤の患者 278 例	⑥の患者 636 例	⑦の患者 61 例	⑧の患者 210 例	⑨の患者 266 例
全有害事象	475 (93.3)	891 (97.7)	809 (96.8)	404 (99.8)	273 (98.2)	610 (95.9)	60 (98.4)	202 (96.2)	248 (93.2)
Grade 3 以上の有害事象	158 (31.0)	425 (46.6)	396 (47.4)	272 (67.2)	194 (69.8)	318 (50.0)	36 (59.0)	53 (25.2)	139 (52.3)
死亡に至った有害事象	1 (0.2)	39 (4.3)	52 (6.2)	27 (6.7)	23 (8.3)	70 (11.0)	1 (1.6)	2 (1.0)	13 (4.9)
重篤な有害事象	128 (25.1)	341 (37.4)	314 (37.6)	202 (49.9)	113 (40.6)	259 (40.7)	29 (47.5)	34 (16.2)	104 (39.1)
投与中止に至った有害事象*2	70 (13.8)	115 (12.6)	68 (8.1)	112 (27.7)	65 (23.4)	122 (19.2)	4 (6.6)	11 (5.2)	22 (8.3)
休薬に至った有害事象*3	96 (18.9)	213 (23.4)	209 (25.0)	223 (55.1)	164 (59.0)	212 (33.3)	17 (27.9)	54 (25.7)	54 (20.3)

*1：本薬の用法・用量は、根治切除不能な悪性黒色腫患者では 2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 又は 10 mg/kg Q3W で静脈内投与、PD-L1 陽性の NSCLC 患者では 2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は 200 mg Q3W で静脈内投与、その他の患者では 200 mg Q3W で静脈内投与、*2：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者及び SQ-NSCLC 患者では本薬又は併用化学療法の投与中止に至った有害事象、その他の患者では本薬の投与中止に至った有害事象を集計、*3：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者及び SQ-NSCLC 患者では本薬又は併用化学療法の休薬に至った有害事象、その他の患者では本薬の休薬に至った有害事象を集計。

既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても悪性黒色腫の術後患者で、発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、高血圧（悪性黒色腫の術後：14.5%、根治切除不能な悪性黒色腫：3.9%、PD-L1 陽性の NSCLC：3.7%、cHL：1.9%、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌：4.1%、以下、同順）、体重増加（12.4%、2.2%、1.1%、3.8%、0.8%）、インフルエンザ様疾患（10.8%、5.5%、2.5%、1.9%、3.4%）、甲状腺機能亢進症（10.4%、4.2%、5.3%、2.9%、3.8%）であった。同様に、悪性黒色腫の術後患者で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は高血圧（5.5%、1.4%、1.4%、0.5%、2.3%）、悪性黒色腫の術後患者で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は基底細胞癌（3.3%、0.9%、0.1%、0%、0%）であり、悪性黒色腫の術後患者で発現率が 2%以上高かった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。

既承認の効能・効果の本薬群では認められず、054 試験の本薬群で 3 例以上に新たに認められた全 Grade の有害事象は、肛門出血、口腔扁平苔癬、圧痛及び咽喉絞扼感各 3 例であった。054 試験の本薬群で 2 例以上に新たに認められた 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。

以上より、既承認の効能・効果と比較して、悪性黒色腫の術後患者で発現率の高かった有害事象及び新たに認められた有害事象が認められたものの、重篤な有害事象等に明確な差異は認められておらず、悪性黒色腫の術後患者と既承認の効能・効果に係る患者との間で本薬の安全性に差異はないと考える。

さらに、申請者は、054 試験において認められた安全性情報を基に、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。

054 試験において、日本人患者で2例以上に認められた全 Grade の有害事象は、下痢（日本人患者：4例（44.4%）、外国人患者：137例（27.4%）、以下、同順）、発疹（3例（33.3%）、64例（12.8%））、上咽頭炎（2例（22.2%）、42例（8.4%））、上気道感染（2例（22.2%）、37例（7.4%））、ALT 増加（2例（22.2%）、35例（7.0%））、食欲減退（2例（22.2%）、34例（6.8%））、AST 増加（2例（22.2%）、25例（5.0%））上腹部痛（2例（22.2%）、21例（4.2%））及び湿疹（2例（22.2%）、18例（3.6%））であった。日本人患者で認められた重篤な有害事象は下痢（1例（11.1%）、4例（0.8%））、発熱（1例（11.1%）、3例（0.6%））、1型糖尿病（1例（11.1%）、2例（0.4%））、食欲減退（1例（11.1%）、1例（0.2%））及び発疹（1例（11.1%）、0例）、日本人患者で認められた Grade 3 以上の有害事象は1型糖尿病（1例（11.1%）、4例（0.8%））及び発疹（1例（11.1%）、0例）、日本人患者で認められた投与中止に至った有害事象は下痢（1例（11.1%）、4例（0.8%））、日本人患者で認められた休薬に至った有害事象は下痢（1例（11.1%）、11例（2.2%））、AST 増加（1例（11.1%）、6例（1.2%））、発熱（1例（11.1%）、1例（0.2%））、1型糖尿病（1例（11.1%）、1例（0.2%））、咳嗽（1例（11.1%）、3例（0.6%））及び発疹（1例（11.1%）、0例）であり、日本人患者で死亡に至った有害事象は認められなかった。

日本人の悪性黒色腫の術後患者に対する本薬の投与経験は限られており、本薬の安全性の国内外差について 054 試験結果に基づいて検討することには限界があるものの、日本人患者で複数例に認められた重篤な有害事象は認められなかったこと等から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象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。

054 試験において、既承認の効能・効果に係る患者と比較して、悪性黒色腫の術後患者で発現率が高い有害事象及び新たに認められた有害事象が認められたものの、ほとんどが Grade 2 以下の有害事象であり、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、悪性黒色腫の術後患者においても本薬は忍容可能と判断した。

また、日本人の悪性黒色腫の術後患者に対する本薬投与の投与経験は限られているものの、現時点で得られている情報から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと判断した。

7.1.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

今般の一変申請において、悪性黒色腫に係る本薬の申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「根治切除不能な悪性黒色腫」を「悪性黒色腫」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において既承認の効能・効果の承認時に設定された、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旨の注意喚起については削除することとされていた。

機構は、「7.1.R.1 有効性について」及び「7.1.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項において 054 試験の対象となった再発リスクの高い患者の病期等について情報提供し、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・効果を申請どおり「悪性黒色腫」に変更することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.1.R.3.1 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、悪性黒色腫の術後患者に対する本薬の記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- 米国 NCI-PDQ（2018 年 7 月 19 日版）：
054 試験の結果、悪性黒色腫の術後患者に対して本薬の有効性が示された。

機構は、悪性黒色腫の術後患者における本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

054 試験の結果から、再発リスクの高い悪性黒色腫の術後患者に対する術後補助化学療法の治療選択肢として位置付けられると考えることから、既承認の効能・効果である「根治切除不能な悪性黒色腫」を「悪性黒色腫」に変更するとともに、効能・効果に関連する使用上の注意の項において既承認の効能・効果の承認時に設定された、術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起については削除する。

054 試験に組み入れられなかった病期の悪性黒色腫患者に対しては、現時点で臨床的有用性を示した臨床成績が得られていないことから、本薬の投与は推奨されないと考えるが、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって使用されることを考慮すると、効能・効果において本薬の投与対象となる病期について明確にする必要性は乏しいと考え、添付文書の臨床成績の項において 054 試験の対象となった患者の病期について情報提供する。

また、悪性黒色腫の術後患者における本薬投与と既承認の抗悪性腫瘍剤との使分けについては、**BRAF** 遺伝子変異の有無別にそれぞれ下記のように考える。

- **BRAF** 遺伝子変異なし（既承認の抗悪性腫瘍剤：ニボルマブ）：
本薬とニボルマブとの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについて不明である。
- **BRAF** 遺伝子変異あり（既承認の抗悪性腫瘍剤：ダブラフェニブ/トラメチニブ）：
本薬とダブラフェニブ/トラメチニブとの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについて不明である。

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、本薬の効能・効果を申請どおり「悪性黒色腫」と設定することは可能と判断した。ただし、054 試験に組み入れられなかった病期の悪性黒色腫患者に対しては、現時点で臨床的有用性を示した臨床成績が得られていないこと等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項において

054 試験の対象となった病期等について情報提供した上で、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必要があると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.1.R.4 用法・用量について

現在、既承認の効能・効果である「根治切除不能な悪性黒色腫」に対しては、その他の既承認の効能・効果の用法・用量である固定用量（200 mg Q3W投与）ではなく、体重換算用量（2 mg/kg Q3W投与）の用法・用量が承認されている。

今般の一変申請において、悪性黒色腫（根治切除不能な悪性黒色腫及び悪性黒色腫に対する術後補助療法）に係る本薬の申請用法・用量はともに、「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。」と変更・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注意喚起されていた（既承認の内容と同一）。

- 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。

機構は、「7.1.R.1 有効性について」及び「7.1.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討等の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において申請時に設定されていた内容（既承認の内容と同一）を注意喚起した上で、悪性黒色腫に係る本薬の用法・用量を「通常、成人には、本薬として、1回200 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。」と設定することが適切であると判断した。

7.1.R.4.1 根治切除不能な悪性黒色腫患者に係る用量について

申請者は、PPK 解析の結果（6.2.1 参照）に加えて、以下の理由等から、根治切除不能な悪性黒色腫患者に係る既承認の用法・用量である体重換算用量（2 mg/kg Q3W 投与）を固定用量（200 mg Q3W 投与）に変更することは可能と考える旨を説明している。

- 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こと（J Immunother Cancer 2017; 5: 43）。
- 海外臨床試験（001 試験、002 試験及び 006 試験）の成績から、検討された用法・用量（2 mg/kg Q3W 投与、10 mg/kg Q2W 投与及び 10 mg/kg Q3W 投与）の範囲で本薬の AUC_{ss,6wk} と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかったこと（「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）等を考慮すると、2 mg/kg Q3W から 200 mg Q3W に変更することにより、本薬の有効性が減弱する可能性は低いと考えること。
- 安全性について、本薬を2 mg/kg Q3Wで投与した際に、癌腫間で有害事象の発現状況に明確な差異は認められておらず（7.1.R.2、7.2.R.2及び7.3.R.1参照）、本薬200 mgをQ3Wで投与した際にも癌腫間で有害事象の発現状況に明確な差異は生じないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.1.R.4.2 悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る本薬の用法・用量について

申請者は、悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

054 試験では、PK/PD 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である 200 mg Q3W 投与を選択した。その結果、有効性について臨床的に意義のある結果が示され（7.1.R.1 参照）、かつ安全性についても忍容可能であったこと（7.1.R.2 参照）から、悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る本薬の用法・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 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。

機構は、054 試験において、本薬投与の投与期間が最長 12 カ月間と設定されていたことから、本薬の用法・用量等において本薬投与の投与期間を設定する必要性について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。

悪性黒色腫の術後患者に対して、12 カ月を超えて本薬を投与した際の臨床試験成績は得られていない。ただし、054 試験において本薬投与の投与期間が最長 12 カ月間と設定されていた旨については、添付文書の臨床成績の項で情報提供することから、悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る本薬の用法・用量として投与期間を最長 12 カ月間と制限する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、下記の点を考慮すると、本薬を悪性黒色腫に対する術後補助療法に使用する際の投与期間については用法・用量で明確にする必要があると判断した。

- 悪性黒色腫の術後患者を対象とした 054 試験では、本薬の投与期間は 12 カ月とされ、12 カ月を超えて本薬を投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないこと。
- 054 試験の対象患者に対する手術は根治が期待できる治療であり、12 カ月間の術後補助療法が終了した患者に対して漫然と本薬が投与されることを回避することが適切であること。

7.1.R.5 製造販売後の検討事項について

製造販売後の検討事項については、NSCLC 及び MSI-High を有する固形癌に係る内容と併せて 7.3.R.4 に記載する。

7.2 NSCLCに係る資料及び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7に示す国内第Ⅰ相試験1試験、国際共同第Ⅲ相試験3試験及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験1試験の計5試験が提出された。

表7 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*	評価項目
評価	国内	011試験	I	化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者のうち パートB： NSQ-NSCLC患者 パートC： SQ-NSCLC患者	＜パートB＞ コホート1： 6 コホート2： 6 ＜パートC＞ コホート1： 8 コホート2： 6	＜パートB＞ コホート1： CDDP/PEMとの併用で、本薬200mgを4サイクル静脈内投与後、本薬/PEMを静脈内投与 コホート2： CBDCA/PEMとの併用で、本薬200mgを4サイクル静脈内投与後、本薬/PEMを静脈内投与 ＜パートC＞ コホート1： CBDCA/PTXとの併用で、本薬200mgを4サイクル静脈内投与後、本薬を静脈内投与 コホート2： CBDCA/nab-PTXとの併用で、本薬200mgを4サイクル静脈内投与後、本薬を静脈内投与	安全性 忍容性 PK
	国際共同	189試験	Ⅲ	化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSQ-NSCLC患者	616 ①410 ②206	CDDP/PEM又はCBDCA/PEMとの併用で、 ①本薬200mgを4サイクル静脈内投与後、本薬/PEMを静脈内投与 ②プラセボを4サイクル静脈内投与後、プラセボ/PEMを静脈内投与	有効性 安全性
		407試験	Ⅲ	化学療法歴のない切除不能な進行・再発のSQ-NSCLC患者	559 ①278 ②281	CBDCA/PTX又はCBDCA/nab-PTXとの併用で、 ①本薬200mgを4サイクル静脈内投与後、本薬を静脈内投与 ②プラセボを4サイクル静脈内投与後、プラセボを静脈内投与	有効性 安全性
		042試験	Ⅲ	化学療法歴のないPD-L1陽性（TPS≥1%）の切除不能な進行・再発のNSCLC患者	1,275 ①638 ②637	①本薬200mgを静脈内投与 ②CBDCA/PEM又はCBDCA/PTXを6サイクル静脈内投与後、PEMを静脈内投与	有効性 安全性
	海外	021試験	I/Ⅱ	＜第Ⅰ相パート＞ コホートA： 化学療法歴のない進行・再発のNSCLC患者 コホートC： 化学療法歴のない進行・再発のNSQ-NSCLC患者 ＜第Ⅱ相パート＞ コホートG： 化学療法歴のない進行・再発のNSQ-NSCLC患者	＜第Ⅰ相パート＞ コホートA： 25 コホートC： 24 ＜第Ⅱ相パート＞ コホートG： ①60 ②63	＜第Ⅰ相パート＞ コホートA： CBDCA/PTXとの併用で、本薬2又は10mg/kgを4サイクル静脈内投与後、本薬を静脈内投与 コホートC： CBDCA/PEMとの併用で、本薬2又は10mg/kgを4サイクル静脈内投与後、本薬/PEMを静脈内投与 ＜第Ⅱ相パート＞ コホートG： ①CBDCA/PEMとの併用で、本薬200mgを4サイクル静脈内投与後、本薬/PEMを静脈内投与 ②CBDCA/PEMを4サイクル静脈内投与後、PEMを静脈内投与	有効性 安全性

*:3週間を1サイクルとして、CBDCAは011試験パートB、021試験コホートC及びG、並びに189試験ではAUC5mg・min/mL相当量、011試験パートC、021試験コホートA及び407試験ではAUC6mg・min/mL相当量、並びに042試験ではAUC5又は6mg・min/mL相当量を静脈内投与。また、CDDPは75mg/m²、PEMは500mg/m²、PTXは175又は200mg/m²及びnab-PTXは100mg/m²を静脈内投与。

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、「7.4.2 NSCLC の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。

7.2.1 評価資料

7.2.1.1 国内臨床試験

7.2.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.2 : 011 試験パート B 及び C < 20 年 月 日 ~ 実施中 [データカットオフ日 : パート B 20 年 月 日、パート C 20 年 月 日] >)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者のうち、パート B では NSQ-NSCLC 患者 (目標症例数 : パート B : 12~18 例)、パート C では SQ-NSCLC 患者 (目標症例数 : パート C : 12~18 例) を対象に、本薬と白金系抗悪性腫瘍剤等との併用投与の安全性、忍容性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 4 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

- パート B :
 - コホート 1 : 3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m² 及び PEM 500 mg/m² との併用で本薬 200 mg を 4 サイクル静脈内投与した後、PEM との併用で本薬を最長 24 カ月間静脈内投与する。
 - コホート 2 : 3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC5 mg・mL/min 相当量及び PEM 500 mg/m² との併用で本薬 200 mg を 4 サイクル静脈内投与した後、PEM との併用で本薬を最長 24 カ月間静脈内投与する。
- パート C :
 - コホート 1 : 3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC6 mg・mL/min 相当量及び PTX 200 mg/m² との併用で本薬 200 mg を 4 サイクル静脈内投与した後、本薬を最長 24 カ月間静脈内投与する。
 - コホート 2 : 3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC6 mg・mL/min 相当量及び nab-PTX 100 mg/m² との併用で本薬 200 mg を 4 サイクル静脈内投与した後、本薬を最長 24 カ月間静脈内投与する。

本試験に登録された 26 例 (パート B (コホート 1 : 6 例、コホート 2 : 6 例)、パート C (コホート 1 : 8 例、コホート 2 : 6 例)) 全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本試験において、治験薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、パート B のコホート 1 及びパート C のコホート 1 において、それぞれ 1/6 例 (Grade 4 の低ナトリウム血症) 及び 2/6 例 (いずれも Grade 3 の発熱性好中球減少症) に DLT が認められたものの、本薬と白金系抗悪性腫瘍剤等との併用投与は忍容可能と判断された。

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、パート B で 2/12 例 (16.7%) (コホート 2 : 2/6 例 (33.3%))、パート C で 1/14 例 (7.1%) (コホート 2 : 1/6 例 (16.7%)) に認められた。死因は、パート B で ILD 及び肺臓炎各 1 例、パート C で肺感染 1 例であり、うち、パート B の ILD 及び肺臓炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.2 国際共同試験

7.2.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：189 試験＜2016 年 2 月～実施中〔データカットオフ日：2017 年 11 月 8 日〕＞）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者（目標症例数：570 例）を対象に、白金系抗悪性腫瘍剤/PEM に本薬又はプラセボを上乗せして投与した際の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 16 カ国、143 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、白金系抗悪性腫瘍剤（CDDP 75 mg/m² 又は CBDCA AUC5 mg・mL/min 相当量）及び PEM 500 mg/m² との併用で、本薬 200 mg 又はプラセボを 4 サイクル静脈内投与した後、PEM 500 mg/m² との併用で、本薬 200 mg 又はプラセボを最大 35 サイクル静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 616 例（本薬群 410 例、プラセボ群 206 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた（うち、日本人患者は本薬群 4 例、プラセボ群 6 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 9 例（本薬群 5 例、プラセボ群 4 例）を除く 607 例（本薬群 405 例、プラセボ群 202 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 4 例、プラセボ群 6 例）。

本試験の主要評価項目として RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による PFS が設定され、目標イベント数（373 件）の 50% の PFS イベントが発生した時点で有効性評価を目的とした中間解析が計画された。しかしながら、■■■■■■■■■■において、■■■■■■■■■■における ■■■■■■■■■■が認められたことから、副次評価項目として設定されていた OS が主要評価項目に変更され、PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析は PFS に関する 370 件のイベントが発生した時点、PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析は PFS に関する 468 件のイベントが発生した時点、OS の最終解析は OS に関する 416 件のイベントが発生した時点で実施することとされた（治験実施計画書改訂第 7 版（2017 年 11 月 6 日付け））。

また、PFS 及び OS の解析については、Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチ（Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20）により、PFS 又は OS の解析結果に応じて割り当てられる有意水準（片側）がそれぞれ 0.95%又は 2.5%、1.55%又は 2.5%のいずれかが選択されることとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien- Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

有効性について、主要評価項目の一つとされた OS の 1 回目の中間解析（2017 年 11 月 8 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 6 のとおりであった。

表 8 OS の 1 回目の中間解析結果（ITT 集団、2017 年 11 月 8 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	410	206
イベント数 (%)	127 (31.0)	108 (52.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	11.3 [8.7, 15.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.49 [0.38, 0.64]	
p 値 (片側) *2	<0.00001	

—：推定不可、*1：PD-L1 発現状況（TPS が 1%以上、1%未満）、白金系抗悪性腫瘍剤（CDDP、CBDCA）及び喫煙歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：PD-L1 発現状況（TPS が 1%以上、1%未満）、白金系抗悪性腫瘍剤（CDDP、CBDCA）及び喫煙歴（あり、なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.00128

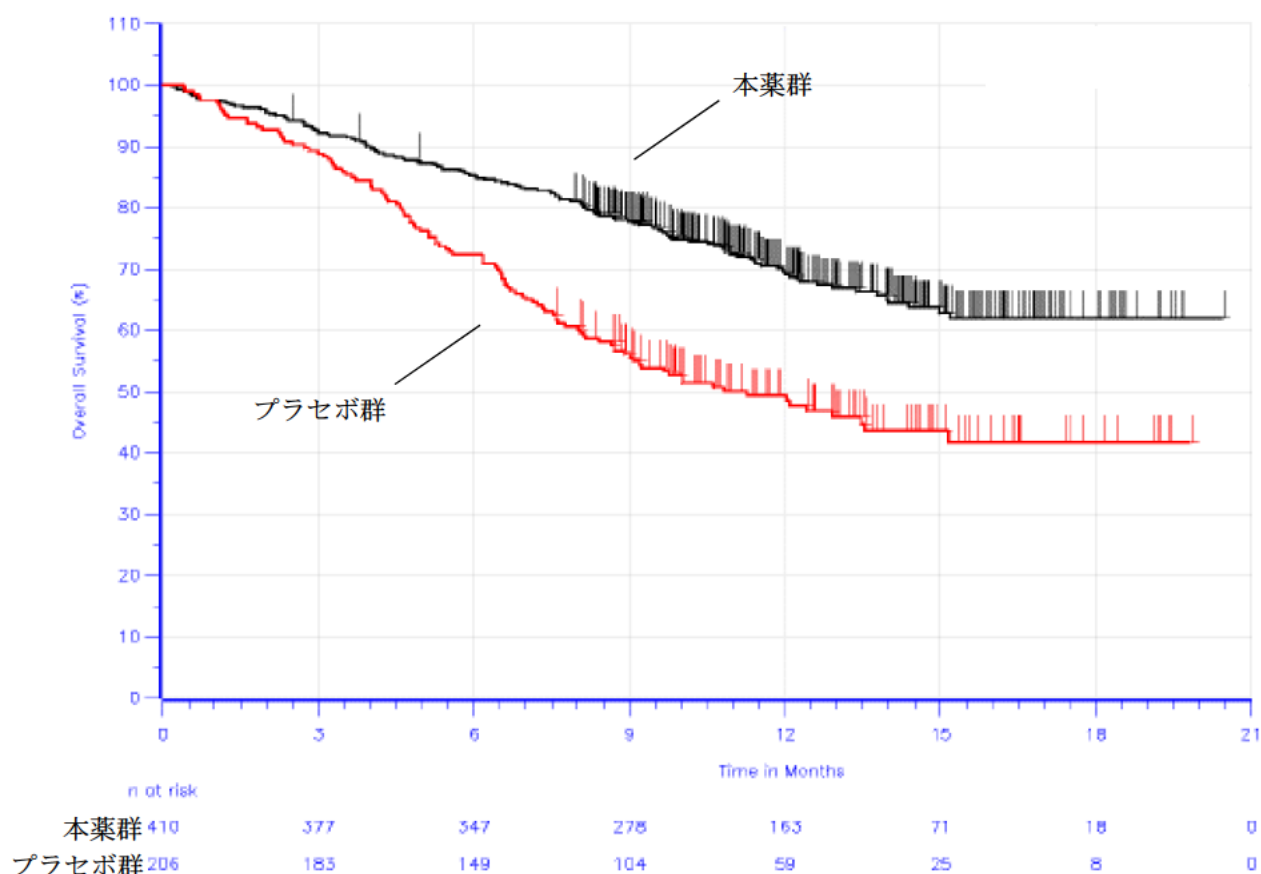


図6 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2017年11月8日データカットオフ)

また、主要評価項目の一つとされたPFSの中間解析（2017年11月8日データカットオフ）の結果は、表9のとおりであった。

表9 PFSの中間解析結果（RECIST ver.1.1、中央判定、ITT集団、2017年11月8日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	410	206
イベント数 (%)	244 (59.5)	166 (80.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.8 [7.6, 9.2]	4.9 [4.7, 5.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.52 [0.43, 0.64]	
p値 (片側) *2	<0.00001	

