

審査報告書

令和元年 11 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg
[一 般 名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] MSD 株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 31 年 2 月 8 日、平成 31 年 2 月 13 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] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の①根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び②再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）とアキシチニブとの併用投与時の肝機能障害について、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]

悪性黒色腫

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）

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

¹⁾ ①腎細胞癌及び②頭頸部癌に係る効能又は効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が、それぞれ①平成 31 年 2 月 8 日及び②平成 31 年 2 月 13 日に行われた。

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

(下線部追加)

[用法及び用量]

<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、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）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

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。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年 10 月 11 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 31 年 2 月 8 日、平成 31 年 2 月 13 日 ²⁾
〔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〕	悪性黒色腫 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） <u>切除不能又は転移性の腎細胞癌</u> <u>再発又は転移性の頭頸部癌</u>

(下線部追加)

〔申請時の用法・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、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）、切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は転移性の頭頸部癌>

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

(下線部追加)

²⁾ ①RCC 及び②頭頸部癌に係る効能・効果を追加する一変申請が、それぞれ①平成 31 年 2 月 8 日及び②平成 31 年 2 月 13 日に行われた。

[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	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床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	5
7.1 RCCに係る資料及び機構における審査の概略	5
7.2 頭頸部癌に係る資料及び機構における審査の概略	24
7.3 臨床試験において認められた有害事象等	56
7.3.1 RCCに係る臨床試験において認められた有害事象等	56
7.3.2 頭頸部癌に係る臨床試験において認められた有害事象等	57
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	59
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	59

[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、①2016 年 9 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、②2016 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」、③2017 年 11 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」、④2017 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」、⑤2018 年 12 月に「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)」を効能・効果として承認された。また、2018 年 12 月に、上記①及び②の効能・効果が、それぞれ「悪性黒色腫」及び「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に変更されている。

なお、(i) RCC 及び (ii) 頭頸部癌に係る効能・効果を追加する一変申請が、申請日 (それぞれ (i) 平成 31 年 2 月 8 日及び (ii) 平成 31 年 2 月 13 日) は異なるものの同時期に申請がなされたことから、本報告書に纏めて記載した。

1.2 開発の経緯等

1.2.1 RCC について (上記 1.1 の (i)); 審査の概略は 7.1 参照)

申請者により、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした本薬/アキシチニブ投与の国際共同第Ⅲ相試験 (426 試験) が 2016 年 10 月から実施され、本邦からは 20 年 月 から患者登録が開始された。今般、426 試験を主要な試験成績として、RCC に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

米国及び EU では、426 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 12 月及び 2019 年 1 月に承認申請が行われ、米国では 2019 年 4 月に「KEYTRUDA, in combination with axitinib, is indicated for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).」を効能・効果として、EU では 2019 年 8 月に「KEYTRUDA, in combination with axitinib, is indicated for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) in adults.」を効能・効果として承認された。

なお、2019 年 8 月時点において、RCC に係る効能・効果にて 38 の国又は地域で承認されている。

1.2.2 頭頸部癌について (上記 1.1 の (ii)); 審査の概略は 7.2 参照)

申請者により、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Ⅰb 相試験 (012 試験) の頭頸部扁平上皮癌患者を対象としたコホート B 及び B2 が 2013 年 月 から実施され、

本邦からは2017年11月から患者登録が開始された。また、申請者により、化学療法歴のない、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした本薬単独投与及び本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与の国際共同第Ⅲ相試験（048試験）が2015年4月から実施され、本邦からは2017年11月から患者登録が開始された。今般、048試験を主要な試験成績として、頭頸部癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

米国及びEUでは、048試験を主要な試験成績として、それぞれ2018年12月及び2018年11月に承認申請が行われ、米国では2019年6月に以下を効能・効果として承認され、EUでは審査中である。

- KEYTRUDA, in combination with platinum and fluorouracil (FU), is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic or with unresectable, recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).
- KEYTRUDA, as a single agent, is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic or with unresectable, recurrent HNSCC whose tumors express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥ 1] as determined by an FDA-approved test.

なお、2019年8月時点において、頭頸部癌に係る効能・効果にて69の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

「臨床薬理試験に関する資料」として426試験及び048試験成績が提出されており、当該成績等に基づき、申請者は本薬とアキシチニブ、5-FU、CBDCA及びCDDPとの間に薬物動態学的相互作用は認められていない旨等を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、上記の申請者の説明を了承した。

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 RCC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。また、参考資料として、海外第Ⅱ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	426 試験	Ⅲ	化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	861 ①432 ②429	①3 週間を 1 サイクルとして、アキシチニブ 5 mg を BID で経口投与との併用で、本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 ②6 週間を 1 サイクルとして、スニチニブ 50 mg を QD で 4 週間経口投与した後、2 週間休薬	有効性 安全性
参考	海外	427 試験	Ⅱ	コホート A： 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	110	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、「7.3.1 RCCに係る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 5.3.5.1.1：426 試験＜2016 年 10 月～実施中 [データカットオフ日：2018 年 8 月 24 日]＞）

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性³⁾の淡明細胞型 RCC 患者（目標症例数：約 840 例）を対象に、本薬/アキシチニブとスニチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が本邦を含む 16 の国又は地域、124 施設で実施された。

用法・用量は、本薬/アキシチニブ群では、3 週間を 1 サイクルとして、アキシチニブ 5 mg を BID で経口投与との併用で、本薬 200 mg を最大 35 サイクル静脈内投与、スニチニブ群では、6 週間を 1 サイクルとして、スニチニブ 50 mg を QD で 4 週間経口投与した後、2 週間休薬することとされ、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 861 例（本薬/アキシチニブ群 432 例、スニチニブ群 429 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/アキシチニブ群 44 例、スニチニブ群 50 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 7 例（本薬/アキシチニブ群 3 例、スニチニブ群 4 例）を除く 854 例（本薬/アキシチニブ群 429 例、スニチニブ群 425 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/アキシチニブ群 44 例、スニチニブ群 49 例）。

本試験の主要評価項目として、OS 及び RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による PFS が設定された。OS については、有効性及び無益性評価を目的とした 2 回の中間解析が計画され、①PFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析は OS に関する 198 件のイベントが発生し、本試験に登録され無作為化されたすべての患者が少なくとも 4 回の画像評価を受けた時点、②OS の 2 回目の中間解析は OS に関する 297 件

³⁾ American Joint Committee on Cancer 病期分類に基づく病期Ⅳ。

のイベントが発生した時点、③OS の最終解析は OS に関する 396 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、CheckMate-214 試験⁴⁾の結果を踏まえると、XXXXXXXXXX XXXXXXと考えられたことから、PFS の中間解析が追加され、①PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析は PFS に関する 305 件のイベントが発生し、本試験に登録され無作為化されたすべての患者が 7 カ月間観察された時点、②PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析は OS に関する 299 件のイベントが発生した時点、③OS の最終解析は OS に関する 404 件のイベントが発生した時点に実施することとされた（治験実施計画書改訂第 12 版（2018 年 5 月 3 日付け））。OS、PFS 及び副次評価項目の一つとされた奏効率の解析について、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、本試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御されるよう調整された（図 1）。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、PFS については Hwang-Shih-DeCani の α 消費関数 ($\gamma = -2$)、OS については 1 回目の中間解析での有意水準（片側）を 0.01% とした上で、2 回目の中間解析及び最終解析では Hwang-Shih-DeCani の α 消費関数 ($\gamma = -4$) を用いることとされた。

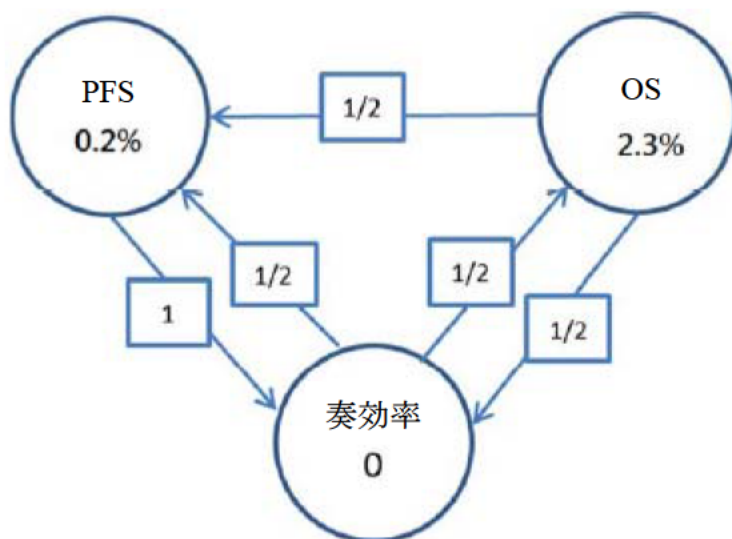


図 1 OS、PFS 及び奏効率の有意水準（片側）の割当て

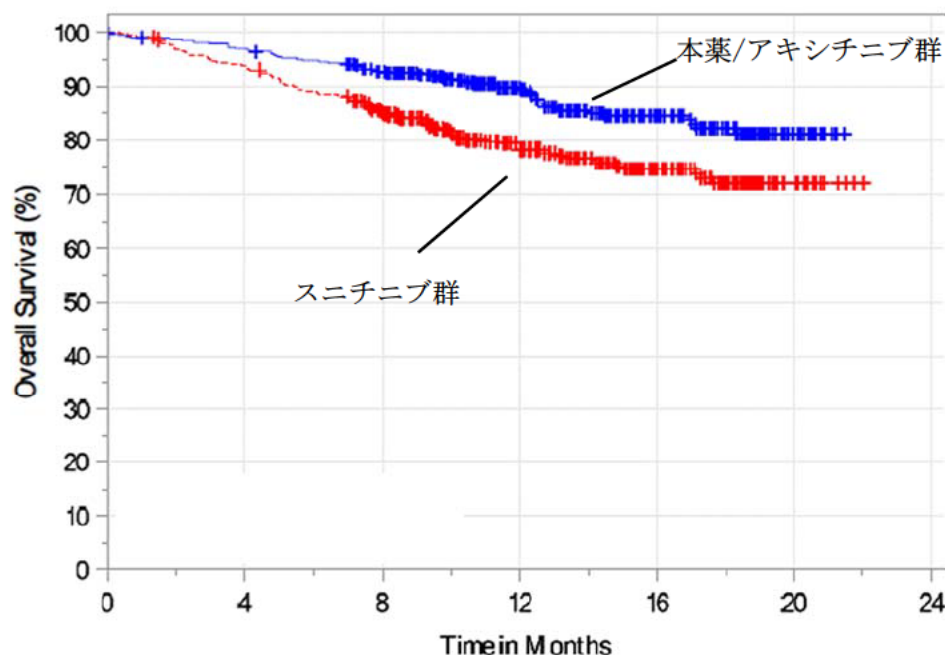
有効性について、主要評価項目の一つとされた OS の 1 回目の中間解析（2018 年 8 月 24 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 2 のとおりであり、スニチニブ群に対する本薬/アキシチニブ群の優越性が示された。

表2 OSの1回目の中間解析結果 (ITT 集団、2018年8月24日データカットオフ)

	本薬/アキシチニブ群	スニチニブ群
例数	432	429
イベント数 (%)	59 (13.7)	97 (22.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	－ [－, －]	－ [－, －]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}		0.53 [0.38, 0.74]
p 値 (片側) ^{*2}		0.000050

ー：推定不可、*1：IMDC リスク分類 (favorable、intermediate、poor) 及び地域 (北米、西欧、その他) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：IMDC リスク分類 (favorable、intermediate、poor) 及び地域 (北米、西欧、その他) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.0001

4) 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、ニボルマブ/イピリムマブとスニチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。



Number of subjects at risk							
本薬/アキシチニブ群	432	417	378	256	136	18	0
スニチニブ群	429	401	341	211	110	20	0

図2 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2018年8月24日データカットオフ)

もう一つの主要評価項目とされたPFSの中間解析（2018年8月24日データカットオフ）の結果は、表3のとおりであり、スニチニブ群に対する本薬/アキシチニブ群の優越性が示された。

表3 PFSの中間解析結果（中央判定、ITT集団、2018年8月24日データカットオフ）

	本薬/アキシチニブ群	スニチニブ群
例数	432	429
イベント数 (%)	183 (42.4)	213 (49.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.1 [12.6, 17.7]	11.0 [8.7, 12.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.69 [0.56, 0.84]	
p値 (片側) *2	0.00012	

*1: IMDC リスク分類 (favorable, intermediate, poor) 及び地域 (北米、西欧、その他) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: IMDC リスク分類 (favorable, intermediate, poor) 及び地域 (北米、西欧、その他) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.0013

また、副次評価項目の一つとされたRECIST ver.1.1に基づく中央判定による奏効率[95%CI] (%) (2018年8月24日データカットオフ)の結果は、本薬/アキシチニブ群及びスニチニブ群で、それぞれ59.3 [54.5, 63.9] 及び35.7 [31.1, 40.4] (p値 (片側) <0.0001、有意水準 (片側) 0.025)であり、統計学的な有意差が認められた。

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、本薬/アキシチニブ群11/429例 (2.6%)、スニチニブ群15/425例 (3.5%)に認められた (うち、日本人患者における死亡は本薬/アキシチニブ群0例、スニチニブ群2例)。疾患進行による死亡 (本薬/アキシチニブ群0例、スニチニブ群1例)を除く患者の死因は、本薬/アキシチニブ群で心停止、死亡、重症筋無力症、心筋炎、壊死性筋膜炎、形質細胞性骨髄腫、肺臓炎、肺塞栓症、肺血栓症、呼吸不全及び心突然死各1例、スニチニブ群

で肺炎 2 例、肺炎/心アミロイドーシス、急性心筋梗塞、心停止、慢性心不全、死亡、胃出血、胃腸出血、頭蓋内出血、劇症肝炎、敗血症、突然死及び尿路感染各 1 例であり、うち、本薬/アキシチニブ群の重症筋無力症、心筋炎、壊死性筋膜炎及び肺臓炎各 1 例、スニチニブ群の急性心筋梗塞、心停止、胃腸出血、頭蓋内出血、劇症肝炎及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡（本薬/アキシチニブ群 0 例、スニチニブ群 2 例）の死因は、スニチニブ群で尿路感染及び死亡各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された）。

7.1.2 参考資料

7.1.2.1 海外試験

7.1.2.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1 : 427 試験<20 年 月～実施中〔データカットオフ日：2018 年 9 月 7 日〕>）

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC 患者（コホート A 及び B から構成され⁵⁾、目標症例数はコホート A : 105 例、コホート B : 150 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、427 試験に関しては、淡明細胞型 RCC 患者を対象としたコホート A について記載する）が、海外 10 カ国、47 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された 110 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は 3/110 例（2.7%）に認められ、患者の死因は脳梗塞、頭蓋内出血及び肺臓炎各 1 例であり、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。

7.1.R RCC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、提出された 426 試験の全体集団を中心に評価する方針とし、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）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等に基づき、426 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、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対して、本薬/アキシチニブ投与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、426 試験における対照群としてスニチニブを設定した理由について、以下のように説明している。

426 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（腎癌）（v.2.2016）等において、426 試験の対象患者に対して、スニチニブの高い有効性が認められた旨の報告（N Engl J Med 2007; 356: 115-24）に基づき、スニチニブが推奨されていたことから、スニチニブを設定した。

⁵⁾ コホート A では淡明細胞型 RCC 患者、コホート B では非淡明細胞型 RCC 患者が組み入れられた。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.1.R.1.2 有効性の評価項目及び評価結果について

426 試験において、主要評価項目の一つとして OS が設定され、スニチニブ群に対する本薬/アキシチニブ群の優越性が検証された（7.1.1.1.1 参照）。

また、426 試験の日本人集団における OS の 1 回目の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 4 及び図 3 のとおりであった。

表 4 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 8 月 24 日データカットオフ）

	本薬/アキシチニブ群	スニチニブ群
例数	44	50
イベント数 (%)	4 (9.1)	5 (10.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.84 [0.23, 3.14]	
p 値 (片側) *2	0.40	

—：推定不可、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：非層別 log-rank 検定

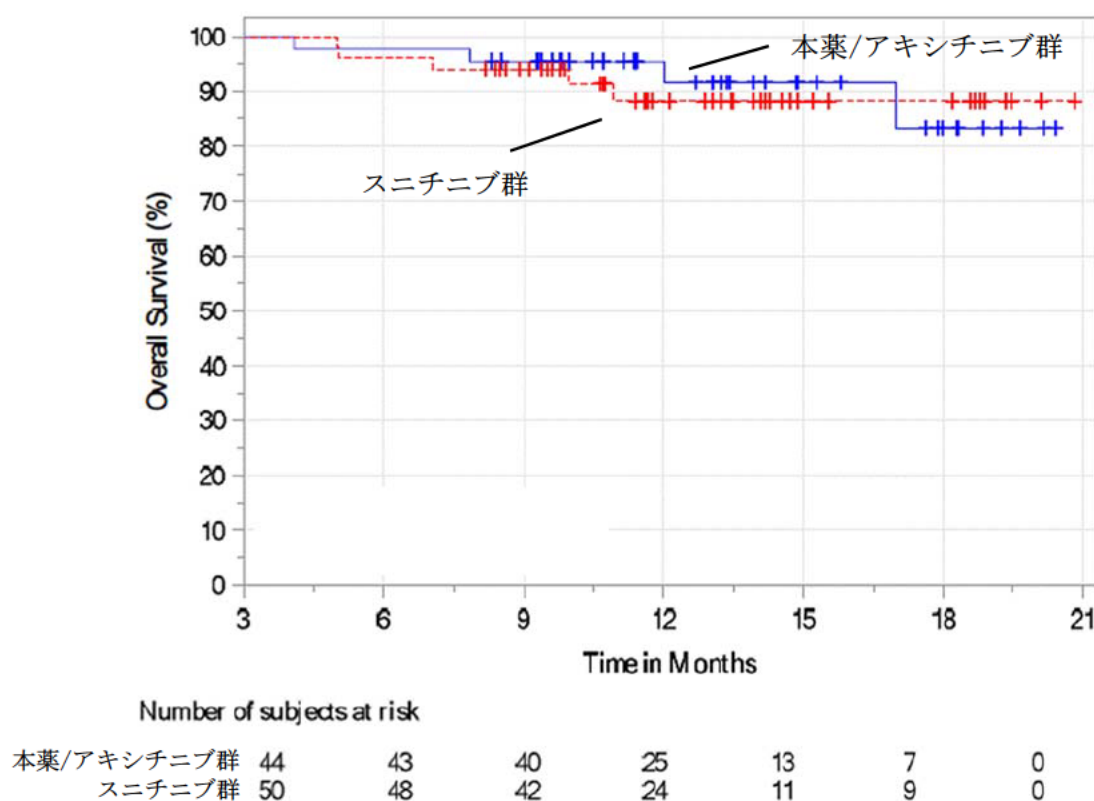


図 3 日本人患者における OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(2018 年 8 月 24 日データカットオフ)

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、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する本薬/アキシチニブ投与の有効性は示されたと判断した。

- 426 試験において、主要評価項目の一つとされた OS について、スニチニブ群に対する本薬/アキシチニブ群の優越性が示されたこと。
- 426 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、日本人集団の結果を基に、日本

人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、「7.3.1 RCCに係る臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対して本薬/アキシチニブ投与時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⁶⁾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ものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬及びアキシチニブの休薬等の適切な対応がなされるのであれば、RCC 患者においても本薬/アキシチニブ投与は忍容可能と判断した。

7.1.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、426 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。

426 試験における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要（426 試験）

	例数 (%)	
	本薬/アキシチニブ群 429 例	スニチニブ群 425 例
全有害事象	422 (98.4)	423 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	325 (75.8)	300 (70.6)
死亡に至った有害事象	11 (2.6)	15 (3.5)
重篤な有害事象	173 (40.3)	133 (31.3)
投与中止に至った有害事象		
本薬	89 (20.7)	—
アキシチニブ	88 (20.5)	—
スニチニブ	—	59 (13.9)
休薬に至った有害事象		
本薬	216 (50.3)	—
アキシチニブ	274 (63.9)	—
スニチニブ	—	212 (49.9)
減量に至った有害事象		
アキシチニブ	93 (21.7)	—
スニチニブ	—	128 (30.1)

426 試験において、スニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、ALT 増加（本薬/アキシチニブ群 115 例（26.8%）、スニチニブ群 64 例（15.1%）、以下、同順）、発声障害（109 例（25.4%）、14 例（3.3%））及び関節痛（78 例（18.2%）、26 例（6.1%））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、高血圧（95 例（22.1%）、82 例（19.3%））、ALT 増加（57 例（13.3%）、13 例（3.1%））、下痢（39 例（9.1%）、20 例（4.7%））、

⁶⁾ 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、膵炎、筋炎、横紋筋融解症、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害、血球食食症候群及び結核（「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）

AST 増加（30 例（7.0%）、10 例（2.4%））、体重減少（13 例（3.0%）、1 例（0.2%））及び食欲減退（12 例（2.8%）、3 例（0.7%））、発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加（31 例（7.2%）、1 例（0.2%））及び AST 増加（20 例（4.7%）、1 例（0.2%））、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢（70 例（16.3%）、21 例（4.9%））、ALT 増加（60 例（14.0%）、12 例（2.8%））、AST 増加（57 例（13.3%）、8 例（1.9%））、高血圧（57 例（13.3%）、34 例（8.0%））、手掌・足底発赤知覚不全症候群（29 例（6.8%）、20 例（4.7%））、食欲減退（21 例（4.9%）、5 例（1.2%））、タンパク尿（17 例（4.0%）、2 例（0.5%））、関節痛（12 例（2.8%）、3 例（0.7%））、甲状腺機能亢進症（11 例（2.6%）、0 例）及び血中クレアチニン増加（10 例（2.3%）、1 例（0.2%））であり、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

また、申請者は、426 試験と、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、426 試験と同様に本薬が他の抗悪性腫瘍剤と併用投与された下記の臨床試験との間で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。

- 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）
- 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）

