

審査報告書

令和2年7月7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 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] 令和元年 11 月 8 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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、本品目のがん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和元年 12 月 20 日付けで追加）

[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 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 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、がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌＞

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 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 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和元年 12 月 20 日付けで追加）

[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 2 年 6 月 4 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 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〕	令和元年 11 月 8 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル（4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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>切除不能進行・再発食道癌</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 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 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）、切除不能進行・再発食道癌>

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 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

（下線部追加）

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 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	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	36
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	37

[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、英国医学研究会議により創製された、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、本一変申請後の 2019 年 12 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」の効能・効果が追加承認された。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。

1.2 開発の経緯等

申請者により、化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (180 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (181 試験) が 2015 年 12 月から実施され、本邦からは 2016 年 12 月から当該 2 試験への患者登録が開始された。今般、181 試験を主要な試験成績として、食道癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

また、本薬は、既承認の効能・効果に対して、200 mg を Q3W で点滴静注する用法・用量で承認されている。本一変申請では PPK 解析の結果等に基づき、食道癌を含むすべての効能・効果に対して、400 mg を Q6W で点滴静注する用法・用量を追加する一変申請も併せて行われた。

海外での承認状況については、2020 年 4 月時点において以下のとおりである。

① 食道癌について

米国及び EU では、181 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2019 年 1 月及び 2019 年 2 月に承認申請が行われた。米国では 2019 年 7 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with recurrent locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus whose tumors express PD-L1 (CPS ≥10) as determined by an FDA-approved test, with disease progression after one or more prior lines of systemic therapy.」を効能・効果として承認された。一方、EU では EMA より、181 試験の成績からは臨床的有用性を結論付けることができない旨の見解が出され、当該承認申請は 2019 年 12 月に取り下げられた。なお、食道癌に関する効能・効果にて 10 の国又は地域で承認されている。

② 400 mg Q6W 投与について

米国及び EU では、PPK 解析の結果等に基づき、それぞれ 2019 年 4 月及び 2018 年 9 月に承認申請が行われ、それぞれ 2020 年 4 月及び 2019 年 3 月に承認された。なお、400 mg Q6W 投与は 43 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

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能及び新用量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。

6.1 臨床薬理試験

「臨床薬理試験に関する資料」として、表 1 に示す臨床試験のデータを用いた PPK 解析、並びに曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討結果が提出された。

表 1 PPK 解析、並びに曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討に用いられた臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	本薬の用法・用量の概略
国際共同	010 試験	II / III	NSCLC 患者	本薬 2 又は 10 mg/kg Q3W
	012 試験	I b	コホート B 及び B2: 頭頸部扁平上皮癌患者等	本薬 10 mg/kg Q2W 又は 200 mg Q3W
	024 試験	III	NSCLC 患者	本薬 200 mg Q3W
	045 試験	III	尿路上皮癌患者	本薬 200 mg Q3W
	048 試験	III	頭頸部扁平上皮癌患者	本薬 200 mg Q3W、又は白金系抗悪性腫瘍剤及び 5-FU との併用*1 で本薬 200 mg Q3W
	087 試験	II	cHL 患者	本薬 200 mg Q3W
	158 試験	II	MSI-High を有する固形癌患者（結腸・直腸癌を除く）	本薬 200 mg Q3W
	164 試験	II	MSI-High を有する結腸・直腸癌患者等	本薬 200 mg Q3W
	181 試験	III	食道癌患者	本薬 200 mg Q3W
	189 試験	III	NSQ-NSCLC 患者	白金系抗悪性腫瘍剤及び PEM との併用*2 で本薬 200 mg Q3W
	426 試験	III	腎細胞癌患者	アキシチニブ 5 mg BID との併用で本薬 200 mg Q3W
海外	001 試験	I	悪性黒色腫患者等	本薬 2 又は 10 mg/kg Q3W 等
	002 試験	II	悪性黒色腫患者	本薬 2 又は 10 mg/kg Q3W
	006 試験	III	悪性黒色腫患者	本薬 10 mg/kg Q2W 又は Q3W
	012 試験	I b	コホート C: 尿路上皮癌患者	本薬 10 mg/kg Q2W
	013 試験	I b	造血器腫瘍患者	本薬 10 mg/kg Q2W
	040 試験	III	頭頸部扁平上皮癌患者	本薬 200 mg Q3W
	052 試験	II	尿路上皮癌患者	本薬 200 mg Q3W
	055 試験	II	頭頸部扁平上皮癌患者	本薬 200 mg Q3W

*1: 3 週間を 1 サイクルとして、白金系抗悪性腫瘍剤（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、*2: 3 週間を 1 サイクルとして、白金系抗悪性腫瘍剤（CDDP 75 mg/m² 又は CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量）及び PEM 500 mg/m² を静脈内投与

6.1.1 PPK 解析

6.1.1.1 本薬 400 mg を Q6W で投与した際の本薬の曝露量に関する検討

悪性黒色腫患者（001 試験、002 試験及び 006 試験）及び NSCLC 患者（001 試験、010 試験及び 024 試験）を対象とした臨床試験で得られた本薬の PK データ（2,993 例、16,800 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2.0）。本薬の PK は中心コンパートメントからの一次線形及び時間依存性の消失を仮定した 2-コンパートメントモデルにより記述された。その結果、本薬の PK パラメータ（推定値）は表 2 のとおりであり、全体集団における本薬の曝露量は以下のように推定された。

- 本薬 400 mg を Q6W で投与した際の $C_{av,ss}$ は、本薬 200 mg を Q3W で投与した際の $C_{av,ss}$ と類似した。
- 本薬 400 mg を Q6W で投与した際の $C_{min,ss}$ は、本薬 2 mg/kg 又は 200 mg を Q3W で投与した際の $C_{min,ss}$ と比較して低値を示した。
- 本薬 400 mg を Q6W で投与した際の $C_{max,ss}$ は、本薬 200 mg を Q3W で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して高値を示したものの、国内外で忍容性が確認されている本薬 10 mg/kg を Q2W で投与（「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）した際の $C_{max,ss}$ と比較して低値を示した。

表 2 本薬の PK パラメータ (推定値)

	用法・用量	C _{max} (μg/mL)	C _{avg} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)	C _{max,ss} (μg/mL)	C _{avg,ss} (μg/mL)	C _{min,ss} (μg/mL)
全体集団 (n=2,993)	2 mg/kg Q3W	44.1 (43.7, 44.5)	20.8 (20.7, 21.0)	13.5 (13.3, 13.6)	69.2 (68.4, 70.2)	37.6 (37.1, 38.0)	23.1 (22.7, 23.4)
	200 mg Q3W	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1 (17.8, 18.3)	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
	400 mg Q6W	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6 (10.4, 10.8)	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)
	10 mg/kg Q2W	220 (218, 223)	144 (143, 145)	119 (117, 121)	428 (424, 433)	279 (276, 282)	197 (193, 200)
日本人集団 (n=83)	2 mg/kg Q3W	39.3 (37.1, 41.8)	18.1 (17.3, 18.9)	11.5 (10.4, 12.4)	60.7 (56.0, 65.1)	32.6 (29.7, 34.6)	19.7 (17.7, 22.0)
	200 mg Q3W	69.3 (65.4, 73.9)	32.0 (30.5, 33.4)	20.3 (18.4, 21.9)	107 (98.9, 115)	57.5 (52.5, 61.1)	34.7 (31.3, 38.8)
	400 mg Q6W	145 (134, 154)	37.2 (35.1, 38.8)	11.7 (10.4, 13.1)	173 (159, 183)	57.2 (52.6, 61.1)	22.1 (19.3, 25.5)
	10 mg/kg Q2W	197 (184, 211)	125 (119, 130)	102 (93, 110)	372 (345, 393)	239 (221, 258)	167 (151, 185)

100 回のシミュレーションにより算出された幾何平均値の中央値 (2.5%点, 97.5%点)

また、本一変申請後に、悪性黒色腫患者を対象に本薬 400 mg を Q6W で投与した海外第 I 相試験 (555 試験) で得られた PK データが提出され、C_{max} 及び C_{min} の実測値はそれぞれ 136.0 (135.6, 136.4) 及び 14.9 (14.4, 15.4) μg/mL であり、上記の本薬 400 mg を Q6W 投与した際の C_{max} 及び C_{min} の推定値と類似した。

6.1.1.2 異なる癌腫間における本薬の PK の差異に関する検討

cHL 患者 (087 試験)、尿路上皮癌患者 (045 試験)、MSI-High を有する固形癌患者 (158 試験及び 164 試験)、腎細胞癌患者 (426 試験)、頭頸部扁平上皮癌患者 (040 試験、048 試験及び 055 試験) 及び食道癌患者 (181 試験) を対象に、本薬 200 mg を Q3W で投与した際の血清中本薬濃度の実測値と、上記の PPK モデルを利用したシミュレーションによる血清中本薬濃度の推定値を比較した。その結果、血清中本薬濃度の実測値は、シミュレーションによる推定値の 90% 予測区間と概ね一致した。以上より、癌腫間で本薬の PK に明確な差異はないと考える、と申請者は説明している。

6.1.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.2.1 曝露量と有効性との関連

曝露量と有効性との関連について、以下の検討が行われた。

- 悪性黒色腫患者 (001 試験及び 002 試験) 及び NSCLC 患者 (010 試験) を対象に本薬 2 又は 10 mg/kg を Q3W で投与した際のデータ、cHL 患者 (013 試験及び 087 試験)、尿路上皮癌患者 (012 試験、045 試験及び 052 試験) 及び頭頸部扁平上皮癌患者 (012 試験及び 055 試験) を対象に本薬 200 mg を Q3W 又は 10 mg/kg を Q2W で投与した際のデータ、MSI-High を有する固形癌患者 (158 試験及び 164 試験) 及び食道癌患者 (181 試験) を対象に本薬 200 mg を Q3W で投与した際のデータに基づき、本薬の曝露量 (AUC_{wk6} 及び C_{min}) と腫瘍サイズのベースラインからの変化率との関連が検討された。その結果、上記の用法・用量の範囲では、いずれの癌腫においても平坦な曝露-反応関係が示された (図 1)。

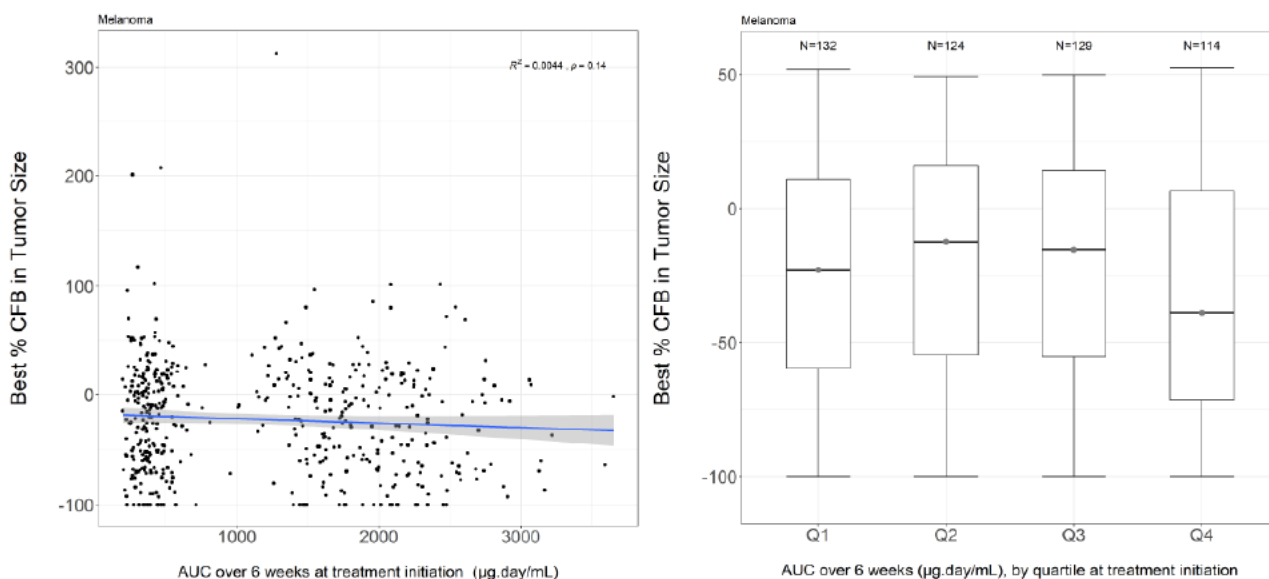


図1 AUC_{wk6}と腫瘍サイズのベースラインからの変化率の曝露-反応関係（悪性黒色腫患者）
CFB（change from baseline）：腫瘍サイズのベースラインからの変化

- 悪性黒色腫患者（002 試験）及び NSCLC 患者（010 試験）を対象に、本薬 2 又は 10 mg/kg を Q3W で投与した際のデータに基づき、本薬 2 mg/kg を Q3W、200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の OS が検討された。その結果、上記の用法・用量間で OS に明確な差異はないことが予測された（図 2）¹⁾。