ー：推定不可、*1：PD-L1発現状況（TPSが1%以上、1%未満）、白金系抗悪性腫瘍剤（CDDP、CBDCA）及び喫煙歴（あり、なし）を層別因子とした層別Cox回帰、*2：PD-L1発現状況（TPSが1%以上、1%未満）、白金系抗悪性腫瘍剤（CDDP、CBDCA）及び喫煙歴（あり、なし）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（片側）0.00559

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27/405例（6.7%）、プラセボ群12/202例（5.9%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は認められなかった）。患者の死因は、本薬群で死亡及び肺臓炎各3例、腸管虚血2例、心停止/呼吸不全、心停止、急性腎障害/好中球減少性敗血症、急性腎障害、好中球減少性敗血症、心不全、心肺不全、脳梗塞、慢性閉塞性肺疾患、脳症、咯血、虚血性脳卒中、肺感染、腸間膜動脈塞栓、心筋梗塞、腹膜炎、ニューモシスチス・イロパチイ肺炎、肺炎及び敗血症性ショック各1例、プラセボ群で肺炎/呼吸不全、低カリウム血症/上室性頻脈、肺炎、呼吸不全、脳出血、死亡、播種性血管内凝固、咯血、頭蓋内出血、多臓器機能不全症候群、腎不全及び敗血症性ショック各1例であり、うち、本薬群の肺臓炎3例、急性腎障害2例、死亡、

脳症、好中球減少性敗血症及び肺炎各 1 例、プラセボ群の肺炎及び敗血症性ショック各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4、5.3.5.1.5：407 試験＜2016 年 8 月～実施中〔データカットオフ日：2018 年 4 月 3 日〕＞）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者（目標症例数：560 例）を対象に、CBDCA/PTX 又は CBDCA/nab-PTX に本薬又はプラセボを上乗せして投与した際の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 17 カ国、125 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC6 mg・mL/min 相当量と PTX 200 mg/m² 又は nab-PTX 100 mg/m² との併用で、本薬 200 mg 又はプラセボを 4 サイクル静脈内投与した後、本薬 200 mg 又はプラセボを最大 35 サイクル静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 559 例（本薬群 278 例、プラセボ群 281 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 22 例、プラセボ群 28 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかったプラセボ群の 1 例を除く 558 例（本薬群 278 例、プラセボ群 280 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 22 例、プラセボ群 28 例）。

本試験の主要評価項目として RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による PFS 及び OS が設定され、副次評価項目として奏効率が設定された。有効性評価を目的とした中間解析が計画され、奏効率の最終解析は本試験に登録及び無作為化された 200 例目の患者が 28 週観察された時点、PFS の最終解析及び OS の中間解析は PFS に関する 331 件のイベントが発生した時点、OS の最終解析は OS に関する 334 件のイベントが発生した時点で実施することとされた。しかしながら、[REDACTED]において、[REDACTED]における [REDACTED]が認められたことから、PFS 及び OS の解析に事前に割り当てる有意水準が変更され、奏効率の最終解析は本試験に登録及び無作為化された 200 例目の患者が 28 週観察された時点、PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析は PFS に関する 332 件のイベントが発生した時点、PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析は PFS に関する 415 件のイベントが発生した時点、OS の最終解析は OS に関する 361 件のイベントが発生した時点で実施することとされた（治験実施計画書改訂第 2 版（2017 年 10 月 26 日付け））。

また、PFS 及び OS の解析については、Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチ（Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20）により、①奏効率又は②PFS 並びに③OS の解析結果に応じて、それぞれ①0.5%又は 2.5%、②1.0%、1.5%、2.0%又は 2.5%、③1.0%、2.0%又は 2.5%のいずれかの有意水準（片側）が割り当てられることとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien- Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

有効性について、主要評価項目の一つとされた OS の 1 回目の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 10 及び図 7 のとおりであった。

表 10 OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2018 年 4 月 3 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	278	281
イベント数 (%)	85 (30.6)	120 (42.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.9 [13.2, -]	11.3 [9.5, 14.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.64 [0.49, 0.85]	
p 値 (片側) *2	0.0008	

—: 推定不可、*1: PD-L1 発現状況 (TPS が 1%以上、1%未満)、タキサン系抗悪性腫瘍剤 (PTX、nab-PTX) 及び地理 (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 発現状況 (TPS が 1%以上、1%未満)、タキサン系抗悪性腫瘍剤 (PTX、nab-PTX) 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) 0.0029

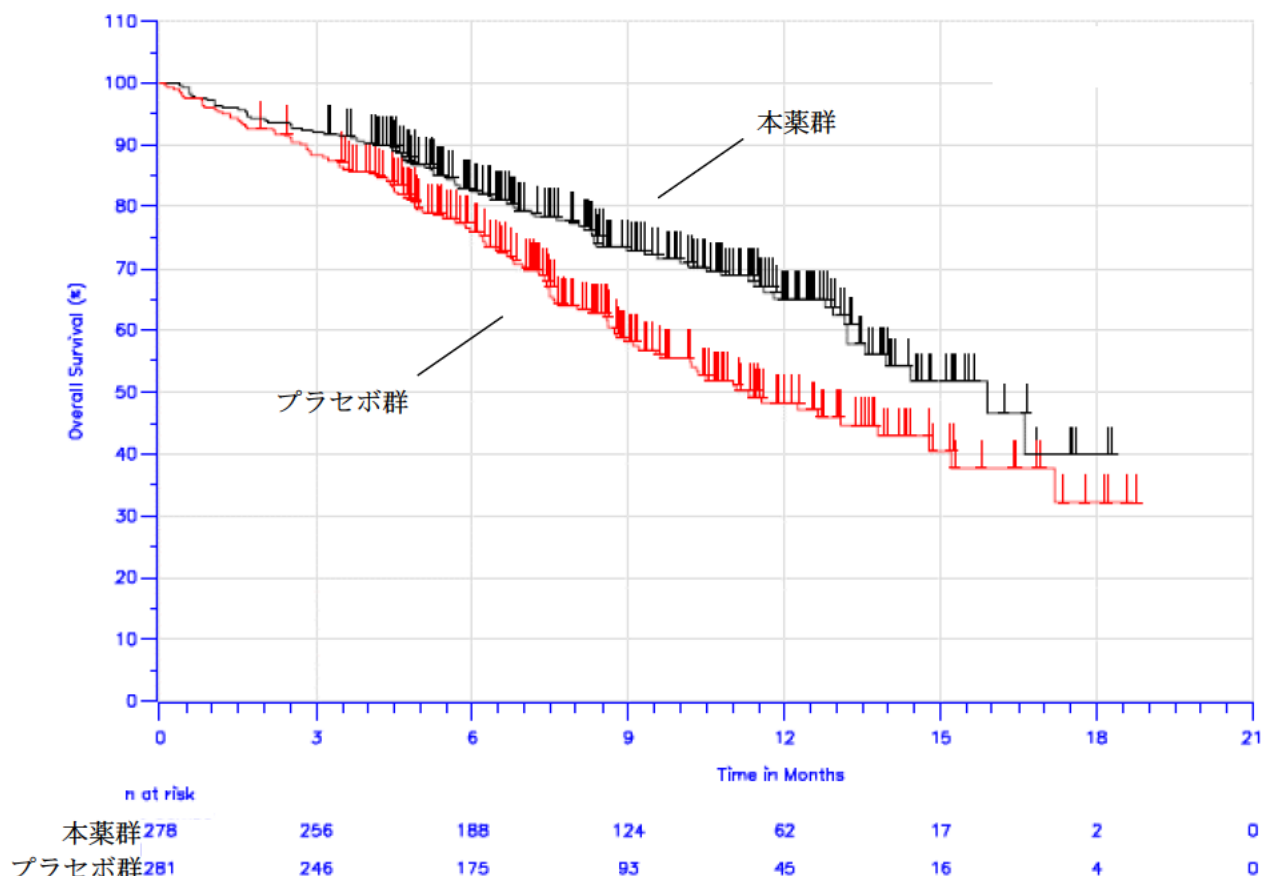


図 7 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2018 年 4 月 3 日データカットオフ)

また、主要評価項目の一つとされたPFSの中間解析の結果は、表11のとおりであった。

表 11 PFS の中間解析結果 (RECIST ver.1.1、ITT 集団、中央判定、2018 年 4 月 3 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	278	281
イベント数 (%)	152 (54.7)	197 (70.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.4 [6.2, 8.3]	4.8 [4.3, 5.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.56 [0.45, 0.70]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

—: 推定不可、*1: PD-L1 発現状況 (TPS が 1%以上、1%未満)、タキサン系抗悪性腫瘍剤 (PTX、nab-PTX) 及び地理 (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 発現状況 (TPS が 1%以上、1%未満)、タキサン系抗悪性腫瘍剤 (PTX、nab-PTX) 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) 0.008

また、副次評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づく中央判定による奏効率の結果は、表12のとおりであった。

表 12 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、ITT 集団、中央判定、2017 年 10 月 27 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	本薬群 101 例	プラセボ群 103 例
CR	0 (0)	2 (1.9)
PR	59 (58.4)	34 (33.0)
SD	26 (25.7)	36 (35.0)
PD	7 (6.9)	16 (15.5)
NE	9 (9.0)	15 (14.6)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	59 (58.4 [48.2, 68.1])	36 (35.0 [25.8, 45.0])
差の推定量 [95%CI] *	23.6 [9.9, 36.4]	
p 値 (片側) *	0.0004	

* : PD-L1 発現状況 (TPS が 1%以上、1%未満)、タキサン系抗悪性腫瘍剤 (PTX、nab-PTX) 及び地理 (東アジア、東アジア以外) を層別因子とした Miettinen and Nurminen 法、有意水準 (片側) 0.005

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 23/278 例 (8.3%)、プラセボ群 18/280 例 (6.4%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は本薬群 1/22 例 (4.5%)、プラセボ群 1/28 例 (3.6%))。死因は、本薬群で死亡 4 例、呼吸不全及び敗血症各 3 例、心停止及び肺出血各 2 例、心不全、循環虚脱、肝不全、腸管穿孔、肺膿瘍、壊死性筋膜炎、肺炎、肺臓炎及び肺敗血症各 1 例、プラセボ群で死亡及び敗血症性ショック各 3 例、心肺停止 2 例、急性腎障害、心停止、血胸、多臓器機能不全症候群、胸水、肺炎、肺臓炎、肺出血、肺真菌症及び敗血症各 1 例であり、うち、本薬群の敗血症 3 例、死亡 2 例、肝不全、壊死性筋膜炎、肺臓炎、肺出血及び呼吸不全各 1 例、プラセボ群の敗血症性ショック 2 例、急性腎障害、多臓器機能不全症候群、肺出血及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (うち、日本人患者における有害事象による死亡 (本薬群 1 例、プラセボ群 1 例) の死因は、本薬群で肺臓炎 1 例、プラセボ群で肺出血 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった))。

7.2.1.2.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.6 : 042 試験<20 年 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 2 月 26 日] >)

化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 1%) の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 1,240 例) を対象に、本薬と標準的な化学療法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 32 の国又は地域、196 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、本薬群では本薬 200 mg を最大 35 サイクル静脈内投与、化学療法群では CBDCA AUC5 又は 6 mg・mL/min 相当量並びに PEM 500 mg/m² 又は PTX 200 mg/m² を 6 サイクル静脈内投与した後、PEM 500 mg/m² を静脈内投与⁸⁾ することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 1,274 例 (本薬群 637 例、化学療法群 637 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 47 例、化学療法群 46 例) 。また、ITT 集団のうち、治

⁸⁾ NSQ-NSCLC 患者において、CBDCA/PEM 又は CBDCA/PTX を少なくとも 4 サイクル投与した後の modified RECIST ver.1.1 に基づく画像評価で CR、PR 又は SD の場合に、PEM が投与された。

験薬が投与されなかった 23 例（本薬群 1 例、化学療法群 22 例）を除く 1,251 例（本薬群 636 例、化学療法群 615 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 47 例、化学療法群 44 例）。

本試験の主要評価項目として、試験開始時点（20 年 月 日）では、PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）の患者集団における OS と設定され、PD-L1 陽性（50% $>$ TPS $\geq$ 1%）の患者集団における無益性評価を目的とした中間解析及び有効性評価を目的とした 2 回の中間解析が計画された。なお、治験実施計画書の改訂、解析時点等については下表も参照。以下、同様。）しかしながら、 において、

について

こと等から、PD-L1 陽性（50% $>$ TPS $\geq$ 1%）の患者集団における無益性評価を目的とした中間解析は実施しないこととされ（治験実施計画書改訂第 2 版（20 年 月 日付け））、解析対象集団として PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 20%）の患者集団が追加されるとともに、有効性評価を目的とした中間解析については、PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）集団において OS に関する 250 件のイベントが発生し、本試験に最後に登録及び無作為化された患者が 6 カ月観察された時点で 1 回実施することとされた（治験実施計画書改訂第 3 版（20 年 月 日付け））。さらに、最終解析については PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）集団において OS に関する 340 件のイベントが発生した時点で実施することとされていたが、 において、 ことから、最終解析の実施時点を本試験に最初に登録及び無作為化された患者が 45 カ月観察された時点に変更されるとともに、最初に登録及び無作為化された患者が 38 カ月観察された時点において有効性評価を目的とした 2 回目の中間解析を実施することとされた（治験実施計画書改訂第 6 版（20 年 月 日付け））。

治験実施計画書	解析の種類	解析時点
試験計画時	中間解析 (1 回目)	PD-L1 陽性（50% $>$ TPS $\geq$ 1%）集団において OS に関する 75 件のイベントが発生した時点
	中間解析 (2 回目)	①PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）集団において PFS に関する 315 件のイベントが発生し、②PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）集団において OS に関する 100 件のイベントが発生し、かつ③患者の登録が完了した時点
	中間解析 (3 回目)	PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）集団において OS に関する 283 件のイベントが発生した時点
	最終解析	PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）集団において、OS に関する 354 件のイベントが発生した時点
治験実施計画書 改訂第 2 版（20 年 月 日付け）	中間解析 (1 回目)	PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）集団において OS に関する 187 件のイベントが発生し、患者の登録が完了した時点
	中間解析 (2 回目)	PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）集団において OS に関する 272 件のイベントが発生した時点
	最終解析	PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）集団において OS に関する 340 件のイベントが発生した時点
治験実施計画書 改訂第 3 版（20 年 月 日付け）	中間解析	PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）集団において OS に関する 250 件のイベントが発生し、本試験に最後に登録及び無作為化された患者が 6 カ月観察された時点
	最終解析	PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）集団において OS に関する 340 件のイベントが発生した時点
治験実施計画書 改訂第 6 版（20 年 月 日付け）	中間解析 (1 回目)	PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）集団において OS に関する 250 件のイベントが発生し、本試験に最後に登録及び無作為化された患者が 6 カ月観察された時点
	中間解析 (2 回目)	本試験に最初に登録及び無作為化された患者が 38 カ月観察された時点
	最終解析	本試験に最初に登録及び無作為化された患者が 45 カ月観察された時点

また、解析対象集団を 3 つ設定することに伴う多重性を調整するため、PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）、PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 20%）、PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）集団の順に階層的に検定を行うこととされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、1 回目の中間解析においては Lan-DeMets 法に基づ

く O'Brien-Fleming 型の α 消費関数、2 回目の中間解析及び最終解析においては Hwang-Shih-DeCani の方法に基づく α 消費関数 (γ 値 -0.9023^9) が用いられた。

有効性について、主要解析の解析対象集団における OS の 2 回目の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 13、14 及び 15 並びに図 8、9 及び 10 のとおりであった。

表 13 OS の 2 回目の中間解析結果 (PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 50%) 集団、2018 年 2 月 26 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	299	300
イベント数 (%)	157 (52.5)	199 (66.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	20.0 [15.4, 24.9]	12.2 [10.4, 14.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.69 [0.56, 0.85]	
p 値 (片側) *2	0.0003	

*1 : ECOG PS (0, 1)、組織型 (SQ、NSQ) 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 : ECOG PS (0, 1)、組織型 (SQ、NSQ) 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) 0.01220

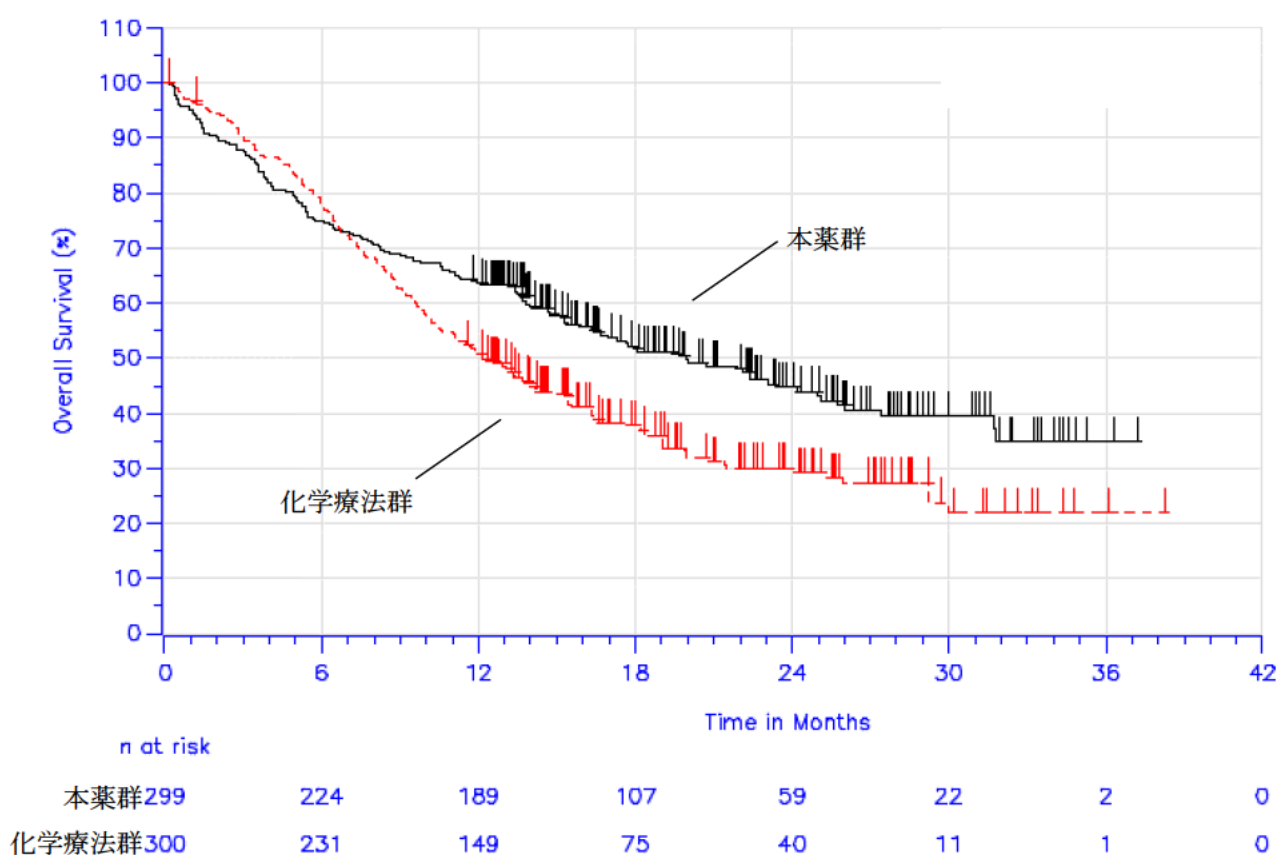


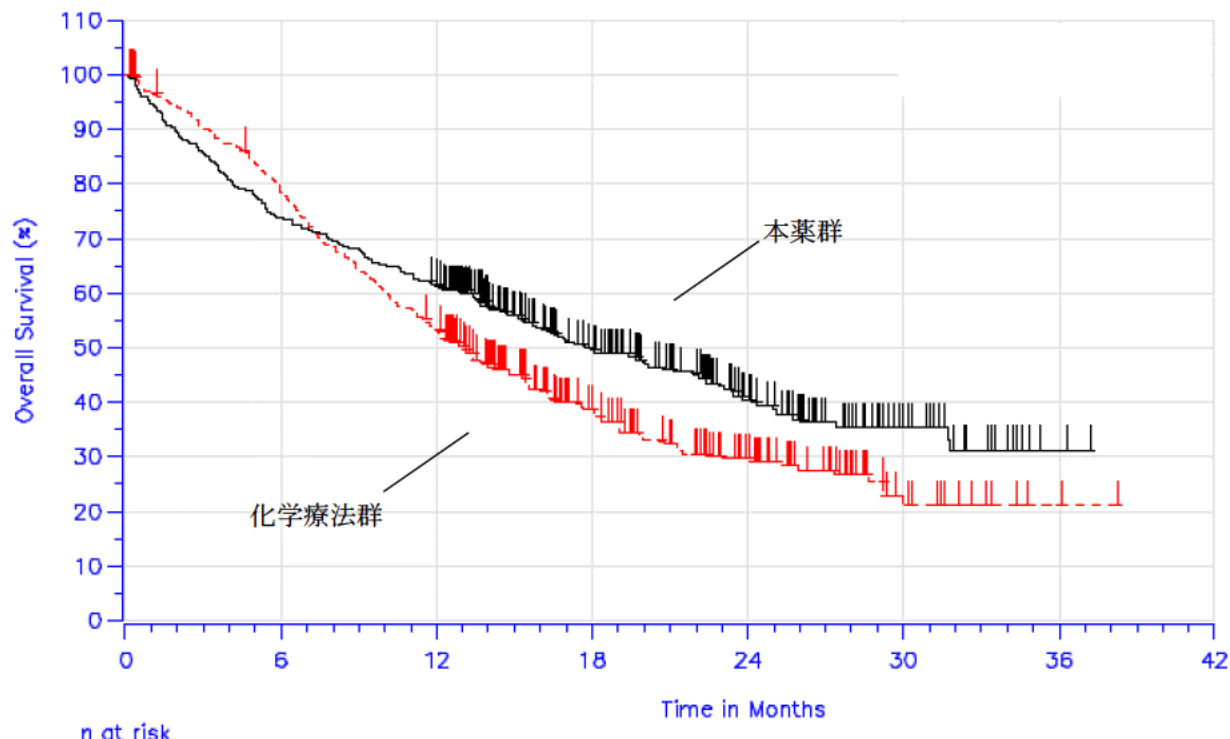
図 8 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 50%) 集団、2018 年 2 月 26 日データカットオフ)

⁹⁾ 2 回目の中間解析の追加及び最終解析時点の変更に伴い、1 回目の中間解析において消費された α に変更がないようにパラメータが調整された。

表 14 OS の 2 回目の中間解析結果 (PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 20%) 集団、2018 年 2 月 26 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	413	405
イベント数 (%)	230 (55.7)	266 (65.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	17.7 [15.3, 22.1]	13.0 [11.6, 15.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.77 [0.64, 0.92]	
p 値 (片側) *2	0.0020	

*1 : PD-L1 発現状況 (TPS が 50%以上、1%以上 50%未満)、ECOG PS (0、1)、組織型 (SQ、NSQ) 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 発現状況 (TPS が 50%以上、1%以上 50%未満)、ECOG PS (0、1)、組織型 (SQ、NSQ) 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) 0.01198



本薬群413	305	251	144	73	24	2	0
化学療法群405	313	210	106	53	14	1	0

図 9 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 20%) 集団、2018 年 2 月 26 日データカットオフ)

表 15 OS の 2 回目の中間解析結果 (PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 1%) 集団、2018 年 2 月 26 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	637	637
イベント数 (%)	371 (58.2)	438 (68.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.7 [13.9, 19.7]	12.1 [11.3, 13.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.81 [0.71, 0.93]	
p 値 (片側) *2	0.0018	

*1 : PD-L1 発現状況 (TPS が 50%以上、1%以上 50%未満)、ECOG PS (0、1)、組織型 (SQ、NSQ) 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 発現状況 (TPS が 50%以上、1%以上 50%未満)、ECOG PS (0、1)、組織型 (SQ、NSQ) 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) 0.01238