426 試験の本薬/アキシチニブ群、189 試験の本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 群及び 407 試験の本薬/CBDCA/PTX（nab-PTX）群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。

表 6 安全性の概要（426 試験、189 試験及び 407 試験）

	例数（%）		
	426 試験	189 試験	407 試験
	本薬/アキシチニブ群 429 例	本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 群 405 例	本薬/CBDCA/PTX（nab-PTX）群 278 例
全有害事象	422（98.4）	404（99.8）	273（98.2）
Grade 3 以上の有害事象	325（75.8）	272（67.2）	194（69.8）
死亡に至った有害事象	11（2.6）	27（6.7）	23（8.3）
重篤な有害事象	173（40.3）	202（49.9）	113（40.6）
治験薬の投与中止に至った有害事象	131（30.5）	112（27.7）	65（23.4）
治験薬の休薬に至った有害事象	300（69.9）	223（55.1）	164（59.0）

189 試験及び 407 試験のいずれと比較しても 426 試験で、発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（426 試験：54.3%、189 試験：30.9%、407 試験：29.9%、以下、同順）、高血圧（44.5%、5.4%、4.7%）、甲状腺機能低下症（35.4%、6.7%、7.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（28.0%、0.2%、0%）、ALT 増加（26.8%、12.1%、5.0%）、AST 増加（26.1%、9.4%、6.8%）、発声障害（25.4%、3.2%、1.8%）、体重減少（17.7%、9.1%、10.1%）、タンパク尿（17.5%、0.5%、1.8%）、口内炎（15.6%、8.6%、3.6%）、甲状腺機能亢進症（12.8%、4.0%、7.2%）及び血中ビリルビン増加（6.5%、0.2%、1.1%）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、高血圧（22.1%、2.0%、1.8%）、ALT 増加（13.3%、0.5%、0.7%）、下痢（9.1%、5.2%、4.0%）、AST 増加（7.0%、0%、0.7%）、手掌・足底発赤

知覚不全症候群（5.1%、0%、0%）、体重減少（3.0%、0.7%、0.4%）及びタンパク尿（2.8%、0.2%、0.4%）、発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加（7.2%、0%、0%）及び AST 増加（4.7%、0%、0%）、発現率が2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢（16.3%、4.2%、2.5%）、ALT 増加（14.0%、2.0%、2.2%）、AST 増加（13.3%、1.0%、2.2%）、高血圧（13.3%、0.2%、0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.8%、0%、0%）、食欲減退（4.9%、1.0%、1.1%）、悪心（4.0%、1.0%、0.4%）、タンパク尿（4.0%、0%、0.4%）、関節痛（2.8%、0.7%、0.4%）、嘔吐（2.8%、0.7%、0%）、血中ビリルビン増加（2.8%、0%、0.4%）及び口内炎（2.6%、0%、0%）であり、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な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、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC 患者で発現率の高かった有害事象が認められたものの、いずれも本薬又はアキシチニブで既知の有害事象であり、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC 患者と既承認の効能・効果に係る患者との間で安全性プロファイルに差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

426 試験において、スニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群で発現率が高い有害事象が認められ、また、189 試験及び 407 試験と比較して発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又はアキシチニブにおいて既知の有害事象であったこと、及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったことを考慮すると、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、RCC 患者において本薬/アキシチニブ投与は忍容可能と判断した。

7.1.R.2.2 安全性の国内外差について

申請者は、426 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/アキシチニブ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。

426 試験の本薬/アキシチニブ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 7 のとおりであった。

	表 7 安全性の概要（426 試験）	
	例数（%）	
	日本人患者 44 例	外国人患者 385 例
全有害事象	44 (100)	378 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	35 (79.5)	290 (75.3)
死亡に至った有害事象	0	11 (2.9)
重篤な有害事象	25 (56.8)	148 (38.4)
投与中止に至った有害事象		
本薬	13 (29.5)	76 (19.7)
アキシチニブ	11 (25.0)	77 (20.0)
休薬に至った有害事象		
本薬	32 (72.7)	184 (47.8)
アキシチニブ	35 (79.5)	239 (62.1)
減量に至った有害事象		
アキシチニブ	13 (29.5)	80 (20.8)

本薬/アキシチニブ群において、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、手掌・足底発赤知覚不全症候群（日本人患者：25 例（56.8%）、外国人患者：95 例（24.7%）、以下、同順）、発声障害（16 例（36.4%）、93 例（24.2%））、タンパク尿（16 例（36.4%）、59 例（15.3%））、便秘（15 例（34.1%）、74 例（19.2%））、上咽頭炎（14 例（31.8%）、19 例（4.9%））、肝機能異常（14 例（31.8%）、1 例（0.3%））、口内炎（12 例（27.3%）、55 例（14.3%））、発熱（11 例（25.0%）、44 例（11.4%））、倦怠感（10 例（22.7%）、5 例（1.3%））、血中 TSH 増加（9 例（20.5%）、14 例（3.6%））及び斑状丘疹状皮疹（8 例（18.2%）、12 例（3.1%））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、肝機能異常（6 例（13.6%）、1 例（0.3%））、発現率が 5% 以上高かった重篤な有害事象は、肝機能異常（4 例（9.1%）、1 例（0.3%））、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、肝機能異常（3 例（6.8%）、1 例（0.3%））、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、下痢（8 例（18.2%）、33 例（8.6%））、肝機能異常（5 例（11.4%）、0 例）、甲状腺機能亢進症（4 例（9.1%）、6 例（1.6%））及び食欲減退（3 例（6.8%）、6 例（1.6%））であり、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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

426 試験において検討された日本人の患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を踏まえると、本薬及びアキシチニブの休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/アキシチニブは忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。
- 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が認められたものの、肝機能障害を除き、概ね Grade 2 以下であったこと。

機構は、以下の項では、426 試験においてスニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群で Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率が高く、また、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の有害事象の発現率が高かった肝機能障害に着目して検討を行った。

7.1.R.2.3 肝機能障害（自己免疫性肝炎を含む）

申請者は、本薬/アキシチニブ投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA PT の「肝炎」、「免疫性肝炎」、「自己免疫性肝炎」、「急性肝炎」、「劇症肝炎」及び「薬物性肝障害」、並びに MedDRA SMQ の「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭義）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭義）」及び「非感染性肝炎（狭義）」に該当する事象を集計した。

426 試験における肝機能障害の発現状況は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現率が 1%以上の肝機能障害 (426 試験)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/アキシチニブ群 429 例		スニチニブ群 425 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	174 (40.6)	91 (21.2)	113 (26.6)	26 (6.1)
ALT 増加	115 (26.8)	57 (13.3)	64 (15.1)	13 (3.1)
AST 増加	112 (26.1)	30 (7.0)	69 (16.2)	10 (2.4)
血中ビリルビン増加	28 (6.5)	4 (0.9)	24 (5.6)	3 (0.7)
肝機能異常	15 (3.5)	7 (1.6)	7 (1.6)	0
GGT 増加	8 (1.9)	4 (0.9)	4 (0.9)	2 (0.5)
肝炎	7 (1.6)	6 (1.4)	1 (0.2)	0
高ビリルビン血症	7 (1.6)	0	8 (1.9)	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	5 (1.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	0

426 試験において、死亡に至った肝機能障害は、本薬/アキシチニブ群で認められず、スニチニブ群で 1/425 例 (0.2% : 劇症肝炎 1 例) に認められ、当該 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な肝機能障害は、本薬/アキシチニブ群で 30/429 例 (7.0% : ALT 増加 6 例、肝機能異常及び AST 増加各 5 例、肝炎及び肝細胞損傷各 3 例、自己免疫性肝炎、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇及びトランスアミナーゼ上昇各 2 例、薬物性肝障害、肝硬変、肝毒性、免疫性肝炎及び血中ビリルビン増加各 1 例 (重複あり))、スニチニブ群で 4/425 例 (0.9% : 腹水、肝臓痛、劇症肝炎及び肝細胞損傷各 1 例) に認められ、うち、本薬/アキシチニブ群の ALT 増加 6 例、AST 増加 5 例、肝機能異常 4 例、肝炎及び肝細胞損傷各 3 例、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇及びトランスアミナーゼ上昇各 2 例、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害、肝毒性、免疫性肝炎及び血中ビリルビン増加各 1 例、スニチニブ群の劇症肝炎及び肝細胞損傷各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った肝機能障害は、本薬/アキシチニブ群で 57/429 例 (13.3% : ALT 増加 31 例、AST 増加 20 例、肝機能異常 6 例、肝炎及び肝毒性各 4 例、肝細胞損傷 3 例、自己免疫性肝炎及び肝機能検査値上昇各 2 例、薬物性肝障害、免疫性肝炎、血中非結合ビリルビン増加、肝酵素上昇及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬の投与中止に至った肝機能障害は、43/429 例 (10.0%)、アキシチニブの投与中止に至った肝機能障害は、29/429 例 (6.8%) であり、スニチニブ群で 2/425 例 (0.5% : 高ビリルビン血症、劇症肝炎、AST 増加及び ALT 増加各 1 例 (重複あり)) に認められた。治験薬の休薬に至った肝機能障害は、本薬/アキシチニブ群で 100/429 例 (23.3% : ALT 増加 60 例、AST 増加 57 例、血中ビリルビン増加 12 例、肝機能異常 6 例、GGT 増加 4 例、肝炎、肝細胞損傷及び肝毒性各 3 例、自己免疫性肝炎及び結合ビリルビン増加各 2 例、腹水、肝硬変、免疫性肝炎、肝障害、肝損傷、血中非結合ビリルビン増加、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬の休薬に至った肝機能障害は、64/429 例 (14.9%)、アキシチニブの休薬に至った肝機能障害は、87/429 例 (20.3%) であり、スニチニブ群で 26/425 例 (6.1% : ALT 増加 12 例、AST 増加及び血中ビリルビン増加各 8 例、肝機能異常、肝細胞損傷及び高ビリルビン血症各 2 例、GGT 増加、肝機能検査値上昇及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例 (重複あり)) に認められた。

426 試験の本薬/アキシチニブ群における、肝機能障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、64.0 (6~603) 日であった。

また、426 試験において、本薬/アキシチニブ投与により、重篤な肝機能障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 9 のとおりであった。

表 9 重篤な肝機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧（426 試験）

年齢	性別	人種	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
82	男	外国人	肝機能検査値上昇	3	64	232	不明	回復
53	女	外国人	肝炎	3	16	216	休薬	回復
71	男	外国人	ALT 増加	3	43	34	中止	回復
			AST 増加	2	43	15	中止	回復
69	男	外国人	肝機能検査値上昇	3	66	不明	中止	軽快
52	女	外国人	薬物性肝障害	4	71	不明	中止	軽快
70	男	外国人	肝機能異常	3	26	142	中止	回復
71	男	外国人	肝細胞損傷	4	104	不明	中止	未回復*
75	男	外国人	トランスアミナーゼ上昇	3	84	36	中止	回復
67	女	外国人	自己免疫性肝炎	3	125	12	中止	回復
64	女	外国人	免疫性肝炎	3	49	50	中止	回復
62	男	外国人	肝酵素上昇	4	37	16	中止	回復
65	女	外国人	トランスアミナーゼ上昇	3	22	44	継続	回復
63	男	外国人	ALT 増加	3	64	89	中止	回復
			AST 増加	3	86	67	中止	回復
74	男	外国人	ALT 増加	3	63	36	休薬	回復
			AST 増加	2	63	29	休薬	回復
76	女	外国人	ALT 増加	3	603	15	休薬	回復
			AST 増加	3	603	15	休薬	回復
50	男	日本人	肝機能異常	3	258	17	中止	回復
58	男	外国人	血中ビリルビン増加	2	63	155	休薬	回復
70	男	日本人	肝酵素上昇	3	351	不明	休薬	後遺症あり
46	男	外国人	肝毒性	3	84	28	中止	回復
71	男	日本人	肝機能異常	3	58	75	中止	回復
63	男	外国人	肝細胞損傷	3	51	18	中止	回復
59	男	外国人	ALT 増加	4	43	31	中止	回復
			AST 増加	4	43	24	中止	回復
47	女	外国人	自己免疫性肝炎	3	155	7	中止	回復
54	男	外国人	肝炎	3	38	16	中止	回復

*：治験薬の投与中止等により、肝細胞損傷に伴う AST 増加及び AST 増加は回復傾向を示したものの、同時期に壊死性筋膜炎を発現し死亡したため、肝細胞損傷の転帰は未回復とされた

さらに、426 試験において、本薬/アキシチニブ投与により、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 10 のとおりであった。なお、426 試験以外の本薬/アキシチニブの臨床試験において、当該基準に該当する肝機能障害は認められなかった。

表 10 Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

年齢	性別	人種	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
56	男	外国人	ALT 増加	2	非重篤	43	268	継続	回復
52	女	外国人	薬物性肝障害	4	重篤	71	不明	中止	軽快
71	男	外国人	肝細胞損傷	4	重篤	104	不明	中止	未回復
64	男	外国人	肝毒性	3	非重篤	84	12	中止	回復
50	男	日本人	肝機能異常	3	重篤	258	17	中止	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

426 試験において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害及び Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害が認められていること等から、本薬/アキシチニブ投与に際しては肝機能

障害の発現に特に注意が必要である。一方、治験薬の休薬又は中止によりほとんどの症例が回復していること等を踏まえると、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、引き続き肝機能障害の発現状況が定期的にモニタリングされ、本薬及びアキシチニブの休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/アキシチニブ投与による肝機能障害は管理可能と判断した。ただし、臨床試験における肝機能障害の発現状況等については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.1.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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、本薬の効能・効果に関連する注意の項において申請どおり下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と整備して設定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。

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、RCCに係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>

- NCCN ガイドライン（腎癌）（v.2.2020）：
 - IMDC リスク分類が intermediate/poor リスクの淡明細胞型 RCC 患者に対する一次治療として本薬/アキシチニブ投与は強く推奨される。
 - IMDC リスク分類が favorable リスクの淡明細胞型 RCC 患者に対する一次治療として本薬/アキシチニブ投与は推奨される。

申請者は、426 試験において、①本薬と血管新生阻害剤を併用投与することとした経緯・理由、及び②本薬と併用投与される血管新生阻害剤として、NCCN ガイドライン（腎癌）（v.2.2016）等で 426 試験の対象患者に対して推奨されていたスニチニブではなくアキシチニブを設定した理由について、以下のように説明している。

- ① 426 試験計画時点における NCCN ガイドライン（腎癌）（v.2.2016）等において、RCC 患者に対する一次治療としてスニチニブ等の血管新生阻害剤、及び二次治療としてニボルマブが推奨されていたことに加え、下記の理由から、RCC に対し本薬と血管新生阻害剤を併用投与することで、いずれかの薬剤の単独投与より高い抗腫瘍効果が得られると考え、本薬と血管新生阻害剤を併用投与することとした。
 - VEGF は血管新生作用に加えて免疫抑制作用を有することから、VEGFR を標的とする血管新生阻害剤により、腫瘍の増殖が抑制されることに加えて、腫瘍細胞に抗原特異的な T 細胞が浸潤することが報告されていること（Expert Opin Biol Ther 2007; 7: 449-46）。
 - 免疫チェックポイント阻害剤は、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 細胞の活性化及び癌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こと。

② 下記の理由から、本薬と併用投与する血管新生阻害剤としてアキシチニブを設定した。

- CA209016 試験⁷⁾において、ニボルマブ又はスニチニブの単独投与時と比較して、ニボルマブ/スニチニブ投与では Grade 3 又は 4 の副作用の発現率が高かったこと等から、当該併用投与での開発は困難と判断されたこと (J Immunother Cancer 2018; 6: 109)。
- A4061051 試験⁸⁾において、ソラフェニブ群に対するアキシチニブ群の PFS のハザード比[95%CI]は 0.77 [0.56, 1.05] であり、明確な差異は認められなかったこと (Lancet Oncol 2013; 14: 1287-94)。
- 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした海外 I b 相試験 (035 試験) において、本薬/アキシチニブの忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと (Lancet Oncol 2018; 19: 405-15)。

機構は、根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する本薬/アキシチニブ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。

426 試験の結果から、本薬/アキシチニブ投与は、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 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、426 試験では IMDC リスク分類が favorable、intermediate 及び poor リスクの患者集団におけるスニチニブ群に対する本薬/アキシチニブ群の OS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.64 [0.24, 1.68]、0.53 [0.35, 0.82] 及び 0.43 [0.23, 0.81] であり、明確な差異は認められていないこと等から、本薬/アキシチニブ投与は、IMDC リスク分類にかかわらず、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対して有効性が期待できると考える。

さらに、426 試験の対象とされなかった非淡明細胞型 RCC 患者に対する本薬/アキシチニブとスニチニブの有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、下記の点等を考慮すると、非淡明細胞型 RCC 患者に対しても本薬/アキシチニブ投与は治療選択肢の一つになると考える。

- 国内診療ガイドライン (腎癌) において、RCC に対する治療法は組織型ごとに区別されておらず、非淡明細胞型 RCC に対しては淡明細胞型 RCC に準じた治療が行われていること。
- 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の非淡明細胞型 RCC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした 427 試験のコホート B において、RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 24.8 [18.5, 32.2] であったこと。

以上より、本薬の効能・効果を「切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定した。ただし、術後補助療法の対象となる RCC 患者に対して本薬の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

なお、根治切除不能又は転移性の RCC 患者における本薬/アキシチニブと既承認の抗悪性腫瘍剤との

⁷⁾ 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象に、ニボルマブ/スニチニブ等の安全性及び忍容性を評価することを目的とした海外第 I 相試験。

⁸⁾ 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、アキシチニブとソラフェニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第 III 相試験。

使分けについては、下記のように考える。

- IMDC リスク分類における **favorable** リスク（既承認の抗悪性腫瘍剤：パゾパニブ）：
本薬/アキシチニブとパゾパニブ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、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（COMPARZ 試験）において、スニチニブ群に対するパゾパニブ群の PFS のハザード比 [95%CI] は 1.05 [0.90, 1.22] であり（N Engl J Med 2013; 369: 722-31）、明確な差異は認められていないことを踏まえると、本薬/アキシチニブはパゾパニブより優先される。
- IMDC リスク分類における **intermediate/poor** リスク（既承認の抗悪性腫瘍剤：ニボルマブ/イピリムマブ）：
本薬/アキシチニブとニボルマブ/イピリムマブ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が優先されるかについては不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、本薬の効能・効果に関連する注意の項において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旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

また、本薬/アキシチニブと既承認の抗悪性腫瘍剤（パゾパニブ及びニボルマブ/イピリムマブ）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ると判断した。

7.1.R.3.2 PD-L1 発現状況別の本薬/アキシチニブ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/アキシチニブ投与の有効性及び安全性、並びに本薬/アキシチニブ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。

426 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 の発現状況について情報収集し、CPS 別（カットオフ値：1）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：

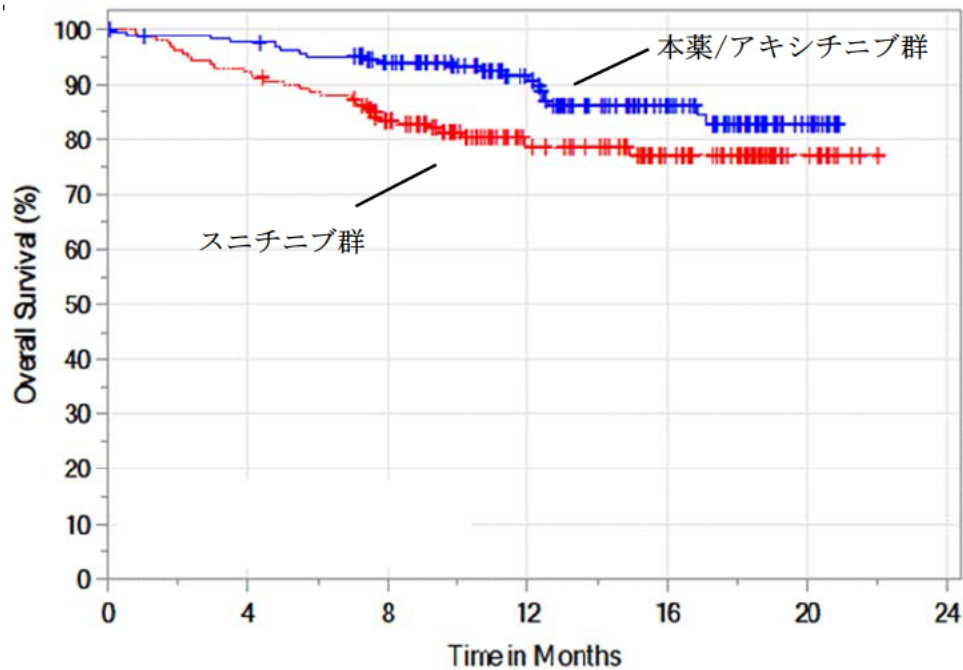
CPS 別（カットオフ値：1）の本薬の有効性について、426 試験において CPS が計測可能であった患者集団を対象に検討した。CPS 別（カットオフ値：1）の OS はそれぞれ表 11 並びに図 4 及び 5 のとおりであった（2018 年 8 月 24 日データカットオフ）。

PD-L1 陰性（CPS<1）集団及び陽性（CPS≥1）集団ともに、スニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群における 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/アキシチニブの有効性が期待できると考える。

表 11 PD-L1 発現状況別の OS の 1 回目の中間解析結果 (2018 年 8 月 24 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値
CPS<1	本薬/アキシチニブ	167	－ [－, －]	0.59 [0.34, 1.03]	0.90
	スニチニブ	158	－ [－, －]		
CPS≥1	本薬/アキシチニブ	243	－ [－, －]	0.54 [0.35, 0.84]	
	スニチニブ	254	－ [－, －]		