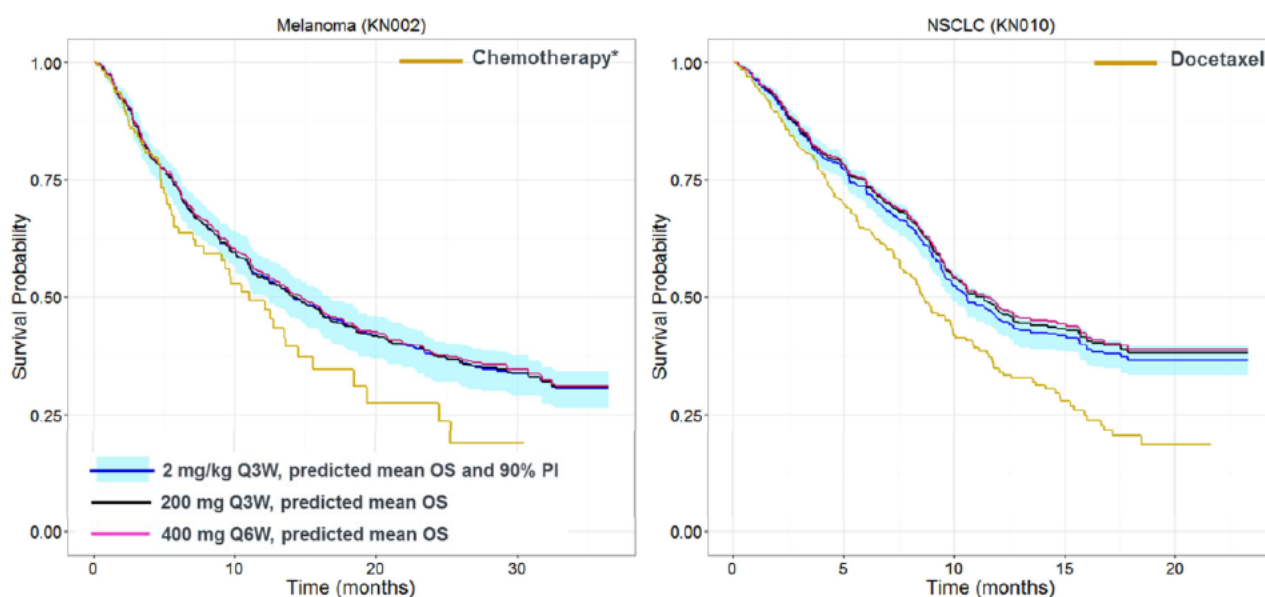


図2 C_{avg}の推定値から予測された、用法・用量別の OS の Kaplan-Meier 曲線（悪性黒色腫患者及び NSCLC 患者）

- NSCLC 患者（189 試験）、頭頸部扁平上皮癌患者（048 試験）及び腎細胞癌患者（426 試験）を対象に、白金系抗悪性腫瘍剤等との併用で本薬 200 mg を Q3W で投与した際のデータに基づき、本薬の曝露量（C_{min}）²⁾と腫瘍サイズのベースラインからの変化率との関連が検討された。その結果、上記

1) C_{min} から予測した OS の Kaplan-Meier 曲線についても同様の結果が示された。

2) 腎細胞癌患者においては、C_{min} としてサイクル 2 における最低血清中濃度が用いられた。

の用法・用量では、いずれの癌腫においても平坦な曝露－反応関係が示された（図3）。

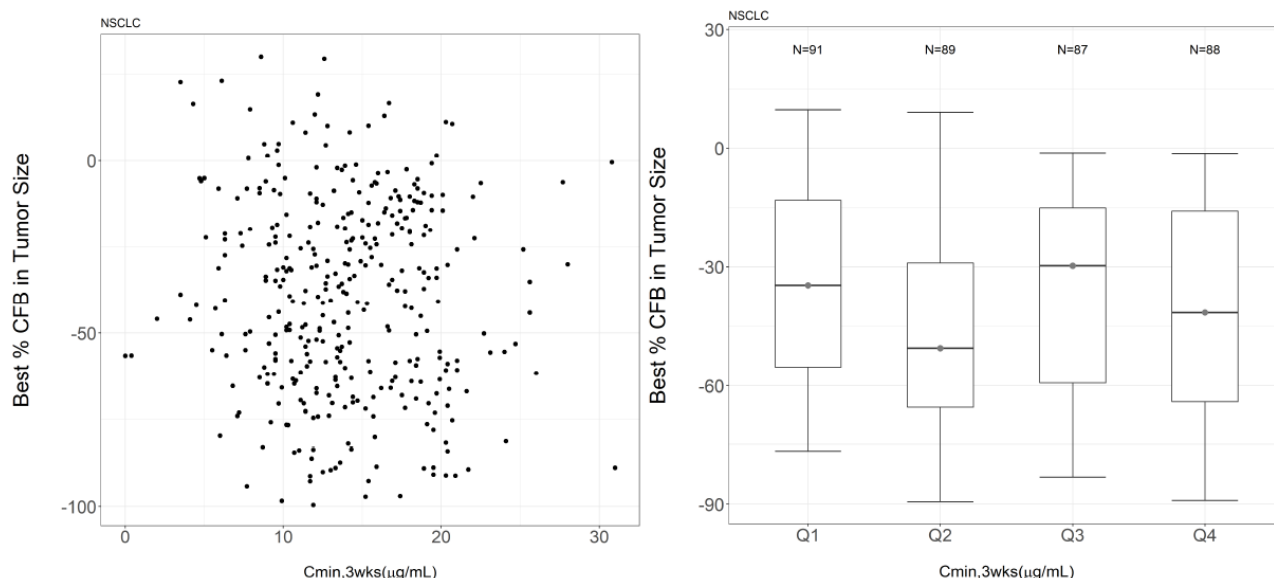


図3 C_{min}と腫瘍サイズのベースラインからの変化率の曝露－反応関係（NSCLC 患者）

CFB (change from baseline) : 腫瘍サイズのベースラインからの変化

6.1.2.2 曝露量と安全性との関連

曝露量と安全性との関連について、以下の検討が行われた。

- 悪性黒色腫患者（001 試験、002 試験及び 006 試験）及び NSCLC 患者（001 試験及び 010 試験）を対象に、本薬 2 mg/kg を Q3W、並びに 10 mg/kg を Q2W 又は Q3W で投与した際のデータに基づき、本薬の曝露量（AUC_{wk6} 及び AUC_{wk6,ss}）と有害事象（AEOSI の発現率及び Grade 3 以上の有害事象の発現率³⁾）との関連が検討された。その結果、上記の用法・用量の範囲では、平坦な曝露－反応関係が示された（図4 及び 5）。

³⁾ 悪性黒色腫患者を対象に本薬 2 mg/kg を Q3W、並びに 10 mg/kg を Q2W 又は Q3W で投与した際のデータが用いられた。

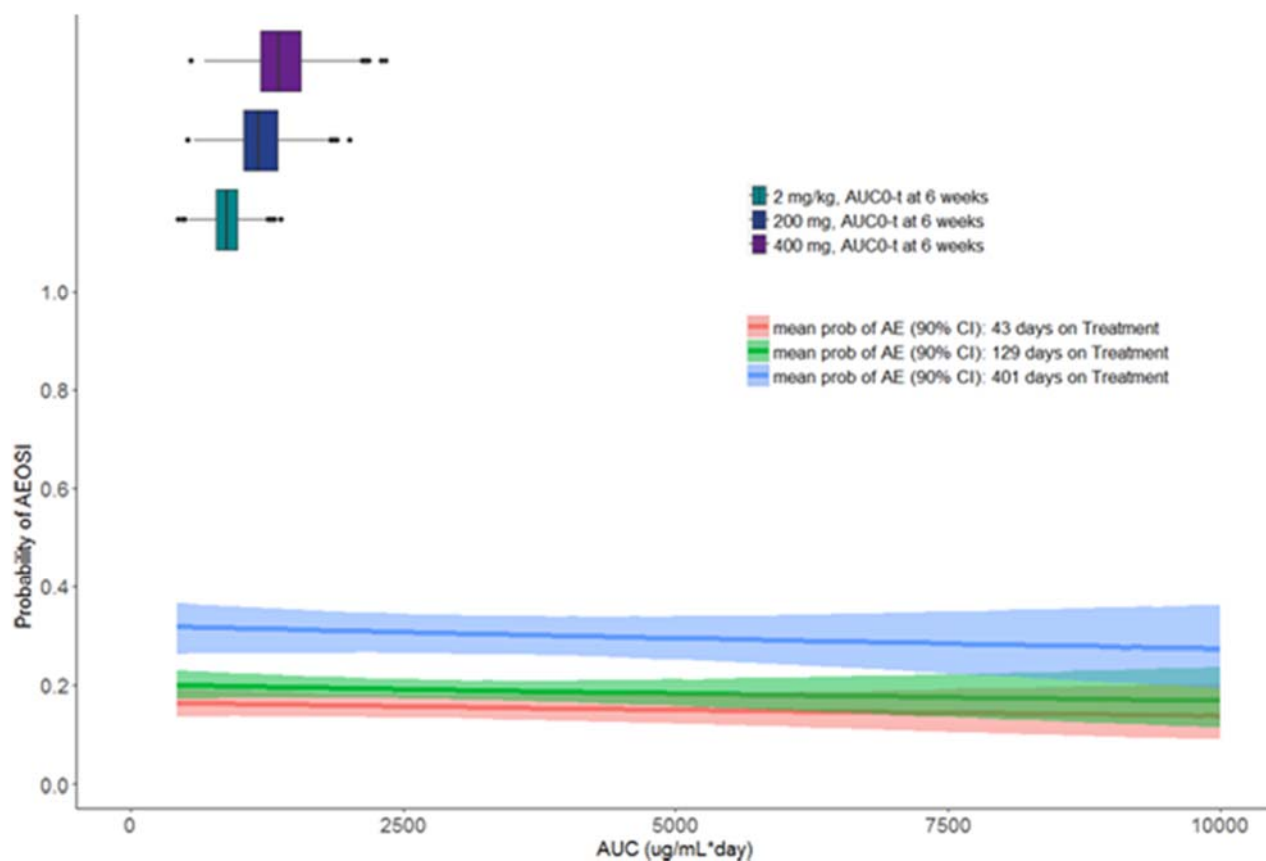


図4 投与期間別の AUC_{wk6} と AEOI 発現率の曝露－反応関係（悪性黒色腫（001 試験及び 002 試験）及び NSCLC 患者（001 試験及び 010 試験））

三分位点で分割した投与期間の中央値：43、129 及び 401 日間

箱ひげ図：用法・用量別（2 mg/kg Q3W、200 mg Q3W 及び 400 mg Q6W）の AUC_{wk6} の分布

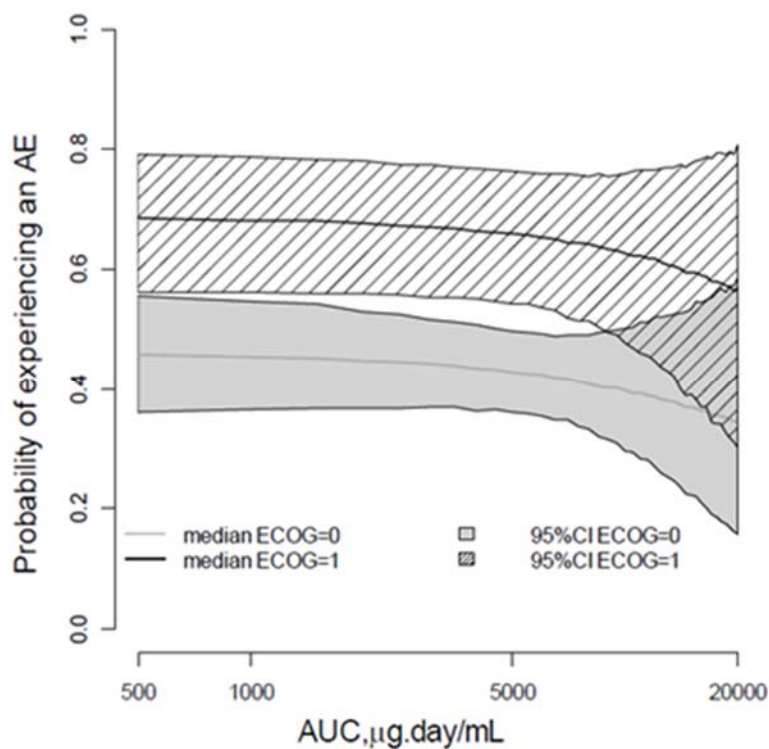


図5 ECOG PS 別の AUC_{wk6,ss} と Grade 3 以上の有害事象発現率の曝露－反応関係（悪性黒色腫患者（001 試験））

- NSCLC 患者（189 試験）、頭頸部扁平上皮癌患者（048 試験）及び腎細胞癌患者（426 試験）を対象に、白金系抗悪性腫瘍剤等との併用で本薬 200 mg を Q3W で投与した際のデータに基づき、本薬の曝露量（ C_{max} 及び C_{min} ⁴⁾）と有害事象（AEOSI 及び Grade 3 以上の有害事象）の発現の有無との関連が検討された。その結果、上記の用法・用量では、いずれの癌腫においても本薬の曝露量と有害事象の発現の有無との間に明確な関連は認められなかった。

申請者は、上記の PPK 解析及び曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討等に加え、既承認の癌腫と食道癌との間で安全性プロファイルに明確な差異はないと考えること（「平成 30 年 11 月 19 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」等及び 7.R.2 参照）等を考慮すると、既承認の癌腫及び食道癌患者において、本薬 200 mg を Q3W で投与した際と本薬 400 mg を Q6W で投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

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

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す国際共同第 II 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 3 に示す国際共同第 I b 相試験 1 試験が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	180 試験	II	化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者	121	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		181 試験	III	化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者	グローバル コホート*1 628 ①314 ②314 中国コホート*2 123 ①62 ②61	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 ・ 4 週間を 1 サイクルとして、PTX 80 ~100 mg/m ² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与 ・ DTX 75 mg/m ² を Q3W で静脈内投与 ・ CPT-11 180 mg/m ² を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
参考	国際共同	028 試験	I b	<コホート A4> PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者	23	本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性

*1：グローバル組入れ期間中に組み入れられた中国人を含む患者が対象とされた、*2：グローバル組入れ期間及び延長期間（中国組入れ期間）中に組み入れられた中国人患者が対象とされた

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 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。

4) 腎細胞癌患者においては、 C_{min} としてサイクル 2 における最低血清中濃度が用いられた。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.2：180 試験＜20 年 月 日～実施中〔データカットオフ日：20 年 月 日〕＞）

化学療法歴⁵⁾のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者⁶⁾（目標症例数：100 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討すること目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 10 カ国 43 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200mg を Q3W で最大 35 回静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 121 例（うち、日本人患者は 30 例）全例が本薬を投与され、ASaT 集団として有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目として、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率が設定され、主要解析対象としては（i）ASaT 集団、（ii）GEP スコア⁷⁾ 中～高値集団及び（iii）GEP スコア高値集団で主要解析を実施することとされた。なお、有効性について、統計学的な仮説検定に基づく評価は設定されなかった。