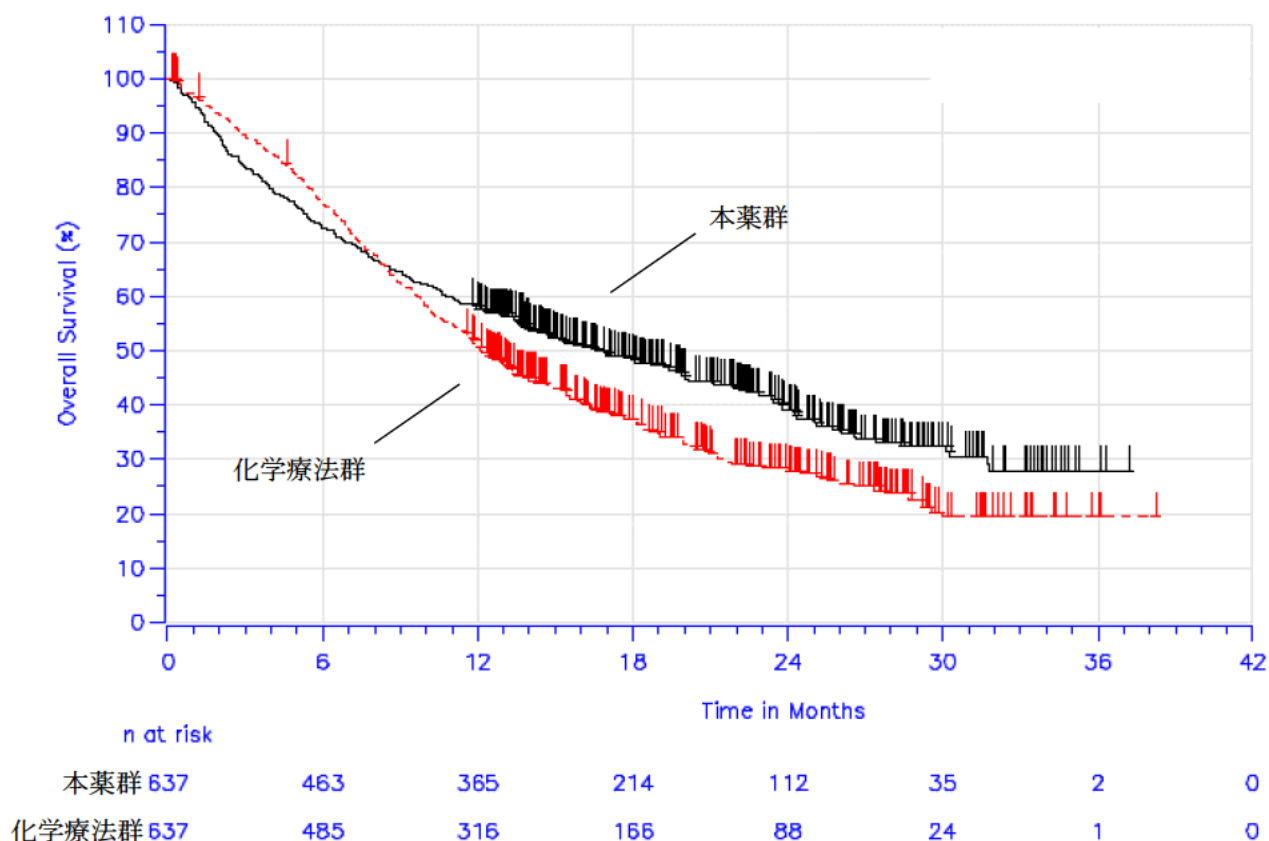


図 10 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 1%) 集団、2018 年 2 月 26 日データカットオフ)

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 70/636 例 (11.0%)、化学療法群 46/615 例 (7.5%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は化学療法群 1/44 例 (2.3%))。死因は、本薬群で死亡 10 例、肺炎 8 例、肺塞栓症 6 例、肺出血 4 例、呼吸不全 3 例、心停止、心肺停止、出血性胃潰瘍、敗血症及び敗血症性ショック各 2 例、悪性新生物進行、偶発的死亡、急性呼吸不全、脳損傷、心不全、急性心不全、脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患、昏睡、憩室炎、塞栓症、脳症、発熱性好中球減少症、喀血、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、血液量減少性ショック、イレウス、腸管虚血、虚血性脳卒中、クレブシエラ感染、肺感染、心筋梗塞、末梢動脈閉塞、胸水、肺臓炎、肺動脈血栓症、肺敗血症、突然死及び腫瘍性塞栓症各 1 例、化学療法群で肺炎 7 例、死亡及び肺塞栓症各 5 例、呼吸不全 3 例、肺出血、肺水腫及び肺敗血症各 2 例、腹部敗血症、急性冠動脈症候群、胆道性敗血症、心不全、心肺停止、心肺不全、脳梗塞、脳血管発作、自殺既遂、呼吸困難、喀血、感染、ケトアシドーシス、好中球減少性敗血症、汎血球減少症、胸水、呼吸窮迫、敗血症性ショック、洞性頻脈及び心突然死各 1 例であり、うち、本薬群の死亡、肺塞栓症、呼吸不全、敗血症、急性心不全、脳症、喀血、血液量減少性ショック、イレウス、クレブシエラ感染、悪性新生物進行、肺臓炎及び突然死各 1 例、化学療法群の肺炎 4 例、心不全、呼吸困難、感染、ケトアシドーシス、好中球減少性敗血症、汎血球減少症、肺塞栓症、肺敗血症、呼吸窮迫及び敗血症性ショック各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (うち、日本人患者における死亡 (化学療法群 1 例) の死因は、死亡であり、治験薬との因果関係は否定された)。

7.2.1.3 海外臨床試験

7.2.1.3.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.1.7 : 021 試験) コホート A、C 及び G < 20 年 月 日 ~ 実施中 [データカットオフ日 : コホート A 2016 年 11 月 7 日、コホート C 及び G 20 年 月 日] >)

第 I 相パートのコホート A では化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : コホート A : 24 例)、コホート C では化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者 (目標症例数 : コホート C : 24 例) を対象に、本薬と CBDCA 等との併用投与の安全性、忍容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 2 つの国又は地域、9 施設で実施された。また、第 II 相パートのコホート G では化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者 (目標症例数 : コホート G : 108 例) を対象に、本薬/CBDCA/PEM 及び CBDCA/PEM 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米国 7 施設で実施された。

用法・用量は、第 I 相パートでは、3 週間を 1 サイクルとして、コホート A では CBDCA AUC6 mg・mL/min 相当量及び PTX 175 又は 200 mg/m² との併用で、本薬 2 又は 10 mg/kg を 4 サイクル静脈内投与した後、本薬 2 又は 10 mg/kg を静脈内投与することとされた。コホート C では CBDCA AUC5 mg・mL/min 相当量及び PEM 500 mg/m² との併用で、本薬 2 又は 10 mg/kg を 4 サイクル静脈内投与した後、PEM 500 mg/m² との併用で、本薬 2 又は 10 mg/kg を静脈内投与することとされた。また、第 II 相パートでは、3 週間を 1 サイクルとして、本薬/CBDCA/PEM 群は CBDCA AUC5 mg・mL/min 相当量及び PEM 500 mg/m² との併用で、本薬 200 mg を 4 サイクル静脈内投与した後、PEM 500 mg/m² との併用で、本薬 200 mg を静脈内投与、CBDCA/PEM 群は CBDCA AUC5 mg・mL/min 相当量及び PEM 500 mg/m² を 4 サイクル静脈内投与した後、PEM 500 mg/m² を静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで最長 24 カ月間継続することとされた。

本試験の第 I 相パートに登録された 49 例 (コホート A (2 mg/kg 群 : 13 例、10 mg/kg 群 : 12 例)、コホート C (2 mg/kg 群 : 12 例、10 mg/kg 群 : 12 例)) 全例に治験薬が投与され、第 I 相パートの安全性の解析対象集団とされた。

また、第 II 相パートについては、コホート G に登録された 123 例 (本薬/CBDCA/PEM 群 60 例、CBDCA/PEM 群 63 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 2 例 (本薬/CBDCA/PEM 群 1 例、CBDCA/PEM 群 1 例) を除く 121 例 (本薬/CBDCA/PEM 群 59 例、CBDCA/PEM 群 62 例) が安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、第 II 相パートの主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率の結果は、表 16 のとおりであった。

表 16 021 試験（コホート G）における最良総合効果及び奏効率
（RECIST ver.1.1、ITT 集団、中央判定、20 年 月 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)	
	本薬/CBDCA/PEM 群 60 例	CBDCA/PEM 群 63 例
CR	1 (1.7)	1 (1.6)
PR	33 (55.0)	19 (30.2)
SD	19 (31.7)	24 (38.1)
PD	2 (3.3)	11 (17.5)
NE	5 (8.3)	8 (12.7)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	34 (56.7 [43.2, 69.4])	20 (31.7 [20.6, 44.7])
差の推定量 [95%CI] *	24.8 [7.2, 40.9]	
p 値 (片側)	0.0029	

* : PD-L1 発現状況 (TPS が 1%以上、1%未満) を層別因子とした Miettinen and Nurminen 法

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、5/170 例 (2.9%) (コホート C : 2/24 例 (8.3%)、コホート G : 3/121 例 (2.5%) (本薬/CBDCA/PEM 群 1/59 例 (1.7%)、CBDCA/PEM 群 2/62 例 (3.2%))) に認められた。疾患進行による死亡例を除く患者の死因は、コホート C で死亡 2 例、コホート G の本薬/CBDCA/PEM 群で敗血症 1 例、コホート G の CBDCA/PEM 群で汎血球減少症及び敗血症各 1 例であり、うち、コホート G の本薬/CBDCA/PEM 群の敗血症 1 例、コホート G の CBDCA/PEM 群の汎血球減少症及び敗血症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.R NSCLC に係る機構における審査の概略

7.2.R.1 有効性について

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、以下の 3 つの国際共同第Ⅲ相試験 (①～③) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、機構は、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、各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。

- ① 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象に、白金系抗悪性腫瘍剤/PEM に本薬又はプラセボを上乗せして投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした 189 試験
- ② 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者を対象に、CBDCA/PTX 又は CBDCA/nab-PTX に本薬又はプラセボを上乗せして投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした 407 試験
- ③ 化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TPS ≥ 1%) の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬と化学療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした 042 試験

機構は、以下に示す検討の結果、①189 試験、②407 試験及び③042 試験の対象とされた NSCLC 患者に対する本薬投与の有効性は示されたと判断した。

7.2.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、①189 試験、②407 試験及び③042 試験における対照群の設定について、それぞれ以下のよう

- ① 189 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.3.2015) 等において、189 試験の対象患者に対して、白金系抗悪性腫瘍剤/PEM の高い有効性が認められた旨の報告等 (J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51、J Clin Oncol 2013; 31: 2895-902) に基づき、白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 投与後に維持療法として PEM 投与が推奨されていたことから、白金系抗悪性腫瘍剤/PEM (維持療法として PEM) を設定した。
- ② 407 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.7.2015) 等において、407 試験の対象患者に対して、CBDCA/PTX 及び CBDCA/nab-PTX の高い有効性が認められた旨の報告 (J Clin Oncol 2012; 30: 2055-62) に基づき、CBDCA/PTX 及び CBDCA/nab-PTX が推奨されていたこと等から、CBDCA/PTX 及び CBDCA/nab-PTX を設定した。
- ③ 042 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.3.2014) 等において、042 試験の対象患者に対して、CBDCA/PEM 及び CBDCA/PTX の高い有効性が認められた旨の報告等 (N Engl J Med 2002; 346: 92-8、Lancet Oncol 2012; 13: 247-55 等) に基づき、CBDCA/PEM 又は CBDCA/PTX 投与後に、維持療法として PEM 投与が推奨されていたことから、CBDCA/PEM 及び CBDCA/PTX (維持療法として PEM) を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2.R.1.2 有効性の評価項目及び評価結果について

① 189 試験：

主要評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.2.1.2.1 参照)。

また、189 試験の日本人患者における OS の 1 回目の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 17 及び図 11 のとおりであった。

表 17 日本人患者における OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2017 年 11 月 8 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	4	6
イベント数 (%)	1 (25.0)	2 (33.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [4.1, —]	— [7.6, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.85 [0.08, 9.44]	
p 値 (片側) *2	0.46650	

— : 推定不可、*1 : 非層別 Cox 回帰、*2 : 非層別 log-rank 検定

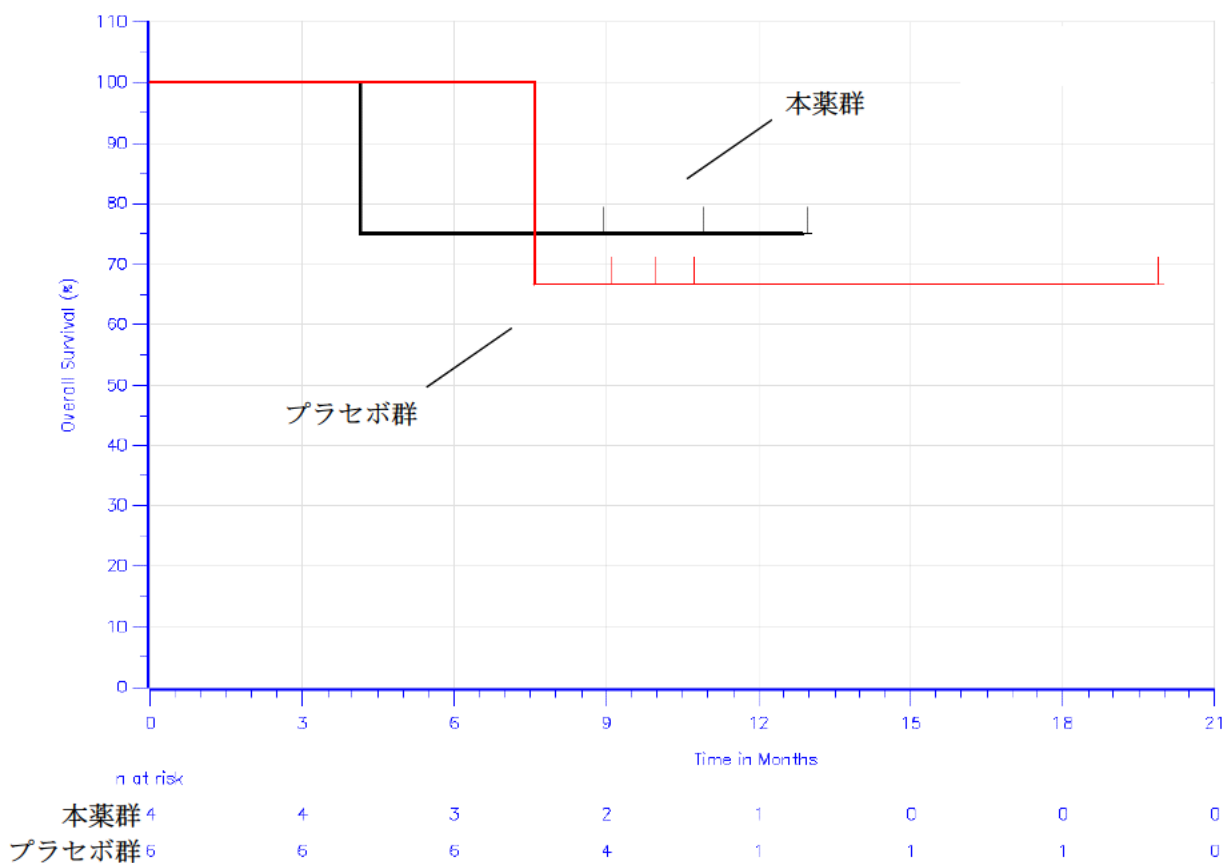


図 11 日本人患者における OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2017 年 11 月 8 日データカットオフ)

② 407 試験：

主要評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された(7.2.1.2.2 参照)。

また、407 試験の日本人患者における OS の 1 回目の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 18 及び図 12 のとおりであった。

表 18 日本人患者における OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2018 年 4 月 3 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	22	28
イベント数 (%)	2 (9.1)	6 (21.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [7.5, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.33 [0.07, 1.66]	
p 値 (片側) *2	0.0788	

—：推定不可、*1：非層別 Cox 回帰、*2：非層別 log-rank 検定

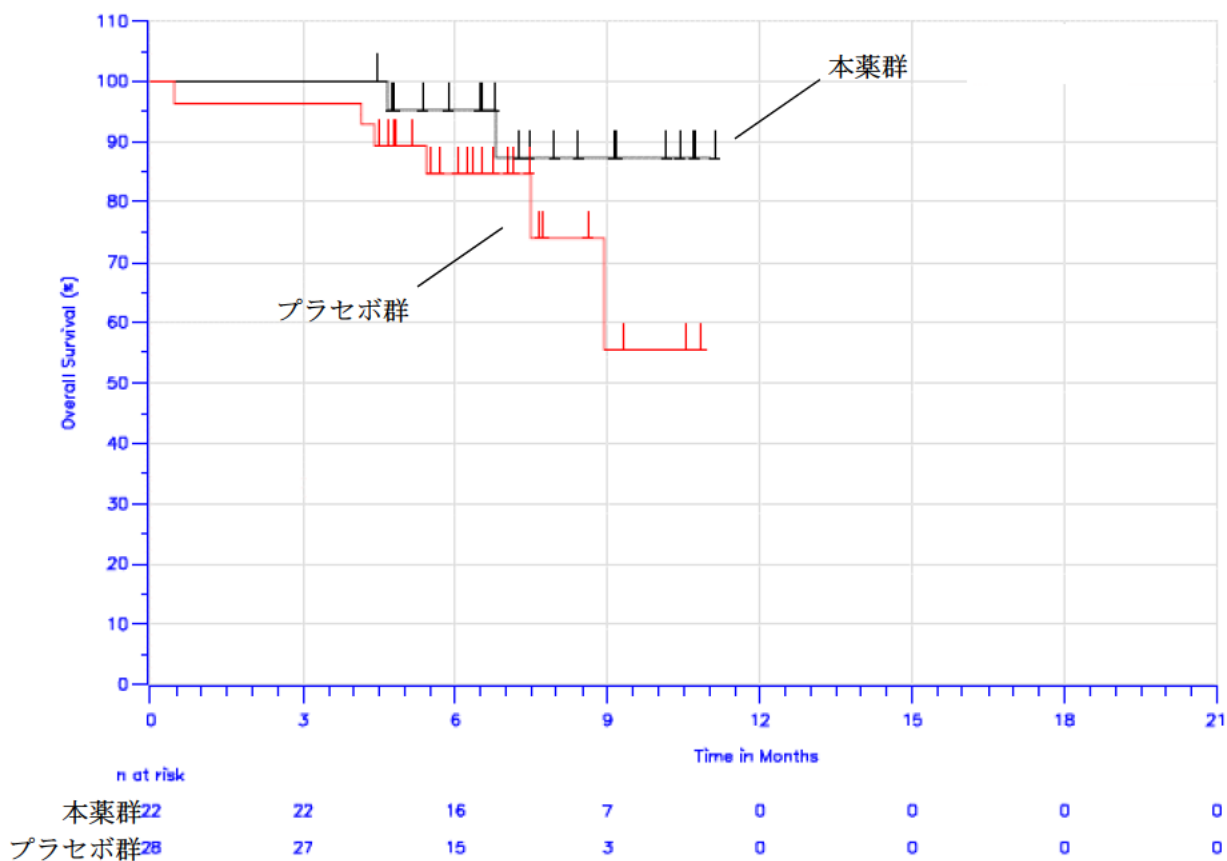


図 12 日本人患者における OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2018 年 4 月 3 日データカットオフ)

③ 042 試験：

主要評価項目とされた OS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が検証された（7.2.1.2.3 参照）。

機構は、042 試験における OS の 2 回目の中間解析の追加、最終解析時点及び中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の増大を制御するための方法の変更が、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（治験実施計画書改訂第 2 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。

OS の 2 回目の中間解析について、1 回目の中間解析で消費された α を考慮した上で、治験実施計画書改訂第 2 版の解析計画に基づき、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて有意水準を算出した結果は表 19 のとおりであり、変更前の解析計画に基づく場合でも OS の結果は統計学的に有意であった。

表 19 治験実施計画書改訂第 5 版の解析計画に基づく OS の 2 回目の中間解析結果
(2018 年 2 月 26 日データカットオフ)

対象集団	ハザード比 [95%CI]	p 値 (片側)	有意水準 (片側)
PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 50%) 集団	0.69 [0.56, 0.85] *1	0.0003*3	0.00797
PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 20%) 集団	0.77 [0.64, 0.92] *2	0.0020*4	0.00777
PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 1%) 集団	0.81 [0.71, 0.93] *2	0.0018*4	0.00813

*1 : ECOG PS (0, 1)、組織型 (SQ、NSQ) 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 発現状況 (50%以上、1%以上 50%未満)、ECOG PS (0, 1)、組織型 (SQ、NSQ) 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、*3 : ECOG PS (0, 1)、組織型 (SQ、NSQ) 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、*4 : PD-L1 発現状況 (TPS が 50%以上、1%以上 50%未満)、ECOG PS (0, 1)、組織型 (SQ、NSQ) 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

また、042 試験の日本人集団における OS の 2 回目の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 20、21 及び 22 並びに図 13、14 及び 15 のとおりであった。

表 20 日本人患者における OS の 2 回目の中間解析結果
(PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 50%) 集団、2018 年 2 月 26 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	23	16
イベント数 (%)	12 (52.2)	8 (50.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	27.4 [13.4, -]	19.9 [5.0, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.87 [0.36, 2.14]	
p 値 (片側) *2	0.3833	

— : 推定不可、*1 : 非層別 Cox 回帰、*2 : 非層別 log-rank 検定

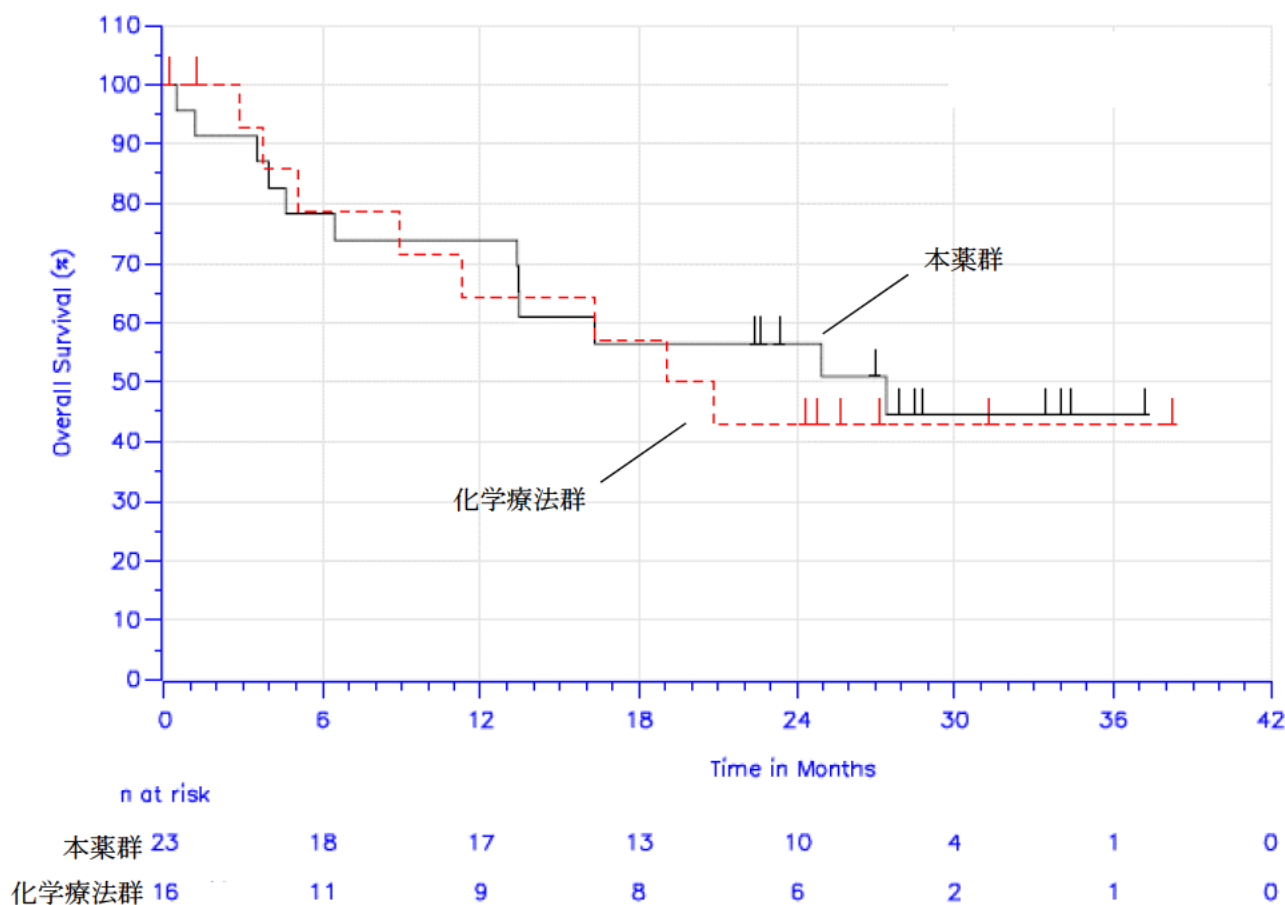


図 13 日本人患者における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 50%) 集団、2018 年 2 月 26 日データカットオフ)