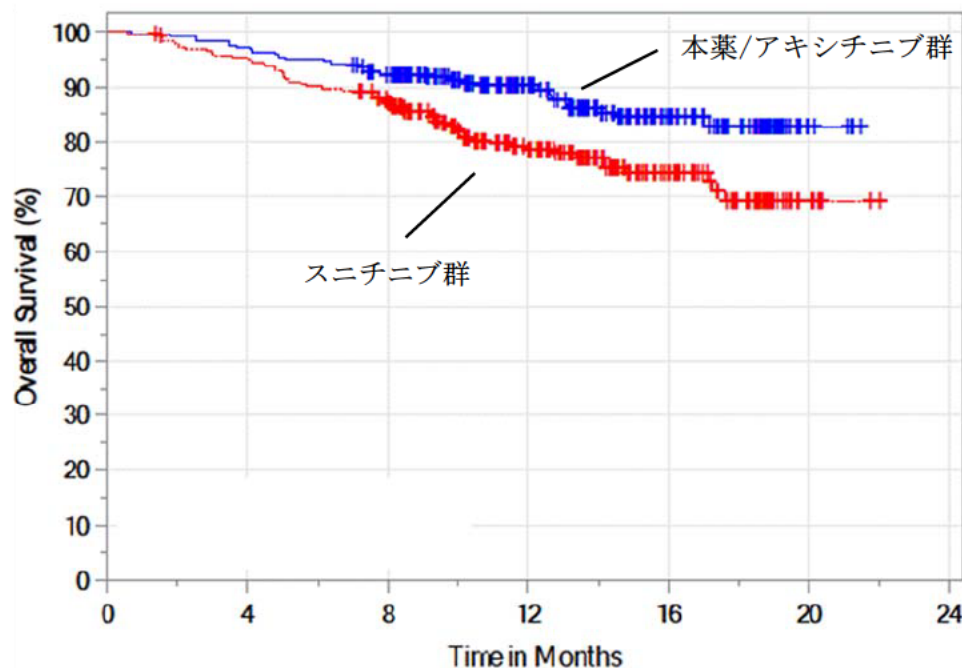
— : 推定不可、* : 非層別Cox比例ハザードモデル



Number of subjects at risk

本薬/アキシチニブ群	167	161	144	102	60	12	0
スニチニブ群	158	146	121	77	49	11	0

図 4 PD-L1 発現状況別の OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (CPS<1 集団、2018 年 8 月 24 日データカットオフ)



Number of subjects at risk

本薬/アキシチニブ群	243	236	215	143	68	5	0
スニチニブ群	254	240	209	127	59	9	0

図5 PD-L1 発現状況別の OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS $\geq$ 1 集団、2018 年 8 月 24 日データカットオフ)

② 安全性：

本薬/アキシチニブ群において、PD-L1 陰性 (CPS<1) 及び PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 1) の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 98.8 及び 98.3%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 70.9 及び 78.9%、重篤な有害事象はそれぞれ 33.9 及び 44.2%であった。

CPS 別の本薬/アキシチニブ投与の安全性について、PD-L1 陰性 (CPS<1) 集団と陽性 (CPS $\geq$ 1) 集団との間で本薬/アキシチニブ投与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/アキシチニブ投与は忍容可能であると考ええる。

上記①及び②の検討結果から、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/アキシチニブ投与が推奨されることが考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬/アキシチニブ投与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。

7.1.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していない。本薬と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。
- 本薬とアキシチニブの併用療法では、AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍以上 10 倍未満に増加した場合、それらの副作用が Grade 1 以下に回復するまで両剤を休薬する。必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の投与も考慮する。回復後、いずれか一剤の再開又は両剤の順次再開を考慮する。AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍以上、又は 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上に増加した場合、両剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮する。
- 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・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、根治切除不能又は転移性の RCC に係る本薬の用法・用量を「アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安。

7.1.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、根治切除不能又は転移性の RCC 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。

426 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、426 試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

ただし、RCC 患者に対して、①本薬単独投与及び②アキシチニブ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・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起する。

- 本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していない。本薬と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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、RCC 患者に対して、アキシチニブ以外の他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の臨床成績は得られていないことから、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤については用法・用量で明確にする必要があると判断した。

以上より、根治切除不能又は転移性の RCC に対する本薬の用法・用量については、下記のとおり設定することが適切であると判断した。なお、本一変申請時に用法・用量に関連する注意の項に設定されていた、①本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していない旨、及び②本薬と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旨の注意喚起については、用法・用量において本薬と併

用する抗悪性腫瘍剤が明確になることから、いずれも設定する必要はないと判断した。

<用法・用量>

アキシチニブとの併用において、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。

7.1.R.4.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

426 試験では、本薬の休薬・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該基準を基に、用量調節の目安を本薬の用法・用量に関連する注意の項に設定する予定である。ただし、本薬/アキシチニブ投与中の肝機能障害発現時の休薬・中止基準については、初回承認時に用法・用量に関連する注意の項に設定された内容と異なることから、当該事象に対する本薬の休薬・中止の目安及び副作用に対する具体的な治療法として下記の内容を用法・用量に関連する注意の項に新たに設定する予定である。

- 本薬とアキシチニブの併用療法では、AST 若しくは ALT が基準値上限の3倍以上10倍未満に増加した場合、それらの副作用が Grade 1 以下に回復するまで両剤を休薬する。必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の投与も考慮する。回復後、いずれか一剤の再開又は両剤の順次再開を考慮する。AST 若しくは ALT が基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合、両剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の用量調節の目安に関しては下記の点等を考慮し、表12のように設定し、本薬/アキシチニブ投与にあたって有益な他の情報については添付文書の用法・用量に関連する注意の項以外の項や資材を用いて情報提供することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

- 副作用が発現した場合における①アキシチニブの休薬・中止基準及び②具体的な治療法については、それぞれ①本薬と併用投与する他の抗悪性腫瘍剤に関する休薬・中止基準であること及び②添付文書の重要な基本的注意の項において既に注意喚起されていること。

表 12 副作用発現時の用量調節等の基準

副作用	程度	処置
ILD	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。なお、4週間を超えて Grade 1以下に回復した場合には、本薬の投与間隔を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、本薬を中止する。
	Grade 3以上又は再発性の Grade 2の場合	本薬を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本薬を中止する。
	Grade 4又は再発性の Grade 3の場合	本薬を中止する。
肝機能障害	• AST 若しくは ALT が基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 • <u>RCC 患者における初回発現時では、AST 若しくは ALT が基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合</u>	Grade 1 <u>左記の基準</u> 以下に回復するまで、本薬を休薬する。 12週間を超える休薬後も <u>Grade 1以下左記の基準</u> まで回復しない場合には、本薬を中止する。
	• AST 若しくは ALT が基準値上限の5倍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 又は ALT が治療開始時に Grade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 • <u>RCC 患者における初回発現時では、AST 若しくは ALT が基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合</u>	本薬を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本薬を中止する。
	Grade 3以上の場合	本薬を中止する。
内分泌障害	• Grade 2以上の下垂体炎 • 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） • Grade 3以上の甲状腺機能障害 • Grade 3以上の高血糖 • 1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本薬の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本薬の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性の Grade 2の場合	本薬を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	• Grade 4又は再発性の Grade 3の副作用 • Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 • 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、本薬を中止する。 再発又は難治性の cHL 患者において Grade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。

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

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、頭頸部癌に係る内容と併せて 7.2.R.5 に記載する。

7.2 頭頸部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 13 に示す国際共同第 I b 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験が提出された。

表 13 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	012 試験	I b	コホート B : PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 1) の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者 コホート B2 : 再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者	193 コホート B : 61 コホート B2 : 132	コホート B : 本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与 コホート B2 : 本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性 忍容性
		048 試験	III	化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者	882 ①281 ②301 ③300	①A 群 : 3 週間を 1 サイクルとして、5-FU/CDDP 又は 5-FU/CBDCA との併用*で、本薬 200 mg を最大 6 サイクル静脈内投与後に、本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 ②B 群 : 本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 ③C 群 : 3 週間を 1 サイクルとして、5-FU/CDDP 又は 5-FU/CBDCA との併用*で、セツキシマブ 400 mg/m ² (第 1 週)、250 mg/m ² (第 2 週以降) を QW で最大 6 サイクル静脈内投与後に、セツキシマブ 250 mg/m ² を QW で静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	055 試験	II	白金系抗悪性腫瘍剤及びセツキシマブを含む化学療法歴のある再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者	172	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		040 試験	III	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者	495 ①247 ②248	①本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 ②以下から治験担当医師により選択された治療 ・セツキシマブ 400 mg/m ² (第 1 週)、250 mg/m ² (第 2 週以降) を QW で静脈内投与 ・MET 40 mg/m ² を QW で静脈内投与 ・DTX 75 mg/m ² を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性

*:3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 100 mg/m² 又は CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量を第 1 日目に静脈内投与し、5-FU 1,000 mg/m²/日を第 1～4 日目に静脈内投与

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、「7.3.2 頭頸部癌に係る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 国際共同試験

7.2.1.1.1 国際共同第Ⅰb相試験（CTD 5.3.5.2.1 : 012 試験コホート B 及び B2<2013 年 12 月～実施中〔データカットオフ日：2016 年 4 月 26 日〕>）

治癒切除不能な進行・再発の固形癌患者（コホート A～D から構成され⁹⁾、目標症例数はコホート A：26 例、コホート B：34 例、コホート B2：110 例、コホート C：22 例、コホート D：32 例）を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験のコホート B 及び B2（以下、本審査報告書では、012 試験に関しては、頭頸部扁平上皮癌患者を対象としたコホート B 及び B2 について記載する）が、本邦を含む 6 の国又は地域、16 施設で実施された。

用法・用量は、コホート B では本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与、コホート B2 では本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 193 例（コホート B：61 例、コホート B2：132 例）のうち、本薬が投与された 192 例（コホート B：60 例、コホート B2：132 例）が有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者はコホート B：0 例、コホート B2：13 例）。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率とされた。

有効性について、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は表 14 のとおりであった（2016 年 4 月 26 日データカットオフ）。

表 14 最良総合効果及び奏効率（コホート B 及び B2）
（RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団、中央判定、2016 年 4 月 26 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)	
	コホート B 60 例	コホート B2 132 例
CR	3 (5.0)	5 (3.8)
PR	7 (11.7)	19 (14.4)
SD	7 (11.7)	26 (19.7)
PD	32 (53.3)	61 (46.2)
Non CR/PD	6 (10.0)	1 (0.8)
NE	5 (8.3)	20 (15.2)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	10 (16.7 [8.3, 28.5])	24 (18.2 [12.0, 25.8])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、コホート B で 8/60 例 (13.3%)、コホート B2 で 11/132 例 (8.3%) に認められた（うち、日本人患者における死亡はコホート B2：1 例）。死因はコホート B で呼吸不全 2 例、急性呼吸不全、心停止、うっ血性心不全、死亡、肺炎及び誤嚥性肺炎各 1 例、コホート B2 で死亡 4 例、動脈損傷、呼吸困難、誤嚥性肺炎、処置後出血、肺塞栓症、呼吸窮迫及び腫瘍出血各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された（日本人患者における死亡（コホート B2：1 例）の死因は腫瘍出血であった）。

7.2.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1 : 048 試験<2015 年 4 月～実施中〔データカットオフ日：2018 年 6 月 13 日〕>）

化学療法歴のない、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上

⁹⁾ コホート A では HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌、コホート B では PD-L1 陽性 (TPS≥1) の頭頸部扁平上皮癌、コホート B2 では頭頸部扁平上皮癌、コホート C では尿路上皮癌、コホート D では胃癌患者が組み入れられた。

皮膚癌患者（目標症例数¹⁰⁾：各群 275 例）を対象に、本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤（A 群）又は本薬単独（B 群）と、セツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤（C 群）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 37 の国又は地域、229 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、それぞれ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。

A 群：5-FU 1,000 mg/m² 及び白金系抗悪性腫瘍剤（CDDP 100 mg/m² 又は CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量）（Q3W）との併用で、本薬 200 mg を Q3W で最大 6 サイクル静脈内投与後に、本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与する。

B 群：本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与する。

C 群：5-FU 1,000 mg/m² 及び白金系抗悪性腫瘍剤（CDDP 100 mg/m² 又は CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量）（Q3W）との併用で、セツキシマブ 400 mg/m²（第 2 週以降は 250 mg/m²）を QW で最大 6 サイクル静脈内投与後に、セツキシマブ 250 mg/m² を QW で静脈内投与する。

本試験に登録され無作為化された 882 例（A 群 281 例、B 群 301 例、C 群 300 例¹¹⁾）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 A 群 25 例、B 群 23 例、C 群 19 例）。また、ITT 集団のうち治験薬が投与されなかった 19 例（A 群 5 例、B 群 1 例、C 群 13 例）を除いた 863 例（A 群 276 例、B 群 300 例、C 群 287 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は A 群 25 例、B 群 23 例、C 群 19 例）。

本試験の主要評価項目として、試験開始時点では RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による PFS が設定され、（i）ITT 集団における A 群と C 群及び B 群と C 群、並びに（ii）PD-L1 陽性¹²⁾ 集団における B 群と C 群の比較が主要解析とされた。また、ITT 集団及び PD-L1 陽性集団における有効性評価を目的とした 1 回の中間解析が計画され、中間解析は①ITT 集団において PFS に関する 542 件のイベントが発生し、②B 群及び C 群の PD-L1 陽性集団において PFS に関する 118 件のイベントが発生し、かつ③本試験に最後に登録され無作為化された患者が 6 カ月間観察された時点、最終解析は①ITT 集団において OS に関する 552 件のイベント及び PFS に関する 630 件のイベントが発生し、②B 群及び C 群の PD-L1 陽性の患者集団において OS に関する 119 件のイベント及び PFS に関する 139 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、012 試験の ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ が示されたことから、以下のとおり本試験計画の変更がなされた（治験実施計画書改訂第 1 版（2015 年 6 月 26 日付け））。

- PD-L1 の発現状況を TPS で判定するとともに、PD-L1 陽性が TPS ≥ 50 と定義された。
- 主要解析として TPS ≥ 50 集団における A 群と C 群の比較が追加された。

¹⁰⁾ 試験開始時点では PD-L1 の発現状況にかかわらず各群 250 例とされた。その後、012 試験のコホート B 及び B2 に組み入れられた患者の約 25%が TPS ≥ 50 であったことを踏まえ、TPS ≥ 50 の患者について適切に評価するために、当該患者が約 110 例組み入れられる例数として、各群 260 例に変更された（治験実施計画書改訂第 1 版（2015 年 6 月 26 日付け））。さらに、主要評価項目として OS が追加された影響を考慮し、各群 275 例に変更された（治験実施計画書改訂第 5 版（2016 年 8 月 5 日付け））。

¹¹⁾ データモニタリング委員会における A 群の死亡例 3 例に関する検討（2015 年 8 月 3 日）の結果、A 群に 20 例が組み入れられた時点で A 群への患者の組入れが中断され（2015 年 8 月 13 日）、安全性の中間解析の結果（2015 年 9 月 3 日データカットオフ）を踏まえて組入れが再開された（2015 年 10 月 2 日）。なお、A 群への患者の組入れが中断された期間に C 群に組み入れられた患者（22 例）については、A 群と C 群の有効性の比較において除外することとされた。

¹²⁾ 試験開始時点では PD-L1 陽性のカットオフ値は設定されていなかった。

また、010 試験¹³⁾の結果等により、①PFS だけでは免疫チェックポイント阻害剤の有効性を適切に評価できない可能性が示唆されたこと、②TPS よりも CPS が本薬の効果予測因子である可能性が示唆されたこと、及び③C 群では後治療として本薬以外の免疫チェックポイント阻害剤の投与が許容されており、本試験における OS の結果に影響を及ぼす可能性が示唆されたことから、以下のとおり本試験計画の変更がなされた（治験実施計画書改訂第 5 版（2016 年 8 月 5 日付け））。

- PFS の主要解析として、下記の集団における検討をすることとされた。
 - A 群と C 群の比較について、ITT 集団及び TPS $\geq$ 50 集団から、ITT 集団
 - B 群と C 群の比較について、ITT 集団及び TPS $\geq$ 50 集団から、ITT 集団、CPS $\geq$ 1、10 及び 20 集団
- 主要評価項目として OS が追加され、下記の検討をすることとされた。
 - A 群と C 群の比較について、ITT 集団における優越性及び非劣性
 - B 群と C 群の比較について、（i）ITT 集団における優越性及び非劣性、並びに（ii）CPS $\geq$ 1、10 及び 20 集団における優越性

加えて、①CPS $\geq$ 1、10 及び 20 の 3 つの集団に対して解析を実施することにより、結果解釈が複雑になることが懸念されたことから、CPS $\geq$ 10 集団に対する解析は実施しないこととされた（治験実施計画書改訂第 7 版（2017 年 3 月 17 日付け））。さらに、040 試験の結果、 において が示唆されたことから、A 群と C 群の比較における主要解析として CPS $\geq$ 1 及び 20 集団に対する OS 及び PFS の解析が追加され、PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析は本試験に最後に登録され無作為化された患者が 9 カ月間観察された時点、PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析は本試験に最後に登録され無作為化された患者が 17 カ月間観察された時点、OS の最終解析は①A 群又は B 群のいずれか並びに C 群の（i）ITT 集団並びに PD-L1 陽性（CPS $\geq$ （ii）1 及び（iii）20）集団において、それぞれ OS に関する（i）455、（ii）359 及び（iii）222 件のイベントが発生し、かつ②本試験に最後に登録され無作為化された患者が 23 カ月間観察された時点で実施することとされた（治験実施計画書改訂第 9 版（2017 年 11 月 9 日付け））。

また、複数の主要評価項目、主要解析対象集団、群間比較等を設定することに伴う多重性の調整については、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、本試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御されるよう調整された（図 6）。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、OS 及び PFS のいずれについても Hwang-Shih-DeCani の α 消費関数（ $\gamma = -4$ ）を用いることとされ、イベント数に基づき有意水準を算出することとされた（治験実施計画書改訂第 9 版（2017 年 11 月 9 日付け））。

しかしながら、PFS に関するイベントの発現率が想定を上回る場合においても 2 回目の中間解析以降に消費する α を確保するため、PFS について用いる α 消費関数は以下のとおりとされ、暦日に基づき有意水準を算出することとされた。なお、上記の変更は、1 回目の中間解析のためのデータベース固定前の 2017 年 月 日に作成された Supplemental Statistical Analysis Plan において規定されたものの、治験実施計画書の改訂は行われなかった。

- $\gamma = -3.079$ とした Hwang-Shih-DeCani の α 消費関数：
 - ITT 集団における A 群と C 群の比較

¹³⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある PD-L1 陽性（TPS $\geq$ 1）の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬と DTX の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第 II/III 相試験。

- $\gamma = -1.073$ とした Hwang-Shih-DeCani の α 消費関数 :
 - ITT 集団、CPS ≥ 1 及び 20 集団における B 群と C 群の比較
 - CPS ≥ 1 及び 20 集団における A 群と C 群の比較

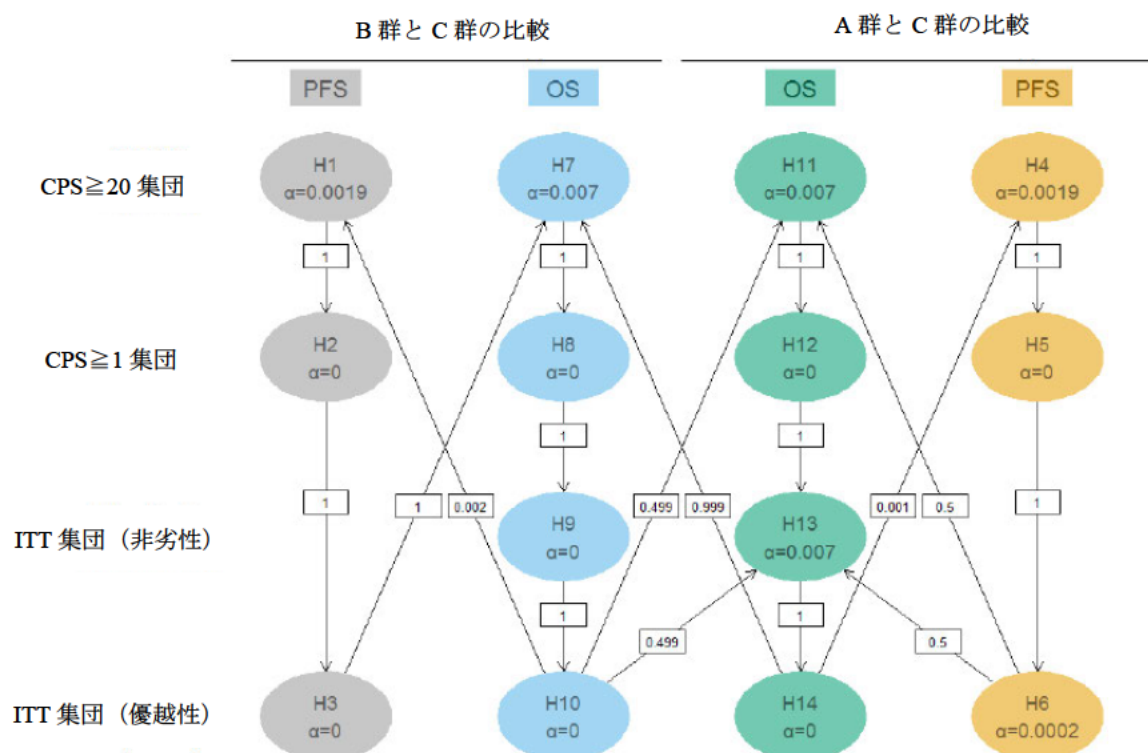


図 6 OS 及び PFS に関する検定手順及び有意水準（片側）の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされた OS について、A 群と C 群の比較における OS の 2 回目の中間解析（2018 年 6 月 13 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 15 及び図 7～9 のとおりであり、ITT 集団において C 群に対する A 群の優越性が示された。