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 BICR 判定による奏効率の結果は表 4 のとおりであった（20 年 月 日データカットオフ）。

表 4 最良総合効果及び奏効率（180 試験）
（RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団、BICR 判定、20 年 月 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（％）		
	ASaT 集団 121 例	GEP 中～高値集団 51 例	GEP 高値集団 24 例
CR	2 (1.7)	0	0
PR	10 (8.3)	7 (13.7)	5 (20.8)
SD	25 (20.7)	11 (21.6)	6 (25.0)
PD	71 (58.7)	29 (56.9)	11 (45.8)
NE	13 (10.7)	4 (7.8)	2 (8.3)
奏効（CR+PR）（奏効率 [95%CI]*（％））	12 (9.9 [5.2, 16.7])	7 (13.7 [5.7, 26.3])	5 (20.8 [7.1, 42.2])

*：正確法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、7/121 例（5.8％）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。死因は誤嚥性肺炎 2 例、脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患、肺炎、肺臓炎及び腫瘍壊死各 1 例であり、このうち、肺臓炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

⁵⁾ 2 つの標準的な治療後に増悪を認めた患者が対象とされた。加えて、HER2 陽性の食道胃接合部癌の場合には当該治療歴にトラスツズマブが含まれていることとされた。①（i）手術の補助療法として化学療法若しくは化学放射線療法又は（ii）根治目的の化学放射線療法が実施され、かつ②治療終了後 6 カ月以内に腫瘍増悪を認めた場合は、当該治療を 1 つの化学療法歴と取り扱った。

⁶⁾ 食道の扁平上皮癌若しくは腺癌、又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上 1～5 cm 以内に位置する腺癌）の患者が対象とされた。

⁷⁾ 免疫に関与すると考えられている 18 の遺伝子の腫瘍組織における mRNA 発現量に基づいて定義される指標。028 試験等の結果に基づいて低、中及び高値の 3 群に分類するカットオフ値が設定された。

7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2：181 試験＜20 年 月 日～実施中〔データ カットオフ日：2018 年 10 月 15 日〕＞）

化学療法歴⁸⁾のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者⁷⁾（目標症例数：600 例）を対象に、本薬と IC 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のグローバルコホート⁹⁾が、本邦を含む 32 の国又は地域 154 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 200 mg を Q3W で最大 35 回静脈内投与、IC 群では PTX（4 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に PTX 80～100 mg/m²）、DTX（75 mg/m²を Q3W）又は CPT-11（180 mg/m²を Q2W）を静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験のグローバルコホートに登録され無作為化された 628 例（本薬群 314 例、IC 群 314 例）が ITT 集団とされ有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 77 例、IC 群 75 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった IC 群の 18 例を除く 610 例（本薬群 314 例、IC 群 296 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 77 例、IC 群 74 例）。

中国コホートについては、本試験の中国コホートに登録され無作為化された 123 例（本薬群 62 例、IC 群 61 例）が ITT 集団とされ有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった IC 群の 2 例を除く 121 例（本薬群 62 例、IC 群 59 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験のグローバルコホートの主要評価項目として、試験開始時には、RECIST ver.1.1 に基づく中央画像判定による PFS 及び OS が設定され、GEP スコア¹⁰⁾ 高値集団及び ITT 集団で主要解析を実施することとされた。有効性評価を目的とした 1 回の中間解析が計画され、PFS の主要解析及び OS の中間解析は GEP 高値集団において PFS に関する 240 件のイベントが発生した時点、OS の最終解析は GEP 高値集団において OS に関する 251 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、180 試験の結果から、本薬の有効性の評価項目として OS がより適切である可能性が示唆されたこと並びに PD-L1 陽性集団及び扁平上皮癌集団においてより優れた本薬の有効性が期待されたことから、主要評価項目は OS のみに変更され、主要解析の対象は（i）CPS ≥ 10 ¹¹⁾ 集団、（ii）扁平上皮癌集団及び（iii）ITT 集団とされた。当該変更に伴い、OS の中間解析は（ii）及び（iii）においてそれぞれ 251 及び 385 件の OS に関するイベントが発生した時点、OS の最終解析は（ii）及び（iii）においてそれぞれ 310 及び 473 件の OS に関するイベントが発生した時点で実施することとされた（治験実施計画書第 版（20 年 月 日付け））。

複数の主要解析対象集団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、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 になるように調整された（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、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien- Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

⁸⁾ 1 つの標準的な治療後に増悪を認めた患者が対象とされた。加えて、HER2 陽性の食道胃接合部癌の場合には当該治療歴にトラスツズマブが含まれることとされた。①（i）手術の補助療法として化学療法若しくは化学放射線療法又は（ii）根治目的の化学放射線療法が実施され、かつ②治療終了後 6 カ月以内に疾患進行を認めた場合は、当該治療を 1 つの化学療法歴と取り扱った。

⁹⁾ グローバルコホートには中国も含まれた。また、グローバルコホートの組入れ終了後に、中国人患者のみを対象とした中国コホートへの登録が延長され、グローバルコホートに組み入れられた中国人患者 11 人は中国コホートにも重複して含まれた。

¹⁰⁾ 免疫に関与すると考えられている複数の遺伝子の腫瘍組織における mRNA 発現量に基づいて定義される指標。180 試験の結果に基づいて低値及び高値の 2 群に分類するカットオフ値が設定された。

¹¹⁾ Dako 社の PD-L1 IHC 22C3 pharmDX「ダコ」を用いて評価された。腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値（CPS）が 10 以上の患者と定義された。

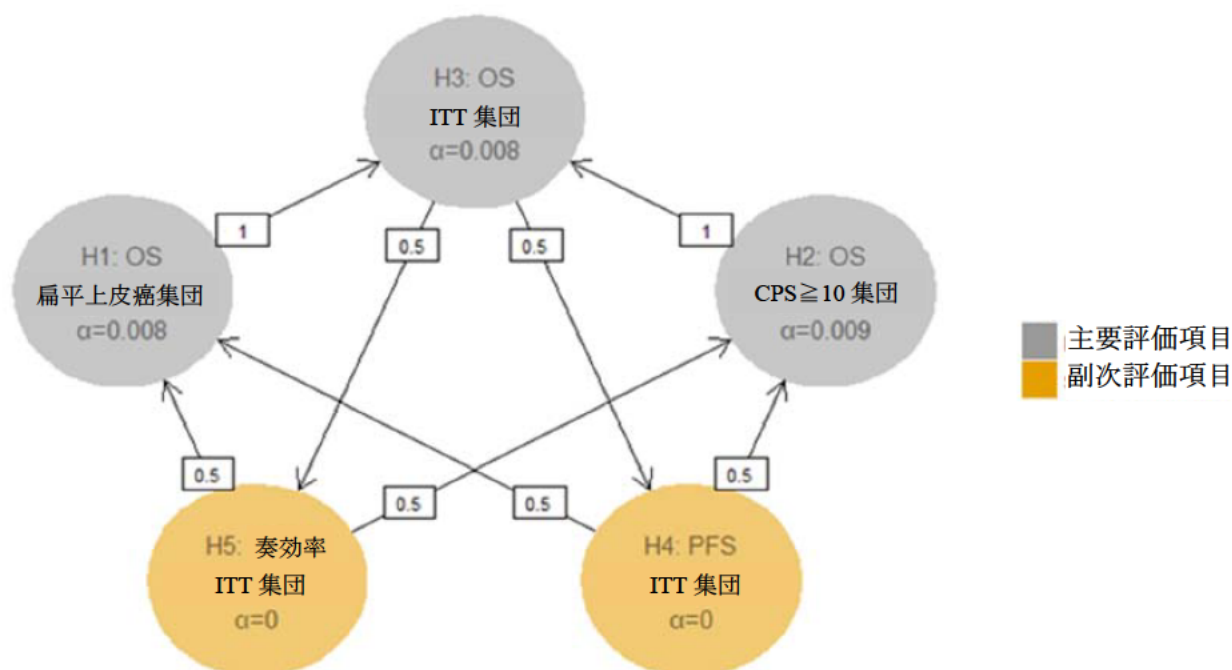


図 6 OS、PFS 及び奏効率に関する検定手順及び有意水準（片側）の割当て

有効性について、主要評価項目とされた OS の最終解析において、当初は CPS $\geq$ 10 集団において統計学的に有意な OS の延長¹²⁾ が認められたものの、その後に死亡 2 例を誤って打ち切りとして取り扱っていたことが判明したため¹³⁾、当該 2 例の取扱いを修正して再解析を行った。当該再解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 5 及び図 7～9 のとおりであり、再解析で得られた OS の結果は事前に規定された基準を満たさなかった。

表 5 OS の再解析結果（2018 年 10 月 15 日データカットオフ）

患者集団	投与群	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)
CPS $\geq$ 10	本薬群	107	88 (82.2)	9.3 [6.6, 12.5]	0.70 [0.52, 0.94] *1	0.00855*2
	IC 群	115	103 (89.6)	6.7 [5.1, 8.2]		
扁平上皮癌	本薬群	198	166 (83.8)	8.2 [6.7, 10.3]	0.77 [0.63, 0.96] *3	0.00894*4
	IC 群	203	182 (89.7)	7.1 [6.1, 8.2]		
ITT	本薬群	314	271 (86.3)	7.1 [6.2, 8.1]	0.89 [0.75, 1.05] *1	0.08431*5
	IC 群	314	284 (90.4)	7.1 [6.3, 8.0]		

*1：地域（アジア、その他）及び組織型（扁平上皮癌、腺癌）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：地域（アジア、その他）及び組織型（扁平上皮癌、腺癌）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.00853、*3：地域（アジア、その他）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*4：地域（アジア、その他）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.00766、*5：地域（アジア、その他）及び組織型（扁平上皮癌、腺癌）を層別因子とした層別 maximum weighted log-rank 検定、有意水準（片側）0.00772

¹²⁾ IC 群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] は 0.69 [0.52, 0.93]、p 値（片側）0.0074、有意水準（片側）0.0085 であった。

¹³⁾ 海外規制当局の要請を受けた追加解析の際に当該齟齬が判明した。その後、180 試験及び 181 試験のすべての死亡イベントに関して、解析データと症例報告書における一貫性及び正確性についての再確認が実施され、同様の誤りは他には発生していないことが確認された。また、申請者が実施中の臨床試験において、データの正確性を担保するための改善策が講じられた。

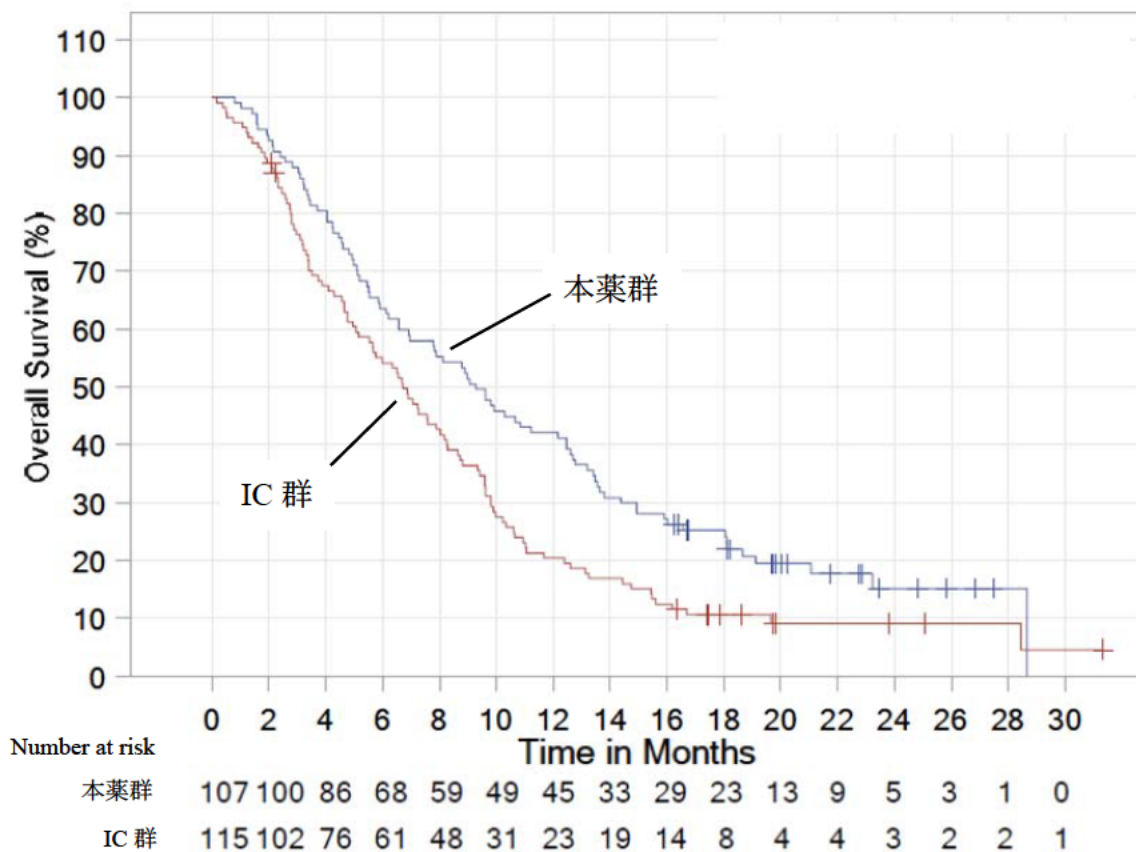


図7 OSのKaplan-Meier 曲線 (CPS $\geq$ 10 集団、2018 年 10 月 15 日データカットオフ)