表 21 日本人患者における OS の 2 回目の中間解析結果
(PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 20%) 集団、2018 年 2 月 26 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	31	21
イベント数 (%)	17 (54.8)	10 (47.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	24.3 [13.4, -]	25.0 [11.3, -]
ハザード比 [95%CI] *1	1.00 [0.46, 2.20]	
p 値 (片側) *2	0.5045	

— : 推定不可、*1 : 非層別 Cox 回帰、*2 : 非層別 log-rank 検定

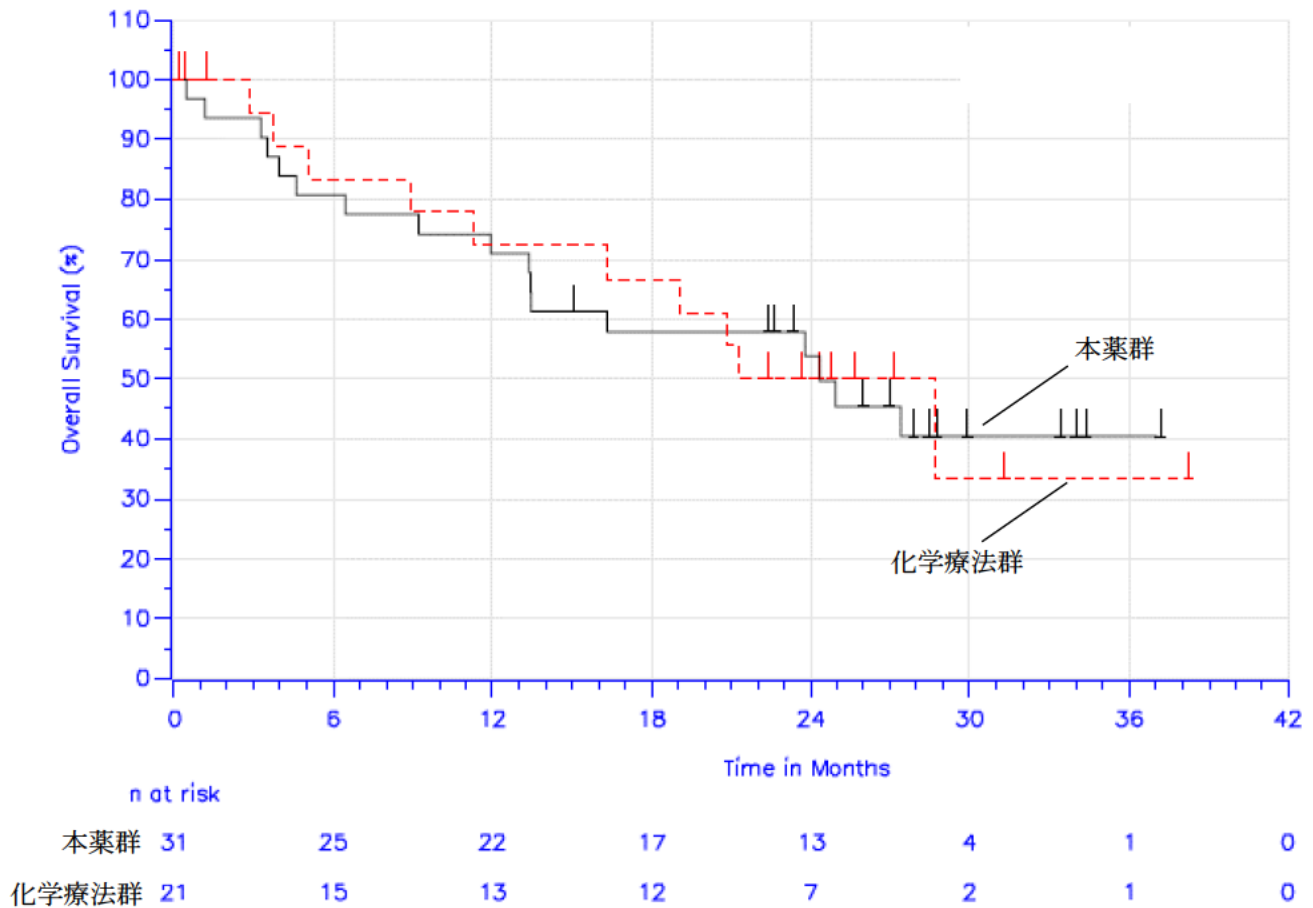


図 14 日本人患者における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 20%) 集団、2018 年 2 月 26 日データカットオフ)

表 22 日本人患者における OS の 2 回目の中間解析結果
(PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 1%) 集団、2018 年 2 月 26 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	47	46
イベント数 (%)	24 (51.1)	24 (52.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	24.9 [13.5, -]	25.5 [15.6, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.92 [0.52, 1.61]	
p 値 (片側) *2	0.3793	

— : 推定不可、*1 : 非層別 Cox 回帰、*2 : 非層別 log-rank 検定

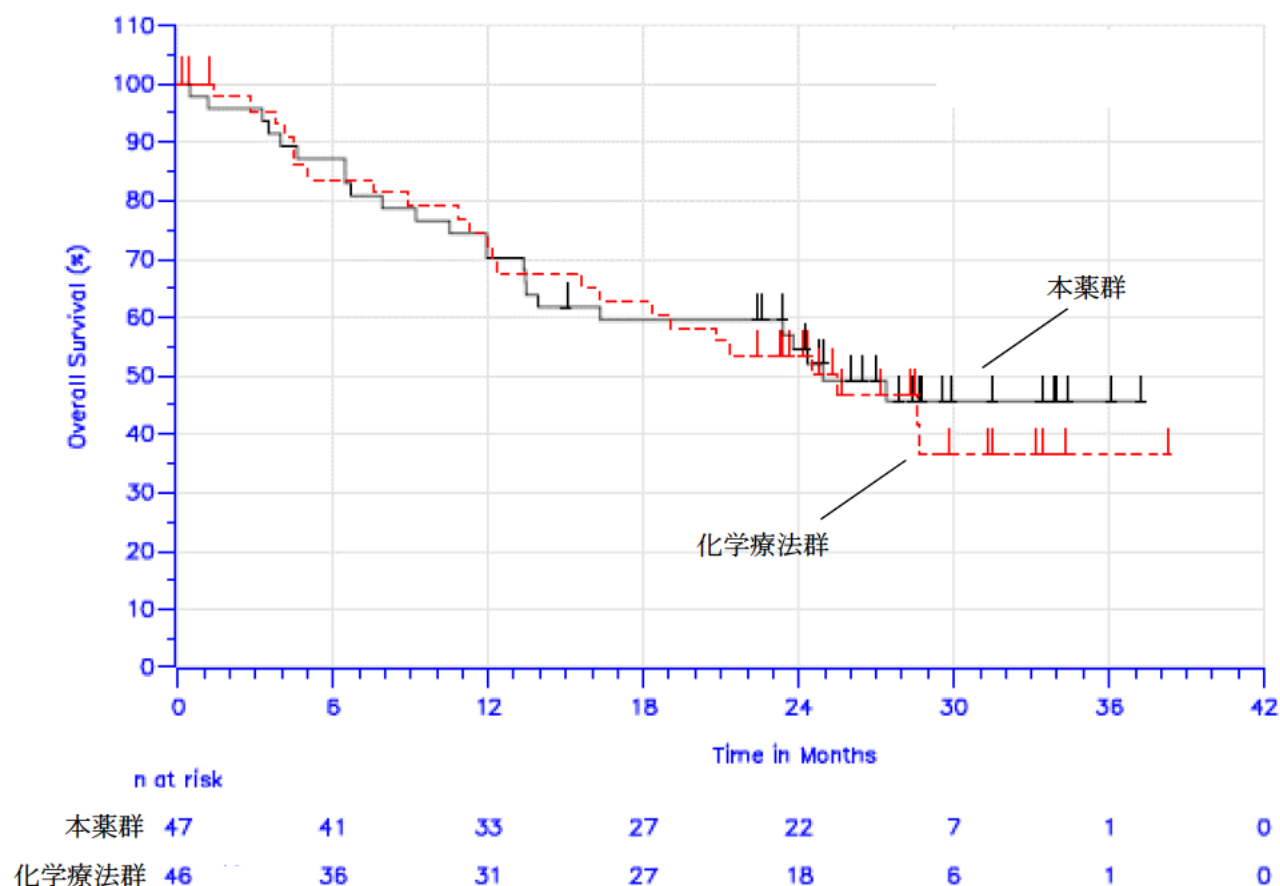


図 15 日本人患者における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 1%) 集団、2018 年 2 月 26 日データカットオフ)

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、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与、及び化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 1%) の進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬単独投与の有効性は示されたと判断した。

- 化学療法歴のない進行・再発の切除不能な NSQ-NSCLC 患者を対象とした 189 試験及び SQ-NSCLC 患者を対象とした 407 試験において、主要評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと。
- 化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 1%) の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした 042 試験において、主要評価項目とされた OS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が示されたこと。
- 189 試験、407 試験及び 042 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 3 試験の日本人集団の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ものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.2.R.2 安全性について (有害事象については、「7.4.2 NSCLC の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、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与時、及び化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 1%)

の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬単独投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象⁷⁾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、NSCLC 患者に対する上記の投与時においても本薬は忍容可能と判断した。

7.2.R.2.1 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、189 試験、407 試験及び 042 試験において認められた安全性情報を基に、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。

189 試験、407 試験及び 042 試験における、安全性の概要は表 23 のとおりであった。

表 23 安全性の概要 (189 試験、407 試験及び 042 試験)

	例数 (%)					
	189 試験*1		407 試験*1		042 試験*2	
	本薬群 405 例	プラセボ群 202 例	本薬群 278 例	プラセボ群 280 例	本薬群 636 例	化学療法群 615 例
全有害事象	404 (99.8)	200 (99.0)	273 (98.2)	274 (97.9)	610 (95.9)	606 (98.5)
Grade 3 以上の有害事象	272 (67.2)	133 (65.8)	194 (69.8)	191 (68.2)	318 (50.0)	351 (57.1)
死亡に至った有害事象	27 (6.7)	12 (5.9)	23 (8.3)	18 (6.4)	70 (11.0)	46 (7.5)
重篤な有害事象	202 (49.9)	95 (47.0)	113 (40.6)	107 (38.2)	259 (40.7)	187 (30.4)
投与中止に至った有害事象						
本薬又はプラセボ	82 (20.2)	21 (10.4)	48 (17.3)	22 (7.9)	122 (19.2)	—
化学療法	96 (23.7)	26 (12.9)	44 (15.8)	29 (10.4)	—	89 (14.5)
休薬に至った有害事象						
本薬又はプラセボ	213 (52.6)	92 (45.5)	141 (50.7)	107 (38.2)	212 (33.3)	—
化学療法	199 (49.1)	91 (45.0)	132 (47.5)	131 (46.8)	—	225 (36.6)
減量に至った有害事象						
化学療法	68 (16.8)	20 (9.9)	63 (22.7)	49 (17.5)	—	64 (10.4)

*1：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用で、本薬又はプラセボを投与、*2：本薬単独投与又は白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法

189 試験において、プラセボ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、発疹（本薬群：82 例（20.2%）、プラセボ群：23 例（11.4%）、以下、同順）、末梢性浮腫（78 例（19.3%）、26 例（12.9%））及び流涙増加（69 例（17.0%）、22 例（10.9%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（64 例（15.8%）、24 例（11.9%））、発熱性好中球減少症（27 例（6.7%）、4 例（2.0%））、無力症（25 例（6.2%）、7 例（3.5%））、疲労（23 例（5.7%）、5 例（2.5%））、下痢（21 例（5.2%）、6 例（3.0%））及び急性腎障害（8 例（2.0%）、0 例）、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（23 例（5.7%）、4 例（2.0%））、好中球減少症（10 例（2.5%）、1 例（0.5%））及び急性腎障害（8 例（2.0%）、0 例）、発現率が 2%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は急性腎障害（8 例（2.0%）、0 例）、発現率が 2%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は血小板減少症（19 例（4.7%）、2 例（1.0%））、下痢（16 例（4.0%）、2 例（1.0%））、疲労（14 例（3.5%）、3 例（1.5%））及び発熱性好中球減少症（9 例（2.2%）、0 例）であり、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。

407 試験において、プラセボ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、脱毛症（本薬群：128 例（46.0%）、プラセボ群：102 例（36.4%）、以下、同順）、血小板減少症（85 例（30.6%）、65 例（23.2%））、下痢（83 例（29.9%）、65 例（23.2%））、関節痛（57 例（20.5%）、40 例（14.3%））、そう痒症（36 例（12.9%）、21 例（7.5%））及び味覚異常（25 例（9.0%）、11 例（3.9%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は肺臓炎（7 例（2.5%）、1 例（0.4%））、発現率が 2%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は血小板減少症（40 例（14.4%）、25 例（8.9%））、好中球減少症（32 例（11.5%）、24 例（8.6%））及び肺臓炎（6 例（2.2%）、0 例）であった。発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

042 試験において、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、呼吸困難（本薬群：105 例（16.5%）、化学療法群：70 例（11.4%）、以下、同順）、咳嗽（99 例（15.6%）、65 例（10.6%））、甲状腺機能低下症（77 例（12.1%）、9 例（1.5%））、甲状腺機能亢進症（39 例（6.1%）、4 例（0.7%））及び肺臓炎（47 例（7.4%）、1 例（0.2%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は肺臓炎（20 例（3.1%）、0 例）、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は肺炎（47 例（7.4%）、32 例（5.2%））及び肺臓炎（25 例（3.9%）、1 例（0.2%））、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（19 例（3.0%）、0 例）、発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は肺臓炎（20 例（3.1%）、1 例（0.2%））及び甲状腺機能低下症（14 例（2.2%）、0 例）であり、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。

また、申請者は、①化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者、②化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者及び③化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者と既承認の効能・効果に係る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、それぞれ以下のように説明している。

189 試験、407 試験及び 042 試験の本薬群及び既承認の効能・効果に係る患者において認められた有害事象の発現状況を比較した結果は、表 6 のとおりであった（7.1.R.2.1 参照）。

① 189 試験：

既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者で、発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心（化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC：55.6%、PD-L1 陽性の NSCLC：20.2%、根治切除不能な悪性黒色腫：25.3%、cHL：13.3%、根治切除不能な尿路上皮癌：20.7%、以下、同順）、貧血（46.2%、10.3%、12.5%、9.0%、17.3%）、便秘（34.8%、16.4%、19.2%、9.5%、18.8%）、好中球減少症（27.2%、0.6%、0.5%、6.2%、0%）、血小板減少症（18.0%、1.1%、2.1%、5.2%、0.4%）及び流涙増加（17.0%、0.5%、0.7%、1.9%、1.1%）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は貧血（16.3%、2.8%、3.7%、3.8%、8.3%）、好中球減少症（15.8%、0%、0.2%、2.9%、0%）、血小板減少症（7.9%、0.4%、0.4%、1.9%、0%）、発熱性好中球減少症（6.7%、0.2%、0%、1.0%、0%）及び無力症（6.2%、1.2%、1.2%、0%、0.8%）で、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（5.7%、0.2%、0%、0%、0%）、発現率が 5%以上高かった本薬又は化学療法の休薬に至った有害事象は好中球減少症（13.1%、0%、0.1%、0%、0%）及び貧血（7.4%、0.8%、0.8%、0%、0.4%）であり、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び本薬又は化学療法の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、既承認の効能・効果と比較して、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者で発現率の高かった有害事象及び重篤な有害事象等が認められたものの、いずれも CDDP、CBDCA 又は PEM で既知の事象であり、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者と既承認の効能・効果に係る患者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。

② 407 試験：

既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者で、発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC：53.2%、PD-L1 陽性の NSCLC：10.3%、根治切除不能な悪性黒色腫：12.5%、cHL：9.0%、根治切除不能な尿路上皮癌：17.3%、以下、同順）、脱毛症（46.0%、1.3%、2.1%、2.4%、0.8%）、好中球減少症（37.8%、0.6%、0.5%、6.2%、0%）、悪心（35.6%、20.2%、25.3%、13.3%、20.7%）、血小板減少症（30.6%、1.1%、2.1%、5.2%、0.4%）及び末梢性ニューロパチー（20.5%、1.9%、1.8%、3.8%、0.4%）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（22.7%、0%、0.2%、2.9%、0%）、貧血（15.5%、2.8%、3.7%、3.8%、8.3%）及び好中球数減少（6.1%、0%、0.1%、0%、0.4%）、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（5.4%、0.2%、0%、0%、0%）、発現率が 5%以上高かった本薬又は化学療法の休薬に至った有害事象は貧血（12.9%、0.8%、0.8%、0%、0.4%）、好中球減少症（19.4%、0%、0.1%、0%、0%）及び血小板減少症（18.0%、0%、0.2%、0%、0%）であり、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び本薬又は化学療法の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、既承認の効能・効果と比較して、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者で発現率の高かった有害事象及び重篤な有害事象等が認められたものの、いずれも CBDCA、PTX 又は nab-PTX で既知の事象であり、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者と既承認の効能・効果に係る患者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。

③ 042 試験：

既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の進行・再発の NSCLC 患者で、発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、肺炎（化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の進行・再発の NSCLC：11.9%、PD-L1 陽性の NSCLC：6.7%、根治切除不能な悪性黒色腫：2.0%、cHL：2.4%、根治切除不能な尿路上皮癌：4.5%、以下、同順）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は肺炎（7.4%、4.7%、0.8%、0.5%、2.6%）、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は肺炎（7.4%、4.7%、1.1%、1.4%、3.4%）であり、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、既承認の効能・効果と比較して、化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の進行・再発の NSCLC 患者で発現率の高かった有害事象及び重篤な有害事象等に明確な差異は認められておらず、化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の進行・再発の NSCLC 患者と既承認の効能・効果に係る患者との間で本薬の安全性に差異はないと考える。

さらに、申請者は、①189 試験、②407 試験及び③042 試験の本薬群において確認された安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、それぞれ以下のように説明している。

① 189 試験：

本薬群における、日本人患者（日本人拡大コホート¹⁰⁾ 含む）及び外国人患者の安全性の概要は表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要（189 試験）

	例数 (%)	
	日本人患者 25 例	外国人患者 401 例
全有害事象	25 (100)	400 (99.8)
Grade 3 以上の有害事象	13 (52.0)	270 (67.3)
死亡に至った有害事象	0	27 (6.7)
重篤な有害事象	5 (20.0)	200 (49.9)
投与中止に至った有害事象		
本薬	3 (12.0)	81 (20.2)
化学療法	3 (12.0)	96 (23.9)
休薬に至った有害事象		
本薬	16 (64.0)	211 (52.6)
化学療法	15 (60.0)	198 (49.4)
減量に至った有害事象		
本薬	—	—
化学療法	3 (12.0)	67 (16.7)

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、悪心（日本人患者：18 例（72.0%）、外国人患者：223 例（55.6%）、以下、同順）、便秘（16 例（64.0%）、138 例（34.4%））、食欲減退（14 例（56.0%）、112 例（27.9%））、白血球数減少（10 例（40.0%）、25 例（6.2%））、ALT 増加（7 例（28.0%）、46 例（11.5%））、好中球数減少（7 例（28.0%）、11 例（2.7%））、リンパ球数減少（7 例（28.0%）、10 例（2.5%））、しゃっくり（7 例（28.0%）、19 例（4.7%））、AST 増加（6 例（24.0%）、35 例（8.7%））、口内炎（6 例（24.0%）、33 例（8.2%））、皮膚乾燥（6 例（24.0%）、17 例（4.2%））、倦怠感（6 例（24.0%）、2 例（0.5%））、不眠症（5 例（20.0%）、23 例（5.7%））、脱毛症（4 例（16.0%）、20 例（5.0%））、肝機能異常（3 例（12.0%）、1 例（0.2%））及び糖尿病（3 例（12.0%）、1 例（0.2%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球数減少（5 例（20.0%）、7 例（1.7%））、リンパ球数減少（5 例（20.0%）、2 例（0.5%））、白血球数減少（4 例（16.0%）、6 例（1.5%））及び低ナトリウム血症（3 例（12.0%）、7 例（1.7%））、発現率が 5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、白血球数減少（5 例（20.0%）、7 例（1.7%））、好中球数減少（4 例（16.0%）、2 例（0.5%））及びリンパ球数減少（3 例（12.0%）、0 例）であり、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

プラセボ群において、日本人患者で 2 例以上に認められ、かつ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、便秘（11 例（73.3%）、60 例（30.6%））、貧血（10 例（66.7%）、89 例（45.4%））、食欲減退（9 例（60.0%）、57 例（29.1%））、白血球減少症（7 例（46.7%）、10 例（5.1%））、倦怠感（5 例（33.3%）、3 例（1.5%））、ALT 増加（5 例（33.3%）、16 例（8.2%））、AST 増加（5 例（33.3%）、11 例（5.6%））、味覚異常（5 例（33.3%）、18 例（9.2%））、

¹⁰⁾ 011 試験パート B において、治験薬との因果関係が否定できない ILD 及び肺臓炎による死亡がそれぞれ 1 例認められたことから、189 試験への本邦からの組入れを中断するとともに、189 試験に日本人患者を対象とした拡大コホートを追加し、当該試験に既に組み入れられている 10 例との合計で 189 試験計画時点での日本人患者の目標症例数である 40 例に到達するまで患者を組み入れることとされた（治験実施計画書改訂第 6 版（20 年 月 日付け））。

しゃっくり（5例（33.3%）、3例（1.5%））、血小板減少症（4例（26.7%）、27例（13.8%））、口内炎（4例（26.7%）、15例（7.7%））、末梢性浮腫（4例（26.7%）、24例（12.2%））、白血球数減少（3例（20.0%）、11例（5.6%））、不安（3例（20.0%）、9例（4.6%））、好中球数減少（2例（13.3%）、4例（2.0%））、血小板数減少（2例（13.3%）、1例（0.5%））、腫瘍疼痛（2例（13.3%）、2例（1.0%））、末梢性感覚ニューロパチー（2例（13.3%）、2例（1.0%））及びILD（2例（13.3%）、0例）であった。日本人患者で2例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は貧血（3例（20.0%）、28例（14.3%））、好中球減少症（2例（13.3%）、22例（11.2%））であった。日本人患者で2例以上に認められた重篤な有害事象はILD（2例（13.3%）、0例）であった。日本人患者で死亡に至った有害事象は認められなかった。

② 407 試験：

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 25 のとおりであった。

表 25 安全性の概要（407 試験）

	例数（%）	
	日本人患者 22 例	外国人患者 256 例
全有害事象	22（100）	251（98.0）
Grade 3 以上の有害事象	19（86.4）	175（68.4）
死亡に至った有害事象	1（4.5）	22（8.6）
重篤な有害事象	13（59.1）	100（39.1）
投与中止に至った有害事象		
本薬	7（31.8）	41（16.0）
化学療法	8（36.4）	36（14.1）
休薬に至った有害事象		
本薬	20（90.9）	121（47.3）
化学療法	15（68.2）	117（45.7）
減量に至った有害事象		
化学療法	6（27.3）	57（22.3）

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、貧血（日本人患者：19例（86.4%）、外国人患者：129例（50.4%）、以下、同順）、脱毛症（17例（77.3%）、111例（43.4%））、好中球減少症（14例（63.6%）、91例（35.5%））、便秘（13例（59.1%）、51例（19.9%））、白血球数減少（12例（54.5%）、19例（7.4%））、食欲減退（11例（50.0%）、57例（22.3%））、倦怠感（9例（40.9%）、1例（0.4%））、血小板数減少（9例（40.9%）、15例（5.9%））、末梢性感覚ニューロパチー（9例（40.9%）、23例（9.0%））、不眠症（8例（36.4%）、20例（7.8%））、白血球減少症（6例（27.3%）、18例（7.0%））、好中球数減少（6例（27.3%）、18例（7.0%））、口内炎（4例（18.2%）、6例（2.3%））、低ナトリウム血症（4例（18.2%）、10例（3.9%））、しゃっくり（4例（18.2%）、9例（3.5%））及び班状丘疹状皮疹（4例（18.2%）、4例（1.6%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（9例（40.9%）、54例（21.1%））、貧血（8例（36.4%）、35例（13.7%））、白血球減少症（5例（22.7%）、8例（3.1%））、好中球数減少（4例（18.2%）、13例（5.1%））、白血球数減少（4例（18.2%）、8例（3.1%））、低ナトリウム血症（4例（18.2%）、6例（2.3%））、下痢（2例（9.1%）、9例（3.5%））、譫妄（2例（9.1%）、0例）及び肺臓炎（2例（9.1%）、5例（2.0%））、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は肺臓炎（3例（13.6%）、4例（1.6%））、発現率が 5%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は肺臓炎（2例