表 15 OS の 2 回目の中間解析結果（A 群と C 群の比較）（2018 年 6 月 13 日データカットオフ）

患者集団	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	p 値 (片側)
ITT	A 群	281	197 (70.1)	13.0 [10.9, 14.7]	0.77 [0.63, 0.93] *1	0.0000040 (非劣性) *2,3
	C 群	278	223 (80.2)	10.7 [9.3, 11.7]		0.0034 (優越性) *2,3
CPS ≥ 1	A 群	242	164 (67.8)	13.6 [10.7, 15.5]	0.71 [0.57, 0.88] *1	0.00072 *2,4
	C 群	235	190 (80.9)	10.4 [9.1, 11.7]		
CPS ≥ 20	A 群	126	79 (62.7)	14.7 [10.3, 19.3]	0.69 [0.51, 0.94] *5	0.0098 *6,7
	C 群	110	85 (77.3)	11.0 [9.2, 13.0]		

*1 : ECOG PS (0, 1)、HPV 感染（陽性、陰性）及び PD-L1 発現状況（TPS 50 以上、50 未満）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : ECOG PS (0, 1)、HPV 感染（陽性、陰性）及び PD-L1 発現状況（TPS 50 以上、50 未満）を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3 : 有意水準（片側）0.0041、*4 : 検定が行われなかった、*5 : ECOG PS (0, 1) 及び HPV 感染（陽性、陰性）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*6 : ECOG PS (0, 1) 及び HPV 感染（陽性、陰性）を層別因子とした層別 log-rank 検定、*7 : 有意水準（片側）0.0018

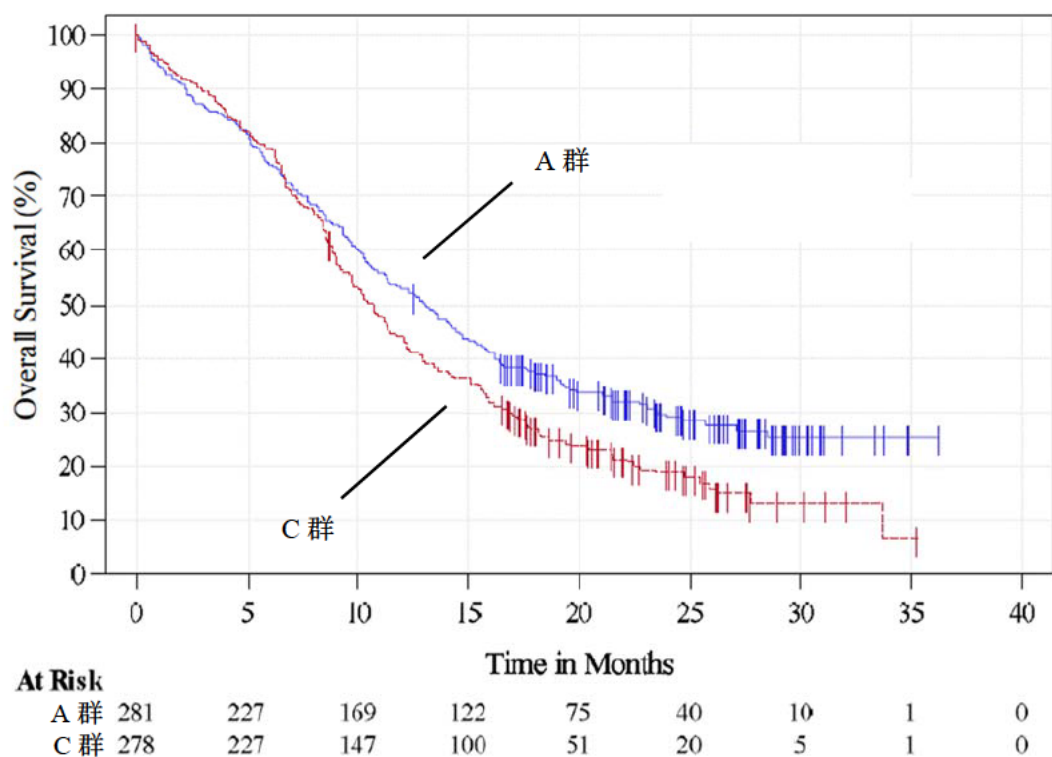


図 7 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

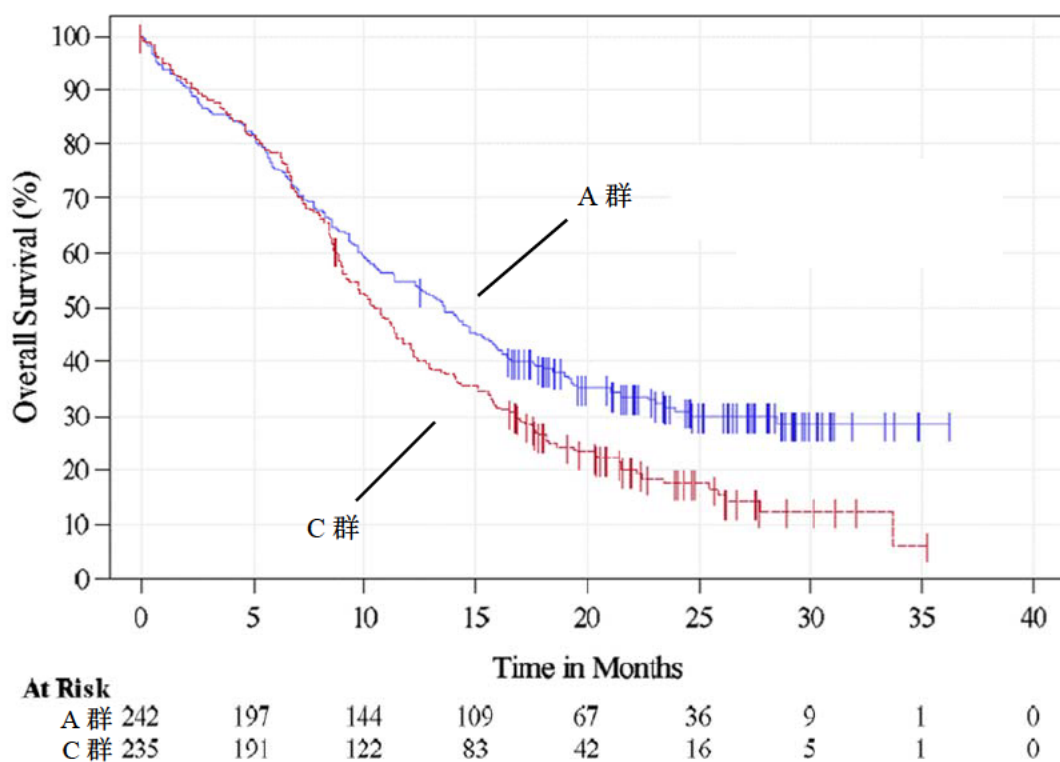


図 8 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS ≥ 1 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

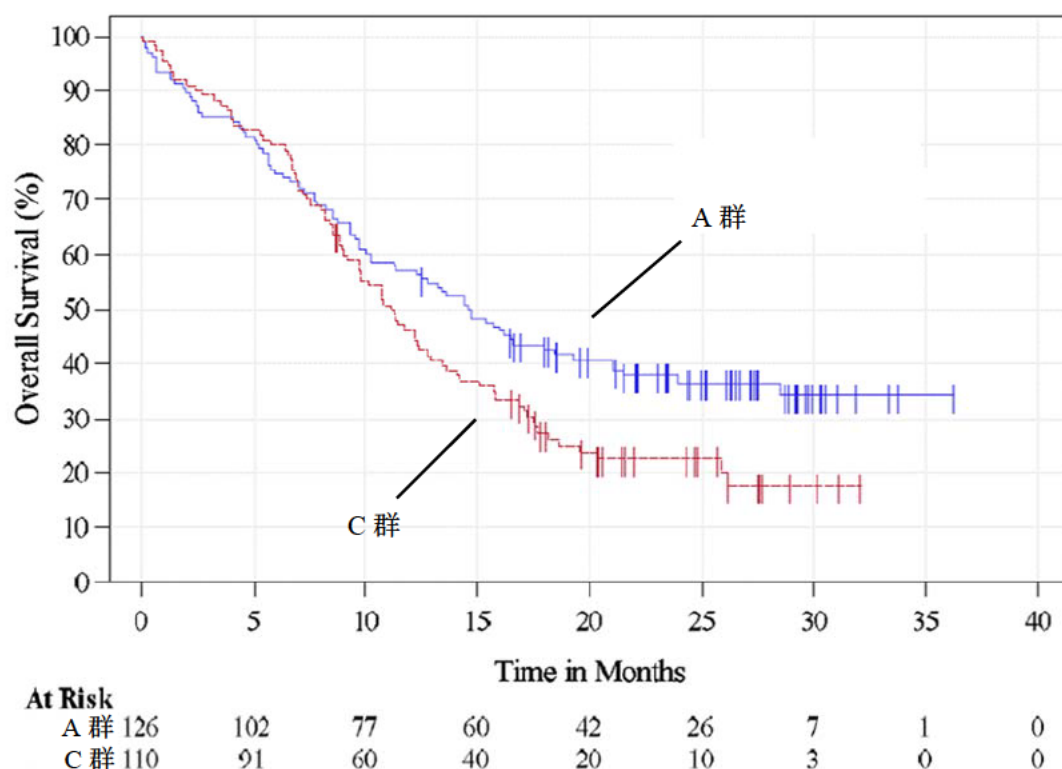


図9 OSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(CPS $\geq$ 20集団、2018年6月13日データカットオフ)

また、B群とC群の比較におけるOSの2回目の中間解析（2018年6月13日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表16及び図10～12のとおりであり、①ITT集団においてC群に対するB群の優越性は示されなかったものの非劣性が示され、②CPS $\geq$ 1集団及びCPS $\geq$ 20集団¹⁴⁾ではC群に対するB群の優越性が示された。

表16 OSの2回目の中間解析結果（B群とC群の比較）（2018年6月13日データカットオフ）

患者集団	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	p値 (片側)
ITT	B群	301	213 (70.8)	11.6 [10.5, 13.6]	0.85 [0.71, 1.03] *1	0.00014 (非劣性) *2,3
	C群	300	240 (80.0)	10.7 [9.3, 11.7]		0.046 (優越性) *2,3
CPS $\geq$ 1	B群	257	177 (68.9)	12.3 [10.8, 14.9]	0.78 [0.64, 0.96] *1	0.0086 *2,4
	C群	255	206 (80.8)	10.3 [9.0, 11.5]		
CPS $\geq$ 20	B群	133	82 (61.7)	14.9 [11.6, 21.5]	0.61 [0.45, 0.83] *5	0.00074 *6,7
	C群	122	95 (77.9)	10.7 [8.8, 12.8]		

*1: ECOG PS (0, 1)、HPV感染（陽性、陰性）及びPD-L1発現状況（TPS 50以上、50未満）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: ECOG PS (0, 1)、HPV感染（陽性、陰性）及びPD-L1発現状況（TPS 50以上、50未満）を層別因子とした層別log-rank検定、*3: 有意水準（片側）0.0117、*4: 有意水準（片側）0.0109、*5: ECOG PS (0, 1)及びHPV感染（陽性、陰性）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*6: ECOG PS (0, 1)及びHPV感染（陽性、陰性）を層別因子とした層別log-rank検定、*7: 有意水準（片側）0.0024

¹⁴⁾ OSの1回目の中間解析（2017年10月17日データカットオフ）において、CPS $\geq$ 20集団ではB群のC群に対する優越性が示された（ハザード比 [95%CI] : 0.60 [0.42, 0.84]、p=0.0012（層別log-rank検定、有意水準（片側）0.0015））。

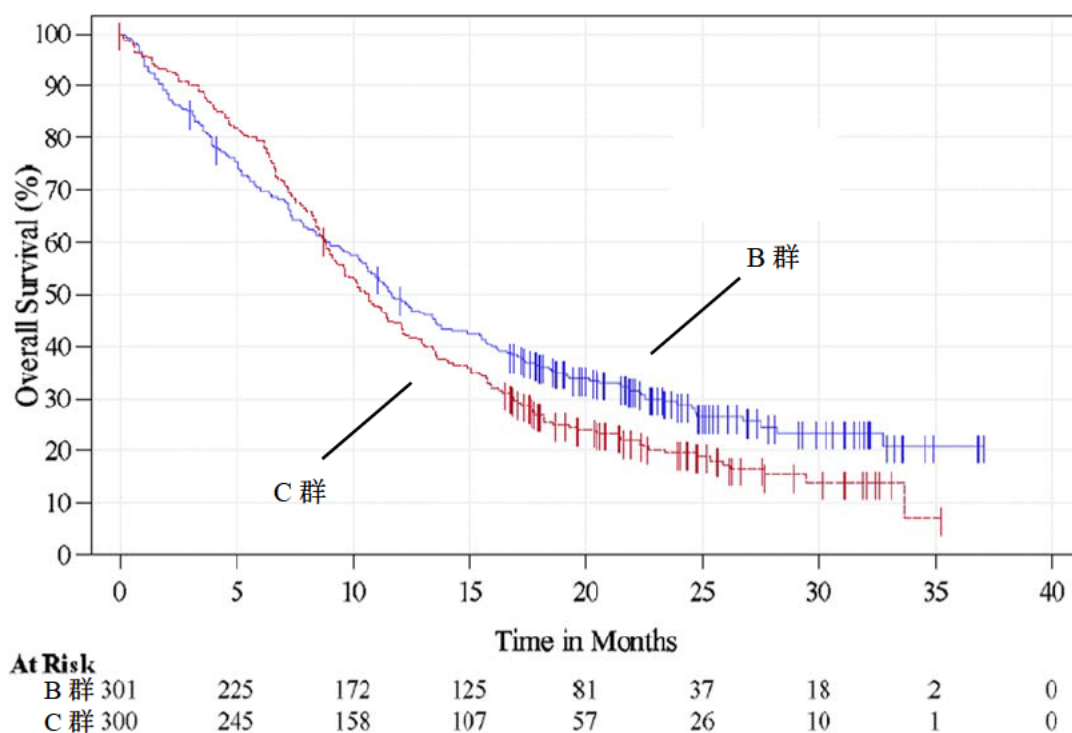


図 10 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

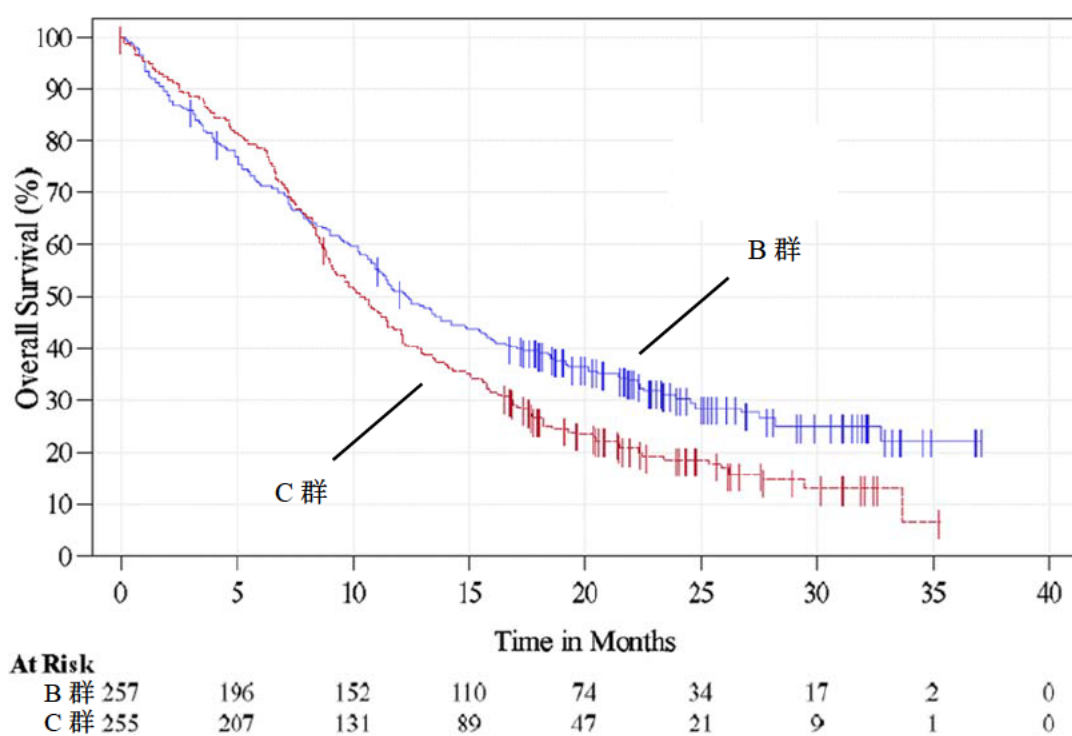


図 11 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS ≥ 1 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

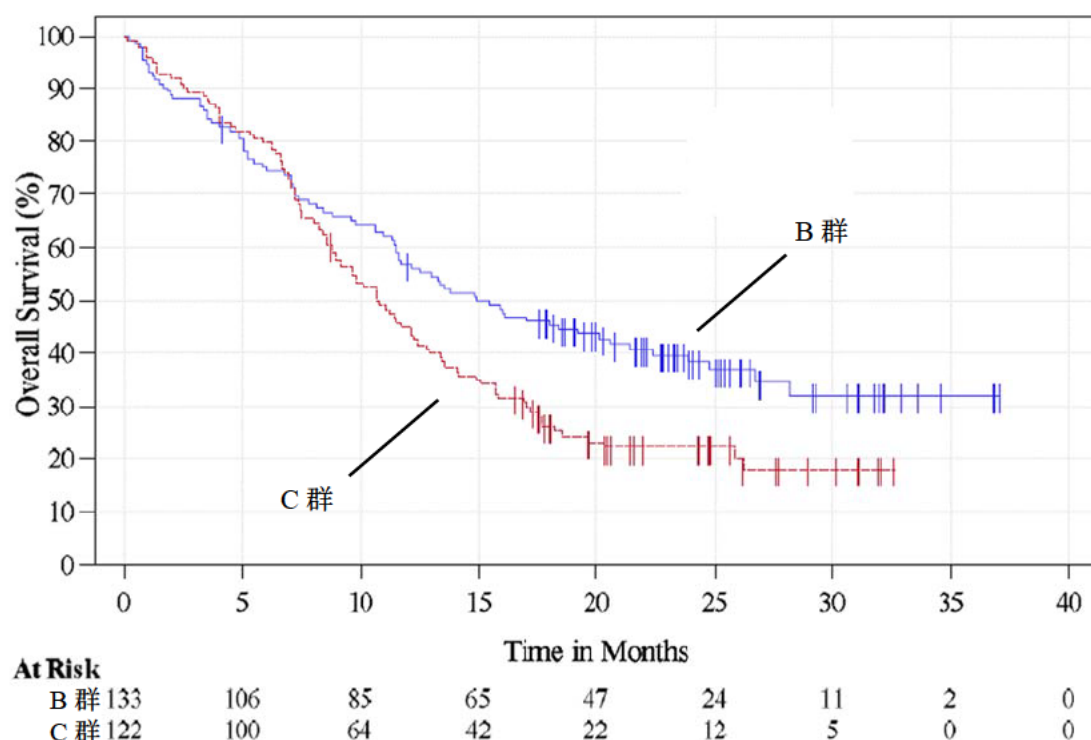


図 12 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS $\geq$ 20 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

加えて、もう一つの主要評価項目とされた PFS について、A 群と C 群の比較における PFS の最終解析 (2018 年 6 月 13 日データカットオフ) の結果は、表 17 のとおりであり、いずれの集団においても C 群に対する A 群の優越性が示されなかった。

表 17 PFS の最終解析結果 (A 群と C 群の比較) (中央判定、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

患者集団	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	p 値 (片側)
ITT	A 群	281	244 (86.8)	4.9 [4.7, 6.0]	0.92 [0.77, 1.10] *1	0.17*2*3
	C 群	278	253 (91.0)	5.1 [4.9, 6.0]		
CPS $\geq$ 1	A 群	242	206 (85.1)	5.0 [4.7, 6.2]	0.82 [0.67, 1.00] *1	0.023*2*4
	C 群	235	215 (91.5)	5.0 [4.8, 5.8]		
CPS $\geq$ 20	A 群	126	102 (81.0)	5.8 [4.7, 7.6]	0.73 [0.55, 0.97] *5	0.016*6*7
	C 群	110	101 (91.8)	5.2 [4.8, 6.2]		

*1 : ECOG PS (0, 1)、HPV 感染 (陽性、陰性) 及び PD-L1 発現状況 (TPS 50 以上、50 未満) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : ECOG PS (0, 1)、HPV 感染 (陽性、陰性) 及び PD-L1 発現状況 (TPS 50 以上、50 未満) を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3 : 有意水準 (片側) 0.0002、*4 : 検定が行われなかった、*5 : ECOG PS (0, 1) 及び HPV 感染 (陽性、陰性) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*6 : ECOG PS (0, 1) 及び HPV 感染 (陽性、陰性) を層別因子とした層別 log-rank 検定、*7 : 有意水準 (片側) 0.0017

さらに、B 群と C 群の比較においても同様に、いずれの集団においても C 群に対する B 群の優越性が示されなかった (表 18)。

表 18 PFS の最終解析結果 (B 群と C 群の比較) (中央判定、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

患者集団	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	p 値 (片側)
ITT	B 群	301	269 (89.4)	2.3 [2.2, 3.3]	1.32 [1.11, 1.57] *1	1.0*2, 3
	C 群	300	270 (90.0)	5.2 [4.9, 6.0]		
CPS $\geq$ 1	B 群	257	225 (87.5)	3.2 [2.2, 3.4]	1.15 [0.95, 1.38] *1	0.92*2, 4
	C 群	255	231 (90.6)	5.0 [4.8, 5.8]		
CPS $\geq$ 20	B 群	133	113 (85.0)	3.4 [3.2, 3.8]	0.97 [0.74, 1.27] *5	0.41*6, 7
	C 群	122	111 (91.0)	5.0 [4.8, 6.2]		

*1: ECOG PS (0, 1)、HPV 感染 (陽性、陰性) 及び PD-L1 発現状況 (TPS 50 以上、50 未満) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: ECOG PS (0, 1)、HPV 感染 (陽性、陰性) 及び PD-L1 発現状況 (TPS 50 以上、50 未満) を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3: 検定が行われなかった、*4: 検定が行われなかった、*5: ECOG PS (0, 1) 及び HPV 感染 (陽性、陰性) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*6: ECOG PS (0, 1) 及び HPV 感染 (陽性、陰性) を層別因子とした層別 log-rank 検定、*7: 有意水準 (片側) 0.0016