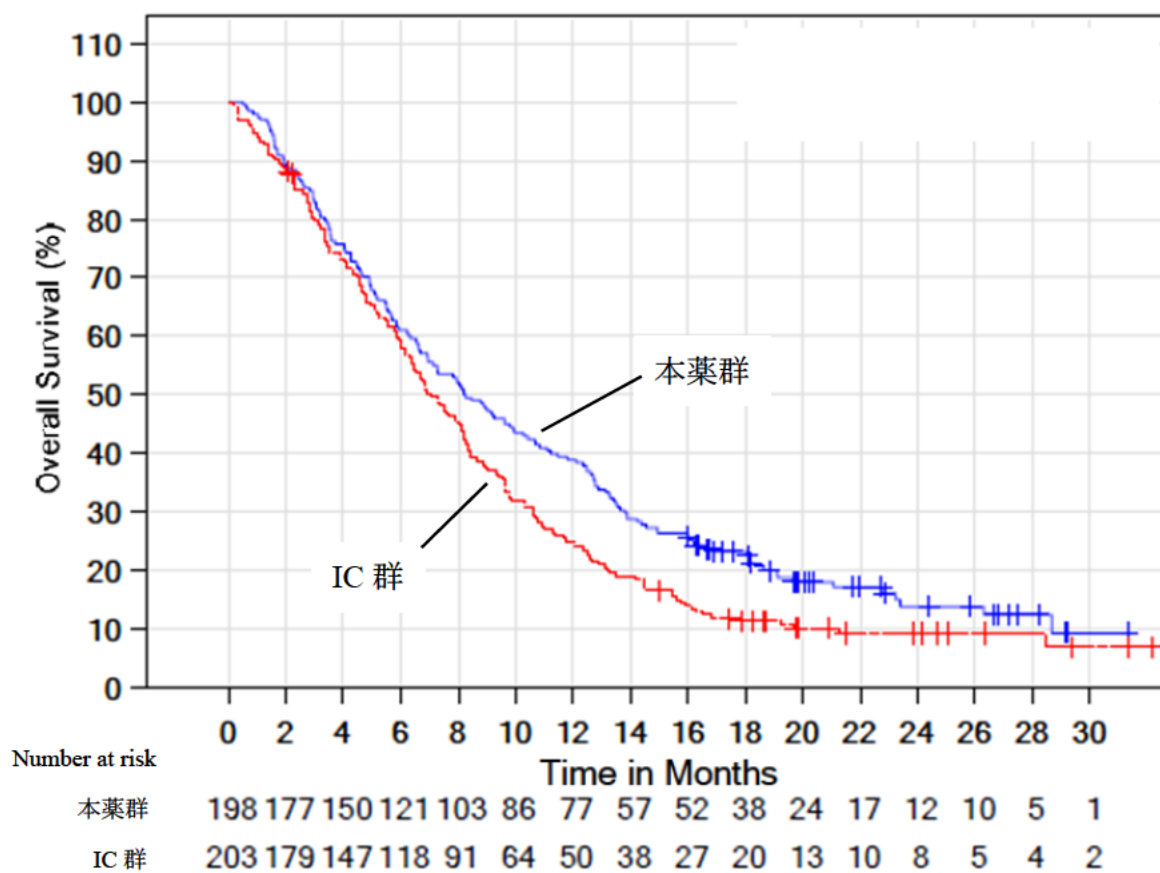


図8 OSのKaplan-Meier 曲線 (扁平上皮癌集団、2018 年 10 月 15 日データカットオフ)

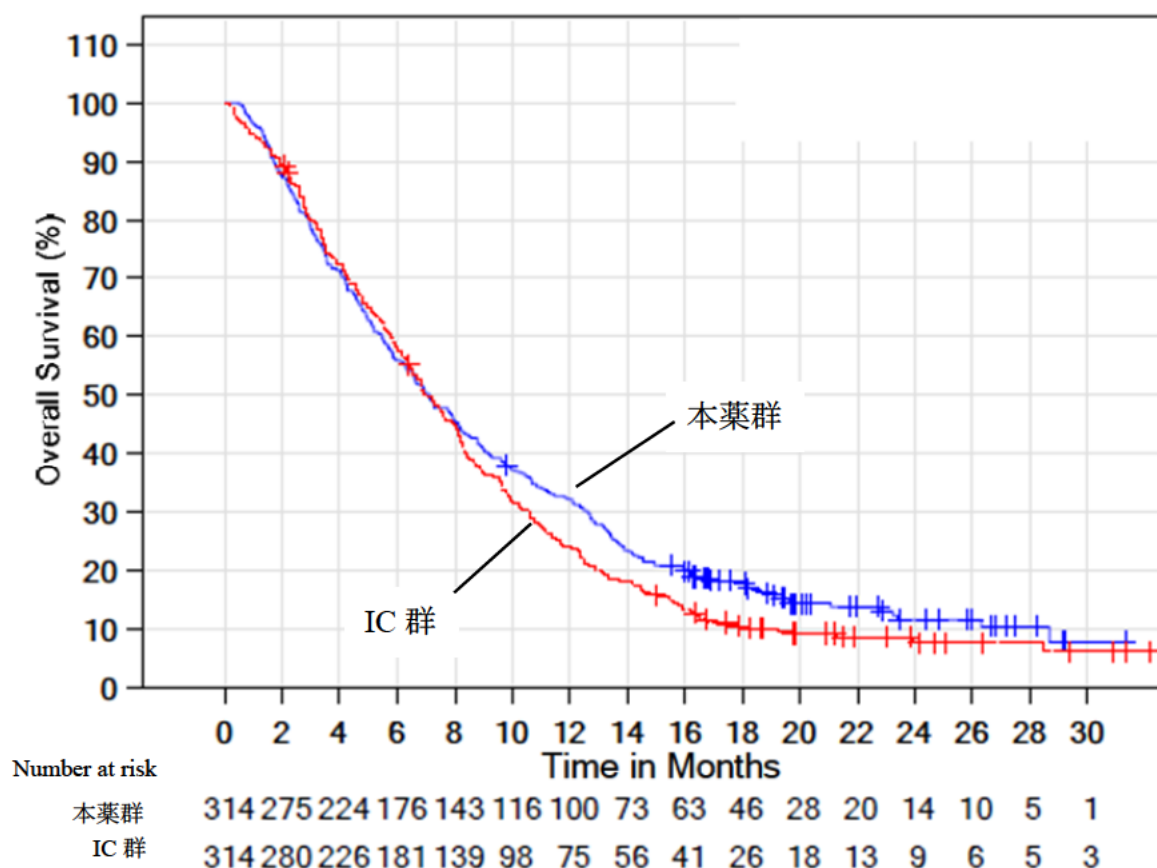


図9 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2018年10月15日データカットオフ)

また、中国コホートの主要評価項目とされたOS (ITT集団、2019年2月13日データカットオフ) について、主要解析の対象とされた (i) CPS $\geq$ 10 集団、(ii) 扁平上皮癌集団及び (iii) ITT 集団におけるIC群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、それぞれ (i) 0.34 [0.17, 0.69]、(ii) 0.55 [0.37, 0.83] 及び (iii) 0.55 [0.36, 0.82] であった。

安全性について、181試験のグローバルコホートにお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30/314例 (9.6%)、IC群32/296例 (10.8%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は本薬群3/77例、IC群3/74例)。疾患進行による死亡例 (本薬群0例、IC群1例) を除く死因は、本薬群で死亡5例、食道出血及び誤嚥性肺炎各4例、肺炎3例、自殺既遂、胃腸出血及び肺臓炎各2例、急性呼吸不全、心肺停止、脳血管発作、喀血、肝損傷、心筋炎、腹膜炎及び敗血症各1例、IC群で死亡10例、肺炎5例、上部消化管出血2例、急性呼吸不全、小脳卒中、胃腸出血、吐血、出血、頭蓋内出血、肝不全、縦隔炎、誤嚥性肺炎、呼吸不全、敗血症、敗血症性ショック、出血性ショック及び好中球数減少/白血球数減少各1例であった。このうち、本薬群の肺臓炎2例、死亡、心筋炎及び食道出血各1例、IC群の肺炎、誤嚥性肺炎、敗血症、出血性ショック及び好中球数減少/白血球数減少各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の死因は、本薬群で誤嚥性肺炎2例、肺臓炎1例、IC群で肺炎、死亡及び誤嚥性肺炎各1例であり、うち、本薬群の肺臓炎1例、IC群の誤嚥性肺炎1例は治験薬との因果関係が否定されなかった)。

また、181 試験の中国コホートにお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 6/62 例 (9.7%)、IC 群 5/59 例 (8.5%) に認められた。死因は、本薬群で死亡 2 例、心肺不全、肝損傷¹⁴⁾、食道瘻及び上気道感染各 1 例、IC 群で胃腸出血 2 例¹⁵⁾、後天性気管食道瘻、好中球数減少/白血球数減少¹⁵⁾ 及び上部消化管出血各 1 例であった。このうち、本薬群の心肺不全 1 例、IC 群の好中球数減少/白血球数減少 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 国際共同試験

7.2.1.1 国際共同第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 028 試験<20 年 月 日～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

PD-L1 陽性¹⁶⁾ の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者¹⁷⁾ 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 A4 (目標症例数 : 22 例) 等¹⁸⁾ が、本邦を含む 6 カ国 9 施設で実施された (以下、本審査報告書では、028 試験についてはコホート A4 についてのみ記載する)。

用法・用量は、本薬 10 mg/kg を Q2W で最大 24 カ月間静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 23 例 (うち、日本人患者は 10 例) 全例が本薬を投与され、有効性の解析対象とされた。また、同一の対象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 に基づく治験担当医師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 に基づく治験担当医師判定による奏効率の結果は表 6 のとおりであり、事前に設定された有効性の基準を満たした¹⁹⁾。

表 6 最良総合効果及び奏効率 (028 試験)
(RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団、治験担当医師判定、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	23 例
CR	0
PR	7 (30.4)
SD	2 (8.7)
PD	13 (56.5)
NE	1 (4.3)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	7 (30.4 [13.2, 52.9])

* : 正確法

¹⁴⁾ 当該患者はグローバルコホートと重複している。

¹⁵⁾ 当該患者のうち 1 例はグローバルコホートと重複している。

¹⁶⁾ Goleta 社の Quatlek を用いて評価された。腫瘍組織における間質が PD-L1 を発現している場合又は腫瘍細胞の 1%以上が PD-L1 を発現している場合と定義された。

¹⁷⁾ 標準的な治療に応じ、標準的な治療がない又は標準的な治療が不適と考えられた患者が対象とされた。

¹⁸⁾ 028 試験ではコホートごとにそれぞれ以下の PD-L1 陽性の患者が組み入れられた。A1 : 結腸・直腸癌、A2 : 肛門管癌、A3 : 膵癌、A4 : 食道の扁平上皮癌若しくは腺癌又は食道胃接合部癌、A5 : 胆道癌、A6 : カルチノイド腫瘍、A7 : 神経内分泌腫瘍、B1 : 乳癌、B2 : 卵巣癌、B3 : 子宮内膜癌、B4 : 子宮頸癌、B5 : 外陰癌、C1 : 小細胞肺癌、C2 : 悪性中皮腫、D1 : 甲状腺癌、D2 : 唾液腺癌、D3 : 頭頸部癌、E1 : 神経膠芽腫、E2 : 平滑筋肉腫、E3 : 前立腺癌。

¹⁹⁾ 6 例が登録された時点で 1 例以上の奏効が認められた場合には約 22 例まで登録を継続し、22 例中 6 例以上、23～26 例中 7 例以上又は 27～30 例中 8 例以上に奏効が認められた場合に有効と判断することとされた。

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、2/23 例（8.7%）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。死因は医療機器関連合併症及び出血各 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.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針及び有効性について

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、化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（181 試験）であると判断した。当該試験において、主要評価項目である OS の結果は事前に規定された基準を満たさなかったものの、当該試験を中心に評価した以下に示す検討の結果、化学療法歴のある PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。また、機構は、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）、「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、181 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。なお、本項では、OS の解析結果について、再解析で得られた結果（7.1.1.2 項参照）に基づき記載する。

7.R.1.1 有効性の評価項目及び対照群の設定について

181 試験において、主要評価項目として OS が設定された。

また、申請者は、181 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

181 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（食道及び食道胃接合部癌）（v.2.2015）において、181 試験の対象患者に対して、PTX、DTX 及び CPT-11 の高い有効性が認められた旨の報告（Lancet Oncol 2014; 15: 78-86、Ann Oncol 2007; 18: 898-902、J Clin Oncol 2013; 31: 4438-44）等に基づき、PTX、DTX 及び CPT-11 が推奨されていたこと等から、181 試験における対照群では、治験担当医師が PTX、DTX 又は CPT-11 のいずれかを選択することとした。

機構は、181 試験における DTX の用量（75 mg/m²）が本邦において食道癌に対して承認されている用量（70 mg/m²）と異なる設定とされたことから、当該設定の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の理由から、DTX の用量を 75 mg/m²と設定したことは適切であったと考える。

- NCCN ガイドライン（食道及び食道胃接合部癌）（v.2.2015）において、化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する DTX の用量として、75～100 mg/m²が推奨されていること。
- 食道癌患者を対象として本薬 75 又は 70 mg/m²を投与した臨床試験において有効性の明確な差異は認められていないこと（Invest New Drugs 2002; 20: 95-9、Ann Oncol 2004; 15: 955-9）。
- 本邦における DTX の製造販売後の使用成績調査において、75 mg/m²と 70 mg/m²との間で DTX の安全性プロファイルに明確な差異は認められないと判断されていること（「平成 22 年 9 月 28 日付け審査報告書 タキソテール点滴静注用 20 mg、同点滴静注用 80 mg」参照）。

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、対照群で選択された薬剤の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性については、別途確認する必要があると判断した（7.R.1.2 参照）。

7.R.1.2 有効性の評価結果について

181 試験において、主要評価項目である OS の結果は事前に規定された基準を満たさなかった。しかしながら、181 試験の主要解析対象とされた（i）CPS $\geq$ 10 集団及び（ii）扁平上皮癌集団において、IC 群と比較して本薬群で OS の延長傾向が認められ、さらにそれぞれの集団の OS の結果は ITT 集団と異なる可能性が示唆されたことから（7.1.1.2 参照）、機構は、以下の項において PD-L1 の発現状況別及び組織型別の本薬の有効性に着目してさらなる検討を行った。