(9.1%)、3 例 (1.2%))、発現率が 5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は貧血 (9 例 (40.9%)、15 例 (5.9%))、好中球減少症 (7 例 (31.8%)、25 例 (9.8%))、白血球減少症 (4 例 (18.2%)、3 例 (1.2%))、血小板数減少 (4 例 (18.2%)、4 例 (1.6%))、白血球数減少 (4 例 (18.2%)、1 例 (0.4%))、下痢 (2 例 (9.1%)、3 例 (1.2%))、発疹 (2 例 (9.1%)、1 例 (0.4%)) 及び食欲減退 (2 例 (9.1%)、0 例) であった。日本人患者で発現率が 5%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。

プラセボ群において、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、貧血 (日本人患者：18 例 (64.3%)、外国人患者：127 例 (50.4%)、以下、同順)、食欲減退 (18 例 (64.3%)、64 例 (25.4%))、脱毛症 (17 例 (60.7%)、85 例 (33.7%))、便秘 (16 例 (57.1%)、45 例 (17.9%))、白血球数減少 (13 例 (46.4%)、17 例 (6.7%))、末梢性感覚ニューロパチー (12 例 (42.9%)、24 例 (9.5%))、好中球数減少 (9 例 (32.1%)、19 例 (7.5%))、倦怠感 (9 例 (32.1%)、4 例 (1.6%))、関節痛 (8 例 (28.6%)、32 例 (12.7%))、発熱 (7 例 (25.0%)、30 例 (11.9%))、血小板数減少 (5 例 (17.9%)、15 例 (6.0%))、口内炎 (4 例 (14.3%)、10 例 (4.0%))、GGT 増加 (4 例 (14.3%)、4 例 (1.6%)) 及び歯肉炎 (3 例 (10.7%)、0 例) であった。同様に、日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症 (7 例 (25.0%)、17 例 (6.7%))、白血球数減少 (5 例 (17.9%)、6 例 (2.4%)) 及び肺感染 (2 例 (7.1%)、1 例 (0.4%))、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は肺感染 (2 例 (7.1%)、0 例) であった。日本人患者で発現率が 5%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。

本薬群における ILD 様事象¹¹⁾ の発現率に関して、外国人患者 (5.5%、14/256 例) と比較して日本人患者 (18.2%、4/22 例) で高かったが、プラセボ群においても、外国人患者 (1.2%、3/252 例) と比較して日本人患者 (10.7%、3/28 例) で当該事象の発現率は高かった。本薬群の日本人患者において、ILD 様事象が認められた 4 例のうち、死亡に至った ILD 様事象は、1 例に認められ、本薬との因果関係が否定されなかったものの、ILD 評価委員会により盲検下で評価された結果、当該患者にはベースラインにおいて 407 試験の除外基準とされた蜂巣肺の所見が存在しており、当該所見の影響も否定できないとされた。また、他の 1 例は Grade 3 で未回復、2 例は Grade 2 であり、いずれも回復又は軽快が認められた。

以上より、化学療法に本薬を併用して投与する際には、化学療法のための投与時と比較して ILD 様事象が高い割合で発現する可能性があるため、ILD 様事象の発現には注意が必要であるものの、本薬及び化学療法いずれにおいても既知の有害事象であり、引き続き ILD 様事象の発現に対する観察及び適切な対応がなされれば、日本人患者に対しても本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与は忍容可能と判断した。

③ 042 試験：

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 26 のとおりであった。

¹¹⁾ MedDRA PT の「急性間質性肺臓炎」、「ILD」、「肺臓炎」、「特発性肺炎症候群」及び「器質性肺炎」に該当する事象が集計された。

表 26 安全性の概要 (042 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 47 例	外国人患者 589 例
全有害事象	41 (87.2)	569 (96.6)
Grade 3 以上の有害事象	19 (40.4)	299 (50.8)
死亡に至った有害事象	0	70 (11.9)
重篤な有害事象	17 (36.2)	242 (41.1)
投与中止に至った有害事象	8 (17.0)	114 (19.4)
休薬に至った有害事象	13 (27.7)	199 (33.8)

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、便秘（日本人患者：11 例（23.4%）、外国人患者：66 例（11.2%）、以下、同順）、不眠症（11 例（23.4%）、22 例（3.7%））、発疹（11 例（23.4%）、58 例（9.8%））、倦怠感（9 例（19.1%）、8 例（1.4%））、背部痛（9 例（19.1%）、53 例（9.0%））、肺臓炎（8 例（17.0%）、39 例（6.6%））及び腎機能障害（5 例（10.6%）、3 例（0.5%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、食欲減退（3 例（6.4%）、8 例（1.4%））、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、肺臓炎（5 例（10.6%）、20 例（3.4%））、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、肺臓炎（4 例（8.5%）、16 例（2.7%））であり、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本薬群における ILD 様事象¹¹⁾の発現率に関して、外国人患者（7.3%、43/589 例）と比較して日本人患者（21.3%、10/47 例）で高かった。本薬群の日本人患者における ILD 様事象発現例 10 例のうち、Grade 3 以上の ILD 様事象は 3 例（いずれも Grade 3）に認められ、日本人患者における死亡に至った ILD 様事象は認められなかった。データカットオフ時点で、Grade 1 及び Grade 2 の当該事象各 1 例を除き、回復又は軽快が認められていることを考慮すると、本薬投与による ILD 様事象の発現には引き続き注意が必要であるものの、日本人患者においても忍容可能と判断した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

189 試験、407 試験及び 042 試験において①対照群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象、及び②既承認の効能・効果と比較して発現率が高い有害事象が認められた。ただし、いずれも本薬又は併用投与された化学療法において既知の有害事象であったことを考慮すると、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、NSCLC 患者に対する下記の投与時においても本薬は忍容可能と判断した。なお、189 試験及び 407 試験において、プラセボ群と比較して本薬群において、Grade 3 又は重篤な発熱性好中球減少症の発現が高い割合で認められているが、いずれも軽快又は回復していること、併用される化学療法において既知の有害事象であること等を考慮すると、本薬の添付文書等において副作用の発現状況の情報提供は必要であるものの、特段の注意喚起は不要と判断した。

- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与。
- 化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬単独投与。

また、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は、いずれも本薬の既知の有害事象であり、Grade 3 以上又は重篤な有害事象等の発現状況を考慮しても、引き続き休薬等の適切な対応がなされる場合には、切除不能な進行・再発の NSCLC の日本人患者において本薬は忍容可能と判断した。

7.2.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

今般の一変申請において、NSCLC に係る本薬の申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では以下の旨が注意喚起されていた。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない（既承認の内容と同一）。
- 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」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いて検査すること。本薬を単独で投与する場合には、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。
- 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（既承認の内容と同一）。

機構は、「7.2.R.1 有効性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、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「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に変更することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない（既承認の内容と同一）。
- 本薬を単独で投与する場合には、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。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」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いること。
- 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（既承認の内容と同一）。

7.2.R.3.1 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いて記載が認められた、NSCLC に対する本薬投与に係る内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（NSCLC）（v.6.2018）
 - 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者に対する一次治療として本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 投与は強く推奨される。
 - 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対する一次治療として本薬/CBDCA/PTX 又は本薬/CBDCA/nab-PTX 投与は推奨される。
 - 化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として本薬単独投与は強く推奨される。

- 米国 NCI-PDQ（2018 年 8 月 6 日版）：
 - 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者に対する一次治療として本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 投与は推奨される。
 - 化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として本薬単独投与は推奨される。
- 国内診療ガイドライン（NSCLC）：
 - 化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 50%）の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として本薬単独投与は強く推奨される。

機構は、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における本薬の臨床的位置付け及び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。

189 試験、407 試験及び 042 試験の結果から、本薬と化学療法との併用投与は化学療法歴のない進行・再発の NSCLC 患者、本薬単独投与は化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の進行・再発の NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、189 試験及び 407 試験では、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬と化学療法との併用投与による有効性及び安全性が示されたことから、当該療法においては PD-L1 検査による臨床的意義は低いと考えられる。ただし、本薬の単独投与時は PD-L1 検査の実施が必要であると考ええる。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に変更することは可能と考える。

- 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（既承認の内容と同一）。
- 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」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いて検査すること。本薬を単独で投与する場合には、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。
- 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（既承認の内容と同一）。

機構は、化学療法歴のない進行・再発の NSCLC 患者における、本薬の単独投与と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与との使分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

189 試験及び 407 試験の結果から、PD-L1 発現状況にかかわらず本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用を考慮すべきであると考ええる。また、024 試験及び 042 試験の結果から、PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の場合には、本薬の単独投与も考慮すべきであると考ええる。

なお、本薬の単独投与と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の患者においては、本薬の単独投与より、本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与を考慮すべきであり、本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与に対する忍容性に問題がある患者及び化学療法を希望しない患者においては本薬の単独投与を考慮すべきと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって使用されること等を考慮すると、189 試験、407 試験及び 042 試験の対象とされた患者の PD-L1 発現状況等について添付文書の臨床成績の項において情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり変更することは可能と判断した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない（既承認の内容と同一）。
- 本薬を単独で投与する場合には、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。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」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いること。
- 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（既承認の内容と同一）。

なお、化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として、本薬の単独投与と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点では当該患者における本薬の単独投与と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与との使分けについては不明であり、個々の患者の状態に応じて治療が選択され则认为る。

7.2.R.3.2 PD-L1 発現状況（TPS）別の本薬投与の有効性及び安全性並びに投与対象について

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。

189 試験では、Dako 社の「Clinical Trial Assay「ダコ」」、407 試験及び 042 試験では、Dako 社の「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay「ダコ」」を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況（TPS）について情報収集し、TPS 別（カットオフ値：189 試験及び 407 試験：1 又は 50%、042 試験：20 又は 50%）の本薬の有効性及び安全性に関して、①189 試験、②407 試験及び③042 試験別にそれぞれ下記のように検討を行った。その検討結果から、化学療法歴のない進行・再発の NSCLC に対して、本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与は PD-L1 の発現状況にかかわらず推奨され、また、本薬単独投与は化学療法歴のない進行・再発の PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）であれば PD-L1 の発現状況にかかわらず推奨され则认为る。

① 189 試験：

NSQ-NSCLC 患者における TPS 別（カットオフ値：1 又は 50%）の本薬の有効性について、189 試験において TPS が計測可能であった患者集団を対象に検討した。TPS 別（カットオフ値：1%又は 50%）の OS は、表 27 及び図 16 のとおりであった（2017 年 11 月 8 日データカットオフ）。

いずれのカットオフ値でも PD-L1 陽性集団及び陰性集団ともに、プラセボ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と化学療法との併用投与の有効性が期待できると考える。

表 27 腫瘍組織検体における TPS 別の有効性 (189 試験)

PD-L1 発現	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]	
TPS<1%	本薬	127	15.2 [12.3, −]	0.59 [0.38, 0.92]	0.3274
	プラセボ	63	12.0 [7.0, −]		
TPS≥1%	本薬	260	− [−, −]	0.47 [0.34, 0.66]	
	プラセボ	128	11.3 [8.7, −]		
TPS<50%	本薬	255	− [15.2, −]	0.57 [0.41, 0.79]	0.2294
	プラセボ	121	12.1 [8.7, −]		
TPS≥50%	本薬	132	− [−, −]	0.42 [0.26, 0.68]	
	プラセボ	70	10.0 [7.5, −]		

- : 推定不可、* : PD-L1発現状況 (TPSが1%以上、1%未満)、白金系抗悪性腫瘍剤 (CDDP、CBDCA) 及び喫煙歴 (あり、なし) を層別因子とした層別Cox回帰

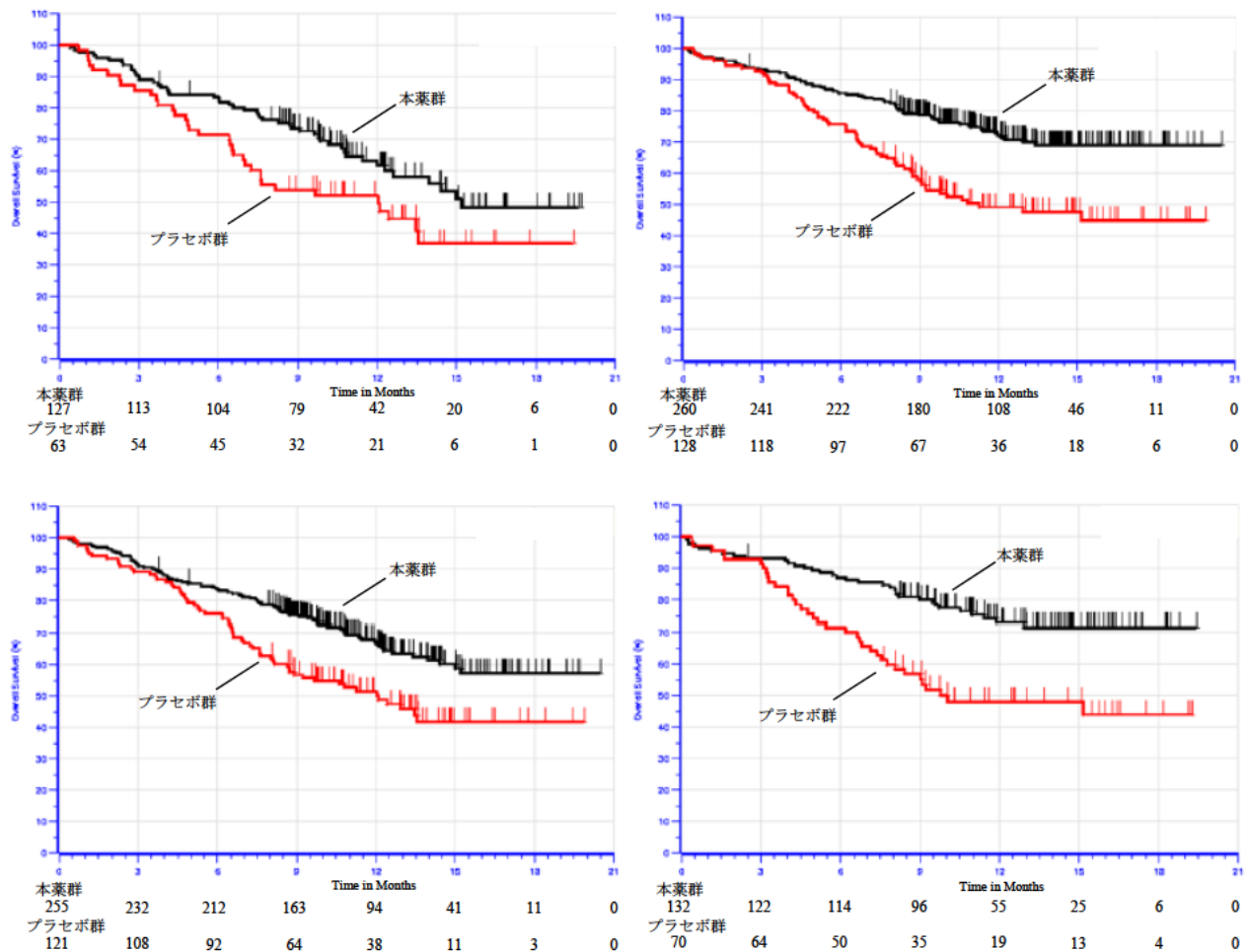


図 16 TPS 別の OS (2017 年 11 月 8 日データカットオフ) の Kaplan-Meier 曲線
(左上図 : <1%、右上図 : ≥1%、左下図 : <50%、右下図 : ≥50%)

189 試験の本薬群において、TPS 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 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 58.7 及び 71.5%、重篤な有害事象はそれぞれ 43.7 及び 53.1%であった。また、TPS が 50%未満及び 50%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 100%、Grade 3 以上の有害事象は 62.8 及び 76.0%、重篤な有害事象はそれぞれ 46.2 及び 57.4%

であった。NSQ-NSCLC 患者では、PD-L1 の発現状況と本薬の安全性との間に明確な差異は認められなかった。

② 407 試験：

SQ-NSCLC 患者における TPS 別（カットオフ値：1 又は 50%）の本薬の有効性について、407 試験において TPS が計測可能であった患者集団を対象に検討した。TPS 別（カットオフ値：1 又は 50%）の OS は表 28 及び図 17 のとおりであった（2018 年 4 月 3 日データカットオフ）。

いずれのカットオフ値でも、PD-L1 陽性集団及び陰性集団ともに、プラセボ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と化学療法との併用投与の有効性が期待できると考える。

表 28 腫瘍組織検体における TPS 別の有効性（407 試験）

PD-L1 発現	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]	
TPS < 1%	本薬	95	15.9 [13.1, -]	0.61 [0.38, 0.98]	0.9132
	プラセボ	99	10.2 [8.6, 13.8]		
TPS ≥ 1%	本薬	176	16.6 [13.2, -]	0.65 [0.45, 0.92]	0.7466
	プラセボ	177	11.6 [8.9, -]		
TPS < 50%	本薬	198	15.9 [13.2, -]	0.59 [0.42, 0.82]	0.7466
	プラセボ	203	11.1 [9.1, 13.8]		
TPS ≥ 50%	本薬	73	— [11.3, -]	0.64 [0.37, 1.10]	
	プラセボ	73	— [7.4, -]		

—：推定不可、*：PD-L1発現状況（TPSが1%以上、1%未満）、タキサン系抗悪性腫瘍剤（PTX、nab-PTX）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

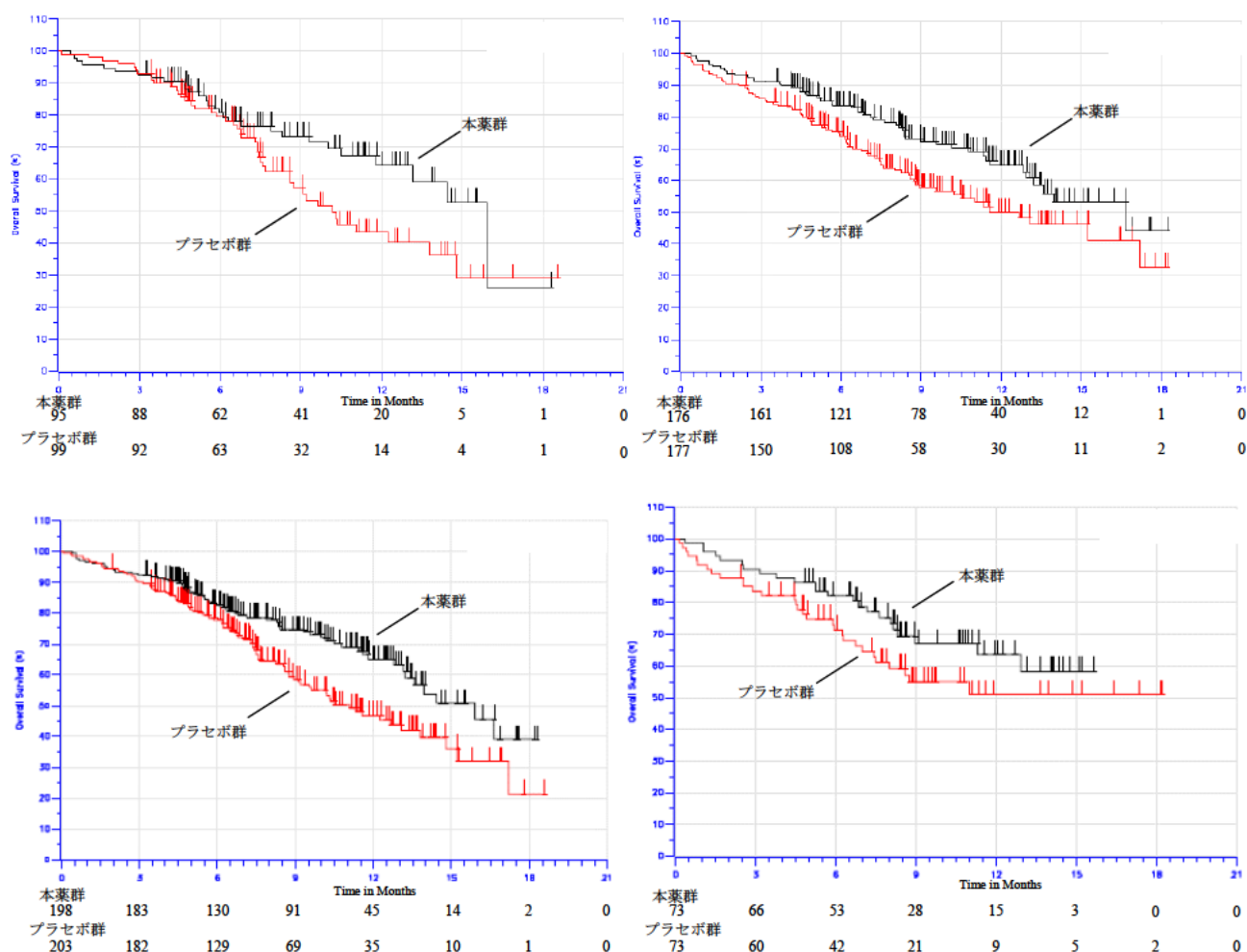


図 17 TPS 別の OS (2018 年 4 月 3 日データカットオフ) の Kaplan-Meier 曲線
(左上図: <1%、右上図: ≥1%、左下図: <50%、右下図: ≥50%)

407 試験の本薬群において、TPS 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 97.9 及び 98.3%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 72.6 及び 67.0%、重篤な有害事象はそれぞれ 38.9 及び 40.9%であった。また、TPS が 50%未満及び 50%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 97.5 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象は 66.7 及び 75.3%、重篤な有害事象はそれぞれ 39.4 及び 42.5%であった。SQ-NSCLC 患者でも、PD-L1 の発現状況と本薬の安全性との間に明確な差異は認められなかった。

③ 042 試験:

NSCLC 患者における TPS 別 (カットオフ値: 20 又は 50%) の本薬の有効性について、042 試験において TPS が測定可能であった患者集団を対象に検討した。TPS 別 (カットオフ値: 20 又は 50%) の OS は表 29 及び図 18 のとおりであった (2018 年 2 月 26 日データカットオフ)。

各カットオフ値における PD-L1 陽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 陽性 (TPS ≥ 1%) の患者において、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 29 腫瘍組織検体における TPS 別の有効性 (042 試験)

PD-L1 発現	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% ≤ TPS < 20%	本薬	224	12.9 [9.7, 19.3]	0.89 [0.71, 1.12]		0.3318
	化学療法	232	11.3 [9.7, 12.9]			
TPS ≥ 20%	本薬	413	17.7 [15.3, 22.1]	0.77 [0.64, 0.92]		0.0410
	化学療法	405	13.0 [11.6, 15.3]			
1% ≤ TPS < 50%	本薬	338	13.4 [10.7, 18.2]	0.92 [0.77, 1.11]		0.0410
	化学療法	337	12.1 [11.0, 14.0]			
TPS ≥ 50%	本薬	299	20.0 [15.4, 24.9]	0.69 [0.56, 0.85]		
	化学療法	300	12.2 [10.4, 14.2]			

* : ECOG PS (0、1)、組織型 (SQ、NSQ) 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