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、A 群 32/276 例 (11.6%)、B 群 25/300 例 (8.3%)、C 群 27/287 例 (9.4%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は A 群 1 例、B 群 0 例、C 群 0 例)。患者の死因は、A 群で敗血症性ショック 5 例、心停止、死亡、多臓器機能不全症候群、心筋梗塞、肺炎、誤嚥性肺炎及び敗血症各 2 例、気管支炎、頸動脈穿孔、脳虚血、呼吸困難、塞栓性脳卒中、咯血、出血、感染、ILD、院内感染、肺塞栓症、突然死及び腫瘍出血各 1 例、B 群で敗血症 3 例、死亡、多臓器機能不全症候群、心筋梗塞、肺炎及び腫瘍出血各 2 例、誤嚥、自己炎症疾患、急性心不全、播種性血管内凝固、胃出血、誤嚥性肺炎、肺臓炎、シェードモナス性敗血症、肺塞栓症、肺敗血症、敗血症性ショック及び軟部組織感染各 1 例、C 群で肺炎 5 例、腫瘍出血 3 例、死亡、心筋梗塞、肺塞栓症、敗血症及び敗血症性ショック各 2 例、肺炎/尿路感染、急性心筋梗塞、低酸素症、シェードモナス菌性肺感染、骨髄炎、肺動脈血栓症、呼吸不全、気道出血及びストーマ部感染各 1 例であり、うち、A 群の敗血症性ショック 5 例、脳虚血、出血、ILD、敗血症及び腫瘍出血各 1 例、B 群の自己炎症疾患、播種性血管内凝固及び肺臓炎各 1 例、C 群の肺炎 3 例、敗血症 2 例、低酸素症、骨髄炎及び肺動脈血栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者における死亡 (A 群 1 例¹⁵⁾) の死因は ILD であり、治験薬との因果関係が否定されなかった)。

7.2.2 参考資料

7.2.2.1 海外試験

7.2.2.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 055 試験<2014 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 4 月 22 日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤及びセツキシマブを含む化学療法歴のある、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者 (目標症例数 : 150 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、海外 3 カ国、41 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された 171 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は 15/171 例 (8.8%) に認められ、患者の死因は誤嚥性肺炎 3 例、心停止及び呼吸不全各 2 例、脳血管発作/肺炎/敗血症性ショック、自殺既遂、死亡、呼吸困難、高血糖、心筋梗塞、ブドウ球菌性肺炎及び肺臓炎各 1 例であり、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。

¹⁵⁾ 63 歳男性。本薬投与開始後第 53 日目に肺感染 (Grade 3) が認められたため、抗菌剤による治療を開始した。第 55 日目に ILD が認められたため、ステロイドパルス療法が行われた。第 98 日目に ILD により死亡した。

7.2.2.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.3.3.2 : 040 試験＜2014 年 11 月～実施中〔データカットオフ日：2017 年 5 月 15 日〕＞）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者（目標症例数：466 例）を対象に、本薬と治験担当医師により選択された化学療法（セツキシマブ、MET 又は DTX）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、海外 21 カ国、100 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 480 例（本薬群 246 例、化学療法群 234 例）が安全性の解析対象とされた。

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、本薬群 20/246 例（8.1%）、化学療法群 25/234 例（10.7%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬群 1 例、化学療法群 1 例）を除く患者の死因は、本薬群で肺炎 6 例、死亡 5 例、呼吸不全及び腫瘍出血各 2 例、アルコール中毒、転倒、大腸穿孔及びスティーブンス・ジョンソン症候群各 1 例、化学療法群で肺炎 5 例、死亡 4 例、肺感染及び腫瘍出血各 2 例、窒息、誤嚥、アルコール性肝硬変、呼吸困難、安楽死、口腔内出血、心筋梗塞、肺塞栓症、気道出血、気道感染及び敗血症性ショック各 1 例であり、うち、本薬群の死亡、大腸穿孔及びスティーブンス・ジョンソン症候群各 1 例、化学療法群の肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.R 頭頸部癌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、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（048 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とし、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）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等に基づき、048 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。

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者に対して、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、048 試験における対照群としてセツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤を設定した理由について、以下のように説明している。

048 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（頭頸部癌）（v.2.2013）等において、048 試験の対象患者に対して、セツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤の高い有効性が認められた旨の報告（N Engl J Med 2008; 359: 1116-27）に基づき、セツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤が推奨されていたことから、セツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤を設定した。

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

048 試験において、主要評価項目の一つとして、ITT 集団並びに CPS $\geq$ 1 及び 20 集団での OS が設定され、A 群（本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤）について、ITT 集団における C 群に対する優越性が示された。また、B 群（本薬単独）について、①CPS $\geq$ 1 及び 20 集団における C 群に対する優越性が示され、②ITT 集団における C 群に対する非劣性に関して事前に設定された基準を満たした（7.2.1.1.2 参照）。

申請者は、048 試験での OS に関する非劣性の仮説設定における非劣性マージンの設定根拠について、以下のように説明している。

EXTREME 試験¹⁶⁾における 5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤群に対するセツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤群の OS のハザード比 [95%CI] が 0.80 [0.64, 0.99] であったこと（N Engl J Med 2008; 359: 1116-27）から、当該ハザード比の点推定値の逆数（1.25）を参考に、C 群に対する B 群のハザード比として 1.20 と設定した。ただし、上記の設定根拠については、048 試験の治験実施計画書に記載しなかった。

なお、上記の考えに基づく設定で実施された 048 試験において、ITT 集団で C 群に対する B 群の非劣性に関して事前に設定された基準を満たしたことに加えて、下記の点等を考慮すると、本薬単独投与には臨床的有用性があると考えられる。

- セツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与は入院による治療を要する一方、本薬単独投与は外来通院での治療が可能であり、利便性の高い治療であること。
- 048 試験において、C 群と比較して B 群で Grade 3 以上の有害事象等の発現率が低かったこと（7.2.R.2.1 参照）。

また、申請者は、日本人の頭頸部癌患者における本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤の有効性について、以下のように説明している。

048 試験の日本人集団（ITT 集団）での A 群と C 群の比較における 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 19 及び図 13～15 のとおりであり、全体集団で優越性が示された ITT 集団において、全体集団と日本人集団との間で一貫性は認められなかった。その理由として、日本人の患者数が 41 例と限られていたことが考えられる。また、048 試験の全体集団において特定された OS の予後因子（ECOG PS、HPV 感染、放射線の前治療歴、年齢及びベースラインの腫瘍量）を共変量とした多変量 Cox 比例ハザードモデルに基づく、048 試験の日本人集団の OS のハザード比 [95%CI] は 0.87 [0.39, 1.93] であり、1.0 を下回ったことを考慮すると、日本人集団において予後因子の分布に投与群間で不均衡が生じたことも理由として考えられる。

¹⁶⁾ 化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、セツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤と 5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験。

表 19 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析結果 (A 群と C 群の比較) (2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

患者集団	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *1	p 値 (片側) *2
ITT	A 群	25	19 (76.0)	12.6 [8.6, 21.5]	1.03 [0.50, 2.13]	0.53
	C 群	16	12 (75.0)	13.3 [6.3, 33.7]		
CPS $\geq$ 1	A 群	19	15 (78.9)	12.6 [7.3, 23.1]	1.13 [0.50, 2.53]	0.62
	C 群	14	10 (71.4)	15.8 [6.3, 33.7]		
CPS $\geq$ 20	A 群	10	6 (60.0)	18.1 [4.1, -]	0.57 [0.17, 1.90]	0.17
	C 群	7	6 (85.7)	15.8 [6.7, 17.6]		

—: 推定不可、*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 非層別 log-rank 検定

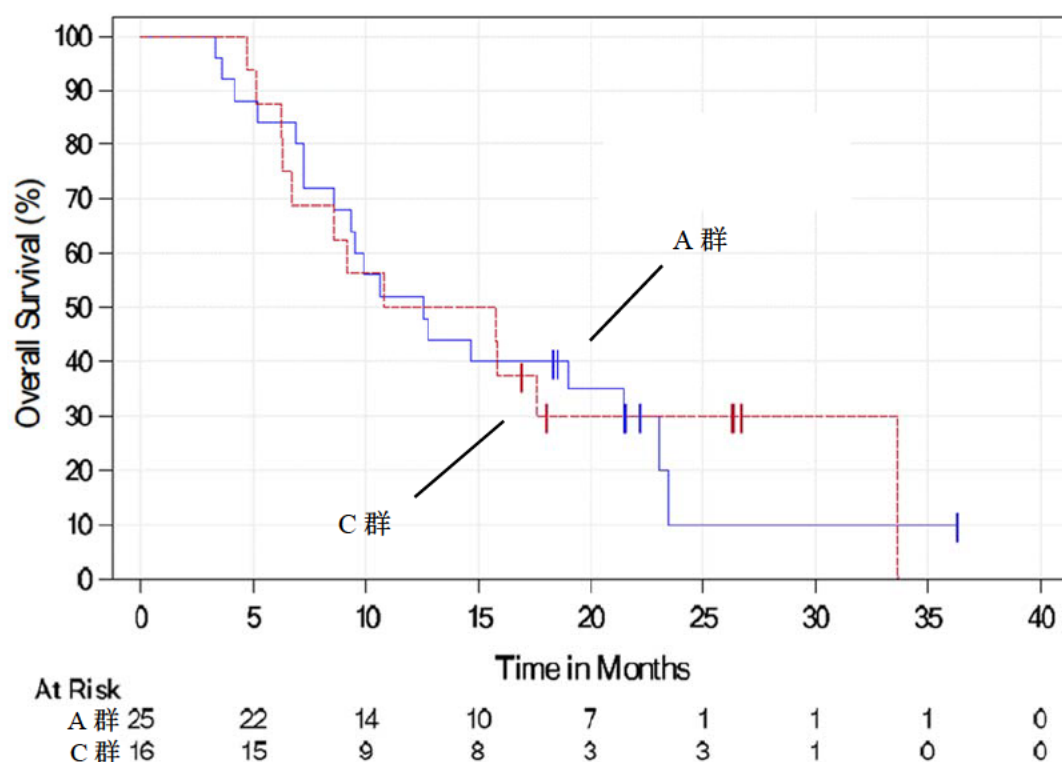


図 13 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

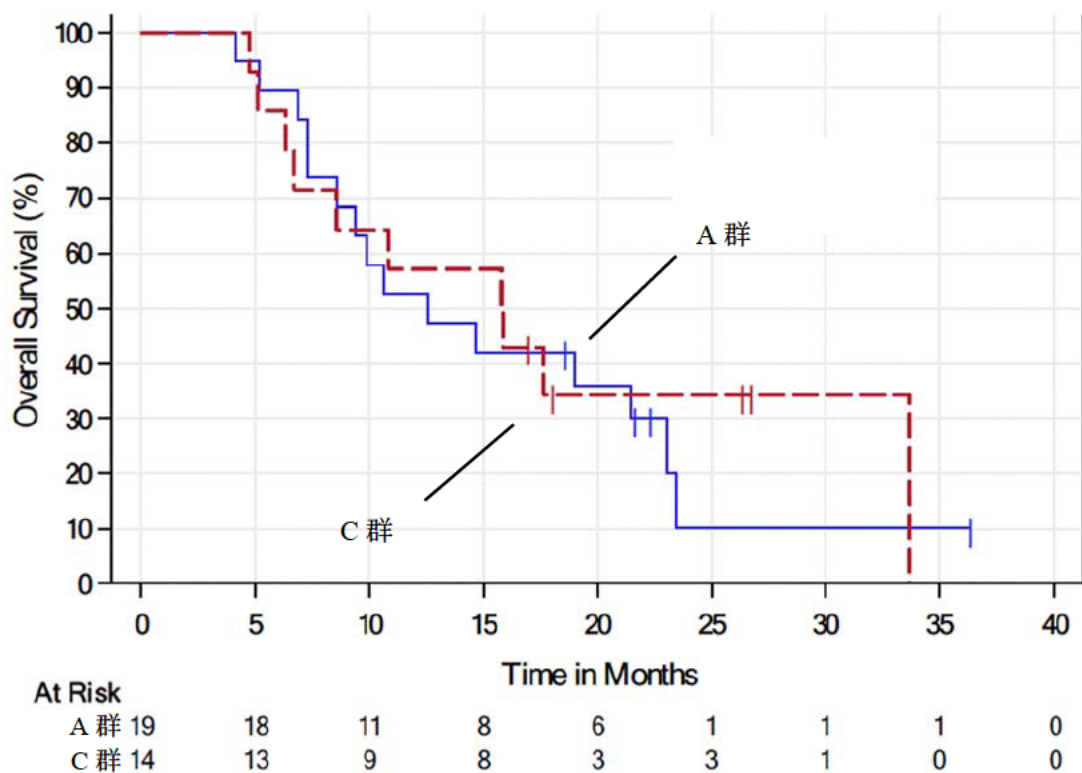


図 14 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS $\geq$ 1 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

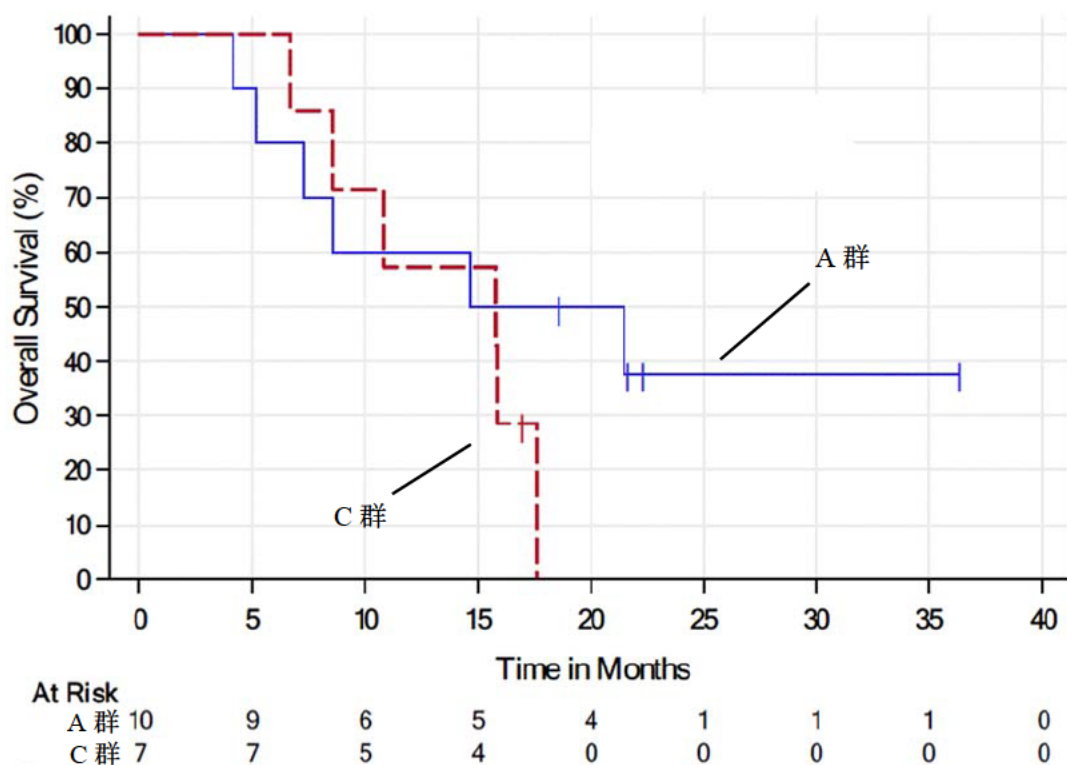


図 15 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS $\geq$ 20 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

さらに、048 試験の日本人集団での B 群と C 群の比較における 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 20 及び図 16～18 のとおりであった。

表 20 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析結果 (B 群と C 群の比較) (2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

患者集団	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *1	p 値 (片側) *2
ITT	B 群	23	13 (56.5)	22.6 [14.9, -]	0.52 [0.25, 1.11]	0.043
	C 群	19	15 (78.9)	13.6 [6.3, 29.4]		
CPS $\geq$ 1	B 群	21	13 (61.9)	22.6 [11.3, 32.7]	0.67 [0.31, 1.48]	0.16
	C 群	16	12 (75.0)	15.8 [6.3, 33.7]		
CPS $\geq$ 20	B 群	14	6 (42.9)	28.2 [11.3, -]	0.22 [0.06, 0.77]	0.0048
	C 群	8	7 (87.5)	13.3 [2.5, 17.6]		

— : 推定不可、*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 非層別 log-rank 検定

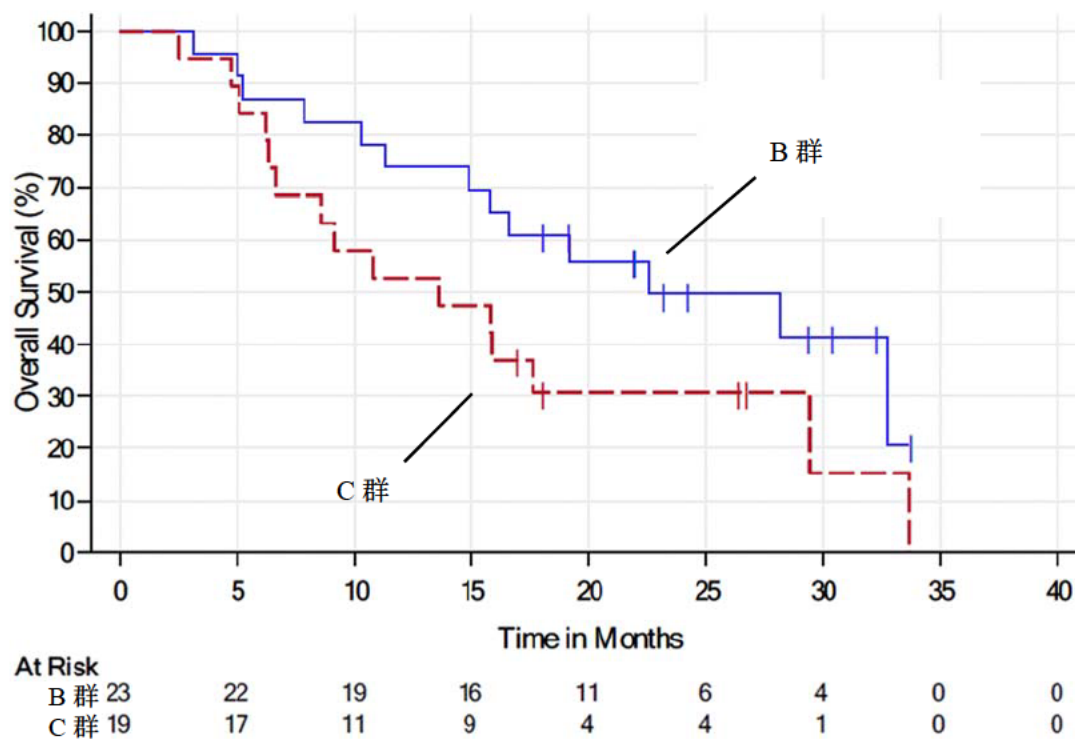


図 16 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

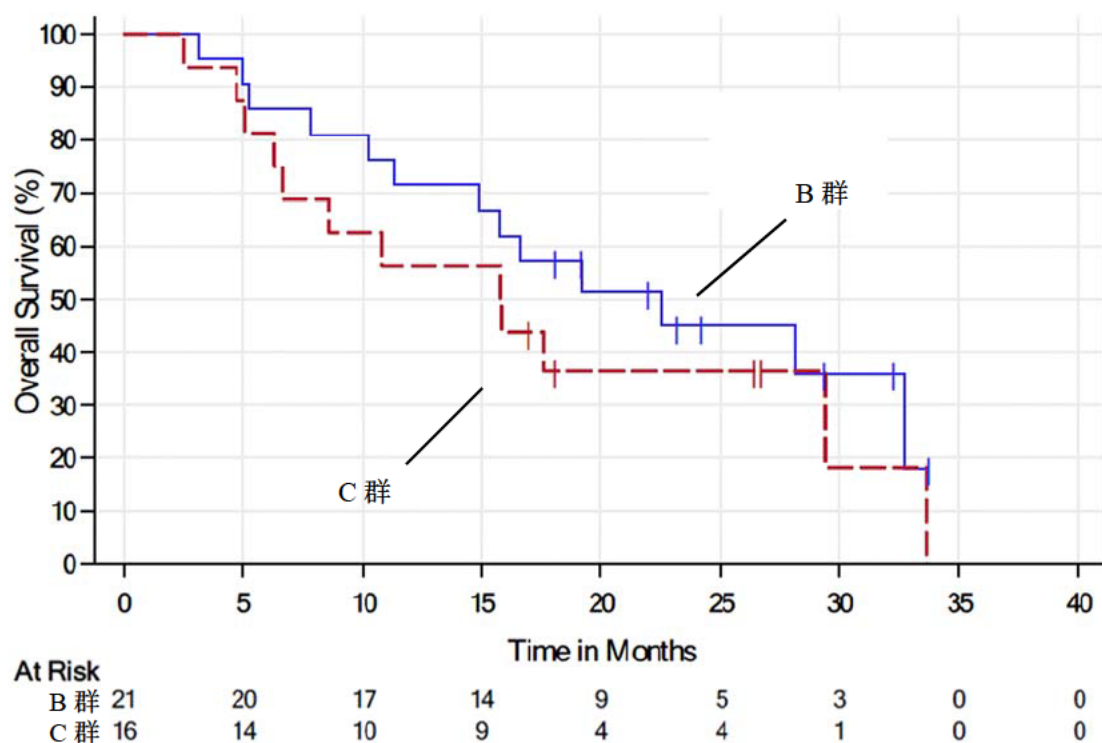


図 17 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS $\geq$ 1 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