① PD-L1 発現状況別の本薬の有効性について

申請者は、PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性について、181 試験における結果を基に、以下のよう

に説明している。

181 試験では、Dako 社の「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」」を用いて、腫瘍組織における PD-L1 の発現状況が解析可能であった患者集団を対象として、PD-L1 発現状況別の本薬の有効性について検討を行った。

181 試験における、PD-L1 発現状況別（カットオフ値：CPS 1、CPS 10）の OS の結果は表 7 及び図 10 のとおりであった（2018 年 10 月 15 日データカットオフ）。

表 7 PD-L1 発現状況別の OS の結果 (181 試験、ITT 集団、2018 年 10 月 15 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	本薬群	69	5.2 [3.7, 6.8]	1.34 [0.93, 1.93]	0.0098
	IC 群	69	8.0 [6.1, 8.6]		
CPS≥1	本薬群	239	8.1 [6.6, 9.6]	0.78 [0.64, 0.94]	0.0364
	IC 群	242	6.8 [5.9, 7.9]		
CPS<10	本薬群	201	6.6 [5.4, 7.3]	1.01 [0.82, 1.24]	0.0364
	IC 群	196	7.4 [6.3, 8.2]		
CPS≥10	本薬群	107	9.3 [6.6, 12.5]	0.70 [0.52, 0.94]	
	IC 群	115	6.7 [5.1, 8.2]		

*: 地域 (アジア、その他) を層別因子とした層別 Cox 回帰

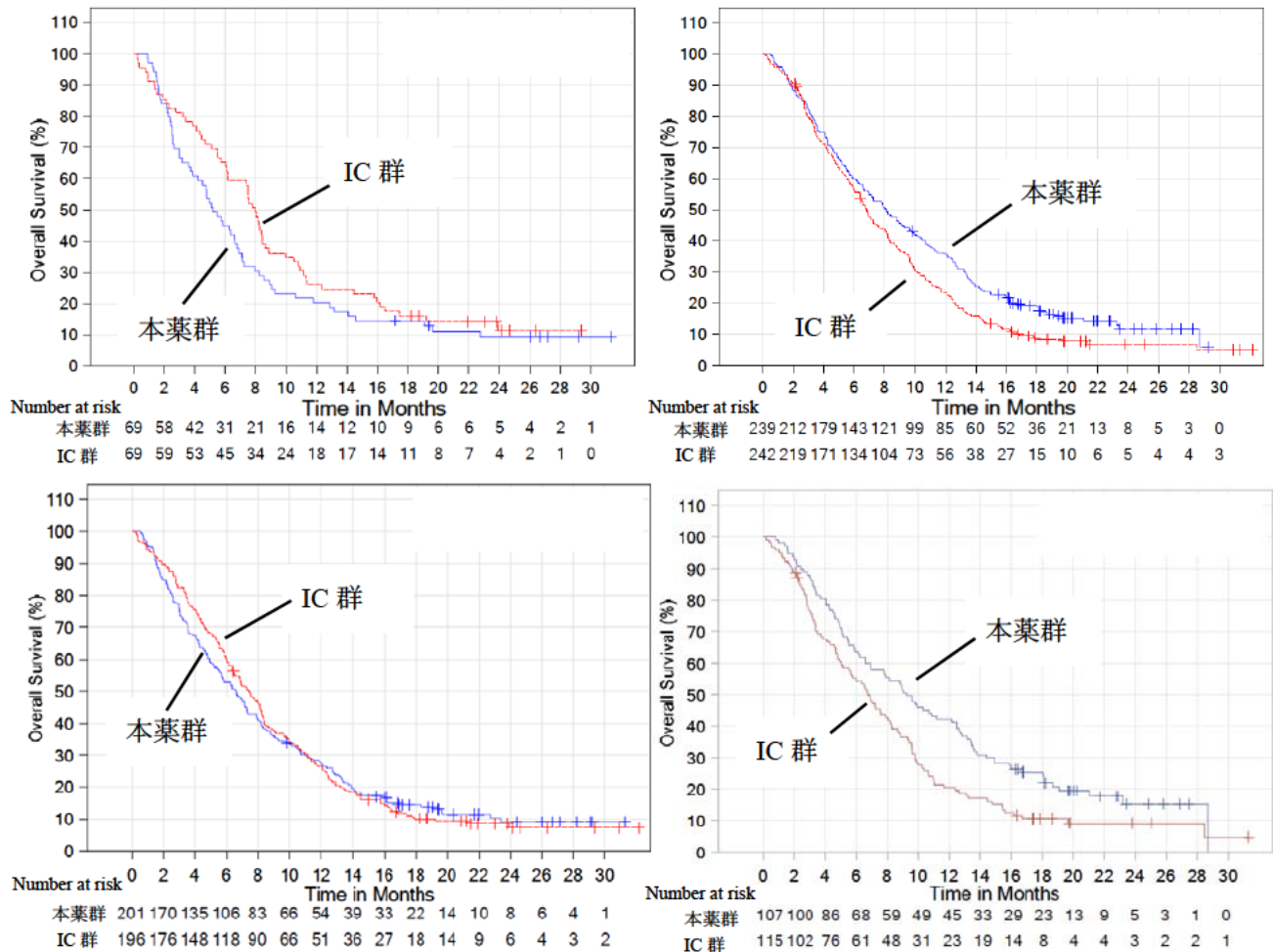


図 10 PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2018 年 10 月 15 日データカットオフ)
(左上図: CPS<1、右上図: CPS≥1、左下図: CPS<10、右下図: CPS≥10)

なお、181 試験の割付け調整因子に PD-L1 発現状況 (CPS≥10、CPS<10) が含まれておらず、181 試験の CPS≥10 集団の患者背景について、患者の予後に影響し得る因子²⁰⁾ のうち人種 (アジア人、その

²⁰⁾ 性別、年齢、人種、ECOG PS、地域、脳転移の有無、遠隔転移の有無、組織型、MSI、HER2 発現、周術期の補助療法、前治療歴数、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与歴の有無、抗体医薬品の治療歴の有無、CPT-11 の投与歴の有無、白金系抗悪性腫瘍剤の投与歴の有無、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与歴の有無及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の投与歴の有無について検討された。

他)、ECOG PS (0、1) 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴 (あり、なし) の頻度については、本薬群と IC 群で約 10%以上の偏りが認められた。そのため、当該偏りが OS の結果に影響している可能性を考慮し、当該因子を層別因子とした感度解析を実施したところ、CPS $\geq$ 10 集団における IC 群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] は 0.70 [0.52, 0.94] であり、事前に規定した解析結果と同様の結果であった。

以上の結果等から、PD-L1 は食道癌患者における本薬の有効性の効果予測因子であり、CPS $\geq$ 10 という因子を用いて本薬の有効性がより期待される集団を選択できると考える。

② 組織型別の本薬の有効性について

申請者は、組織型別の本薬の有効性について、181 試験における結果を基に、以下のように説明している。

181 試験における、組織型別 (扁平上皮癌、腺癌) の OS の結果は表 8 及び図 11 のとおりであった (2018 年 10 月 15 日データカットオフ)。

表 8 組織型別の OS の結果 (181 試験、ITT 集団、2018 年 10 月 15 日データカットオフ)

組織型	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
腺癌	本薬群	116	5.6 [4.2, 7.1]	1.12 [0.85, 1.47]	0.0286
	IC 群	111	6.9 [5.7, 8.2]		
扁平上皮癌	本薬群	198	8.2 [6.7, 10.3]	0.77 [0.63, 0.96]	
	IC 群	203	7.1 [6.1, 8.2]		

*: 地域 (アジア、その他) を層別因子とした層別 Cox 回帰

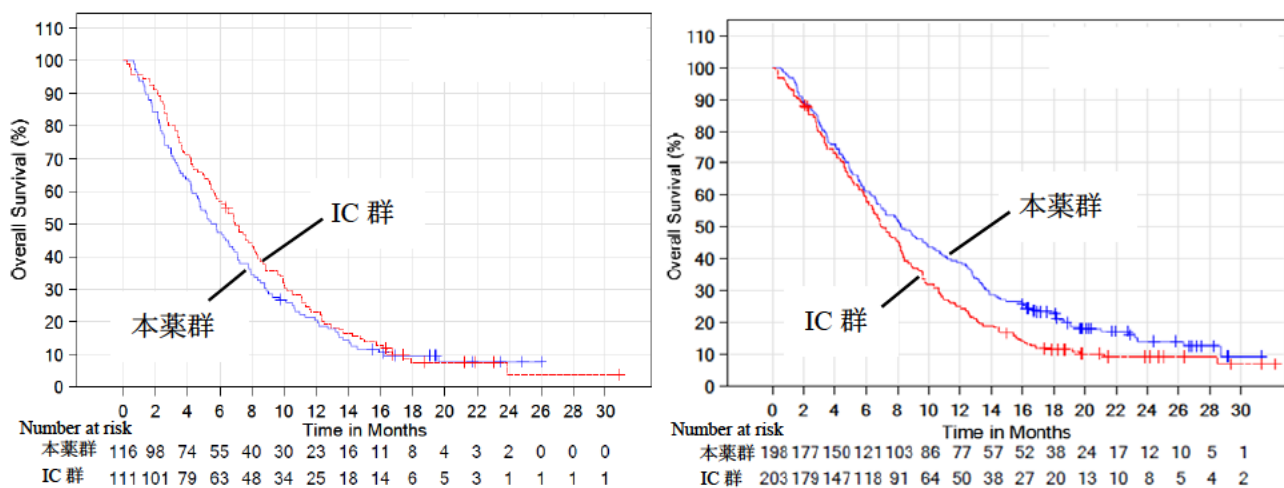


図 11 組織型別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2018 年 10 月 15 日データカットオフ)
(左図: 腺癌、右図: 扁平上皮癌)

さらに、上記①における検討を踏まえ、CPS $\geq$ 10 集団における組織型別 (扁平上皮癌、腺癌) の本薬の有効性について検討した結果、OS は表 9 及び図 12 のとおりであった (2018 年 10 月 15 日データカットオフ)。

表9 組織型別のOSの結果 (181試験、CPS $\geq$ 10集団、2018年10月15日データカットオフ)

組織型	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
腺癌	本薬群	22	6.3 [3.4, 9.3]	0.93 [0.52, 1.65]	0.2774
	IC 群	33	6.9 [3.7, 8.7]		
扁平上皮癌	本薬群	85	10.3 [7.0, 13.5]	0.64 [0.46, 0.90]	
	IC 群	82	6.7 [4.8, 8.6]		

*: 地域 (アジア、その他) を層別因子とした層別 Cox 回帰

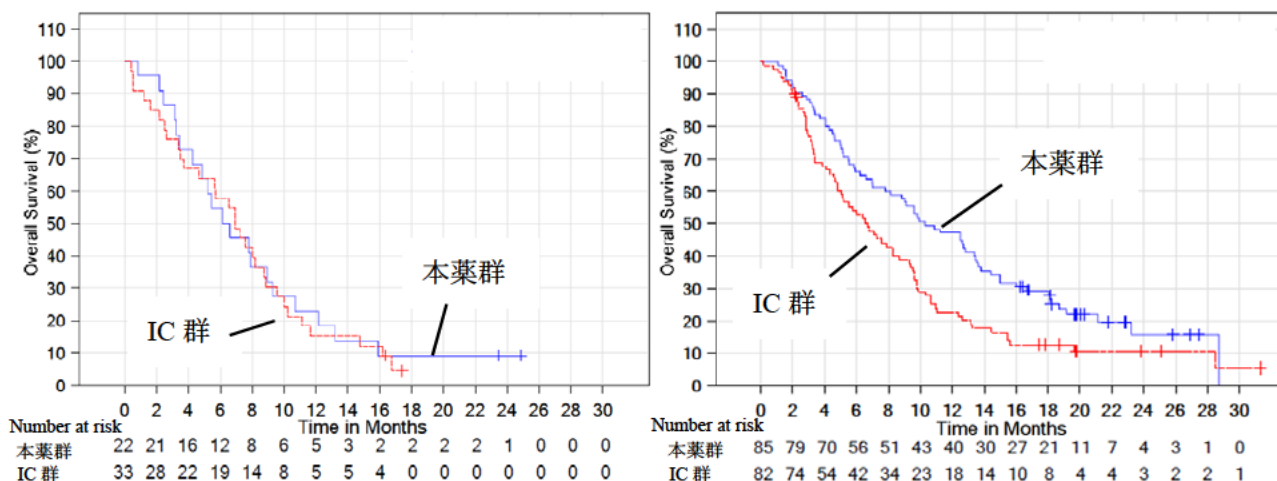


図12 組織型別のOSのKaplan-Meier曲線 (CPS $\geq$ 10集団、2018年10月15日データカットオフ)
(左図: 腺癌、右図: 扁平上皮癌)

なお、181試験のCPS $\geq$ 10かつ扁平上皮癌集団の患者背景について、患者の予後に影響し得る因子²¹⁾のうちタキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴 (あり、なし) の頻度については、本薬群とIC群で約10%以上の偏りが認められた。そのため、当該偏りがOSの結果に影響している可能性を考慮し、当該因子を層別因子とした感度解析を実施したところIC群に対する本薬群のOSのハザード比 [95%CI] は0.64 [0.46, 0.90] であり、上記の解析結果と同様の結果であった。

上記①及び②の検討結果等から、事前に規定された解析対象ではないものの、181試験に登録された患者のうち、CPS $\geq$ 10かつ扁平上皮癌の集団に対して本薬の有効性は期待できると考える。また、現時点において、化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対してOSの延長が検証された抗悪性腫瘍剤は、本薬と同様に抗PD-1抗体であるニボルマブのみであり、当該患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473試験) において、IC群²¹⁾に対するニボルマブ群のOSのハザード比 [95%CI] は0.79 [0.63, 0.99] (「令和2年1月9日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注用20mg、同点滴静注用100mg、同点滴静注240mg」参照) であったこと等を考慮すると、181試験のCPS $\geq$ 10かつ扁平上皮癌の集団において得られたOSの結果は臨床的に意義があると考えられる。