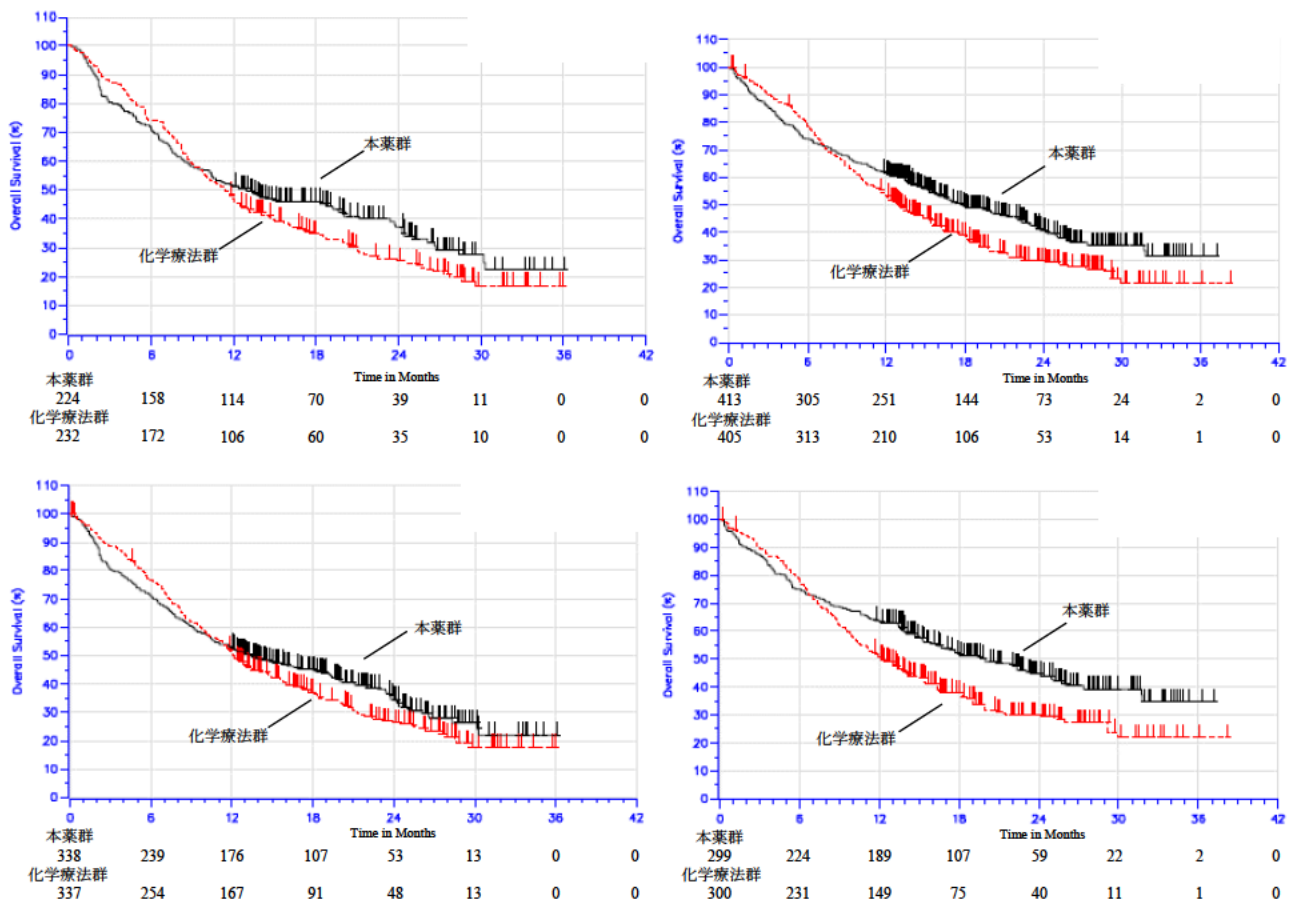


図 18 TPS 別の OS (2018 年 2 月 26 日データカットオフ) の Kaplan-Meier 曲線
(左上図: 1%以上 20%未満、右上図: 20%以上、左下図: 1%以上 50%未満、右下図: 50%以上)

042 試験の本薬群において、TPS が 1%以上 20%未満及び 20%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 96.0 及び 95.9%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 47.8 及び 51.2%、重篤な有害事象はそれぞれ 39.7 及び 41.3%であった。また、TPS が 1%以上 50%未満及び 50%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 95.6 及び 96.3%、Grade 3 以上の有害事象はいずれも 50.0%、重篤な有害事象はそれぞれ 40.2 及び 41.3%であった。PD-L1 陽性 (TPS ≥ 1%) の NSCLC 患者でも、PD-L1 の発現状況と本薬の安全性との間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。

申請者の説明について概ね了承した。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。

7.2.R.4 用法・用量について

今般の一変申請において、NSCLCに係る本薬の申請用法・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（既承認の内容と同一）。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注意喚起されていた。

- 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、「臨床成績」の項の内容を熟知し投与すること。
- 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、本薬を最初に投与すること。また、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安（既承認の内容と同一）。

機構は、「7.2.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、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・用量を申請どおり設定することは可能と判断した。

- 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安（既承認の内容と同一）。

7.2.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、NSCLCに係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

189試験、407試験及び042試験では、PK/PD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である200 mg Q3W投与を選択した。その結果、有効性について臨床的に意義のある結果が示され（7.2.R.1参照）、かつ安全性についても忍容可能であったこと（7.2.R.2参照）から、NSCLCに係る本薬の用法・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。

ただし、NSQ-NSCLC 患者に対して白金系抗悪性腫瘍剤/PEM との併用以外の他の抗悪性腫瘍剤、及び SQ-NSCLC 患者に対して CBDCA/PTX 及び CBDCA/nab-PTX 以外の他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の臨床成績の項で本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤について情報提供した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起する。

- 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、「臨床成績」の項の内容を熟知し投与すること。
- 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、本薬を最初に投与すること。また、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。なお、本一変申請時に用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定されていた、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には本薬を最初に投与する旨、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読する必要がある旨の注意喚起については、一般的な内容であり、本薬の投与に際して特記して注意喚起すべき事項ではないことから、設定する必要はないと判断した。

7.2.R.5 製造販売後の検討事項について

製造販売後の検討事項については、悪性黒色腫及び MSI-High を有する固形癌に係る内容と併せて 7.3.R.4 に記載する。

7.3 MSI-High を有する固形癌に係る資料及び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 30 に示す国際共同第Ⅱ相試験 2 試験が提出された。

表 30 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	164 試験	Ⅱ	コホート A : 化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者	61	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		158 試験	Ⅱ	化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者（結腸・直腸癌を除く）	94	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 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、「7.4.3 MSI-High を有する固形癌の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。

7.3.1 評価資料

7.3.1.1 国際共同試験

7.3.1.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1 : 164 試験<20 年 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 2 月 10 日] >）

化学療法歴のある¹²⁾ 治癒切除不能な進行・再発の dMMR¹³⁾ 又は MSI-High¹⁴⁾ を有する結腸・直腸癌患者（コホート A 及び B から構成され¹⁵⁾、目標症例数：コホート A 60 例、コホート B 60 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のコホート A（以下、本審査報告書では、164 試験についてはコホート A のみについて記載する）が、本邦を含む 9 カ国、21 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg 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最大 35 サイクル継続することとされた。

本試験に登録された 61 例全例に本薬が投与され、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 7 例）。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 7 例）。

本試験の主要評価項目として、RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率とされ、閾値奏効率は

¹²⁾ 試験開始時には、標準的な化学療法として FOLFOX、FOLFIRI 等を想定し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 又は CPT-11 を含む 2 つ以上の化学療法歴のある患者が組み入れることとされた。しかしながら、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 を含む標準的な化学療法として、FOLFOXIRI が使用されていることを考慮し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 を含む化学療法歴のある患者を組み入れることとされた（治験実施計画書改訂第 2 版（20 年 月 日付け））。

¹³⁾ IHC 法により、腫瘍組織中において、ミスマッチ修復タンパクである MLH1、MSH2、MSH6 又は PMS2 のいずれかの発現が認められない場合に dMMR と判定された。

¹⁴⁾ 腫瘍組織中において、2 つ以上のマイクロサテライトマーカーで対立遺伝子座のサイズの変化が検出された場合に MSI-High と判定された。

¹⁵⁾ 試験開始時から設定されていたコホートへの組入れ終了後に、①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び L-OHP 又は ②フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び CPT-11 のいずれかの治療歴のある治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象としたコホート B（目標症例数：60 例）が追加された。それに伴い、試験開始時から設定されていたコホートはコホート A とされた（治験実施計画書改訂第 3 版（20 年 月 日付け））。

15%と設定された¹⁶⁾。有効性の評価を目的とした中間解析が計画され、中間解析は本試験に登録された40例目の患者が18週観察された時点、最終解析は本試験に最後に登録された患者が6カ月観察された時点で実施することとされた。また、奏効率の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。しかしながら、
 ため、すべての患者が18週以上追跡された後に中間解析（2016年6月3日データカットオフ）が実施され、多重性の調整は行われなかった。さらに、最終解析（2016年8月3日データカットオフ）が実施されたものの、
 と考えられたことから、当初計画していた最終解析は補助的な解析と位置付けられ、追加解析が実施することとされた（治験実施計画書改訂第4版（2016年11月1日付け））。

有効性について、本試験の主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づく中央判定による奏効率の結果（2017年2月10日データカットオフ）は、表31のとおりであった。

表31 最良総合効果及び奏効率
 (RECIST ver.1.1、有効解析対象集団、中央判定、2017年2月10日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	全体集団 61例	日本人集団 7例
CR	0	0
PR	17 (27.9)	2 (28.6)
SD	14 (23.0)	2 (28.6)
PD	28 (45.9)	3 (42.9)
NE	2 (3.3)	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	17 (27.9 [17.1, 40.8])	2 (28.6 [3.7, 71.0])

*：正確法

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、1/61例（1.6%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は認められなかった）。死因は、誤嚥であり、本薬との因果関係が否定された。

¹⁶⁾ フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11及びベバシズマブ、並びに腫瘍組織中におけるKRAS遺伝子が野生型の患者の場合にはセツキシマブ又はパニツムマブを含む化学療法を施行後に病勢進行が認められた治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象としたレゴラフェニブの臨床試験成績（Lancet 2013; 381: 303-312）を参考に、閾値奏効率は15%と設定された。

7.3.1.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.2：158 試験＜20 年 月～実施中〔データカットオフ日：2017 年 4 月 28 日〕＞）

化学療法歴のある¹⁷⁾ 治癒切除不能な進行・再発の固形癌患者¹⁸⁾（癌腫ごとに A～K に分けたグループから構成され、目標症例数：全グループで約 200～1,350 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、43 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg 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最大 35 サイクル継続することとされた。

本試験（グループ A～K）に登録された 1,151 例のうち、本薬が投与された MSI-High を有する固形癌患者¹⁹⁾ 94 例（グループ D：7 例、グループ E：2 例、グループ H：1 例、グループ J：1 例、グループ K：83 例）が、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 7 例）。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 7 例）。

有効性について、本試験（グループ K）の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率の結果（2017 年 4 月 28 日データカットオフ）は、表 32 のとおりであった。

表 32 最良総合効果及び奏効率（グループ K）
（RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団、中央判定、2017 年 4 月 28 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%）	
	全体集団 83 例	日本人集団 3 例
CR	4 (4.8)	0
PR	25 (30.1)	0
SD	20 (24.1)	2 (66.7)
PD	24 (28.9)	1 (33.3)
NE	10 (12.0)	0
奏効（CR+PR）（奏効率 [95%CI*]（%））	29 (34.9 [24.8, 46.2])	0

*：正確法

また、本試験（グループ A～K）に組み入れられた MSI-High を有する固形癌患者の癌腫別の RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率の結果は、表 33 のとおりであった（うち、日本人患者の例数（最良総合効果）は、①子宮内膜癌〔グループ D〕1 例（PR）、②子宮頸癌〔グループ E〕1 例（PD）、③中皮腫〔グループ H〕1 例（PD）、④唾液腺癌〔グループ J〕1 例（PR）、⑤胃癌〔グループ K〕2 例（SD 及び PD）、⑥小腸癌〔グループ K〕1 例（SD））。

¹⁷⁾ 試験計画時には、化学療法歴を問わず、標準的な治療に抵抗性又は不耐容の患者を組み入れることとされた。しかしながら、組入れ前に必要な治療歴が不明確であることから、標準的な一次治療とされている化学療法並びに日常臨床で用いられている手術及び放射線療法を含む治療に抵抗性又は不耐容の患者を組み入れることとされた（治験実施計画書改訂第 1 版（20 年 月 日付け））。

¹⁸⁾ グループ A では肛門癌（扁平上皮癌）、グループ B では胆道癌（胆嚢及び胆管の腺癌）、ただしファーター膨大部腫瘍を除く、グループ C では肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍（高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍）、グループ D では子宮内膜癌（肉腫及び間葉性腫瘍を除く）、グループ E では子宮頸癌（扁平上皮癌）、グループ F では外陰癌（扁平上皮癌）、グループ G では小細胞肺癌、グループ H では中皮腫、グループ I では甲状腺癌、グループ J では唾液腺癌（肉腫又は間葉性腫瘍を除く）、グループ K では MSI-High を有する進行性固形癌（結腸・直腸癌を除く）患者が組み入れられた。なお、グループ A～J では、PD-L1、RNA 解析による遺伝子発現プロファイルスコア及び MSI のバイオマーカー解析が可能である腫瘍組織検体を有する患者が組み入れられた。

¹⁹⁾ グループ A～J に登録された患者の MSI-High については、レトロスペクティブな解析により判定された。

表 33 本試験に組み入れられた MSI-High を有する固形癌の癌腫別の奏効率（グループ A～K）
（RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団、中央判定、2017 年 4 月 28 日データカットオフ）

癌腫	例数 (%)	奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))
	94 例	
子宮内膜癌	24 (25.5)	13 (54.2)
胃癌	13 (13.8)	6 (46.2)
小腸癌	13 (13.8)	4 (30.8)
膝癌	10 (10.6)	1 (10.0)
胆道癌	9 (9.6)	2 (22.2)
副腎皮質癌	3 (3.2)	1 (33.3)
中皮腫	3 (3.2)	0
小細胞肺癌	3 (3.2)	2 (66.7)
子宮頸癌	2 (2.1)	1 (50.0)
神経内分泌腫瘍	2 (2.1)	0
甲状腺癌	2 (2.1)	0
尿路上皮癌	2 (2.1)	1 (50.0)
脳腫瘍	1 (1.1)	0
卵巣癌	1 (1.1)	0
前立腺癌	1 (1.1)	0
後腹膜腫瘍	1 (1.1)	1 (100)
唾液腺癌	1 (1.1)	1 (100)
肉腫	1 (1.1)	1 (100)
精巣腫瘍	1 (1.1)	0
扁桃癌	1 (1.1)	1 (100)

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、6/94 例（6.4%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は認められなかった）。死因は、死亡 2 例、急性呼吸不全、クッシング症候群、全身健康状態低下及び肺炎各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

7.3.R MSI-High を有する固形癌に係る機構における審査の概略

7.3.R.1 安全性について（有害事象については、「7.4.3 MSI-High を有する固形癌の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、化学療法歴のある MSI-High を有する固形癌患者に対する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・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象⁷⁾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、化学療法歴のある MSI-High を有する固形癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.3.R.1.1 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、164 試験及び 158 試験において認められた安全性情報を基に、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。

164 試験及び 158 試験における安全性の概要は、表 34 のとおりであった。

表 34 安全性の概要 (164 試験及び 158 試験)

	例数 (%)	
	164 試験 61 例	158 試験 94 例
全有害事象	60 (98.4)	91 (96.8)
Grade 3 以上の有害事象	36 (59.0)	41 (43.6)
死亡に至った有害事象	1 (1.6)	6 (6.4)
重篤な有害事象	29 (47.5)	32 (34.0)
投与中止に至った有害事象	4 (6.6)	13 (13.8)
休薬に至った有害事象	17 (27.9)	27 (28.7)

164 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、下痢 21 例 (34.4%)、悪心 20 例 (32.8%)、腹痛 19 例 (31.1%)、疲労 18 例 (29.5%)、嘔吐 16 例 (26.2%)、発熱 15 例 (24.6%)、無力症 14 例 (23.0%)、便秘、食欲減退及び咳嗽各 12 例 (19.7%)、貧血及び関節痛各 11 例 (18.0%)、末梢性浮腫及びそう痒症各 9 例 (14.8%)、ALT 増加、AST 増加、背部痛、頭痛、不眠症及び発疹各 7 例 (11.5%) であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、腹痛、ALT 増加、貧血及びイレウス各 4 例 (6.6%)、AST 増加、リパーゼ増加及び膵炎各 3 例 (4.9%)、無力症、血中 ALP 増加、脱水、疲労、高血圧、低ナトリウム血症、肺塞栓症、小腸閉塞及び尿路感染各 2 例 (3.3%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、イレウス 4 例 (6.6%)、腹痛、肺塞栓症、発熱、小腸閉塞及び尿路感染各 2 例 (3.3%) であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、ALT 増加 4 例 (6.6%)、貧血及び AST 増加各 3 例 (4.9%)、血中 ALP 増加及び肺塞栓症各 2 例 (3.3%) であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

158 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、下痢 27 例 (28.7%)、疲労 26 例 (27.7%)、悪心 24 例 (25.5%)、無力症 17 例 (18.1%)、便秘 16 例 (17.0%)、嘔吐及び発熱各 15 例 (16.0%)、食欲減退 14 例 (14.9%)、そう痒症 13 例 (13.8%)、貧血 12 例 (12.8%) であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、貧血 6 例 (6.4%)、GGT 増加 5 例 (5.3%)、血中 ALP 増加 4 例 (4.3%)、敗血症 3 例 (3.2%)、腹水、死亡、下痢、疲労、肝酵素上昇、低ナトリウム血症、筋力低下、肺炎、尿路感染及び体重増加各 2 例 (2.1%) であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象は、死亡 2 例 (2.1%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、敗血症 3 例 (3.2%)、死亡、肺炎及び肺臓炎各 2 例 (2.1%) であった。発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は、血中 ALP 増加及び死亡各 2 例 (2.1%) であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、ALT 増加、血中クレアチニン増加、GGT 増加、甲状腺機能低下症、肺臓炎、敗血症及び血小板減少症各 2 例 (2.1%) であった。

また、申請者は、164 試験と既承認の効能・効果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。

既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても 164 試験で、発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (MSI-High を有する結腸・直腸癌 : 34.4%、根治切除不能な悪性黒色腫 : 26.2%、PD-L1 陽性の NSCLC : 15.2%、cHL : 17.1%、根治切除不能な尿路上皮癌 : 16.2%、以下、同順)、悪心 (32.8%、25.3%、20.2%、13.3%、20.7%)、腹痛 (31.1%、11.8%、5.7%、5.2%、12.8%)、嘔吐 (26.2%、13.5%、12.0%、15.2%、14.7%)、無力症 (23.0%、15.7%、10.3%、6.7%、11.3%)、末梢性浮腫 (14.8%、8.9%、8.3%、4.8%、9.8%)、AST 増加 (11.5%、6.4%、5.3%、2.9%、5.3%)、イレウス (8.2%、0.4%、0.1%、0%、0.4%) であった。同様に、164 試験で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は腹痛 (6.6%、

1.3%、0.5%、0.5%、1.1%）、ALT 増加（6.6%、1.1%、0.8%、0.5%、1.1%）、イレウス（6.6%、0.3%、0.1%、0%、0.4%）、AST 増加（4.9%、0.8%、0.8%、0%、2.3%）、膵炎（4.9%、0.2%、0.2%、0%、0%）、リパーゼ増加（4.9%、0.1%、0%、0.5%、0.4%）、無力症（3.3%、1.2%、1.2%、0%、0.8%）、血中 ALP 増加（3.3%、0.7%、0.8%、0.5%、1.1%）、小腸閉塞（3.3%、0.1%、0%、0%、0%）、164 試験で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象はイレウス（6.6%、0.4%、0.1%、0%、0%）、腹痛（3.3%、1.0%、0.4%、0%、0.8%）、小腸閉塞（3.3%、0.2%、0%、0%、0%）、164 試験で発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は ALT 増加（6.6%、1.0%、1.1%、0.5%、0.8%）、AST 増加（4.9%、1.0%、1.2%、1.0%、0.8%）、貧血（4.9%、0.8%、0.8%、0%、0.4%）、肺塞栓症（3.3%、0.4%、0.4%、0%、0.4%）、血中 ALP 増加（3.3%、0.1%、0.4%、0%、0%）であり、164 試験で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

既承認の効能・効果の本薬群では認められず、164 試験で 2 例以上に新たに認められた全 Grade の有害事象は、十二指腸潰瘍 2 例であり、164 試験で 2 例以上に新たに認められた死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

以上より、既承認の効能・効果と比較して、164 試験の対象患者で発現率の高かった有害事象及び新たに認められた有害事象が認められたものの、重篤な有害事象等に明確な差異は認められていないこと等を考慮すると、164 試験の対象患者と既承認の効能・効果に係る患者との間で本薬の安全性に明確な差異はないと考える。

さらに、申請者は、164 試験及び 158 試験において認められた安全性情報を基に、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。

164 試験において、日本人患者で 2 例以上に認められた全 Grade の有害事象は、貧血 3 例、嘔吐、体重増加、咳嗽及び発疹各 2 例であった。日本人患者で認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血、十二指腸潰瘍、消化管穿孔、下部消化管出血、膵炎、末梢性浮腫、アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び腫瘍疼痛各 1 例であった。日本人患者で認められた重篤な有害事象は、腫瘍疼痛及び十二指腸潰瘍各 1 例であった。日本人患者で認められた投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 1 例であった。日本人患者で認められた休薬に至った有害事象は、貧血、膵炎、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 1 例であった。日本人患者で死亡に至った有害事象は認められなかった。

158 試験で、日本人患者で 2 例以上に認められた全 Grade の有害事象は、便秘及びそう痒症各 3 例、貧血、下痢、悪心、疲労、発熱、血中 ALP 増加、GGT 増加及び発疹各 2 例であった。日本人患者で認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血及び GGT 増加各 2 例、白内障、腹水、血中 ALP 増加、ヘモグロビン減少及び劇症 1 型糖尿病各 1 例であった。日本人患者で認められた重篤な有害事象は、白内障、脊椎骨折及び劇症 1 型糖尿病各 1 例であった。日本人患者で認められた投与中止に至った有害事象は、血中 ALP 増加、GGT 増加及びヘモグロビン減少各 1 例であった。日本人患者で認められた休薬に至った有害事象は、白内障、倦怠感、疼痛、脊椎骨折、GGT 増加、劇症 1 型糖尿病、高血糖及び腫瘍疼痛各 1 例であった。日本人患者で死亡に至った有害事象は認められなかった。

日本人の MSI-High を有する固形癌患者に対する本薬の投与経験は限られており、本薬の安全性の国内外差について 164 試験及び 158 試験の結果に基づいて検討することには限界があるものの、日本人患者で複数例に発現が認められた重篤な有害事象は認められなかったこと等から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象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。

164 試験において、既承認の効能・効果に係る患者と比較して、発現率が高い有害事象が認められたものの、概ね本薬の既知の有害事象であり、新たに認められた有害事象についても発現例数は限られていることから、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、MSI-High を有する固形癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

また、日本人の MSI-High を有する固形癌患者に対する本薬投与の投与経験は限られているものの、現時点で得られている情報から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと判断した。

7.3.R.2 臨床的位置付け、有効性及び効能・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高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) 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では以下の旨が設定されていた。

- 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、MSI-High が確認された進行癌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。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.3.R.1 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項に 158 試験に組み入れられた MSI-High を有する固形癌患者の癌腫、最良総合効果等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で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進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」と設定することが適切であると判断した。

- 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、MSI-High が確認された進行固形癌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。
- 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない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。
- 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、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。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「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、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

7.3.R.2.1 MSI-High を有する固形癌に係る本薬の臨床的位置付け及び有効性について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書において記載が認められた、MSI-High を有する固形癌に対する本薬投与に係る内容は、下表のとおりであった。