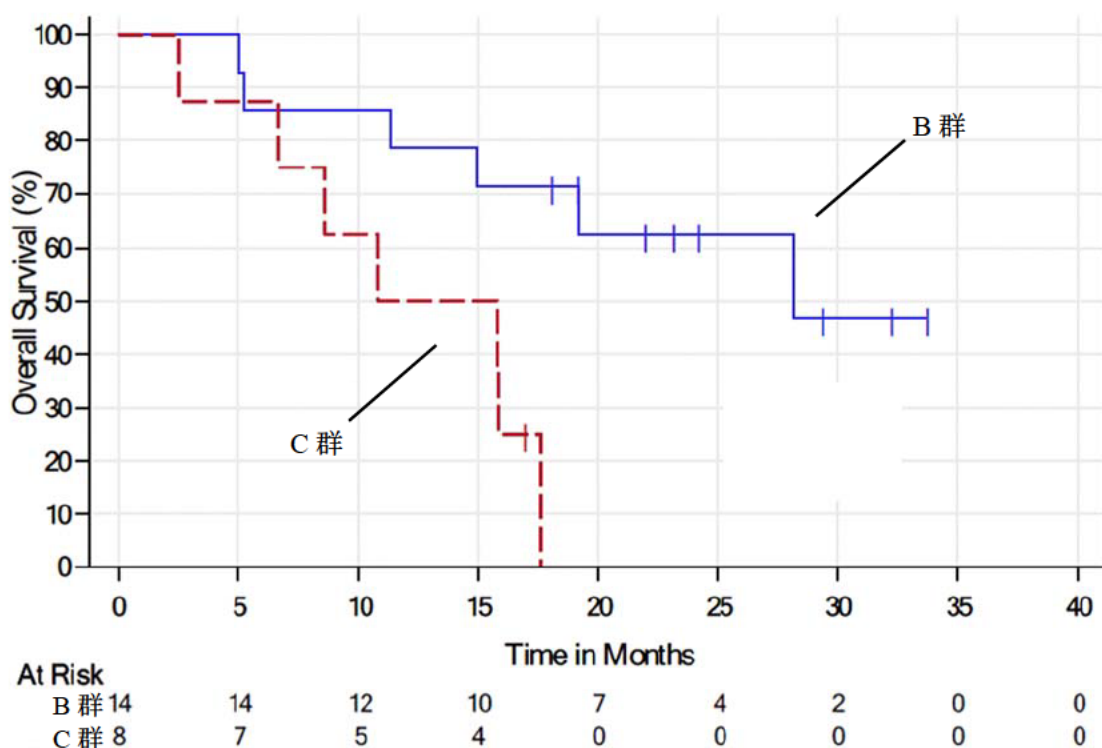


図 18 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS $\geq$ 20 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

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、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者に対する①本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与及び②本薬単独投与の有効性は示されたと判断した。

- 上記①について、048 試験において、主要評価項目の一つとされた OS に関して、ITT 集団における C 群に対する A 群の優越性が示されたこと。
- 上記②について、048 試験において、主要評価項目の一つとされた OS に関して、CPS $\geq$ 1 及び 20 集団における C 群に対する B 群の優越性が示されたこと。なお、ITT 集団における C 群に対する B 群の非劣性については、非劣性マージンの大きさ等を考慮すると、事前に設定された基準を満たしたことのみに基づいて非劣性が示されたと結論付けることは難しく、また、非劣性マージンの設定根拠については、治験実施計画書に記載しておくべきであったものの、安全性及び利便性の観点も踏まえた臨床的有用性に関する上記の申請者の説明については理解可能であると判断した。
- 048 試験の日本人集団での OS に関するイベント数は限られており、日本人集団の結果を基に、日本人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、下記の点を考慮すると、日本人の頭頸部癌患者においても本薬の有効性が期待できると考えること。
 - A 群と C 群の比較において、OS の予後因子の分布の治療群間での不均衡が、日本人集団の結果に影響を及ぼしたと考えられる旨の申請者の説明については一定の理解が可能であること。
 - B 群と C 群の比較において、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。
 - 既承認の効能・効果において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと。
 - 頭頸部癌の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。
 - がんは遺伝子変異の蓄積によって進展する疾患であり、頭頸部癌の進展に関与する遺伝子に明確な国内外差は認められていないこと。

7.2.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3.2 頭頸部癌に係る臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象⁵⁾に加えてアナフィラキシーであり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、頭頸部癌患者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について

申請者は、048 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。

048 試験における安全性の概要は、表 21 のとおりであった。

表 21 安全性の概要 (048 試験)

	例数 (%)		
	A 群 (本薬/5-FU/ 白金系抗悪性腫瘍剤) 276 例	B 群 (本薬単独) 300 例	C 群 (セツキシマブ/5-FU/ 白金系抗悪性腫瘍剤) 287 例
全有害事象	271 (98.2)	290 (96.7)	286 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	234 (84.8)	162 (54.0)	240 (83.6)
死亡に至った有害事象	32 (11.6)	25 (8.3)	27 (9.4)
重篤な有害事象	162 (58.7)	121 (40.3)	141 (49.1)
投与中止に至った有害事象			
本薬	43 (15.6)	36 (12.0)	—
5-FU 又は白金系抗悪性腫瘍剤	68 (24.6)	—	60 (20.9)
セツキシマブ	—	—	51 (17.8)
休薬に至った有害事象			
本薬	123 (44.6)	92 (30.7)	—
5-FU 又は白金系抗悪性腫瘍剤	152 (55.1)	—	129 (44.9)
セツキシマブ	—	—	149 (51.9)
減量に至った有害事象			
本薬	1 (0.4) *	—	—
5-FU 又は白金系抗悪性腫瘍剤	106 (38.4)	—	86 (30.0)
セツキシマブ	—	—	30 (10.5)

*：休薬に至った有害事象であったが、減量に至った有害事象として報告された。

048 試験において、C 群と比較して A 群又は B 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血 (A 群：159 例 (57.6%)、B 群：63 例 (21.0%)、C 群：132 例 (46.0%)、以下、同順)、咳嗽 (51 例 (18.5%)、40 例 (13.3%)、37 例 (12.9%))、甲状腺機能低下症 (42 例 (15.2%)、54 例 (18.0%)、18 例 (6.3%))、血中クレアチニン増加 (39 例 (14.1%)、12 例 (4.0%)、24 例 (8.4%)) 及び呼吸困難 (21 例 (7.6%)、39 例 (13.0%)、20 例 (7.0%)) 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、貧血 (68 例 (24.6%)、14 例 (4.7%)、47 例 (16.4%))、粘膜の炎症 (27 例 (9.8%)、4 例 (1.3%)、15 例 (5.2%))、発熱性好中球減少症 (23 例 (8.3%)、0 例、15 例 (5.2%))、口内炎 (23 例 (8.3%)、0 例、10 例 (3.5%))、疲労 (20 例 (7.2%)、9 例 (3.0%)、14 例 (4.9%))、高カルシウム血症 (10 例 (3.6%)、6 例 (2.0%)、2 例 (0.7%))、誤嚥性肺炎 (9 例 (3.3%)、5 例 (1.7%)、3 例 (1.0%)) 及び肺感染 (8 例 (2.9%)、3 例 (1.0%)、1 例 (0.3%))、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、貧血 (14 例 (5.1%)、1 例 (0.3%)、9 例 (3.1%))、肺感染 (9 例 (3.3%)、3 例 (1.0%)、2 例 (0.7%))、発熱 (7 例 (2.5%)、2 例 (0.7%)、1 例 (0.3%)) 及び血小板減少症 (6 例 (2.2%)、0 例、0 例)、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、血小板減少症 (32 例 (11.6%)、0 例、19 例 (6.6%))、貧血 (26 例 (9.4%)、5 例 (1.7%)、19 例 (6.6%))、血小板数減少 (23 例 (8.3%)、0 例、8 例 (2.8%))、白血球減少症 (17 例 (6.2%)、0 例、9 例 (3.1%)) 及び血中クレアチニン増加 (7 例 (2.5%)、0 例、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及び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。

また、申請者は、048 試験と、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、048 試験と同様に本薬が他の抗悪性腫瘍剤と併用投与された 189 試験及び 407 試験との間で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。

048 試験の A 群、189 試験の本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 群及び 407 試験の本薬/CBDCA/PTX (nab-PTX) 群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 22 のとおりであった。

表 22 安全性の概要 (048 試験、189 試験及び 407 試験)

	例数 (%)		
	048 試験 A 群 (本薬/5-FU/白金系抗 悪性腫瘍剤) 276 例	189 試験 本薬/白金系抗悪性腫 瘍剤/PEM 群 405 例	407 試験 本薬/CBDCA/PTX (nab-PTX) 群 278 例
全有害事象	271 (98.2)	404 (99.8)	273 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	235 (85.1)	272 (67.2)	194 (69.8)
死亡に至った有害事象	32 (11.6)	27 (6.7)	23 (8.3)
重篤な有害事象	162 (58.7)	202 (49.9)	113 (40.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	85 (30.8)	112 (27.7)	65 (23.4)
治験薬の休薬に至った有害事象	177 (64.1)	223 (55.1)	164 (59.0)

189 試験及び 407 試験のいずれと比較しても 048 試験で、発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、嘔吐 (048 試験 : 32.2%、189 試験 : 24.2%、407 試験 : 16.2%、以下、同順)、粘膜の炎症 (30.8%、8.6%、3.2%)、口内炎 (26.1%、8.6%、3.6%)、血小板数減少 (20.3%、2.5%、8.6%)、好中球数減少 (18.5%、2.7%、8.6%)、体重減少 (15.9%、9.1%、10.1%)、低マグネシウム血症 (15.6%、7.9%、8.3%)、甲状腺機能低下症 (15.2%、6.7%、7.9%)、低ナトリウム血症 (14.1%、3.0%、5.0%)、嚥下障害 (11.6%、2.0%、1.8%)、頸部痛 (9.8%、3.2%、2.2%)、高カルシウム血症 (6.9%、1.5%、1.8%) 及び口腔内痛 (6.9%、1.5%、0.7%) 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、貧血 (24.6%、16.3%、15.5%)、好中球数減少 (11.2%、1.7%、6.1%)、粘膜の炎症 (9.8%、0.7%、0.4%)、口内炎 (8.3%、0.5%、0%)、低ナトリウム血症 (8.0%、1.7%、3.6%)、低カリウム血症 (6.2%、3.0%、1.1%)、悪心 (5.8%、3.5%、1.1%)、血小板数減少 (5.4%、1.2%、1.8%)、食欲減退 (4.7%、1.5%、2.2%)、リンパ球数減少 (4.0%、0.5%、0.7%)、高カルシウム血症 (3.6%、0%、0.7%)、誤嚥性肺炎 (3.3%、0.2%、0.4%)、体重減少 (2.9%、0.7%、0.4%) 及び嚥下障害 (2.9%、0%、0%)、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、貧血 (5.1%、3.0%、1.8%)、肺感染 (3.3%、0.7%、1.1%)、誤嚥性肺炎 (2.9%、0.2%、0.4%)、口内炎 (2.9%、0%、0%)、粘膜の炎症 (2.2%、0.2%、0%) 及び腫瘍出血 (2.2%、0%、0%)、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は血小板数減少 (8.3%、0.2%、3.2%)、好中球数減少 (7.6%、0.5%、3.2%)、白血球減少症 (6.2%、1.0%、2.5%) 及び口内炎 (2.9%、0%、0%) であり、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び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。

また、申請者は、048 試験と、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、048 試験と同様に本薬が単独投与された下記の臨床試験との間で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①～⑥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 23 のとおりであった。

- ① 化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (048 試験)
- ② 悪性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) 並びに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)
- 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)、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) 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 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (042 試験)

- ④ cHL 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (087 試験)
- ⑤ 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)
- ⑥ 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))

表 23 癌腫別*の安全性の概要

	例数 (%)					
	①の患者 300 例	②の患者 1,421 例	③の患者 1,472 例	④の患者 210 例	⑤の患者 266 例	⑥の患者 61 例
全有害事象	290 (96.7)	1,366 (96.1)	1,419 (96.4)	202 (96.2)	248 (93.2)	60 (98.4)
Grade 3 以上の有害事象	162 (54.0)	583 (41.0)	714 (48.5)	53 (25.2)	139 (52.3)	36 (59.0)
死亡に至った有害事象	25 (8.3)	40 (2.8)	122 (8.3)	2 (1.0)	13 (4.9)	1 (1.6)
重篤な有害事象	121 (40.3)	469 (33.0)	573 (38.9)	34 (16.2)	104 (39.1)	29 (47.5)
投与中止に至った有害事象	36 (12.0)	185 (13.0)	190 (12.9)	11 (5.2)	22 (8.3)	4 (6.6)
休薬に至った有害事象	92 (30.7)	309 (21.7)	421 (28.6)	54 (25.7)	54 (20.3)	17 (27.9)

*: 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

既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても頭頸部癌患者で、発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、嚥下障害 (頭頸部癌 : 8.0%、悪性黒色腫 : 0.9%、NSCLC : 2.4%、cHL : 0%、尿路上皮癌 : 0.8%、MSI-High を有する結腸・直腸癌 : 0%、以下、同順) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は低ナトリウム血症 (5.7%、1.7%、2.0%、0.5%、1.9%、3.3%)、腫瘍出血 (3.0%、0%、0%、0%、0.4%、0%) 及び嚥下障害 (2.3%、0.1%、0.3%、0%、0%、0%)、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は腫瘍出血 (3.0%、0%、0%、0%、0.4%、0%) であり、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の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、頭頸部癌患者で発現率の高かった有害事象の多くは、本薬の既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較して頭頸部癌患者において、嚥下障害及び腫瘍出血の発現率が高かったものの、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象等の発現状況に明確な差異は認められておらず、原疾患の影響も考えられることを考慮すると、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者と既承認の効能・効果に係る患者との間で安全性プロファイルに差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

048 試験において、C 群と比較して A 群又は B 群で発現率が高かった有害事象の多くは本薬の既知の有害事象であった。また、048 試験において、既承認の効能・効果に係る患者と比較して、頭頸部癌患者で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等を考慮すると、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、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、頭頸部癌患者においても本薬投与は忍容可能と判断した。

7.2.R.2.2 安全性の国内外差について

申請者は、048 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。

048 試験の A 群及び B 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 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要 (048 試験)

	例数 (%)			
	A 群 (本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤)		B 群 (本薬単独)	
	日本人患者 25 例	外国人患者 251 例	日本人患者 23 例	外国人患者 277 例
全有害事象	25 (100)	246 (98.0)	22 (95.7)	268 (96.8)
Grade 3 以上の有害事象	22 (88.0)	212 (84.5)	10 (43.5)	152 (54.9)
死亡に至った有害事象	1 (4.0)	31 (12.4)	0	25 (9.0)
重篤な有害事象	13 (52.0)	149 (59.4)	5 (21.7)	116 (41.9)
投与中止に至った有害事象				
本薬	1 (4.0)	42 (16.7)	2 (8.7)	34 (12.3)
5-FU 又は白金系抗悪性腫瘍剤	0	68 (27.1)	—	—
休薬に至った有害事象				
本薬	9 (36.0)	114 (45.4)	6 (26.1)	86 (31.0)
5-FU 又は白金系抗悪性腫瘍剤	13 (52.0)	139 (55.4)	—	—
減量に至った有害事象				
本薬	—	1 (0.4) *	—	—
5-FU 又は白金系抗悪性腫瘍剤	13 (52.0)	93 (37.1)	—	—

*：休薬に至った有害事象であったが、減量に至った有害事象として報告された。

A 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：19 例（76.0%）、外国人患者：121 例（48.2%）、以下、同順）、好中球数減少（18 例（72.0%）、33 例（13.1%））、白血球数減少（16 例（64.0%）、20 例（8.0%））、食欲減退（15 例（60.0%）、65 例（25.9%））、倦怠感（15 例（60.0%）、6 例（2.4%））、便秘（14 例（56.0%）、88 例（35.1%））、血小板数減少（12 例（48.0%）、44 例（17.5%））、口内炎（11 例（44.0%）、61 例（24.3%））、血中クレアチニン増加（9 例（36.0%）、30 例（12.0%））、リンパ球数減少（9 例（36.0%）、6 例（2.4%））、発熱（8 例（32.0%）、37 例（14.7%））、肺感染（7 例（28.0%）、6 例（2.4%））、脱毛症（6 例（24.0%）、9 例（3.6%））、しゃっくり（6 例（24.0%）、7 例（2.8%））、血中マグネシウム減少（6 例（24.0%）、2 例（0.8%））、血中カリウム増加（6 例（24.0%）、1 例（0.4%））、血中アルブミン減少（6 例（24.0%）、0 例）、不眠症（5 例（20.0%）、23 例（9.2%））、血管炎（5 例（20.0%）、0 例）、AST 増加（4 例（16.0%）、15 例（6.0%））、ALT 増加（4 例（16.0%）、15 例（6.0%））、皮膚乾燥（4 例（16.0%）、5 例（2.0%））、血中ナトリウム減少（4 例（16.0%）、0 例）、体重増加（3 例（12.0%）、1 例（0.4%））及び血中カリウム減少（3 例（12.0%）、0 例）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（10 例（40.0%）、21 例（8.4%））、貧血（9 例（36.0%）、59 例（23.5%））、白血球数減少（9 例（36.0%）、6 例（2.4%））、リンパ球数減少（7 例（28.0%）、4 例（1.6%））、食欲減退（6 例（24.0%）、7 例（2.8%））、悪心（5 例（20.0%）、11

例（4.4%））、肺感染（4 例（16.0%）、4 例（1.6%））、高血糖（2 例（8.0%）、5 例（2.0%））及び血中ナトリウム減少（2 例（8.0%）、0 例）、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、肺感染（5 例（20.0%）、4 例（1.6%））及び食欲減退（3 例（12.0%）、2 例（0.8%））、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、好中球数減少（4 例（16.0%）、7 例（2.8%））、白血球数減少（3 例（12.0%）、3 例（1.2%））及び肺感染（2 例（8.0%）、2 例（0.8%））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の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

B 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、そう痒症（日本人患者：6 例（26.1%）、外国人患者：27 例（9.7%）、以下、同順）、発疹（6 例（26.1%）、24 例（8.7%））、ざ瘡様皮膚炎（3 例（13.0%）、5 例（1.8%））及び血中アルブミン減少（3 例（13.0%）、1 例（0.4%））であり、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

048試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を踏まえると、本薬の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- A 群において、死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象の発現状況に明確な国内外差は認められていないこと。
- A 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高かった有害事象は、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に加え、本薬及び併用する化学療法の休薬等により管理可能であったこと。
- B 群において、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象等の発現状況に明確な国内外差は認められていないこと。
- B 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高かった有害事象の大部分は、Grade 2 以下であり、いずれも本薬の既知の有害事象であったこと。

機構は、048 試験の B 群において重篤なアナフィラキシー反応 1 例（Grade 4）が認められたこと、及び本薬の製造販売後の使用経験において本薬との因果関係が否定されないアナフィラキシーの報告があったことから、以下の項では、アナフィラキシーに着目して検討を行った。

7.2.R.2.3 アナフィラキシー

申請者は、本薬投与によるアナフィラキシーについて、以下のように説明している。

アナフィラキシーとして、MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応（狭域）」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験及び国内外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤なアナフィラキシー（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 25 のとおりであった。なお、048 試験の B 群において認められた重篤なアナフィラキシー反応 1 例（Grade 4）は、本薬との因果関係は否定された。

表 25 重篤なアナフィラキシー（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

年齢	性別	人種	原疾患	本薬の 投与量	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日 目)	持続期間	本薬の 処置	転帰
002 試験										
54	男	外国人	悪性黒色腫	10 mg/kg Q3W	アナフィラキ シー反応	4	84	3 時間 30 分	中止	回復
006 試験										
71	男	外国人	悪性黒色腫	10 mg/kg Q3W	アナフィラキ シー様反応	3	34	3 日	中止	回復
042 試験										
75	男	外国人	NSCLC	200 mg/body Q3W	アナフィラキ シー反応	3	479	34 日	中止	回復
119 試験*1										
46	女	外国人	乳癌	200 mg/body Q3W	循環虚脱	5	22	—	—	死亡
226 試験*2										
64	女	外国人	子宮内膜腺癌	200 mg/body	アナフィラキ シー反応	3	23	1 日	中止	回復
使用成績調査										
75	男	日本人	肺腺癌	200 mg/body Q3W	アナフィラキ シーショック	4	130	—	中止	回復
自発報告										
—	男	外国人	肺悪性腫瘍	—	アナフィラキ シー反応	—	—	—	継続	回復
63	女	外国人	肺腺癌	—	アナフィラキ シーショック	—	258	22 日	—	回復
69	男	日本人	移行上皮癌	200 mg/body Q3W	アナフィラキ シー反応	4	166	1 日	中止	回復
75	女	日本人	NSCLC	200 mg/body Q3W	アナフィラキ シー反応	2	—	—	中止	軽快
77	男	日本人	NSCLC	200 mg/body Q3W	ショック	4	77	—	中止	後遺症 あり
文献報告										
—	女	外国人	卵巣癌	—	1 型過敏症	—	—	—	減量	—
70	女	日本人	肺腺癌	200 mg/body Q3W	ショック	—	2	1 日	中止	回復
その他*3										
62	女	外国人	肺癌	—	ショック	—	—	—	継続	回復

—：不明、*1：HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、*2：進行・再発の子宮内膜腺癌患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験、*3：肺癌患者を対象とした治療に関するマーケットリサーチ調査

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び国内外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定されない重篤なアナフィラキシーが複数認められていること等から、本薬投与に際してはアナフィラキシーの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験等におけるアナフィラキシーの発現状況、発現時の対応等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.2.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は転移性の頭頸部癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

- 臨床試験に組み入れられた患者について、「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。

機構は、「7.2.R.1 有効性について」及び「7.2.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、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」と整備して設定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。
- 本薬単独投与の延命効果は、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）が占める割合（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS 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。
- 「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。

7.2.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ける、頭頸部癌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>