なお、181試験のCPS $\geq$ 10かつ扁平上皮癌の集団において、IC群で選択された各薬剤 (PTX、DTX及びCPT-11) に対する本薬のOSのハザード比 [95%CI] はそれぞれ0.80 [0.54, 1.18]、0.39 [0.23, 0.68]及び0.37 [0.20, 0.68] であり、IC群で選択された薬剤間で、本薬の有効性評価に影響を及ぼす明らかな差異は認められなかった。

²¹⁾ 治験担当医師がPTX又はDTXのいずれかを選択することとされた。

また、機構は、日本人患者における本薬の有効性について説明を求め、申請者は上記の検討を踏まえて以下のように説明した。

181 試験の日本人患者における OS の結果は表 10 のとおりであった。

表 10 日本人患者における OS の結果 (2018 年 10 月 15 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]
CPS $\geq$ 10	本薬群	41	34 (82.9)	12.5 [6.6, 14.4]	0.70 [0.43, 1.13]
	IC 群	38	33 (86.8)	8.4 [4.8, 10.2]	
扁平上皮癌	本薬群	76	62 (81.6)	11.9 [8.0, 13.5]	0.68 [0.48, 0.97]
	IC 群	73	64 (87.7)	8.2 [5.2, 9.8]	
ITT	本薬群	77	63 (81.8)	11.5 [8.0, 13.4]	0.68 [0.48, 0.96]
	IC 群	75	66 (88.0)	8.2 [5.7, 9.8]	

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

また、181 試験の CPS $\geq$ 10 かつ扁平上皮癌の日本人患者における OS の結果は表 11 及び図 13 のとおりであった

表11 日本人患者におけるOSの結果 (CPS $\geq$ 10かつ扁平上皮癌集団、2018年10月15日データカットオフ)

	本薬群	IC 群
例数	40	37
イベント数 (%)	33 (82.5)	32 (86.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.6 [6.9, 14.4]	8.2 [4.8, 10.3]
ハザード比 [95%CI] *	0.69 [0.42, 1.12]	

*：治療群を共変量とした層別 Cox 回帰モデル

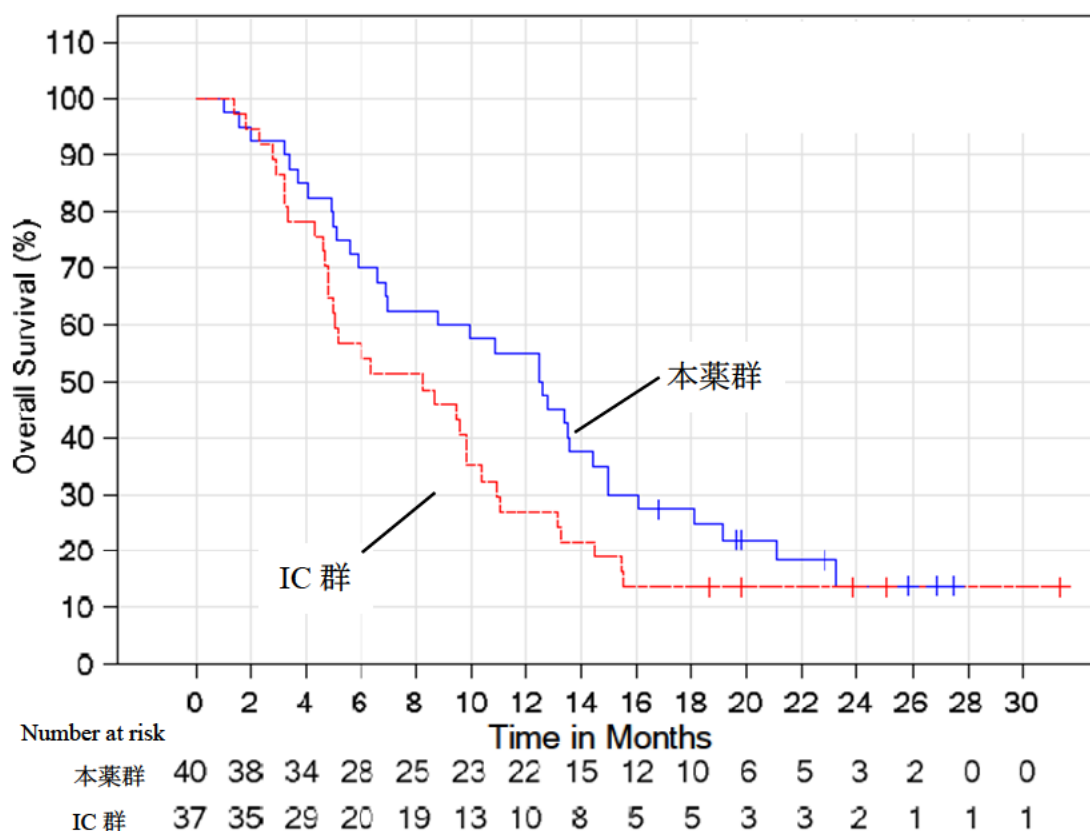


図 13 日本人患者における OS の Kaplan-Meier 曲線
(CPS $\geq$ 10 かつ扁平上皮癌集団、2018 年 10 月 15 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点で得られている知見に基づき、PD-L1 が食道癌患者における本薬の効果予測因子であるか否かについて明確に結論付けることは困難である。さらに、181 試験の OS の結果は事前に規定された有効性の基準を満たしていないことに加えて、CPS $\geq$ 10 かつ扁平上皮癌の集団は事前に設定された解析対象ではないこと等から、当該集団における解析結果については慎重に結果解釈を行う必要がある。

しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、また、CPS $\geq$ 10 かつ扁平上皮癌の集団における日本人患者の結果について、当該集団の全体の結果と同様の傾向が認められたこと等も考慮すると、化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者のうち、CPS $\geq$ 10 かつ扁平上皮癌の集団に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象²²⁾であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・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、食道癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、181 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。

181 試験における安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

	表 12 安全性の概要（181 試験）	
	例数（％）	
	本薬群 314 例	IC 群 296 例
全有害事象	300 (95.5)	288 (97.3)
Grade 3 以上の有害事象	170 (54.1)	183 (61.8)
死亡に至った有害事象	30 (9.6)	32 (10.8)
重篤な有害事象	124 (39.5)	121 (40.9)
投与中止に至った有害事象	40 (12.7)	42 (14.2)
休薬に至った有害事象	84 (26.8)	111 (37.5)
減量に至った有害事象	—	59 (19.9)

²²⁾ 消化管障害、皮膚障害、神経障害、肝機能障害、硬化性胆管炎、眼障害、内分泌機能障害、腎機能障害、ILD、infusion reaction、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、結核及びアナフィラキシー（「令和元年 11 月 12 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）

181試験において、IC群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、嚥下障害（本薬群：49例（15.6%）、IC群：28例（9.5%）、以下、同順）、甲状腺機能低下症（36例（11.5%）、7例（2.4%））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、嚥下障害（15例（4.8%）、8例（2.7%））、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、嚥下障害（11例（3.5%）、1例（0.3%））、肺臓炎（7例（2.2%）、0例）、発現率が2%以上高かった休薬に至った有害事象は、AST増加（10例（3.2%）、2例（0.7%））であった。IC群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、181 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、181 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①～⑦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 13 のとおりであった。

- ① 化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（181 試験）
- ② 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（002 試験）及び海外第Ⅲ相試験（006 試験）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））
- ⑦ 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）

表 13 癌腫別*の安全性の概要

	例数 (%)						
	①の患者 314 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	⑦の患者 300 例
全有害事象	300 (95.5)	1,366 (96.1)	1,419 (96.4)	202 (96.2)	248 (93.2)	60 (98.4)	290 (96.7)
Grade 3 以上の有害事象	170 (54.1)	583 (41.0)	714 (48.5)	53 (25.2)	139 (52.3)	36 (59.0)	162 (54.0)
死亡に至った有害事象	30 (9.6)	40 (2.8)	122 (8.3)	2 (1.0)	13 (4.9)	1 (1.6)	25 (8.3)
重篤な有害事象	124 (39.5)	469 (33.0)	573 (38.9)	34 (16.2)	104 (39.1)	29 (47.5)	121 (40.3)
投与中止に至った有害事象	40 (12.7)	185 (13.0)	190 (12.9)	11 (5.2)	22 (8.3)	4 (6.6)	36 (12.0)
休薬に至った有害事象	84 (26.8)	309 (21.7)	421 (28.6)	54 (25.7)	54 (20.3)	17 (27.9)	92 (30.7)

*：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、食道癌患者で発現率が5%以上高かった全 Grade の有害事象は、嚥下障害（食道癌：15.6%、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%、頭頸部癌：8.0%、以下、同順）であった。同様に、発現率が2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は嚥下障害（4.8%、0.1%、0.3%、0%、0%、0%、2.3%）であり、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は嚥下障害（3.5%、0.1%、0.2%、0%、0%、0%、1.3%）であった。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・効果のいずれの癌腫と比較しても、食道癌患者で嚥下障害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、根治切除不能な進行・再発の食道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明確な差異はないと考える。

さらに、申請者は、181 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。

181 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 14 のとおりであった。

	例数 (%)	
	日本人集団	外国人患者
	本薬群 77 例	本薬群 237 例
全有害事象	71 (92.2)	229 (96.6)
Grade 3 以上の有害事象	29 (37.7)	141 (59.5)
死亡に至った有害事象	3 (3.9)	27 (11.4)
重篤な有害事象	19 (24.7)	105 (44.3)
投与中止に至った有害事象	7 (7.1)	33 (13.9)
休薬に至った有害事象	16 (20.8)	68 (28.7)

本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった全 Grade の有害事象は倦怠感（日本人患者：12 例（15.6%）、外国人患者：3 例（1.3%））であった。日本人患者で発現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

なお、本薬群において、PD-L1 発現が CPS<1 の患者集団（69 例）及び CPS≥1 の患者集団（239 例）における全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 100 及び 94.6%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 59.4 及び 52.3%、重篤な有害事象はそれぞれ 46.4 及び 37.2%、CPS<10 の患者集団（201 例）及び CPS≥10 の患者集団（107 例）における全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 95.5 及び 96.3%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 52.2 及び 57.0%、重篤な有害事象はそれぞれ 36.8 及び 43.9%であったこと等から、PD-L1 陽性集団と陰性集団との間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかった。

機構は、①放射線治療歴の有無別、②大動脈、気管等への浸潤の有無別の有害事象の発現状況の異同について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

181試験の本薬群において、放射線治療歴のある患者（185例）及び治療歴のない患者（129例）における全Gradeの有害事象の発現率はそれぞれ95.1及び96.1%、Grade 3以上の有害事象はそれぞれ57.3及び49.6%、死亡に至った有害事象はそれぞれ11.9及び6.2%、重篤な有害事象はそれぞれ44.9及び31.8%に認められた。放射線治療歴のある患者において、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められるものの、IC群のうち放射線治療歴のある患者（168例）における死亡に至った有害事象は11.3%、重篤な有害事象は47.0%であり、放射線治療歴のある患者における有害事象の発現率は本薬群とIC群において同程度であること等を考慮すると、放射線治療歴の有無にかかわらず、本薬は忍容可能と考える。

また、181試験の本薬群において、大動脈、気管等への浸潤が認められる患者（13例）及び浸潤が認められない患者（301例）における全Gradeの有害事象の発現率はそれぞれ100及び95.3%、Grade 3以上の有害事象はそれぞれ46.2及び54.5%、死亡に至った有害事象はそれぞれ15.4及び9.3%、重篤な有害事象はそれぞれ38.5及び39.5%に認められた。大動脈、気管等への浸潤が認められる患者において、死亡に至った有害事象の発現率が高い傾向が認められるものの、IC群のうち大動脈、気管等への浸潤を認める患者（16例）における死亡に至った有害事象は18.8%であり、大動脈、気管等への浸潤が認められる患者における死亡に至った有害事象の発現率は本薬群とIC群において同程度であること等を考慮すると、当該患者においても本薬は忍容可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

181試験において、IC群と比較して本薬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、既承認の効能・効果に係る患者と比較して、食道癌患者で新たに認められた重篤な有害事象があったものの、多くは原疾患に関連すると考えられる事象であったことから、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、食道癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

また、181試験において、①放射線治療歴のある患者及び②大動脈、気管等への浸潤が認められる患者において、死亡に至った有害事象の発現率等が高い傾向が認められた。しかしながら、①及び②に該当する食道癌患者において、IC群と比較して本薬群で重篤な有害事象等の発現率が明らかに高い傾向は認められていないこと、本薬は食道癌に対するがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されること等を考慮すると、当該患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.2.2 その他

機構は、本薬と同様に抗PD-L1抗体であるニボルマブにおいて食道癌に係る効能・効果に対する承認時に、リスク管理計画における安全性検討事項に重要な潜在的リスクとして新たに①腫瘍出血及び②瘻孔が設定されていることから、本薬における当該事象の発現状況について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

① 腫瘍出血：

腫瘍出血に関連する有害事象として、MedDRA PTの「腫瘍出血」、「頭蓋内腫瘍出血」、「出血性腫瘍壊死」、「皮膚新生物出血」、「食道出血」及び「上部消化管出血」に該当する事象を集計した。

181試験における腫瘍出血の発現状況は、表15のとおりであった。

表 15 腫瘍出血の発現状況 (181 試験)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬群 314 例		IC 群 296 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腫瘍出血	7 (2.2)	5 (1.6)	5 (1.7)	3 (1.0)
食道出血	6 (1.9)	5 (1.6)	4 (1.4)	3 (1.0)
上部消化管出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