	国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書	記載内容
結腸癌	NCCN ガイドライン（結腸癌）（v.3.2018）	治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸癌患者に対する二次又は三次治療として本薬は推奨される。
	米国 NCI-PDQ（2018 年 4 月 6 日版）	164 試験等の結果、治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸癌に対して本薬の有効性が示された。
	国内診療ガイドライン（大腸癌）	治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する抗 PD-1 抗体薬の有効性が報告されている。
直腸癌	NCCN ガイドライン（直腸癌）（v.3.2018）	治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する直腸癌患者に対する二次又は三次治療として本薬は推奨される。
	米国 NCI-PDQ（2018 年 6 月 7 日版）	164 試験等の結果、dMMR 又は MSI-High を有する直腸癌に対して本薬の有効性が示された。
	国内診療ガイドライン（大腸癌）	治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する抗 PD-1 抗体薬の有効性が報告されている。
胃癌	NCCN ガイドライン（胃癌）（v.2.2018）	治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する胃癌患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。
食道及び食道胃接合部癌	NCCN ガイドライン（食道及び食道胃接合部癌）（v.2.2018）	再発又は遠隔転移を有し、dMMR 又は MSI-High を有する食道及び食道胃接合部癌患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。
膵癌	NCCN ガイドライン（膵癌）（v.2.2018）	治癒切除不能な dMMR 又は MSI-High を有する膵癌患者に対する二次治療として本薬は推奨される。
肝胆道癌	NCCN ガイドライン（肝胆道癌）（v.3.2018）	dMMR 又は MSI-High を有する胆道癌患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。
子宮の悪性新生物	NCCN ガイドライン（子宮の悪性新生物）（v.2.2018）	進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する子宮内膜癌患者に対する治療選択肢の一つである。
子宮頸癌	NCCN ガイドライン（子宮頸癌）（v.1.2019）	進行又は再発の dMMR 又は MSI-High を有する子宮頸癌患者に対する二次治療として本薬は推奨される。
卵巣癌	NCCN ガイドライン（卵巣癌）（v.2.2018）	dMMR 又は MSI-High を有する再発卵巣癌患者に対する治療選択肢の一つである。
前立腺癌	NCCN ガイドライン（前立腺癌）（v.4.2018）	遠隔転移を有し、dMMR 又は MSI-High を有する前立腺癌患者に対する二次治療として本薬は推奨される。
骨肉腫	NCCN ガイドライン（骨肉腫）（v.1.2019）	化学療法歴があり、dMMR 又は MSI-High を有する骨肉腫患者に対する治療選択肢の一つである。

また、申請者は、MSI-High を有する固形癌患者における本薬の臨床的位置付けについて、MSI-High を有する固形癌の分子病態を踏まえ、以下のように説明している。

一般に、①dMMR 及び②MSI の状態は、それぞれ下記のように決定・判定される。

- ① 腫瘍組織中の 4 つのミスマッチ修復関連タンパク（MLH1、MSH2、MSH6 及び PMS2）の発現状況を IHC 法で検査し、いずれかのタンパクが検出されない場合、「dMMR」とされる。
- ② 腫瘍組織から抽出した DNA から 5 つのマイクロサテライト（1～数塩基の塩基配列の反復配列）を PCR 法で増幅し、正常組織（非腫瘍組織）のそれと比較して、2 つ以上のマイクロサテライトの反復回数に変化が認められた場合、「MSI-High」とされる。

マイクロサテライトはゲノム上に広く存在する反復配列であり、DNA ミスマッチ修復機構の破綻等により、DNA 複製の際に誤って複製される確率が高い配列であることが報告されている（Cell Res 2008; 18: 85-98）。MSI-High の表現型はミスマッチ修復関連タンパク（MLH1、MSH2、MSH6 及び PMS2）の機能欠損と密接に関係している。MSI-High を有する固形癌では、有しない固形癌と比較して体細胞変異の頻度が高く、がん抗原特異的な T 細胞の標的となるネオアンチゲンが多く産生されていること及び MSI-High を有する固形癌の腫瘍内では、活性化された細胞傷害性 T 細胞に富む微小環境が形成されていることが報告されている（Cell Rep 2016; 15: 857-65 等）。

加えて、MSI-High を有する固形癌では、免疫を抑制的に制御するシグナル分子（PD-1 等）が高発現しており、腫瘍の排除に抵抗性の状態となっていることが報告されていること（Cancer Discov 2015; 5: 43-51 等）を考慮すると、免疫チェックポイント阻害剤である本薬は、癌腫を問わず、MSI-High を有する固形癌に対して有効性が期待できると考える。

申請者は、上記の説明も踏まえ、本薬の有効性について、以下のように説明している。

化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の固形癌患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており（J Clin Oncol 2008; 26: 2311-9 等）、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があると考えことから、164 試験及び 158 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、164 試験において主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) (2017 年 2 月 10 日データカットオフ) は 27.9 [17.1, 40.8] (7.3.1.1.1 参照)、また、158 試験(グループ K)において主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率[95%CI] (%) (2017 年 4 月 28 日データカットオフ) は 34.9 [24.8, 46.2] (7.3.1.1.2 参照) であり、164 試験及び 158 試験の対象とされた患者において臨床的に意義のある奏効率等が示された。

加えて、下記の点等も考慮すると、化学療法歴があり、かつ他に標準的な治療のない進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する固形癌患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 2 つ以上の化学療法歴を有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11 及びベバシズマブ、並びに腫瘍組織中における KRAS 遺伝子が野生型の患者の場合はセツキシマブ又はパニツムマブを含む治療を施行後に病勢進行が認められた治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、レゴラフェニブ群とプラセボ群と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相試験において、レゴラフェニブ群における治験担当医師判定による奏効率は、1.0%であったこと（Lancet 2013; 381: 303-312）。
- 2 つ以上の化学療法歴を有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11 及びベバシズマブ、並びに腫瘍組織中における KRAS 遺伝子が野生型の患者の場合はセツキシマブ又はパニツムマブに不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、トリフルリジン/チピラシル塩酸塩群とプラセボ群と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相試験において、トリフルリジン/チピラシル塩酸塩群における治験担当医師判定による奏効率は、1.6%であったこと（N Engl J Med 2015; 372: 1909-19）。

なお、164 試験の開始時には、[REDACTED] 及び [REDACTED]

[REDACTED]を参考にする [REDACTED] [REDACTED]が想定されたことから、164 試験に最後に登録された患者が 6 カ月観察された時点で最終解析を実施することとされた。しかしながら、2016 年 8 月 3 日データカットオフ時点（予め設定された最終解析時点）において、[REDACTED] [REDACTED]認められたことから、[REDACTED] [REDACTED]と考え、[REDACTED]して解析を実施することとされ、2017 年 2 月 10 日データカットオフとした解析が事後的に最終解析とされた。

また、予め設定された最終解析時点（2016年8月3日データカットオフ）での奏効率の結果は、表35のとおりであり、奏効率の95%CIの下限値は、事前に設定された閾値奏効率（15.0%）を下回った。

表 35 164 試験における最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、有効解析対象集団、中央判定、2016年8月3日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	全体集団 61 例	日本人集団 7 例
CR	0	0
PR	15 (24.6)	2 (28.6)
SD	16 (26.2)	2 (28.6)
PD	28 (45.9)	3 (42.9)
NE	2 (3.3)	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	15 (24.6 [14.5, 37.3])	2 (28.6 [3.7, 71.0])

*：正確法

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

治癒切除不能な進行・再発の固形癌患者における真のエンドポイントである OS と奏効との関係は明らかではなく、また、164 試験及び 158 試験（グループ K）の主要評価項目とされた奏効率の結果を基に、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難であると考え。加えて、2016年8月3日データカットオフ時点（予め設定された最終解析時点）の奏効率の95%CIの下限値は、事前に設定された閾値奏効率（15.0%）を下回っており、慎重に結果解釈を行う必要があると考える。

しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、164 試験において予め設定された最終解析時点（2016年8月3日データカットオフ）の奏効率の結果に加えて下記の点等も考慮すると、日本人患者を含め、化学療法歴があり、かつ他に標準的な治療のない進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者における本薬の有効性は期待できると判断した。

- 本薬単独投与時における本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「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）。
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸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。

7.3.R.2.2 MSI-High を有する固形癌に係る本薬の投与対象及び効能・効果、並びに MSI-High 検査について

申請者は、164 試験及び 158 試験の成績に基づく本一変申請における本薬の投与対象について、以下のように説明している。

164 試験の結果（7.3.1.1.1 参照）から、本薬は既存の標準的な化学療法後に増悪した dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する治療選択肢として位置付けられ、また、164 試験では、一次治療として 5-FU、L-OHP 及び CPT-11 を含む FOLFOXIRI が投与された患者が組入れ可能とされていたことから、FOLFOXIRI による治療歴がある患者であれば、本薬を二次治療以降の治療選択肢の一つとして推奨することは可能と考える。なお、現在、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者（目標症例数：300 例）を対象に、本薬と既存の標準的な化学療法と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国際共同第Ⅲ相試験（177 試験）が実施中である。

また、158 試験の結果（7.3.1.1.2 参照）に加えて、免疫チェックポイント阻害剤である本薬は、癌腫を

問わず、MSI-Highを有する固形癌に対して有効性が期待できる薬剤であると考えること(7.3.R.2.1参照)等を考慮すると、本薬は、158 試験に組み入れられなかった癌腫を含め、化学療法歴があり、かつ他に標準的な治療のない進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌に対する治療選択肢として位置付けられると考える。なお、本薬は、下記の点を考慮すると、結腸・直腸癌以外の固形癌では、既存の標準的な化学療法後に増悪した二次治療における治療選択肢として位置付けられると考える。

- 158 試験において、前治療歴が1つ、2つ及び3つ以上の患者集団における奏効率はそれぞれ37.8%、34.6%及び36.4%であり、明確な差異は認められなかったこと。
- 061 試験²⁰⁾において、MSI-Highを有する患者集団(本薬群15例、PTX群12例)における奏効率はそれぞれ46.7%及び16.7%であり、標準的な二次化学療法の一つであるPTXより高い奏効を示したこと(Lancet 2018; 392: 123-133 suppl)。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項で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高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)癌」と設定した。

- 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。

なお、下記の点を考慮すると、本薬の使用にあたっては「MSI検査キット(FALCO)」を用いて患者を選択することが適切であり、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。

- 本薬の臨床的有用性が示された164試験では、各試験実施医療機関で実施された検査結果に基づき、IHC法でdMMR又はPCR法でMSI-Highと判定された患者が対象とされた。その後、164試験に組み入れられた患者の検体を用いて、「MSI検査キット(FALCO)」との同等性が検討された結果、陽性一致率は100%であった。上記の検討結果を考慮すると、IHC法でdMMR又はPCR法でMSI-Highと判定された患者集団と「MSI検査キット(FALCO)」を用いてMSI-Highと判定された患者集団は同一とみなすことが可能と考えることから、本薬の製造販売後においても「MSI検査キット(FALCO)」を用いることで、本薬の適切な対象患者を選択することは可能であること。

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、MSI-Highを有する結腸・直腸癌に対する本薬の検証的な試験の成績は得られていないこと等を考慮すると、化学療法歴のない切除不能な進行・再発のdMMR又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者に対して、標準的な治療であるフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP及びCPT-11より優先して本薬を使用することは推奨されないことから、効能・効果において本薬の投与対象が標準的な治療の適応とならない患者である旨を明記するとともに、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP及びCPT-11による治療歴のない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旨を注意喚起することが適切であると判断した。

また、MSI-Highを有する結腸・直腸癌以外の固形癌についても、検証的な試験の成績は得られていないこと等を考慮すると、効能・効果において本薬の投与対象が標準的な治療の適応とならない患者であ

²⁰⁾ フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び白金系抗悪性腫瘍剤による初回化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の胃又は食道胃接合部癌患者を対象に、本薬とPTX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国際共同第Ⅲ相試験。

る旨を明記するとともに、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及び二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先する必要がある旨を注意喚起することが適切であると判断した。

加えて、本一変申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報が得られておらず、本薬以外の治療法の実施についても慎重に検討する必要があることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において本薬以外の治療法の実施を十分に考慮した上で、本薬投与の可否を慎重に判断する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、添付文書の臨床成績の項に 158 試験に組み入れられた癌腫、最良総合効果等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で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進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」と設定することが適切であると判断した。

- 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、MSI-High が確認された進行固形癌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。
- 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない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。
- 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、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。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「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、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

7.3.R.2.3 PD-L1 発現状況（CPS）別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

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（CPS）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。

MSI-High と PD-L1 は、特性が異なった本薬の効果予測因子である（Cancer Discov 2015; 5: 43-51）。

158 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、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：

CPS 別（カットオフ値：1）の本薬の有効性について、158 試験において CPS が計測可能であった患者集団を対象に検討した。CPS 別（カットオフ値：1）の奏効率は表 36 のとおりであった。

PD-L1 陽性（CPS $\geq$ 1）集団及び陰性（CPS<1）集団ともに、奏効例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 36 CPS 別の有効性（158 試験）

PD-L1 発現	奏効が認められた患者数/総患者数	奏効率	
		[95%CI*]	(%)
CPS<1	6/19	31.6	[12.6, 56.6]
CPS $\geq$ 1	11/22	50.0	[28.2, 71.8]

*：正確法

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 95.5%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 52.6 及び 45.5%、重篤な有害事象はそれぞれ 47.4 及び 36.4%であった。

CPS 別の本薬の安全性について、PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 1) 集団と陰性 (CPS<1) 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える。

上記の①及び②の検討結果から、MSI-High を有する固形癌患者における本薬の反応性は PD-L1 発現に依存していないと考える。

以上より、化学療法歴があり、かつ他に標準的な治療のない進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者であれば、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。

申請者の説明について概ね了承した。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。

7.3.R.3 用法・用量について

今般の一変申請において、MSI-High を有する固形癌に係る本薬の申請用法・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（既承認の内容と同一）。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注意喚起されていた。

- 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（既承認の効能・効果の内容と同一）。

機構は、「7.3.R.1 安全性について」及び「7.3.R.2 臨床的位置付け、有効性及び効能・効果について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において申請時に設定されていた内容を注意喚起した上で、MSI-High を有する固形癌に係る本薬の用法・用量を「通常、成人には、本薬として、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。

7.3.R.3.1 本薬の用法・用量について

申請者は、MSI-Highを有する固形癌に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

164試験及び158試験では、PK/PD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である200 mg Q3W 投与を選択した。その結果、有効性について臨床的に意義のある結果が示され（7.3.R.2参照）、かつ安全性についても忍容可能であったこと（7.3.R.1参照）から、164試験及び158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。

7.3.R.4 製造販売後の検討事項について

申請者は、①悪性黒色腫、②NSCLC、③MSI-High を有する固形癌に係る製造販売後調査の計画について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 下記の点を考慮すると、本一変申請に係る製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考える。
 - 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製造販売後調査において、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。
 - 054 試験における本薬群の安全性プロファイルと既承認の効能・効果における本薬群の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められていないこと（7.1.R.2.1 参照）。
 - 054 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念が認められていないこと（7.1.R.2.1 参照）。
 - PPK 解析並びに 001 試験、002 試験及び 006 試験に基づく検討の結果（6.2.1.及び 7.1.R.4.1 参照）を踏まえると、本薬の用量を体重換算量から固定用量に変更することに伴う特段の安全性上の懸念はないと考えること。
- ② 下記の点を考慮すると、本一変申請に係る製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考える。
 - 既承認の効能・効果である PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした本薬単独投与の製造販売後調査が実施されており、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。
 - 189 試験、407 試験及び 042 試験の結果から、新たに注意喚起を要する有害事象は認められなかったこと（7.2.R.2.1 参照）。
 - 189 試験、407 試験及び 042 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念が認められていないこと（7.2.R.2.1 参照）。
- ③ 164 試験及び 158 試験において奏効期間が中央値に達しておらず、長期の有効性に関する情報が限られていること、及び当該試験における日本人の投与経験は限られていることを考慮し、製造販売後の使用実態下における本薬の長期の有効性について検討することを目的として、本薬が投与された MSI-High を有する固形癌患者を対象とした製造販売後調査の実施を下記の調査予定症例数及び観察期間で計画している。
 - 調査予定症例数については、164 試験及び 158 試験の成績等から、製造販売後における本薬投与患者における期待奏効率を 35%、帰無仮説を 5%と仮定し、当該帰無仮説を有意水準片側 2.5%で棄却するのに必要な症例数が 20 例と算出されたことから、脱落例を考慮して 30 例と設定した。
 - 観察期間については、164 試験及び 158 試験における奏効が得られるまでの期間（中央値）は平均 4 カ月であり、本調査の目的である本剤投与の長期の有効性の評価項目として奏効期間を確認する観点から、164 試験及び 158 試験のフォローアップ期間（12 カ月）も考慮し、16 カ月間と設定した。

なお、下記の点を考慮すると、MSI-High を有する固形癌患者における製造販売後の使用実態下における本薬の安全性について検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える。

- 164 試験における本薬の安全性プロファイルと既承認の効能・効果における本薬の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められていないこと（7.3.R.1 参照）。
- 既承認の効能・効果を対象とした製造販売後調査が実施されており、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①悪性黒色腫、②NSCLC 及び③MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌については、「7.1.R.2 安全性について」及び「7.1.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、並びに「7.2.R.2 安全性について」の項における検討の結果に加えて、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されていることも考慮し、安全性情報の収集を主目的とした新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動において安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

上記③MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌以外の固形癌については下記のように判断した。

- 158 試験に組み入れられた癌腫は限られていることから、使用実態下における日本人の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する本薬投与時の有効性を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要がある。
- 使用実態下において、結腸・直腸癌以外の固形癌のうち、158 試験に組み入れられた癌腫以外の癌腫の患者に対する本薬の投与が想定されることを考慮すると、日本人の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした製造販売後調査において、安全性情報についても可能な限り収集することが適切であり、RMP の重要な特定されたリスクに設定された副作用等に関する情報を収集する必要がある。
- 上記の使用実態下における日本人の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした製造販売後調査の調査予定症例数及び観察期間について、MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者における本薬の有効性が検討可能となるよう再検討する必要がある。

なお、現在も継続中の 164 試験及び 158 試験については、本薬の有効性の情報を引き続き収集するとともに、得られた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。

7.4 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「評価資料」（7.1.1、7.2.1 及び 7.3.1）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。

7.4.1 悪性黒色腫に係る臨床試験において認められた有害事象等

7.4.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（054 試験）

有害事象は本薬群で 475/509 例（93.3%）、プラセボ群で 453/502 例（90.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 396/509 例（77.8%）、プラセボ群で 332/502 例（66.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 37 のとおりであった。

表 37 発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)			
	本薬群 509 例		プラセボ群 502 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	475 (93.3)	158 (31.0)	453 (90.2)	96 (19.1)
胃腸障害				
下痢	141 (27.7)	6 (1.2)	130 (25.9)	6 (1.2)
悪心	88 (17.3)	1 (0.2)		
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	168 (33.0)	4 (0.8)	168 (33.5)	3 (0.6)
臨床検査				
体重増加	63 (12.4)	0	82 (16.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	79 (15.5)	6 (1.2)	72 (14.3)	0
神経系障害				
頭痛	95 (18.7)	0	93 (18.5)	1 (0.2)
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	99 (19.4)	0	58 (11.6)	0
血管障害				
高血圧	74 (14.5)	28 (5.5)	77 (15.3)	18 (3.6)

重篤な有害事象は本薬群で 128/509 例 (25.1%)、プラセボ群で 82/502 例 (16.3%) 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、本薬群で基底細胞癌 17 例 (3.3%)、大腸炎 8 例 (1.6%)、肺臓炎 7 例 (1.4%)、扁平上皮癌 6 例 (1.2%)、下痢 5 例 (1.0%)、プラセボ群で基底細胞癌 25 例 (5.0%)、蜂巣炎 7 例 (1.4%)、表皮内悪性黒色腫 6 例 (1.2%) であり、うち、本薬群の大腸炎 8 例、肺臓炎 7 例、下痢 4 例、プラセボ群の蜂巣炎 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 70/509 例 (13.8%)、プラセボ群で 18/502 例 (3.6%) に認められた。各群で 5 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 7 例 (1.4%)、大腸炎 6 例 (1.2%)、下痢 5 例 (1.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.4.2 NSCLC に係る臨床試験において認められた有害事象等

7.4.2.1 国内第 I 相試験 (011 試験)

7.4.2.1.1 パート B

有害事象はコホート 1 で 6/6 例 (100%)、コホート 2 で 6/6 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コホート 1 で 6/6 例 (100%)、コホート 2 で 6/6 例 (100%) に認められた。各コホートで発現率が 60%以上の有害事象は、コホート 1 で悪心及び食欲減退各 6 例 (100%)、好中球減少症 5 例 (83.3%)、貧血、白血球減少症、便秘、倦怠感及びしゃっくり各 4 例 (66.7%)、コホート 2 で悪心 5 例 (83.3%)、貧血及び白血球減少症各 4 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象はコホート 1 で 2/6 例 (33.3%)、コホート 2 で 4/6 例 (66.7%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 2 で肺塞栓症 2 例 (33.3%) であり、うち、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コホート 1 で 1/6 例 (16.7%)、コホート 2 で 4/6 例 (66.7%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 2 で肺塞栓症 2 例 (33.3%) であり、うち、1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.4.2.1.2 パート C

有害事象はコホート 1 で 8/8 例 (100%)、コホート 2 で 6/6 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コホート 1 で 8/8 例 (100%)、コホート 2 で 6/6 例 (100%) に認められた。各コホートで発現率が 60%以上の有害事象は、コホート 1 で好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー及び脱毛症各 5 例 (62.5%)、コホート 2 で貧血、白血球減少症、好中球減少症及び食欲減退各 6 例 (100%)、悪心及び脱毛症各 5 例 (83.3%)、血小板減少症、下痢及び末梢性感覚ニューロパチー各 4 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象はコホート 1 で 3/8 例 (37.5%)、コホート 2 で 3/6 例 (50.0%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 2 で肺感染 2 例 (33.3%) であり、うち、肺感染 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コホート 1 で 3/8 例 (37.5%)、コホート 2 で 3/6 例 (50.0%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 2 で肺感染 2 例 (33.3%) であり、うち、肺感染 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.4.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (189 試験)

有害事象は本薬群で 404/405 例 (99.8%)、プラセボ群で 200/202 例 (99.0%) 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 372/405 例 (91.9%)、プラセボ群で 183/202 例 (90.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 38 のとおりであった。

表 38 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)			
	本薬群 405 例		プラセボ群 202 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	404 (99.8)	272 (67.2)	200 (99.0)	133 (65.8)
血液及びリンパ系障害				
貧血	187 (46.2)	66 (16.3)	94 (46.5)	31 (15.3)
好中球減少症	110 (27.2)	64 (15.8)	49 (24.3)	24 (11.9)
胃腸障害				
便秘	141 (34.8)	4 (1.0)	64 (31.7)	1 (0.5)
下痢	125 (30.9)	21 (5.2)	43 (21.3)	6 (3.0)
悪心	225 (55.6)	14 (3.5)	105 (52.0)	7 (3.5)
嘔吐	98 (24.2)	15 (3.7)	47 (23.3)	6 (3.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	83 (20.5)	25 (6.2)	49 (24.3)	7 (3.5)
疲労	165 (40.7)	23 (5.7)	77 (38.1)	5 (2.5)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	114 (28.1)	6 (1.5)	61 (30.2)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	87 (21.5)	0	57 (28.2)	0
呼吸困難	86 (21.2)	15 (3.7)	52 (25.7)	11 (5.4)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	82 (20.2)	7 (1.7)	23 (11.4)	3 (1.5)

重篤な有害事象は本薬群で 202/405 例 (49.9%)、プラセボ群で 95/202 例 (47.0%) に認められた。各群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱性好中球減少症及び肺炎各 23 例 (5.7%)、下痢 15 例 (3.7%)、血小板減少症 13 例 (3.2%)、貧血及び肺臓炎各 12 例 (3.0%)、好中球減少症 10

例（2.5%）、プラセボ群で肺炎 17 例（8.4%）、貧血 10 例（5.0%）であり、うち、本薬群の発熱性好中球減少症 21 例、血小板減少症 13 例、下痢 12 例、肺臓炎 11 例、貧血 9 例、好中球減少症 7 例、肺炎 4 例、プラセボ群の貧血 10 例、肺炎 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 112/405 例（27.7%）、プラセボ群で 30/202 例（14.9%）に認められた。各群で 10 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、本薬群で急性腎障害及び肺臓炎各 12 例（3.0%）であり、うち、肺臓炎 11 例、急性腎障害 10 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.4.2.3 国際共同第Ⅲ相試験（407 試験）

有害事象は本薬群で 273/278 例（98.2%）、プラセボ群で 274/280 例（97.9%）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 265/278 例（95.3%）、プラセボ群で 249/280 例（88.9%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 39 のとおりであった。

表 39 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)			
	本薬群 278 例		プラセボ群 280 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	273 (98.2)	194 (69.8)	274 (97.9)	191 (68.2)
血液及びリンパ系障害				
貧血	148 (53.2)	43 (15.5)	145 (51.8)	57 (20.4)
好中球減少症	105 (37.8)	63 (22.7)	92 (32.9)	69 (24.6)
血小板減少症	85 (30.6)	19 (6.8)	65 (23.2)	18 (6.4)
胃腸障害				
便秘	64 (23.0)	2 (0.7)	61 (21.8)	3 (1.1)
下痢	83 (29.9)	11 (4.0)	65 (23.2)	6 (2.1)
悪心	99 (35.6)	3 (1.1)	90 (32.1)	4 (1.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	60 (21.6)	6 (2.2)	59 (21.1)	10 (3.6)
疲労	63 (22.7)	9 (3.2)	72 (25.7)	11 (3.9)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	68 (24.5)	6 (2.2)	82 (29.3)	5 (1.8)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	57 (20.5)	4 (1.4)	40 (14.3)	2 (0.7)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	57 (20.5)	3 (1.1)	45 (16.1)	2 (0.7)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	128 (46.0)	1 (0.4)	102 (36.4)	3 (1.1)