- NCCN ガイドライン（頭頸部癌）（v.2.2019）：
 - 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対する一次治療として本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与は推奨される。
 - PD-L1 陽性（CPS $\geq$ 1）の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌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。

機構は、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者における本薬の投与対象及び効能・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。

048 試験の結果から、化学療法歴のない、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者に対して、本薬単独及び本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤はいずれも治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、048 試験の対象とされなかった①原発部位が鼻腔・副鼻腔、上咽頭及び唾液腺の患者、②非扁平上皮癌の患者に対する本薬投与は、それぞれ下記の理由等から許容されると考える。なお、術後補助療法の対象となる頭頸部癌患者に対して本薬の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

- ① 頭頸部癌全体の約 15%程度であり、標準的な治療を確立するためのエビデンスを得ることは困難であることから、医療現場において、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の患者に準じた治療が行われていること（NCCN ガイドライン（頭頸部癌）（v.2.2019）等）。
- ② 頭頸部癌全体の約 10%程度であり、標準的な治療を確立するためのエビデンスを得ることは困難であることから、医療現場において、扁平上皮癌の患者に準じた治療が行われていること（新臨床腫瘍学 改訂第 5 版（南江堂、2018 年））。

以上より、添付文書の臨床成績の項に 048 試験の対象患者に関する詳細な情報を記載し、効能・効果に関連する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「再発又は転移性の頭頸部癌」

と設定した。

- 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。
- 臨床試験に組み入れられた患者について、「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。

また、申請者は、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対する①本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与及び②本薬単独投与について、048 試験の ITT 集団において C 群に対する (i) A 群の優越性及び (ii) B 群の非劣性が示されたことから、いずれも治療選択肢となり、5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤に対する忍容性に問題がある患者に対しては、本薬単独投与が考慮されると考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、添付文書の臨床成績の項に 048 試験の対象患者の詳細を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」と整備して設定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。
- 「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。

7.2.R.3.2 PD-L1 発現状況別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。

048 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 の発現状況について情報収集し、CPS 別（カットオフ値：1 及び 20）の本薬の①有効性及び②安全性に関して、(i) 本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与及び (ii) 本薬単独投与別にそれぞれ下記のように検討を行った。

(i) 本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与：

① 有効性：

CPS 別（カットオフ値：1 及び 20）の本薬の有効性について、048 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 別の OS はそれぞれ表 26 及び図 19～21 のとおりであった（2018 年 6 月 13 日データカットオフ）。

CPS の発現が高い集団で、C 群に対する A 群のハザード比が小さくなる傾向が認められたものの、CPS<1 集団が少数例であること等から、PD-L1 の発現状況が OS に関する本薬の効果予測因子であると結論付けられず、本薬の投与対象を PD-L1 発現状況に基づいて判断する必要性はないと考える。

表 26 PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析結果 (A 群と C 群の比較) (2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	交互作用の p 値
CPS<1	A 群	39	11.3 [9.5, 14.0]	1.07 [0.66, 1.74] *1	0.25
	C 群	43	10.7 [8.5, 15.9]		
1≤CPS<20	A 群	116	12.7 [9.4, 15.3]	0.75 [0.57, 1.01] *1	
	C 群	125	9.9 [8.6, 11.5]		
CPS≥20	A 群	126	14.7 [10.3, 19.3]	0.69 [0.51, 0.94] *2	
	C 群	110	11.0 [9.2, 13.0]		

*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : ECOG PS (0、1) 及び HPV 感染 (陽性、陰性) を層別因子とした Cox 比例ハザードモデル

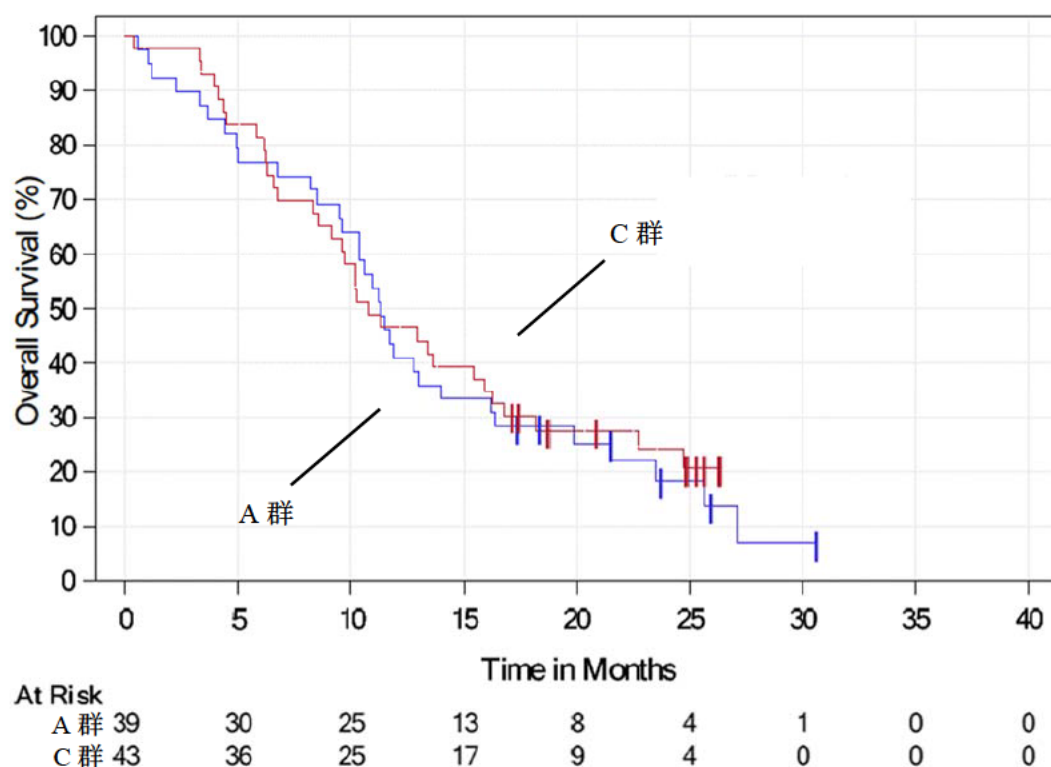


図 19 PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (CPS < 1 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

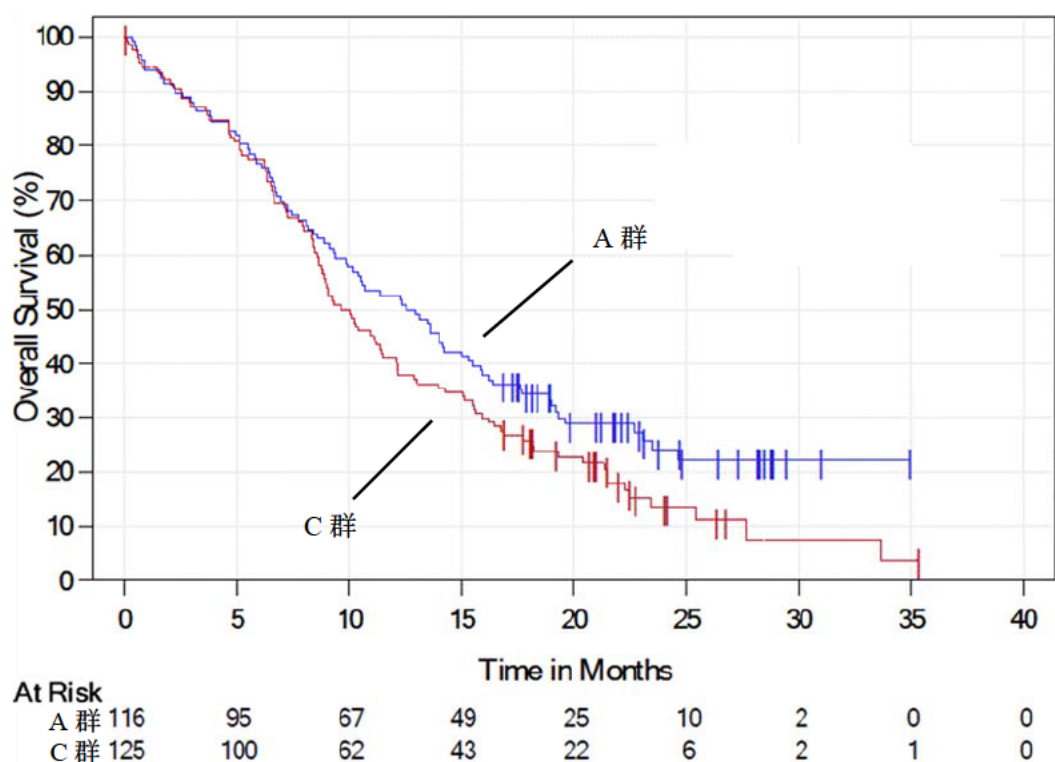


図 20 PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
($1 \leq \text{CPS} < 20$ 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

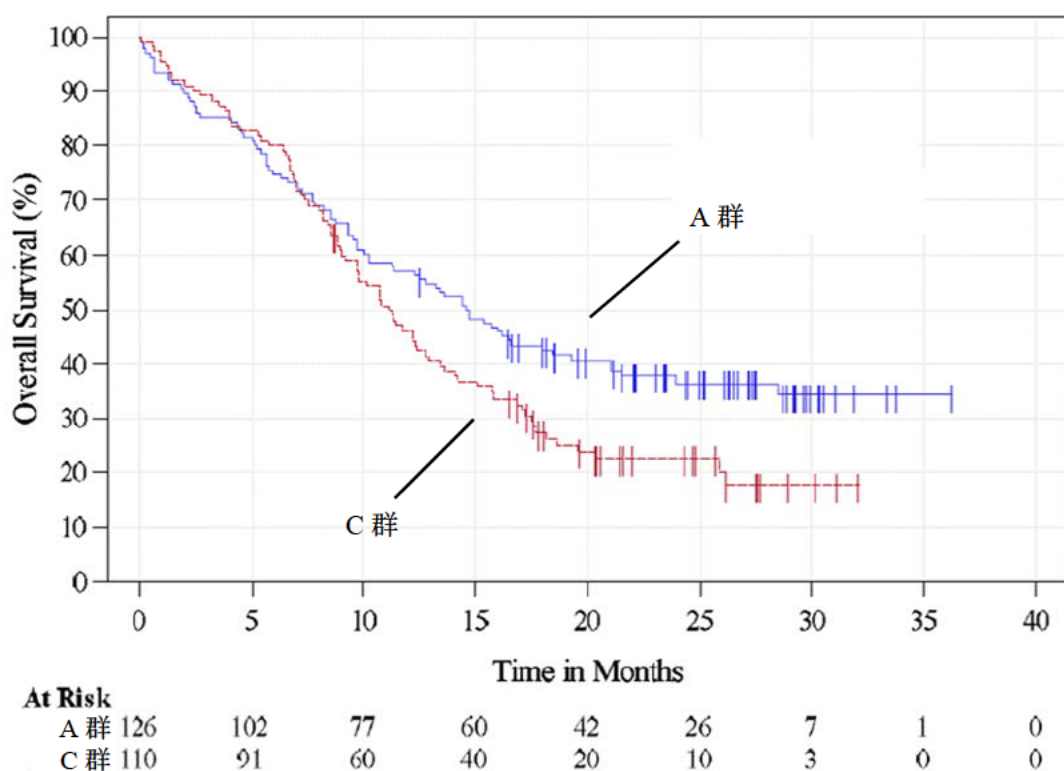


図 21 PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
($\text{CPS} \geq 20$ 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

② 安全性：

048 試験の A 群において、 $\text{CPS} < 1$ 、 $1 \leq \text{CPS} < 20$ 及び $\text{CPS} \geq 20$ 集団での全 Grade の有害事象の発現率

はそれぞれ 97.4、98.3 及び 98.4%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 82.1、87.8 及び 82.8%、重篤な有害事象はそれぞれ 38.5、60.0 及び 63.9%であった。重篤な有害事象の発現率は、CPS<1 集団で低く、 $1 \leq \text{CPS} < 20$ 及び $\text{CPS} \geq 20$ 集団で高かったものの、CPS<1 集団が少数例であることから、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ていないと考える。

上記①及び②における (i) 本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与に関する検討結果から、PD-L1 の発現状況に関わらず本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤の有効性が期待でき、安全性についても忍容可能であると考えられる。

(ii) 本薬単独投与：

① 有効性：

CPS 別（カットオフ値：1 及び 20）の本薬の有効性について、048 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 別の OS はそれぞれ表 27 及び図 22～24 のとおりであった（2018 年 6 月 13 日データカットオフ）。

CPS の発現が高い集団で、C 群に対する B 群のハザード比が小さくなる傾向が認められたものの、CPS<1 集団が少数例であること等から、PD-L1 の発現状況が OS に関する本薬の効果予測因子であると結論付けることは困難である。

表 27 PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析結果（B 群と C 群の比較）（2018 年 6 月 13 日データカットオフ）

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	交互作用の p 値
CPS<1	B 群	44	7.9 [4.7, 13.6]	1.37 [0.86, 2.20] * ¹	0.028
	C 群	45	11.3 [9.1, 15.9]		
1≦CPS<20	B 群	124	10.8 [9.0, 12.6]	0.90 [0.68, 1.18] * ¹	
	C 群	133	10.1 [8.7, 12.1]		
CPS≧20	B 群	133	14.9 [11.6, 21.5]	0.61 [0.45, 0.83] * ²	
	C 群	122	10.7 [8.8, 12.8]		

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：ECOG PS (0、1) 及び HPV 感染（陽性、陰性）を層別因子とした Cox 比例ハザードモデル

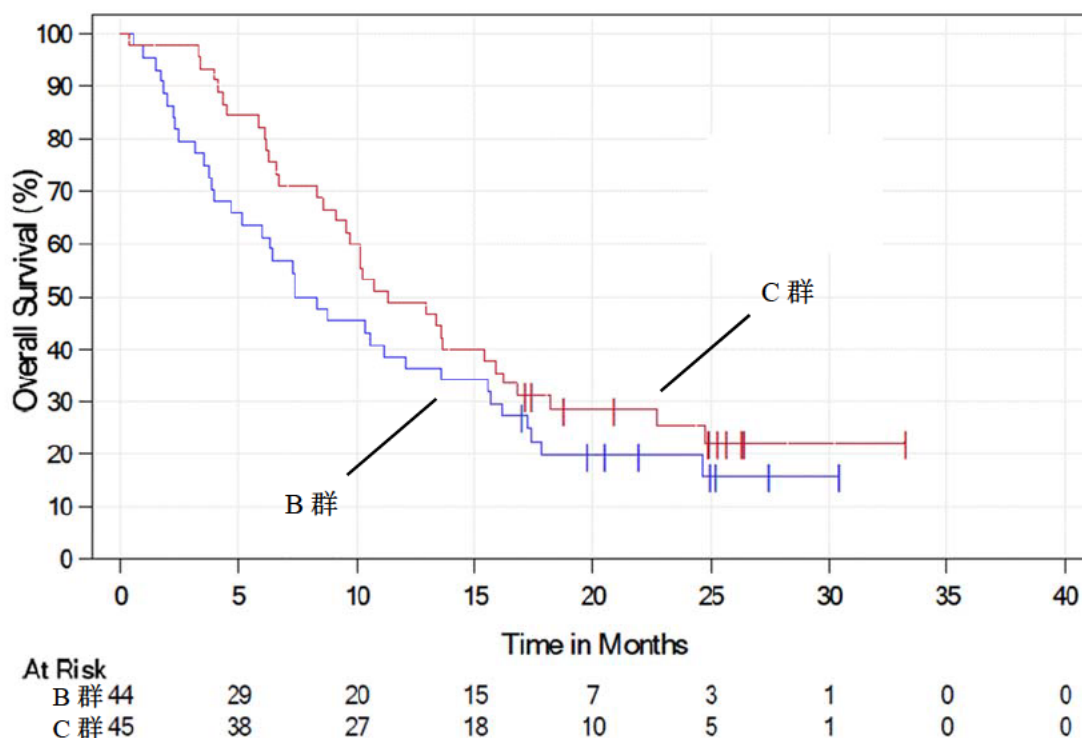


図 22 PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS<1 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

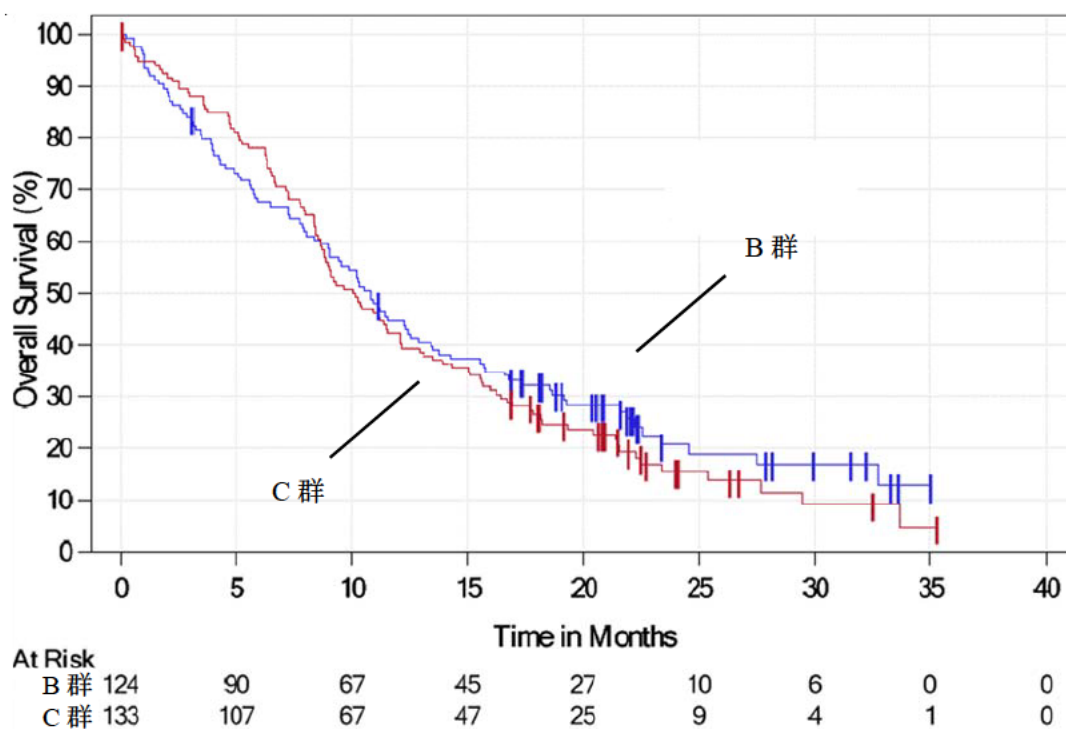


図 23 PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(1 ≤ CPS < 20 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

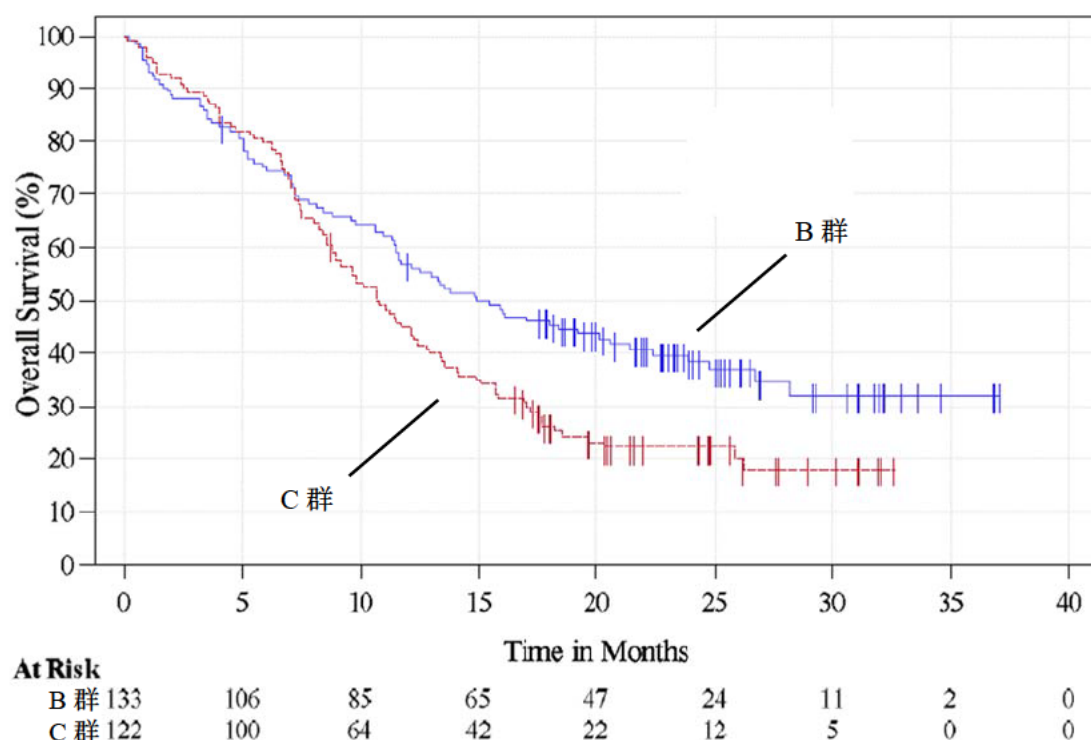


図 24 PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS $\geq$ 20 集団、2018 年 6 月 13 日データカットオフ)

② 安全性：

048 試験の B 群において、CPS $<$ 1、 $1\leq$ CPS $<$ 20 及び CPS $\geq$ 20 集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 95.5、97.6 及び 96.2%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 56.8、53.7 及び 53.4%、重篤な有害事象はそれぞれ 38.6、39.8 及び 41.4%であった。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。

上記①及び②における（i）本薬単独投与に関する検討結果から、PD-L1 の発現状況に関わらず本薬単独の有効性が期待でき、安全性についても忍容可能であると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、CPS $<$ 1 の患者における OS の結果等を考慮すると、本薬単独投与が考慮される患者のうち、CPS $<$ 1 の患者に対しては、本薬単独投与以外の実施についても慎重に検討される必要がある。したがって、048 試験における PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性について添付文書の臨床成績の項に記載した上で、本薬単独投与が考慮される患者のうち、CPS が低い患者においては本薬単独投与以外の治療の実施も十分検討することについて効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬単独投与の延命効果は、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）が占める割合（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS 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。