181 試験において、死亡に至った腫瘍出血は、本薬群で 4 例 (1.3%)、IC 群で 2 例 (0.7%) に認められた。このうち、本薬群の 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。なお、当該症例はステントが留置された患者であり、また、本薬の投与は 1 回のみであった。重篤な腫瘍出血は、本薬群で 4 例 (1.3%)、IC 群で 3 例 (1.0%) に認められ、うち、本薬群の 1 例は本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腫瘍出血は、本薬群で 4 例 (1.3%)、IC 群で 2 例 (0.7%) に認められた。治験薬の休薬に至った腫瘍出血は認められなかった。

また、腫瘍出血の発現時期の中央値 (範囲) は、本薬群及び IC 群でそれぞれ 18 日 (9~142 日) 及び 88 日 (8~243 日) であった。本薬群において腫瘍出血が認められた 7 例中 5 例、IC 群において腫瘍出血が認められた 5 例中 4 例が、放射線治療歴のある患者であった。

② 瘻孔：

瘻孔に関連する有害事象として、MedDRA HLT の「消化管瘻」に該当する事象を集計した。

181 試験における瘻孔の発現状況は、表 16 のとおりであった。

表 16 瘻孔の発現状況 (181 試験)

PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬群 314 例		IC 群 296 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
瘻孔	5 (1.6)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)
気管食道瘻	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
食道瘻	3 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0

181 試験において、重篤な瘻孔は、本薬群で 3 例 (1.0%：食道瘻 2 例、気管食道瘻 1 例) に認められ、IC 群では認められなかった。このうち、本薬群の 1 例 (0.3%：気管食道瘻 1 例) は本薬との因果関係が否定されなかった。なお、当該症例は本薬の最終投与 (初回投与日から 64 日目) から 26 日後 (90 日目) に食道気道瘻 (Grade 3) を発現した患者であり、また、本薬の最終投与後からステロイドが投与され、食道気道瘻発現時もステロイド投与は継続されていた。治験薬の休薬に至った瘻孔は、本薬群で 4 例 (1.3%：食道瘻 3 例、食道気管支瘻 1 例)、IC 群で 1 例 (0.3%：気管食道瘻) に認められた。死亡に至った瘻孔及び治験薬の投与中止に至った瘻孔は認められなかった。

また、瘻孔の発現時期の中央値 (範囲) は、本薬群及び IC 群でそれぞれ 90 日 (21~231 日) 及び 61 日 (35~78 日) であった。本薬群において瘻孔が認められた 5 例中 3 例、IC 群において瘻孔が認められた 3 例中 2 例が、放射線治療歴のある患者であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与により、因果関係が否定できない重篤な腫瘍出血及び瘻孔が認められているものの、各事象 1

例のみで発現例数は限定的であり、また、当該症例にはステント留置等の他の要因の影響も考えられること、IC 群と比較して本薬群において発現率が明らかに高い傾向は認められていないこと等を考慮すると、腫瘍出血及び瘻孔について、現時点では特別な注意喚起は必要ないと判断した。また、食道癌患者においては、当該事象の発現は原疾患の影響も考えられ、本薬投与との関連は明確に結論付けることは困難であると考え、本薬の製造販売後において引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に情報提供することを検討する必要があると判断した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、食道癌に係る本薬の申請効能・効果は、「切除不能進行・再発食道癌」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、二次治療における食道腺癌患者の場合に限定して PD-L1 に関する注意喚起が設定されていた。しかしながら、本一変申請後に申請者より、効能・効果に関連する注意の項における注意喚起について、以下のように変更する旨が説明された。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- CPS について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

機構は、「7.R.1 審査方針及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、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「がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- PD-L1 発現率 (CPS) について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

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、食道癌に対する本薬の記載内容は以下のとおりであった。なお、米国 NCI-PDQ (2020 年 1 月 22 日版) において、食道癌に対する本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (食道及び食道胃接合部癌) (v.4.2019) :
化学療法歴のある PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 10) の食道扁平上皮癌患者に対して本薬投与が強く推奨される。

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

化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした 181 試験の主要評価項目とされた OS について、主要解析対象とされた CPS $\geq$ 10 集団及び扁平上皮癌集団においてそれぞれ延長傾向が認められた (7.1.1.2 参照)。また、事前に規定された解析対象ではないものの、CPS $\geq$ 10 かつ扁平上

皮膚癌集団において、当該患者に対する既存の治療である DTX 又は PTX と比較して臨床的に意義のある OS の延長効果が示された（7.R.1.2 参照）こと等から、当該患者に対する本薬の投与が推奨される。一方、181 試験は化学療法歴のある患者を対象としており、化学療法歴のない食道癌患者を対象と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いないことから、化学療法歴のない食道癌患者に対する本薬の投与は推奨されない。

以上を踏まえ、化学療法歴のある PD-L1 陽性（CPS $\geq$ 10）の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者に対して、本薬投与は推奨されると考える。なお、181 試験では、Dako 社の「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」」を用いて、腫瘍組織における PD-L1 の発現状況が解析されたことから、製造販売後においても「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」」を用いて患者選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

また、化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を効能・効果として既承認のニボルマブについては、本薬とニボルマブ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は不明であり、当該患者のうち、PD-L1 陽性かつ扁平上皮癌の患者において本薬はニボルマブとともに治療選択肢になると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能進行・再発食道癌」と設定した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- CPS について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

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、①根治切除不能な進行・再発の食道癌患者のうち、化学療法歴のない患者における本薬の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないこと、及び②本薬の有効性が期待される患者が PD-L1 陽性かつ扁平上皮癌の患者であることは本薬の投与対象を選択する上で重要な情報であることを考慮すると、効能・効果において本薬の投与対象が①化学療法歴のある患者である旨、及び②PD-L1 陽性かつ扁平上皮癌患者である旨を明記する必要があると判断した。

また、手術の補助療法としての本薬の有効性及び安全性は示されていないことから、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旨の注意喚起を行うことが適切であると判断した。

なお、申請効能・効果では「切除不能進行・再発」と設定されていたが、食道癌において「切除不能進行・再発」と「根治切除不能な進行・再発」は同義であることから、本薬と同様に抗 PD-L1 抗体であり、既に食道癌に係る効能・効果で承認されているニボルマブの効能・効果を考慮し、「根治切除不能な進行・再発」と記載整備することが適切であると判断した。

以上より、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「がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- PD-L1 発現率 (CPS) について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

7.R.4 用法・用量について

今般の申請において提出された臨床薬理試験並びに食道癌に関する資料に基づき、本薬の既承認の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定・変更されていた（下線部は本一変申請において設定・変更された箇所）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<悪性黒色腫> • 通常、成人には、本薬として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 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 NSCLC、再発又は難治性の cHL、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、切除不能進行・再発食道癌> • 通常、成人には、本薬として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 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、本薬として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。	<切除不能な進行・再発の NSCLC> • 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 <再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌> • 本薬の用法及び用量は「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。 <悪性黒色腫、再発又は難治性の cHL、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）、<u>切除不能進行・再発食道癌</u>> • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 <効能共通> • 副作用発現時の用量調節基準について。

機構は、「7.R.1 審査方針及び有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果を踏まえ、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ以下のとおりを設定・変更することが適切であると判断した（下線部は上表からの変更箇所）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<悪性黒色腫> • 通常、成人には、本薬として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 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 NSCLC、再発又は難治性の cHL、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、<u>がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌</u>> • 通常、成人には、本薬として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 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、本薬として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。	<切除不能な進行・再発の NSCLC> • 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 <再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌> • 本薬の用法及び用量は「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。 <悪性黒色腫、再発又は難治性の cHL、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）、<u>がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌</u>> • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 <効能共通> • 副作用発現時の用量調節基準について。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下の点等を考慮し、既承認の用法・用量である 200 mg Q3W 投与に加えて、食道癌を含むすべての効能・効果に対する用法・用量として 400 mg Q6W 投与を設定する旨を説明している。

- 本薬の PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等を考慮すると、本薬 400 mg Q6W 投与と既承認用法・用量である 200 mg Q3W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えること（6.1 参照）。
- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等を対象に本薬と CBDCA 等との併用投与の安全性、忍容性等を検討する海外第 I / II 相試験（021 試験）の結果、CBDCA 等との併用で本薬 2 mg/kg 又は 10 mg/kg を Q3W で投与した際の有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと（表 17）。
- 癌腫間で本薬の有害事象の発現状況に明確な差異は認められておらず（7.R.2.1 参照）、本薬 400 mg を Q6W で投与した際にも、癌腫間で有害事象の発現状況に明確な差異は生じないと考えること。
- 本薬の PK に明確な国内外差はないと考えること（「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）。
- 本薬の投与回数が減少することで、医療機関の負担や患者への侵襲が軽減できる等、臨床的な利点があると考えること。

表 17 他の抗悪性腫瘍剤との併用*で本薬 2 又は 10 mg/kg を Q3W で投与した際の安全性の概要（021 試験）

	例数 (%)					
	コホート A		コホート B		コホート C	
	(本薬/CBDCA/PTX)		(本薬/CBDCA/PTX/BV)		(本薬/CBDCA/PEM)	
	2 mg/kg 群 13 例	10 mg/kg 群 12 例	2 mg/kg 群 11 例	10 mg/kg 群 13 例	2 mg/kg 群 12 例	10 mg/kg 群 12 例
全有害事象	13 (100)	12 (100)	11 (100)	13 (100)	12 (100)	12 (100)
Grade 3 以上の有害事象	8 (61.5)	7 (58.3)	8 (72.7)	9 (69.2)	7 (58.3)	9 (75.0)
治験薬と因果関係のある Grade 3 以上の有害事象	7 (53.8)	3 (25.0)	4 (36.4)	6 (46.2)	4 (33.3)	7 (58.3)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (9.1)	1 (7.7)	0	2 (16.7)
治験薬と因果関係のある 死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	7 (53.8)	5 (41.7)	8 (72.7)	8 (61.5)	6 (50.0)	7 (58.3)
治験薬と因果関係のある 重篤な有害事象	5 (38.5)	2 (16.7)	4 (36.4)	5 (38.5)	4 (33.3)	3 (25.0)
休薬に至った有害事象	2 (15.4)	1 (8.3)	2 (18.2)	4 (30.8)	4 (33.3)	3 (25.0)
治験薬と因果関係のある 休薬に至った有害事象	1 (7.7)	0	2 (18.2)	3 (23.1)	3 (25.0)	3 (25.0)

*：3週間を1サイクルとして、CBDCAはコホートA及びBではAUC6 mg・min/mL相当量、コホートCではAUC5 mg・min/mL相当量を静脈内投与。また、PTXは175又は200 mg/m²、BVは15 mg/kg、及びPEMは500 mg/m²を静脈内投与。

なお、本一変申請後に、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に本薬400 mgをQ6Wで投与した際の有効性及び安全性を検討する海外第 I 相試験（555試験）のコホートBの予備的な結果が得られた²³⁾。有効性については、RECIST v.1.1に基づくBICR判定に基づく奏効率 [95%CI] (%) は38.6 [24.4, 54.5] であり、同様の対象患者に本薬2又は10 mg/kgをQ3Wで静脈内投与した試験と同様の結果であった。安全性については、全Gradeの有害事象、Grade 3以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、それぞれ97.7、25.0、0及び15.9%であり、いずれも同様の対象患者に本薬2又は10 mg/kgをQ2W

²³⁾ 3 カ月以上観察可能であった 44 例の結果が報告された。

又はQ3Wで投与した際と比較して明確に発現率が高くなる傾向は認められなかった（7.R.2.1参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について概ね了承した。ただし、食道癌に係る効能・効果に関する記載は「7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について」の項を踏まえて変更する必要があると判断した。

以上より、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、本一変申請に係る内容としてはそれぞれ下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- 用法・用量
 - <悪性黒色腫>
通常、成人には、本薬として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6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NSCLC、再発又は難治性のcHL、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、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌>
通常、成人には、本薬として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6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、本薬として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
- 用法・用量に関連する注意
 - <切除不能な進行・再発の NSCLC>
本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
 - <再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>
本薬の用法及び用量は「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。
 - <悪性黒色腫、再発又は難治性の cHL、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）、がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌>
他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
 - <効能共通>
副作用発現時の用量調節基準について。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、①食道癌及び②400 mg Q6W の用法・用量の追加に係る製造販売後調査の計画について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 下記の理由等から、本申請において新たに特定された安全性上の懸念はなく、食道癌患者を対象と

した新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- 181 試験において、既承認の効能・効果と比較して、嚥下障害の発現率が高く、食道出血が重篤な有害事象として新たに認められたものの、原疾患の影響が考えられる有害事象であったことを考慮すると、181 試験における本薬投与時の安全性プロファイルと既承認の効能・効果における本薬投与時の安全性プロファイルに明確な差異はないと考えること（7.R.2.1 参照）。
- 181 試験において、本薬投与時の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められなかったことから、日本人の食道癌患者において新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること（7.R.2.1 参照）。
- 既承認の効能・効果における製造販売後調査が実施されており、日本人患者に対する本薬投与時の安全性情報は一定程度収集されていること。また、当該調査において現時点で本薬投与時の安全性に関する新たな懸念は認められていないこと。

- ② 本薬の PPK 解析の結果（6.1 参照）、既承認の癌腫間において安全性プロファイルに明確な差異はないと考えること（7.R.2.1 参照）等を踏まえると、本薬 400 mg Q6W 投与時の安全性プロファイルは、既承認の用法・用量である本薬 200 mg Q3W 投与時の安全性プロファイルと明確な差異がないと考えられる。したがって、既承認の効能・効果に対して実施中の製造販売後調査において、本薬が 400 mg Q6W で投与された患者も含め、安全性情報を収集する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①及び②に係る製造販売後調査について、それぞれ下記のように判断した。

- ① 「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はないこと等を考慮すると、現時点では、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の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。
- ② 機構は、申請者の計画のとおり、本薬 400 mg Q6W が投与された際の安全性情報についても実施中の製造販売後調査にて情報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「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1. 国際共同第Ⅱ相試験（180 試験）