重篤な有害事象は本薬群で 113/278 例（40.6%）、プラセボ群で 107/280 例（38.2%）に認められた。各群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 16 例（5.8%）、発熱性好中球減少症 15 例（5.4%）、プラセボ群で肺炎 17 例（6.1%）、発熱性好中球減少症 10 例（3.6%）であり、うち、本薬群の発熱性好中球減少症 14 例、肺炎 7 例、プラセボ群の発熱性好中球減少症 9 例、肺炎 3 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 65/278 例（23.4%）、プラセボ群で 33/280 例（11.8%）に認められた。各群で 5 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、本薬群で自己免疫性肝炎、好中球減少症及び肺臓炎各 5 例（1.8%）であり、うち、自己免疫性肝炎及び好中球減少症各 5 例、肺臓炎 4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.4.2.4 国際共同第Ⅲ相試験（042 試験）

有害事象は本薬群で 610/636 例（95.9%）化学療法群で 606/615 例（98.5%）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本薬群で 399/636 例（62.7%）、化学療法群で 553/615 例（89.9%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 40 のとおりであった。

表 40 発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)			
	本薬群 636 例		化学療法群 615 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	610 (95.9)	318 (50.0)	606 (98.5)	351 (57.1)
血液及びリンパ系障害				
貧血	99 (15.6)	17 (2.7)	259 (42.1)	92 (15.0)
胃腸障害				
便秘	77 (12.1)	0	130 (21.1)	1 (0.2)
悪心	74 (11.6)	3 (0.5)	196 (31.9)	7 (1.1)
嘔吐	51 (8.0)	3 (0.5)	107 (17.4)	3 (0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	101 (15.9)	12 (1.9)	126 (20.5)	9 (1.5)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	110 (17.3)	11 (1.7)	131 (21.3)	9 (1.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	99 (15.6)	1 (0.2)	65 (10.6)	2 (0.3)
呼吸困難	105 (16.5)	13 (2.0)	70 (11.4)	5 (0.8)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	3 (0.5)	0	138 (22.4)	7 (1.1)

重篤な有害事象は本薬群で 259/636 例（40.7%）、化学療法群で 187/615 例（30.4%）に認められた。各群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 47 例（7.4%）、肺臓炎 25 例（3.9%）、肺塞栓症 15 例（2.4%）、胸水 14 例（2.2%）、死亡 10 例（1.6%）、化学療法群で肺炎 32 例（5.2%）、貧血 17 例（2.8%）、発熱性好中球減少症 15 例（2.4%）、肺塞栓症 11 例（1.8%）であり、うち、本薬群の肺臓炎 25 例、胸水 6 例、肺塞栓症 2 例、肺炎及び死亡各 1 例、化学療法群の貧血 15 例、肺炎及び発熱性好中球減少症各 13 例、肺塞栓症 4 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 122/636 例（19.2%）、化学療法群で 89/615 例（14.5%）に認められた。各群で 10 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 19 例（3.0%）、死亡 10 例（1.6%）であり、うち、肺臓炎 19 例、死亡 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.4.2.5 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（021 試験）

7.4.2.5.1 コホート A

有害事象は 2 mg/kg 群で 13/13 例（100%）、10 mg/kg 群で 12/12 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 2 mg/kg 群で 13/13 例（100%）、10 mg/kg 群で 12/12 例（100%）に認められた。各群で発現率が 50%以上の有害事象は、2 mg/kg 群で便秘及び疲労各 8 例（61.5%）、悪心、食欲減退、咳嗽及び脱毛症各 7 例（53.8%）、10 mg/kg 群で疲労 8 例（66.7%）、便秘及び脱毛症各 7 例（58.3%）であった。

重篤な有害事象は 2 mg/kg 群で 7/13 例 (53.8%)、10 mg/kg 群で 5/12 例 (41.7%) 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 群で肺炎 3 例 (23.1%)、発熱性好中球減少症 2 例 (15.4%)、10 mg/kg 群で肺炎 2 例 (16.7%) であり、うち、2 mg/kg 群の発熱性好中球減少症 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 2 mg/kg 群で 2/13 例 (15.4%)、10 mg/kg 群で 1/12 例 (8.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.4.2.5.2 コホート C

有害事象は 2 mg/kg 群で 12/12 例 (100%)、10 mg/kg 群で 12/12 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 2 mg/kg 群で 12/12 例 (100%)、10 mg/kg 群で 12/12 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 50%以上の有害事象は、2 mg/kg 群で便秘 8 例 (66.7%) 悪心 7 例 (58.3%)、疲労 6 例 (50.0%)、10 mg/kg 群で疲労 11 例 (91.7%)、便秘 7 例 (58.3%)、貧血 6 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は 2 mg/kg 群で 6/12 例 (50.0%)、10 mg/kg 群で 7/12 例 (58.3%) 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 群で貧血 2 例 (16.7%)、10 mg/kg 群で慢性閉塞性肺疾患及び死亡各 2 例 (16.7%) であり、うち、2 mg/kg 群の貧血 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 群で 4/12 例 (33.3%)、10 mg/kg 群で 3/12 例 (25.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、10 mg/kg 群で発疹 2 例 (16.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.4.2.5.3 コホート G

有害事象は本薬/CBDCA/PEM 群で 59/59 例 (100%)、CBDCA/PEM 群で 61/62 例 (98.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/CBDCA/PEM 群で 55/59 例 (93.2%)、CBDCA/PEM 群で 57/62 例 (91.9%) に認められた。各群で発現率が 50%以上の有害事象は、本薬/CBDCA/PEM 群で悪心 44 例 (74.6%)、疲労 43 例 (72.9%)、便秘 32 例 (54.2%)、CBDCA/PEM 群で貧血及び悪心各 36 例 (58.1%)、疲労 34 例 (54.8%) であった。

重篤な有害事象は本薬/CBDCA/PEM 群で 29/59 例 (49.2%)、CBDCA/PEM 群で 20/62 例 (32.3%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/CBDCA/PEM 群で急性腎障害 6 例 (10.2%)、蜂巣炎 4 例 (6.8%)、胸水 3 例 (5.1%) であり、うち、急性腎障害 3 例、蜂巣炎 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/CBDCA/PEM 群で 10/59 例 (16.9%)、CBDCA/PEM 群で 9/62 例 (14.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/CBDCA/PEM 群で急性腎障害 3 例 (5.1%)、CBDCA/PEM 群で疲労及び口内炎各 2 例 (3.2%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.4.3 MSI-High を有する固形癌に係る臨床試験において認められた有害事象等

7.4.3.1 国際共同第Ⅱ相試験 (164 試験)

有害事象は 60/61 例 (98.4%) 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 35/61 例 (57.4%) に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は表 41 のとおりであった。

表 41 発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)	
	61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	60 (98.4)	36 (59.0)
血液及びリンパ系障害		
貧血	11 (18.0)	4 (6.6)
胃腸障害		
腹痛	19 (31.1)	4 (6.6)
便秘	12 (19.7)	0
下痢	21 (34.4)	0
悪心	20 (32.8)	0
嘔吐	16 (26.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
無力症	14 (23.0)	2 (3.3)
疲労	18 (29.5)	2 (3.3)
発熱	15 (24.6)	1 (1.6)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	12 (19.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	11 (18.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	12 (19.7)	0

重篤な有害事象は 29/61 例 (47.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、イレウス 4 例 (6.6%)、腹痛、肺塞栓症、発熱、小腸閉塞及び尿路感染各 2 例 (3.3%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 4/61 例 (6.6%) 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、自己免疫性関節炎、肺臓炎、食欲減退及び誤嚥各 1 例 (1.6%) であり、うち、肺臓炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.4.3.2 国際共同第Ⅱ相試験 (158 試験)

有害事象は 91/94 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 58/94 例 (61.7%) に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は表 42 のとおりであった。

表 42 発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)	
	94 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	91 (96.8)	41 (43.6)
胃腸障害		
便秘	16 (17.0)	1 (1.1)
下痢	27 (28.7)	2 (2.1)
悪心	24 (25.5)	0
嘔吐	15 (16.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
無力症	17 (18.1)	1 (1.1)
疲労	26 (27.7)	2 (2.1)
発熱	15 (16.0)	0

重篤な有害事象は 32/94 例（34.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、敗血症 3 例（3.2%）、死亡、肺炎及び肺臓炎各 2 例（2.1%）であり、うち、肺臓炎 2 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 13/94 例（13.8%）に認められた。2 例以上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、血中 ALP 増加及び死亡各 2 例（2.1%）であり、うち、血中 ALP 増加 2 例は、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、以下のそれぞれの投与の有効性は示され、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ことから、治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。加えて、根治切除不能な悪性黒色腫に対する本薬の用量を体重換算用量から固定用量に変更することは可能と考える。

- 悪性黒色腫に対する術後補助療法における本薬単独投与。
- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与。
- 化学療法歴のない PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1%）の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした本薬単独投与。
- 化学療法歴があり、かつ他に標準的な治療のない進行・再発の MSI-High を有する固形癌に対する本薬単独投与。

また、機構は、MSI-High を有する固形癌に係る効能・効果、承認条件も含めた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、本薬を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 11 月 16 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 30 年 3 月 30 日、平成 30 年 5 月 10 日、平成 30 年 8 月 9 日²¹⁾

[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 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.1.R.2 安全性について」、「7.2.R.2 安全性について」及び「7.3.R.1 安全性について」の項における検討の結果、本薬の以下の投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象²²⁾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判断した。

- ① 再発リスクの高い²³⁾悪性黒色腫の術後患者に対する本薬単独投与。
- ② 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与。
- ③ 化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 1%) の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬単独投与。
- ④ 化学療法歴のある MSI-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する本薬単独投与。

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、上記の①～④の投与時においても本薬は忍容可能と判断した。

²¹⁾ ①MSI-High を有する固形癌に係る効能・効果の追加及び根治切除不能な悪性黒色腫に対する用法・用量の変更、②悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量の追加、並びに③NSCLC に係る効能・効果の変更が、それぞれ①平成 30 年 3 月 30 日、②平成 30 年 5 月 10 日及び③平成 30 年 8 月 9 日に行われた。

²²⁾ 消化管障害、皮膚障害、神経障害、肝機能障害、硬化性胆管炎、眼障害、内分泌機能障害、腎機能障害、ILD、IRR、肺炎、筋炎、横紋筋融解症、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、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（「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」等参照）

²³⁾ ①転移リンパ節が 1 mm を超える病期ⅢA、②病期ⅢB 及び③病期ⅢC が「再発リスクの高い」と定義された。

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 有効性、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「7.1.R.1 有効性について」、「7.2.R.1 有効性について」及び「7.3.R.2 臨床的位置付け、有効性及び効能・効果について」の項における検討の結果、①悪性黒色腫、②NSCLC 及び③MSI-High を有する固形癌に対する本薬の有効性について、それぞれ以下の①～③のように判断した。

- ① 再発リスクの高い悪性黒色腫の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(054 試験)において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による RFS²⁴⁾ について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該試験の対象患者に対する本薬の有効性は示された。
- ② 下記の3つの国際共同第Ⅲ相試験(189 試験、407 試験及び042 試験)の成績等から、当該3試験の対象患者に対する本薬の有効性は示された。
 - 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(189 試験)及び化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(407 試験)において、主要評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと。
 - 化学療法歴のない PD-L1 陽性(TPS $\geq$ 1%)の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(042 試験)において、主要評価項目とされた OS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が示されたこと。
- ③ MSI-High を有する固形癌の分子病態(7.3.R.2.1 参照)等を踏まえた上で、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験(164 試験)及び化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験(158 試験)(グループ K²⁵⁾)において、主要評価項目とされた中央判定による本薬の奏効率[95%CI](%)は、それぞれ 27.9 [17.1, 40.8] 及び 34.9 [24.8, 46.2] であったこと等から、当該2試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性は示された。

また、機構は、審査報告(1)の「7.1.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」、「7.2.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.3.R.2 臨床的位置付け、有効性及び効能・効果について」の項における検討の結果、①悪性黒色腫、②NSCLC 及び③MSI-High を有する固形癌に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切であると判断した。

²⁴⁾ 無作為化日から再発日(局所再発、所属リンパ節転移又は遠隔転移再発)、又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義された。

²⁵⁾ MSI-High を有する固形癌(結腸・直腸癌を除く)患者が組み入れられた。

	効能・効果	効能・効果に関連する使用上の注意
①	悪性黒色腫 ^{*1}	「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	切除不能な進行・再発の NSCLC ^{*2}	- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 - 本薬を単独で投与する場合には、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。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」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いること。 - 臨床試験に組み入れられた <i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 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。
③	がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)	- 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、MSI-High が確認された進行固形癌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。 - 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない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。 - 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、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。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。 - 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 - 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「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、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

*1：既承認効能・効果である「根治切除不能な悪性黒色腫」からの変更

*2：既承認効能・効果である「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC」からの変更

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。

- 悪性黒色腫の術後補助療法として本薬を投与するにあたって、患者選択の際に注意すべき内容について、効能・効果に関連する使用上の注意の項に具体的に記載することも一案である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門委員の意見を踏まえ、悪性黒色腫の術後補助療法に関する効能・効果に関連する使用上の注意の項については、下記のように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病期等について、「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。

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。

1.3 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.1.R.4 用法・用量について」、「7.2.R.4 用法・用量について」及び「7.3.R.3 用法・用量について」の項における検討の結果、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について、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

- 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 200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。
- 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進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
 - 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 悪性黒色腫
 - 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（既承認の内容と同一）。
- 切除不能な進行・再発の NSCLC
 - 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
 - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安（既承認の内容と同一）。
- がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
 - 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（既承認の効能・効果の内容と同一）。

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。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、①悪性黒色腫、②NSCLC、③MSI-High を有する固形癌に係る製造販売後調査の計画について、それぞれ以下のように説明している。

上記①及び②については、本一変申請に係る製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考える（7.3.R.4 参照）。

上記③については、製造販売後の使用実態下における本薬の長期の有効性について検討することを目的として、本薬が投与された MSI-High を有する固形癌患者を対象とした、調査予定症例数 30 例、観察期間 16 カ月間の製造販売後調査の実施を計画している。なお、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性について検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える（7.3.R.4 参照）。

機構は、審査報告（1）の「7.3.R.4 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、上記①悪性黒色腫、②NSCLC 及び③MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌については、本一変申請

に係る製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動において安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

また、機構は、③MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌以外の固形癌については以下のように判断した。

- MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に関する情報は、現時点では限られた癌腫における情報に留まることから、使用実態下における日本人の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する本薬投与時の有効性を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要がある。また、調査予定症例数及び観察期間について、当該患者における本薬の有効性が検討可能となるよう再検討する必要がある。
- MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者における安全性情報についても可能な限り収集することが適切であり、RMP の重要な特定されたリスクに設定された副作用に関する情報を収集する必要がある。

なお、現在も継続中の 164 試験及び 158 試験については、本薬の有効性の情報を引き続き収集するとともに、得られた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。

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。

機構は、上記の検討を踏まえ、MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした製造販売後調査の実施計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 調査予定症例数については、158 試験における本薬の奏効率が 37.2% (35/94 例) であったこと等を踏まえ、本調査における本薬の期待奏効率を 37.2%、閾値奏効率を 5%と仮定し、片側有意水準 2.5% で検出力を 95%とするために必要な症例数は 20 例と算出されたことから、脱落例を考慮し、30 例の収集が必要と考える。なお、MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に関する情報は、現時点では限られた癌腫における情報に留まることを考慮し、症例数は 30 例以上とし、登録期間中に本薬が投与された MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者については、可能な限り全症例の情報を収集する。なお、登録期間中の推定投与例数である 94 例を目安とする。
- 観察期間については、158 試験において、本薬投与開始から奏効が得られるまでの期間が最長 10.2 カ月間であったことを踏まえ、最良総合効果の確定に必要な期間を考慮し、12 カ月間と設定する。
- 安全性検討事項として、RMP の重要な特定されたリスクに設定された副作用（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を除く）を設定し、当該副作用に関する情報を収集する。

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 43 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 44 に及び 45 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 43 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• ILD • 大腸炎・重度の下痢 • 肝機能障害・硬化性胆管炎 • 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 • 脾炎 • 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 • 心筋炎 • 免疫性血小板減少性紫斑病 • 溶血性貧血 • 赤芽球癆 • IRR • 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	• 本薬投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕 • 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
• 使用実態下における根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する有効性 • 使用実態下における PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する有効性 • 使用実態下における再発又は難治性の cHL 患者に対する有効性 • <u>使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する有効性</u>		

下線：今般追加する検討事項

表 44 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 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） • 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） • 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） • <u>がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした使用成績調査</u> • 製造販売後臨床試験（041 試験、025 試験、010 試験、024 試験、087 試験、204 試験、045 試験、189 試験、407 試験及び 042 試験の継続試験）	• 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） • 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） • 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） • <u>がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした使用成績調査</u> • 製造販売後臨床試験（041 試験、025 試験、010 試験、024 試験、087 試験、204 試験及び 045 試験の継続試験）	• <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> • <u>患者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 45 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がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する本薬の有効性を検討すること、及び当該患者における安全性情報を収集すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者
観察期間	12 カ月間
調査予定症例数	30 例以上（なお、登録期間中に本薬が投与された MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者については、可能な限り全症例の情報を収集する（登録期間中の推定投与例数である 94 例を目安とする）。）
主な調査項目	有効性に関する検討事項：使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する有効性 安全性検討事項：ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、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、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆及び IRR 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、前治療歴、癌腫、病期分類等）、本薬の投与状況、併用薬、併用療法等

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（悪性黒色腫）、CTD5.3.5.1.1、CTD5.3.5.1.5、CTD5.3.5.1.6、CTD5.3.5.2.1（以上、NSCLC）、CTD5.3.5.2.1、CTD5.3.5.2.2（以上、MSI-High を有する固形癌））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、再審査期間は下記のとおり設定する。

- 悪性黒色腫（残余期間：平成 38 年 9 月 27 日まで）
- 切除不能な進行・再発の NSCLC（残余期間：平成 34 年 10 月 18 日まで）
- がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）（4 年）

[効能・効果] (下線部追加、取消線部削除)

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

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

<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 ~~200 mg 2 mg/kg (体重)~~ を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。

<~~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、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)>

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]

<悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)>

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. がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者を対象に実施中の 2 つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。
3. MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、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十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加、取消線部削除）

＜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。~~

臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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。

＜~~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) 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。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、すること。
十分な経験を有する病理医又は検査施設においてける検査により、~~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。

＜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。

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の *MSI-High* を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

- (1) 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、*MSI-High* が確認された進行・再発の固形癌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。
- (2) 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、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。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

- (4) 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (5) 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

＜悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

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。

＜効能共通＞

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。
	- 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	- Grade 2以上の下垂体炎 - 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） - Grade 3以上の甲状腺機能障害 - Grade 3以上の高血糖 1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性の Grade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	- Grade 4の副作用 - 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 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。

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
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 _{ss,6wk}	area under the concentration-time curve at steady state over a 6-week interval	定常状態における 6 週間の濃度－時間曲線下面積
AUC5	area under the concentration-time curve over a 5-week interval	5 週間の濃度－時間曲線下面積
AUC6	area under the concentration-time curve over a 6-week interval	6 週間の濃度－時間曲線下面積
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/nab-PTX		CBDCA と nab-PTX との併用
CBDCA/PEM		CBDCA と PEM との併用
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX との併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
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（%）
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CR	complete response	完全奏効
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMFS	distant metastasis-free survival	無遠隔転移生存期間
DOC	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
dMMR	deficient mismatch repair	ミスマッチ修復の欠損
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
FOLFIRI		5-FU、ホリナートカルシウム（又はレボホリナート）及び CPT-11 の併用
FOLFOX		5-FU、ホリナートカルシウム（又はレボホリナート）及び L-OHP の併用投与
FOLFOXIRI		5-FU、ホリナートカルシウム（又はレボホリナート）、L-OHP 及び CPT-11 の併用
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色法
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
ITT	intention-to-treat	
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Kirsten ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

MEL score ≤ 1	melanoma score ≤ 1	腫瘍組織における総腫瘍数及び免疫細胞（マクロファージ及びリンパ球）に対するPD-L1を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞の割合が1%未満
MEL score ≥ 2	melanoma score ≥ 2	腫瘍組織における総腫瘍数及び免疫細胞（マクロファージ及びリンパ球）に対するPD-L1を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞の割合が1%以上
MLH1	mutL homolog 1	
MSH2	mutS homolog 2	
MSH6	mutS homolog 6	
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
nab-PTX		パクリタキセル（アルブミン懸濁型）
NCCN ガイドライン （悪性黒色腫）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma	
NCCN ガイドライン （胃癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer	
NCCN ガイドライン （肝胆道癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancer	
NCCN ガイドライン （結腸癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NCCN ガイドライン （骨肉腫）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer	
NCCN ガイドライン （子宮頸癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer	
NCCN ガイドライン （子宮の悪性新生物）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms	
NCCN ガイドライン （食道及び食道胃接合部癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers	
NCCN ガイドライン （膵癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma	
NCCN ガイドライン （前立腺癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer	
NCCN ガイドライン （直腸癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NCCN ガイドライン （NSCLC）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCCN ガイドライン （卵巣癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer	

NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ	non- squamous	非扁平上皮
NSQ-NSCLC	non- squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	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
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
PK/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics	薬物動態/薬力学
PMS2	postmeiotic segregation increased 2	
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
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
RFS	Recurrence free survival	無再発生存期間
RMP	risk management plan	リスク管理計画
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SD	stable disease	安定
SQ	squamous	扁平上皮
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
TPS	tumor proportion score	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
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
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（悪性黒色腫）		科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 日本皮膚悪性腫瘍学会編 第2版
国内診療ガイドライン（大腸癌）		大腸癌治療ガイドライン 2016 年版 大腸癌研究会編
国内診療ガイドライン（NSCLC）		肺癌診療ガイドライン 2017 年版 IV期非小細胞肺癌薬物療法 日本肺癌学会編
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
012 試験		KEYNOTE-012 試験
021 試験		KEYNOTE-021 試験

024 試験		KEYNOTE-024 試験
025 試験		KEYNOTE-025 試験
028 試験		KEYNOTE-028 試験
037 試験		KEYNOTE-037 試験
041 試験		KEYNOTE-041 試験
042 試験		KEYNOTE-042 試験
045 試験		KEYNOTE-045 試験
052 試験		KEYNOTE-052 試験
054 試験		KEYNOTE-054 試験
055 試験		KEYNOTE-055 試験
059 試験		KEYNOTE-059 試験
064 試験		KEYNOTE-064 試験
087 試験		KEYNOTE-087 試験
158 試験		KEYNOTE-158 試験
164 試験		KEYNOTE-164 試験
177 試験		KEYNOTE-177 試験
189 試験		KEYNOTE-189 試験
204 試験		KEYNOTE-204 試験
407 試験		KEYNOTE-407 試験
イピリムマブ		イピリムマブ（遺伝子組換え）
セツキシマブ		セツキシマブ（遺伝子組換え）
ダブラフェニブ		ダブラフェニブメシル酸塩
ダブラフェニブ/トラメチニブ		ダブラフェニブとトラメチニブとの併用
トラメチニブ		トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
白金系抗悪性腫瘍剤		CBDCA 又は CDDP
白金系抗悪性腫瘍剤/PEM		白金系抗悪性腫瘍剤と PEM との併用
パニツムマブ		パニツムマブ（遺伝子組換え）
プラセボ/PEM		プラセボと PEM との併用
ベバシズマブ		ベバシズマブ（遺伝子組換え）
本薬		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬/CBDCA/nab-PTX		本薬、CBDCA 及び nab-PTX の併用
本薬/CBDCA/PEM		本薬、CBDCA 及び PEM の併用
本薬/CBDCA/PTX		本薬、CBDCA 及び PTX の併用
本薬/PEM		本薬と PEM との併用
本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/PEM		本薬、白金系抗悪性腫瘍剤及び PEM の併用
レゴラフェニブ		レゴラフェニブ水和物