また、本薬のより適切な投与対象を選択可能となるよう、CPS 等、本薬の効果予測因子に関する情報

について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.2.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、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）。

機構は、「7.2.R.1 有効性について」及び「7.2.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・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に係る本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の用法・用量は「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、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、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

048 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、048 試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

ただし、頭頸部癌患者に対して、5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤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、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。

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。なお、本一変申請時に用法・用量に関連する注意の項に設定されていた、本薬と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旨の注意喚起については、本薬を投与する際には、臨床試験成績を十分に理解した上で、患者の状態も考慮し、本薬単独投与又は本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与を選択する必要があることから、当該注意喚起ではなく、本

薬の用法・用量は「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理解した上で、選択する旨の注意喚起を設定する必要があると判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の用法・用量は「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、選択すること。

7.2.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、①RCC 及び②頭頸部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。

- ① 426 試験における本薬/アキシチニブ群の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果に係る臨床試験における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与群の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと（7.1.R.2.1 参照）、426 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.2.2 参照）等を考慮すると、本一変申請に伴う特段の安全性上の懸念はないと考える。しかしながら、日本人の RCC 患者に本薬/アキシチニブ投与した際の安全性情報は限られていること等を踏まえ、本一変申請時点における本薬の重要な特定されたリスクのうち、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以外の事象¹⁷⁾を本調査の安全性検討事項として設定し、製造販売後の使用実態下における本薬/アキシチニブ投与時の当該事象の発現状況、肝機能障害発現時の対処方法等を検討することを目的とした製造販売後調査を下記の調査予定症例数及び観察期間で実施することを計画している。
 - 調査予定症例数について、426 試験における Grade 3 及び 4 の ALT 増加並びに AST 増加の発現率を考慮し、150 例と設定した。
 - 観察期間について、426 試験における基準値上限の 3 倍以上の ALT 増加の発現時期等を考慮し、本薬投与開始後 12 カ月間と設定した。
- ② 048 試験における有害事象の発現状況等を考慮すると、本一変申請に伴う特段の安全性上の懸念はないと考える。しかしながら、製造販売後には、048 試験に組み入れられた患者とは異なり、様々な背景を有する頭頸部癌患者に本薬が投与されることが想定されることを踏まえ、本一変申請時点における本薬の重要な特定されたリスクのうち、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以外の事象¹⁵⁾を本調査の安全性検討事項として設定し、製造販売後の使用実態下における本薬単独投与及び本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与時の当該事象の発現状況等を検討することを目的とした製造販売後調査を下記の調査予定症例数及び観察期間で実施することを計画している。
 - 調査予定症例数について、048 試験における ILD 及び甲状腺機能低下症の発現率を考慮し、150 例（本薬単独投与：50 例及び本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与：100 例）と設定した。
 - 観察期間について、048 試験における甲状腺機能低下症の発現時期を考慮し、本薬投与開始後 6 カ月間と設定した。

¹⁷⁾ 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、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群及び infusion reaction

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①RCC 及び②頭頸部癌に係る製造販売後調査の計画について、それぞれ下記のように判断した。

- ① 本調査の安全性検討事項については、426 試験においてスニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群で肝機能障害の発現率が高く、加えて外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の肝機能障害の発現率が高かったこと等（7.1.R.2 参照）を考慮し、肝機能障害を設定することが適切であると判断した。
- ② 「7.2.R.2 安全性について」の項における検討の結果、現時点では、日本人の頭頸部癌患者を対象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。

7.3 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 及び 7.2.1）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。

7.3.1 RCC に係る臨床試験において認められた有害事象等

7.3.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（426 試験）

有害事象は本薬/アキシチニブ群で 422/429 例（98.4%）、スニチニブ群で 423/425 例（99.5%）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/アキシチニブ群で 413/429 例（96.3%）、スニチニブ群で 415/425 例（97.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/アキシチニブ群 429 例		スニチニブ群 425 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	422 (98.4)	325 (75.8)	423 (99.5)	300 (70.6)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	152 (35.4)	1 (0.2)	134 (31.5)	1 (0.2)
胃腸障害				
下痢	233 (54.3)	39 (9.1)	191 (44.9)	20 (4.7)
悪心	119 (27.7)	4 (0.9)	134 (31.5)	4 (0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	165 (38.5)	12 (2.8)	161 (37.9)	28 (6.6)
神経系障害				
味覚異常	47 (11.0)	1 (0.2)	131 (30.8)	0
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	120 (28.0)	22 (5.1)	170 (40.0)	16 (3.8)
血管障害				
高血圧	191 (44.5)	95 (22.1)	193 (45.4)	82 (19.3)

重篤な有害事象は本薬/アキシチニブ群で 173/429 例（40.3%）、スニチニブ群で 133/425 例（31.3%）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/アキシチニブ群で下痢 12 例（2.8%）、急性腎障害 7 例（1.6%）、ALT 増加及び脱水各 6 例（1.4%）、AST 増加、肝機能異常及び肺臓炎各 5 例（1.2%）、スニチニブ群で肺炎 10 例（2.4%）、肺塞栓症 7 例（1.6%）、脱水及び低ナトリウム血症各 5 例

(1.2%)であり、うち、本薬/アキシチニブ群の下痢 8 例、ALT 増加 6 例、AST 増加及び肺臓炎各 5 例、急性腎障害及び肝機能異常各 4 例、脱水 3 例、スニチニブ群の脱水 4 例、低ナトリウム血症 3 例、肺炎 2 例、肺塞栓症 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/アキシチニブ群で 131/429 例 (30.5%)、スニチニブ群で 59/425 例 (13.9%) 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/アキシチニブ群で ALT 増加 31 例 (7.2%)、AST 増加 20 例 (4.7%)、肝機能異常 6 例 (1.4%) 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。

7.3.1.2 海外第Ⅱ相試験 (427 試験)

有害事象は 108/110 例 (98.2%) 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 89/110 例 (80.9%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 42 例 (38.2%)、そう痒症 39 例 (35.5%)、下痢 36 例 (32.7%)、関節痛及び咳嗽各 25 例 (22.7%)、便秘 22 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は 43/110 例 (39.1%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢 4 例 (3.6%)、大腸炎 3 例 (2.7%) であり、うち、下痢及び大腸炎各 3 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 20/110 例 (18.2%) に認められた。3 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 3 例 (2.7%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 頭頸部癌に係る臨床試験において認められた有害事象等

7.3.2.1 国際共同第Ⅰb相試験 (012 試験)

有害事象はコホート B で 58/60 例 (96.7%)、コホート B2 で 130/132 例 (98.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート B で 40/60 例 (66.7%)、コホート B2 で 83/132 例 (62.9%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、コホート B で疲労 32 例 (53.3%)、貧血 20 例 (33.3%)、コホート B2 で疲労 59 例 (44.7%) であった。

重篤な有害事象はコホート B で 27/60 例 (45.0%)、コホート B2 で 59/132 例 (44.7%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート B で肺炎及び呼吸不全各 4 例 (6.7%)、コホート B2 で呼吸困難 5 例 (3.8%)、死亡 4 例 (3.0%)、錯乱状態、高カルシウム血症、肺炎、呼吸窮迫、ストーマ部感染及び失神各 3 例 (2.3%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート B で 12/60 例 (20.0%)、コホート B2 で 21/132 例 (15.9%) に認められた。3 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート B で ALT 増加及び AST 増加各 3 例 (5.0%) であり、うち、コホート B の ALT 増加及び AST 増加各 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (048 試験)

有害事象は本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤群で 271/276 例 (98.2%)、本薬単独群で 290/300 例 (96.7%)、セツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤群で 286/287 例 (99.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤群で 263/276 例 (95.3%)、本薬単独群で 175/300 例 (58.3%)、セツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤群で 278/287 例 (96.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	A 群 (本薬/5-FU /白金系抗悪性腫瘍剤) 276 例		B 群 (本薬単独) 300 例		C 群 (セツキシマブ/5-FU /白金系抗悪性腫瘍剤) 287 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	271 (98.2)	234 (84.8)	290 (96.7)	162 (54.0)	286 (99.7)	240 (83.6)
血液及びリンパ系障害						
貧血	159 (57.6)	68 (24.6)	63 (21.0)	14 (4.7)	132 (46.0)	47 (16.4)
好中球減少症	93 (33.7)	50 (18.1)	6 (2.0)	1 (0.3)	95 (33.1)	62 (21.6)
胃腸障害						
悪心	140 (50.7)	16 (5.8)	50 (16.7)	0	147 (51.2)	17 (5.9)
便秘	102 (37.0)	0	59 (19.7)	1 (0.3)	95 (33.1)	4 (1.4)
嘔吐	89 (32.2)	10 (3.6)	33 (11.0)	1 (0.3)	80 (27.9)	8 (2.8)
下痢	77 (27.9)	7 (2.5)	46 (15.3)	2 (0.7)	99 (34.5)	8 (2.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	95 (34.4)	20 (7.4)	83 (27.7)	9 (3.0)	102 (35.5)	14 (4.9)
粘膜の炎症	85 (30.8)	27 (9.8)	13 (4.3)	4 (1.3)	81 (28.2)	15 (5.2)
代謝及び栄養障害						
低マグネシウム血症	43 (15.6)	6 (2.2)	12 (4.0)	0	116 (40.4)	14 (4.9)
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	27 (9.8)	1 (0.4)	30 (10.0)	2 (0.7)	111 (38.7)	17 (5.9)

重篤な有害事象は A 群で 162/276 例 (58.7%)、B 群で 121/300 例 (40.3%)、C 群で 141/287 例 (49.1%) 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、A 群で発熱性好中球減少症 16 例 (5.8%)、肺炎 15 例 (5.4%)、貧血 14 例 (5.1%)、B 群で肺炎 17 例 (5.7%)、C 群で肺炎 18 例 (6.3%)、発熱性好中球減少症 14 例 (4.9%) であり、うち、A 群の発熱性好中球減少症 14 例、貧血 11 例、肺炎 5 例、B 群の肺炎 1 例、C 群の発熱性好中球減少症 10 例、肺炎 7 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 A 群で 85/276 例 (30.8%)、B 群で 36/300 例 (12.0%)、C 群で 78/287 例 (27.2%) 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、A 群で肺炎 6 例 (2.2%)、血中クレアチニン増加 5 例 (1.8%)、C 群で注入に伴う反応及び発疹各 6 例 (2.1%) であり、うち、A 群の血中クレアチニン増加 5 例、肺炎 4 例、C 群の注入に伴う反応及び発疹各 6 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.3 海外第Ⅱ相試験 (055 試験)

有害事象は 166/171 例 (97.1%) 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 109/171 例 (63.7%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 59 例 (34.5%)、便秘 41 例 (24.0%) であった。

重篤な有害事象は 85/171 例 (49.7%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 11 例 (6.4%)、脱水 6 例 (3.5%)、誤嚥性肺炎 5 例 (2.9%) であり、うち、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 24/171 例 (14.0%) に認められた。3 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、AST 増加 4 例 (2.3%)、誤嚥性肺炎 3 例 (1.8%) であり、うち、AST 増加 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.4 海外第Ⅲ相試験（040 試験）

有害事象は本薬群で 238/246 例（96.7%）、化学療法群で 227/234 例（97.0%）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 155/246 例（63.0%）、化学療法群で 196/234 例（83.8%）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 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬群 246 例		化学療法群 234 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	238 (96.7)	143 (58.1)	227 (97.0)	138 (59.0)
血液及びリンパ系障害				
貧血	66 (26.8)	15 (6.1)	53 (22.6)	14 (6.0)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	37 (15.0)	1 (0.4)	9 (3.8)	0
胃腸障害				
便秘	43 (17.5)	0	37 (15.8)	2 (0.9)
下痢	39 (15.9)	6 (2.4)	42 (17.9)	3 (1.3)
悪心	34 (13.8)	0	44 (18.8)	1 (0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	48 (19.5)	5 (2.0)	63 (26.9)	5 (2.1)
無力症	37 (15.0)	1 (0.4)	41 (17.5)	11 (4.7)
粘膜の炎症	17 (6.9)	2 (0.8)	36 (15.4)	5 (2.1)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	35 (14.2)	5 (2.0)	43 (18.4)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	42 (17.1)	0	36 (15.4)	1 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	25 (10.2)	1 (0.4)	38 (16.2)	1 (0.4)

重篤な有害事象は本薬群で 110/246 例（44.7%）、化学療法群で 92/234 例（39.3%）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 20 例（8.1%）、化学療法群で肺炎 16 例（6.8%）であり、うち、本薬群の肺炎 1 例、化学療法群の肺炎 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 28/246 例（11.4%）、化学療法群で 37/234 例（15.8%）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、本薬群で肺炎 6 例（2.4%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の①根治切除不能又は転移性の RCC 及び②再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、当該患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・

効果等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和元年 11 月 11 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 31 年 2 月 8 日、平成 31 年 2 月 13 日¹⁸⁾

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.1.R.1 有効性について」及び「7.2.R.1 有効性について」の項における検討の結果、①根治切除不能又は転移性の RCC 及び②再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する本薬の有効性について、それぞれ以下の①及び②のように判断した。

- ① 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（426 試験）において、主要評価項目の一つとされた OS について、スニチニブ群に対する本薬/アキシチニブ群の優越性が示されたことから、当該試験の対象患者に対する本薬/アキシチニブ投与の有効性は示された。
- ② 化学療法歴のない、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（048 試験）において、主要評価項目の一つとされた OS について、下記の成績が得られたこと等から、当該試験の対象患者に対する本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与及び本薬単独投与の有効性は示された。
 - 本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与（A 群）：
 - ITT 集団における、セツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与（C 群）に対する優越性。
 - 本薬単独投与（B 群）：
 - ITT 集団における、セツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与（C 群）に対する非劣性。
 - CPS $\geq$ 1 及び 20 集団における、セツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与（C 群）に対する優越性。

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。

¹⁸⁾ ①RCC 及び②頭頸部癌に係る効能・効果を追加する一変申請が、それぞれ①平成 31 年 2 月 8 日及び②平成 31 年 2 月 13 日に行われた。

1.2 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」及び「7.2.R.2 安全性について」の項における検討の結果、①RCC 患者に対する本薬/アキシチニブ投与時、並びに②頭頸部癌患者に対する本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与及び本薬単独投与時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¹⁹⁾に加えてアナフィラキシーであり、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。

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、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、上記の①及び②の投与時においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.1.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.2.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、①RCC 及び②頭頸部癌に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、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。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
①	根治切除不能又は転移性の RCC	• 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。
②	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	• 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。 • 本薬単独投与の延命効果は、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）が占める割合（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS 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。 • 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.1.R.4 用法・用量について」及び「7.2.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、①RCC 及び②頭頸部癌に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、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。

¹⁹⁾ 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、重篤な血液障害、血球貪食症候群及び結核（「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）

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
①	アキシチニブとの併用において、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。	副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安。*
②	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。	- 本薬の用法・用量は「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、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）。

*：既承認の内容との差異は 7.1.R.4.2 参照。

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・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、①RCC 及び②頭頸部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 本一変申請時点における本薬の重要な特定されたリスクのうち、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以外の事象²⁰⁾を安全性検討事項として設定し、製造販売後の使用実態下における本薬/アキシチニブ投与時の当該事象の発現状況、発現時の対処方法等を検討することを目的とした製造販売後調査を調査予定症例数 150 例、観察期間 12 カ月間で実施することを計画している。
- ② 本一変申請時点における本薬の重要な特定されたリスクのうち、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以外の事象²⁰⁾を安全性検討事項として設定し、製造販売後の使用実態下における本薬単独投与及び本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与時の当該事象の発現状況等を検討することを目的とした製造販売後調査を調査予定症例数 150 例、観察期間 6 カ月間で実施することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.2.R.5 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及び②について、それぞれ以下のように判断した。

- ① 本調査の安全性検討事項については、肝機能障害を設定することが適切である。
- ② 現時点では、日本人の頭頸部癌患者を対象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。

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、根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした製造販売後調査の実

²⁰⁾ 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、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群及び infusion reaction

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。

- 安全性検討事項として肝機能障害を設定し、当該事象の発現状況及び対処法について検討する。
- 調査予定症例数については、426 試験における肝機能障害の発現状況等を考慮し、150 例と設定する。
- 観察期間については、426 試験において、Grade 3 以上の肝機能障害が本薬/アキシチニブ投与開始後 6 カ月以内に認められたこと、及び重篤な肝関連有害事象の転帰等が 3 カ月以内に確認できることを考慮し、本薬/アキシチニブ投与開始日から 9 カ月間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 31 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 32 及び 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動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 31 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・<u>小腸炎</u>・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 • 重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等） • 血球貪食症候群 • infusion reaction • 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 • <u>結核</u>	• 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（今般の一変申請に係る事項）		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし、下線：製造販売後における本薬との因果関係が否定できない小腸炎及び海外における結核の報告が集積されたため、今般の一変申請後に、重要な特定されたリスクに追加

表 32 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） - 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 - 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした使用成績調査 - 製造販売後臨床試験（010 試験、024 試験、087 試験、204 試験、045 試験、189 試験、407 試験、042 試験、054 試験、252 試験、426 試験及び 048 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） - 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 - 製造販売後臨床試験（010 試験、024 試験、087 試験、204 試験及び 045 試験の継続試験）	- 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 33 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する本薬とアキシチニブ併用時の肝関連有害事象の発現状況及び発現時の対処法を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	根治切除不能又は転移性の RCC 患者
観察期間	本薬投与開始日から 9 カ月間
調査予定症例数	150 例
主な調査項目	安全性検討事項：肝機能障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、併用薬剤等

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1（RCC）、CTD 5.3.5.1.1（頭頸部癌））に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.1.1（頭頸部癌）に関する一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与手順に係る規定の不遵守）。

- 一部のデータについて、正確な症例報告書を作成していなかった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和4年10月18日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

悪性黒色腫

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）

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

[用法・用量]（下線部追加）

<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、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）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

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。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

アキシチニブとの併用において、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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

- 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・効果に関連する注意]（下線部追加）

＜悪性黒色腫＞

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。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

1. 本剤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。
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。
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。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

本剤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。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

1. 本剤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。
2. 本剤単独投与の延命効果は、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）が占める割合（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS 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. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

＜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。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

本剤の用法及び用量は「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、選択すること。

＜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又は再発性の Grade 3の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	- AST 若しくは ALT が基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 - 腎細胞癌患者における初回発現時では、<u>AST 若しくは ALT が基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合</u>	Grade 1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 <u>Grade 1以下左記の基準</u> まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	- AST 若しくは ALT 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 又は ALT が治療開始時に Grade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 - 腎細胞癌患者における初回発現時では、<u>AST 若しくは ALT が基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合</u>	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又は再発性の Grade 3の副作用 - Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 - 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をブレドニゾン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合	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
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	area under the blood concentration-time curve	
BID	bis in die	1 日 2 回
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX		カルボプラチンとパクリタキセルとの併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
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
CR	complete response	完全奏効
DTX	docetaxicel hydrate	ドセタキセル水和物
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮細胞増殖因子受容体
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
HR	hormone receptor	ホルモン受容体（エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体）
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMDC	International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium	
IRR	infusion related reaction	インフュージョンリアクション
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MET	methotrexate	メソトレキサート
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（腎癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer	
NCCN ガイドライン（頭頸部癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers	
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
OS	overall survival	全生存期間
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/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics	薬物動態/薬力学
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
QD	quaque die	1 日 1 回
QW	quaque a week	1 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
SD	stable disease	安定
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SQ	squamous	扁平上皮
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 (%)
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
5-FU	fluorouracil	フルオロウラシル
5-FU/CBDCA		5-FU と CBDCA との併用
5-FU/CDDP		5-FU と CDDP との併用
5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤		5-FU と白金系抗悪性腫瘍剤との併用
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
イピリムマブ		イピリムマブ (遺伝子組換え)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
血管新生阻害剤		血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤
国内診療ガイドライン (腎癌)		腎癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
EXTREME 試験		EMR62202-002 試験
002 試験		KEYNOTE-002 試験
006 試験		KEYNOTE-006 試験
010 試験		KEYNOTE-010 試験
012 試験		KEYNOTE-012 試験
024 試験		KEYNOTE-024 試験
035 試験		A4061079/KEYNOTE-035 試験
040 試験		KEYNOTE-040 試験
042 試験		KEYNOTE-042 試験
045 試験		KEYNOTE-045 試験
048 試験		KEYNOTE-048 試験
054 試験		KEYNOTE-054 試験
055 試験		KEYNOTE-055 試験
087 試験		KEYNOTE-087 試験
119 試験		KEYNOTE-119 試験
164 試験		KEYNOTE-164 試験

189 試験		KEYNOTE-189 試験
204 試験		KEYNOTE-204 試験
226 試験		KEYNOTE-226 試験
252 試験		KEYNOTE-252 試験
407 試験		KEYNOTE-407 試験
426 試験		KEYNOTE-426 試験
427 試験		KEYNOTE-427 試験
スニチニブ		スニチニブリンゴ酸塩
セツキシマブ		セツキシマブ（遺伝子組換え）
セツキシマブ/5-FU/ 白金系抗悪性腫瘍剤		セツキシマブ、5-FU 及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用
ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
ニボルマブ/イピリムマブ		ニボルマブとイピリムマブとの併用
ニボルマブ/スニチニブ		ニボルマブとスニチニブとの併用
パゾパニブ		パゾパニブ塩酸塩
白金系抗悪性腫瘍剤		CBDCA 又は CDDP
本薬		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬 /CBDCA/PTX（nab-PTX）		本薬、CBDCA 及び PTX（nab-PTX）の併用
本薬/5-FU/ 白金系抗悪性腫瘍剤		本薬、5-FU 及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用
本薬/アキシチニブ		本薬とアキシチニブとの併用
本薬/5-FU/ 白金系抗悪性腫瘍剤		本薬、5-FU 及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用
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