有害事象は 116/121 例（95.9%）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 70/121 例（57.9%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、疲労 34 例（28.1%）、咳嗽及び食欲減退各 24 例（19.8%）、便秘及び悪心各 23 例（19.0%）、嘔吐 20 例（16.5%）、下痢 19 例（15.7%）、貧血 18 例（14.9%）、肺炎 17 例（14.0%）、呼吸困難 16 例（13.2%）、AST 増加及びそう痒症各 13 例（10.7%）であった。

重篤な有害事象は 47/121 例（38.8%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 13 例（10.7%）、誤嚥性肺炎 5 例（4.1%）、急性腎障害 4 例（3.3%）、肺感染及び肺臓炎各 3 例（2.5%）、心房細動、譫妄、糖尿病性ケトアシドーシス、下垂体機能低下症及び食道狭窄各 2 例（1.7%）であった。このうち、肺臓炎 3 例、糖尿病性ケトアシドーシス及び下垂体機能低下症各 2 例、肺炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 13/121 例（10.7%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 4 例（3.3%）、ALT 増加、血中ビリルビン増加、脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患、大腸炎、間質性肺疾患、肺炎、誤嚥性肺炎及び腫瘍壊死各 1 例（0.8%）であった。このうち、肺臓炎 4 例、ALT 増加、大腸炎及び間質性肺疾患各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2. 国際共同第Ⅲ相試験（181 試験）

7.3.2.1 グローバルコホート

有害事象は本薬群で 300/314 例（95.5%）、対照群で 288/296 例（97.3%）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 202/314 例（64.3%）、対照群で 255/296 例（86.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬群 314 例		IC 群 296 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	300 (95.5)	170 (54.1)	288 (97.3)	183 (61.8)
血液及びリンパ系障害				
貧血	53 (16.9)	19 (6.1)	85 (28.7)	31 (10.5)
好中球減少症	0	0	39 (13.2)	26 (8.8)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	36 (11.5)	0	7 (2.4)	0
胃腸障害				
悪心	60 (19.1)	3 (1.0)	84 (28.4)	9 (3.0)
便秘	57 (18.2)	3 (1.0)	56 (18.9)	1 (0.3)
嚥下障害	49 (15.6)	15 (4.8)	28 (9.5)	8 (2.7)
下痢	39 (12.4)	3 (1.0)	83 (28.0)	9 (3.0)
嘔吐	39 (12.4)	5 (1.6)	55 (18.6)	9 (3.0)
腹痛	37 (11.8)	6 (1.9)	29 (9.8)	4 (1.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	70 (22.3)	5 (1.6)	89 (30.1)	6 (2.0)
無力症	45 (14.3)	8 (2.5)	43 (14.5)	6 (2.0)
発熱	33 (10.5)	1 (0.3)	50 (16.9)	0
臨床検査				
白血球数減少	2 (0.6)	1 (0.3)	53 (17.9)	31 (10.5)
好中球数減少	3 (1.0)	2 (0.6)	52 (17.6)	30 (10.1)
体重減少	40 (12.7)	6 (1.9)	34 (11.5)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	78 (24.8)	9 (2.9)	76 (25.7)	7 (2.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	37 (11.8)	5 (1.6)	24 (8.1)	1 (0.3)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	3 (1.0)	0	52 (17.6)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	40 (12.7)	1 (0.3)	30 (10.1)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	4 (1.3)	0	88 (29.7)	1 (0.3)

重篤な有害事象は本薬群で 124/314 例（39.5%）、IC 群で 121/296 例（40.9%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 14 例（4.5%）、嚥下障害及び誤嚥性肺炎各 11 例（3.5%）、肺臓炎 7 例（2.2%）、死亡 5 例（1.6%）、自己免疫性肝炎、食道出血及び発熱各 4 例（1.3%）、腹痛、大腸炎、高カルシウム血症、食道閉塞症、肺塞栓症、気道感染及び敗血症各 3 例（1.0%）、IC 群で発熱性好中球減少症 22 例（7.4%）、肺炎 20 例（6.8%）、死亡 10 例（3.4%）、貧血、下痢、誤嚥性肺炎、発

熱及び嘔吐各 5 例（1.7%）、脱水、胃腸出血及び好中球減少症各 4 例（1.4%）、悪心、好中球数減少、敗血症及び上部消化管出血各 3 例（1.0%）であった。このうち、本薬群の肺臓炎 7 例、自己免疫性肝炎、大腸炎及び肺炎各 3 例、発熱 2 例、死亡、嚥下障害、食道出血及び誤嚥性肺炎各 1 例、IC 群の発熱性好中球減少症 21 例、肺炎 8 例、下痢、発熱及び嘔吐各 4 例、貧血、悪心、好中球減少症及び好中球数減少各 3 例、敗血症 2 例、脱水及び誤嚥性肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 40/314 例（12.7%）、IC 群で 42/296 例に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で自己免疫性肝炎 5 例（1.6%）、死亡及び食道出血各 4 例（1.3%）、肺炎及び肺臓炎各 3 例（1.0%）、胃腸出血 2 例（0.6%）、IC 群で肺炎 5 例（1.7%）、死亡 4 例（1.4%）、末梢性ニューロパチー 3 例（1.0%）、脱水、嚥下障害、倦怠感、食道穿孔及び上部消化管出血各 2 例（0.7%）であった。このうち、本薬群の自己免疫性肝炎 5 例、肺臓炎 3 例、死亡及び食道出血各 1 例、IC 群の末梢性ニューロパチー 3 例、倦怠感及び肺炎各 2 例、脱水 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.2 中国コホート

有害事象は本薬群で 62/62 例（100.0%）、IC 群で 56/59 例（94.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 47/62 例（75.8%）、IC 群で 49/59 例（83.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	本薬群 62 例		IC 群 59 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	62 (100)	33 (53.2)	56 (94.9)	40 (67.8)
血液及びリンパ系障害				
貧血	15 (24.2)	3 (4.8)	30 (50.8)	4 (6.8)
白血球減少症	0	0	7 (11.9)	1 (1.7)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	12 (19.4)	0	2 (3.4)	0
胃腸障害				
便秘	11 (17.7)	1 (1.6)	10 (16.9)	0
下痢	7 (11.3)	0	19 (32.2)	4 (6.8)
嘔吐	5 (8.1)	1 (1.6)	19 (32.2)	4 (6.8)
悪心	6 (9.7)	0	16 (27.1)	2 (3.4)
胃食道逆流性疾患	6 (9.7)	0	6 (10.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	12 (19.4)	1 (1.6)	4 (6.8)	0
疲労	3 (4.8)	0	10 (16.9)	2 (3.4)
発熱	4 (6.5)	0	10 (16.9)	0
倦怠感	2 (3.2)	0	6 (10.2)	1 (1.7)
感染症及び寄生虫症				
肺炎	7 (11.3)	3 (4.8)	5 (8.5)	0
臨床検査				
ALT 増加	12 (19.4)	0	4 (6.8)	0
体重減少	12 (19.4)	1 (1.6)	16 (27.1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増	7 (11.3)	0	4 (6.8)	0
白血球数減少	4 (6.5)	0	30 (50.8)	13 (22.0)
好中球数減少	2 (3.2)	0	18 (30.5)	9 (15.3)
リンパ球数減少	1 (1.6)	0	8 (13.6)	3 (5.1)
代謝及び栄養障害				
低アルブミン血症	14 (22.6)	0	11 (18.6)	0
食欲減退	11 (17.7)	0	11 (18.6)	2 (3.4)
低カリウム血症	5 (8.1)	1 (1.6)	11 (18.6)	3 (5.1)

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	本薬群 62 例		IC 群 59 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	7 (11.3)	0	1 (1.7)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	11 (17.7)	0	7 (11.9)	0
湿性咳嗽	3 (4.8)	0	7 (11.9)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	0	0	7 (11.9)	0

重篤な有害事象は本薬群で 22/62 例 (35.5%)、IC 群で 22/59 例 (37.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で死亡、食道閉塞症、肺炎及び上気道感染各 2 例 (3.2%)、IC 群で下痢 3 例 (5.1%)、骨髓機能不全、胃腸出血、喀血、食道瘻、肺炎、発熱、自殺企図及び白血球数減少各 2 例 (3.4%) であった。このうち、本薬群の肺炎 1 例、IC 群の下痢 3 例、骨髓機能不全及び白血球数減少各 2 例、喀血及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 10/62 例 (16.1%)、IC 群で 9/59 例 (15.3%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で死亡及び肺炎各 2 例 (3.2%)、IC 群で疲労 2 例 (3.4%) であった。このうち、本薬群の肺炎 2 例、IC 群の疲労 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3. 国際共同第Ⅱ相試験 (028 試験)

有害事象は 21/23 例 (91.3%) 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 9/23 例 (39.1%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、食欲減退 7 例 (30.4%)、貧血及び疲労各 6 例 (26.1%)、癌疼痛及び便秘各 5 例 (21.7%)、悪心 4 例 (17.4%)、不安、脱水、下痢、皮膚乾燥、嚥下障害、上咽頭炎及び発熱各 3 例 (13.0%) であった。

重篤な有害事象は 9/23 例 (39.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、貧血、医療機器関連合併症、食欲減退、腸炎、胃腸出血、出血、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、虚血性脳卒中、肝障害、類天疱瘡及び腹膜炎各 1 例 (4.3%) であった。このうち、食欲減退、肝障害及び類天疱瘡各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/23 例 (8.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、医療機器関連合併症及び肝障害各 1 例 (4.3%) であった。このうち、肝障害 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添

付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、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、有効性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

審査報告 (2)

令和2年7月6日

申請品目

[販 売 名] キイトルーダ点滴静注 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] 令和元年 11 月 8 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 審査方針及び有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（181 試験）において、主要評価項目である OS の結果は事前に規定された基準を満たさなかったものの、当該試験の結果を踏まえて検討した結果、化学療法歴のある PD-L1 陽性（CPS $\geq$ 10）の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象（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、infusion reaction、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、結核及びアナフィラキシー）であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識・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、食道癌患者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.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、181試験において有効性が示された患者のPD-L1発現率(CPS)について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- PD-L1発現率(CPS)について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

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.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、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(下線部は本一変申請における変更箇所)。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<悪性黒色腫> • 通常、成人には、本薬として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6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NSCLC、再発又は難治性のcHL、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、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌> • 通常、成人には、本薬として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6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、本薬として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。	<切除不能な進行・再発のNSCLC> • 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 <再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌> • 本薬の用法及び用量は「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。 <悪性黒色腫、再発又は難治性のcHL、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)、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌> • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 <効能共通> • 副作用発現時の用量調節基準について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する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

機構は、審査報告（1）の「7.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、①食道癌及び②400 mg Q6W の用法・用量の追加に係る安全性情報について、申請者の提案どおり、①については、通常の医薬品安全性監視活動により、②については、既承認の効能・効果に対して現在実施中の製造販売後調査等により、収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、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 20 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 20 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・小腸炎・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 • 睪炎 • 神経障害（ギラン・バレー症候群等） • 重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、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、赤芽球瘡、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 • 結核	• ペムブロリズマブ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、破線：今般の一変申請後に、重要な特定されたリスクに追加

表 21 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
- 根切除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腎細胞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、045 試験、189 試験、407 試験、042 試験、054 試験、252 試験、<u>426 試験、048 試験、587 試験及び 180 試験の継続試験</u>）	- 根切除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、破線：今般の一変申請後に追加

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、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、二重線部は本一変申請後の令和元年 12 月 20 日付けで追加）

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

がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌

[用法・用量]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和元年 12 月 20 日付けで追加）

<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 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 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、がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌＞

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 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 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 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）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和元年 12 月 20 日付けで追加、二重取消線部は本一変申請後の令和元年 12 月 20 日付けで削除）

＜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用医薬品又は医療機器薬を用いること。

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用医薬品又は医療機器薬を用いること。
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 発現率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。

＜がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌＞

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. 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。
3. PD-L1 発現率（CPS）について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和元年 12 月 20 日付けで追加、二重取消線部は本一変申請後の令和元年 12 月 20 日付けで削除）

＜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。

＜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。

＜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）、がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

＜効能共通＞

本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 なお、4週間を超えて Grade 1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を3週間として再開する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性の Grade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4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 又は若しくは 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ロン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において Grade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AEOSI	adverse events of special interest	免疫関連の特に注意すべき有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASaT	all subject as treated	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{wk6}	area under the concentration-time curve over a 6-week interval at treatment initiation	初回投与後の 6 週間を累積した濃度－時間曲線下面積
AUC _{wk6,ss}	area under the concentration-time curve over a 6-week interval at steady state	定常状態の 6 週間を累積した濃度－時間曲線下面積
BID	bis in die	1 日 2 回
BIRC	blinded independent review committee	盲検下独立評価委員
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
C _{avg}	average serum concentration at treatment initiation	サイクル 1 における平均血清中濃度
C _{avg,ss}	average serum concentration at steady state	定常状態における平均血清中濃度
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
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
C _{max}	maximum serum concentration at treatment initiation	サイクル 1 における最高血清中濃度
C _{max,ss}	maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
C _{min}	minimum serum concentration at treatment initiation	サイクル 1 における最低血清中濃度（サイクル 2 投与前の血清中濃度）
C _{min,ss}	minimum serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞数及び免疫細胞（マクロファージ及びリンパ球）数を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CR	complete response	完全奏効
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
GEP	gene expression profile	
HLT	high level term	高位語
IC	investigator's choice	治験担当医師により選択された治療薬
ITT	intention-to-treat	

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN ガイドライン（食道及び食道胃接合部癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers	
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-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキシドナトリウム水和物
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
SD	stable disease	安定
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（%）
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン（食道癌）		食道癌診療ガイドライン 2017 年版 日本食道学会編
001 試験		KEYNOTE-001 試験
002 試験		KEYNOTE-002 試験
006 試験		KEYNOTE-006 試験
010 試験		KEYNOTE-010 試験
012 試験		KEYNOTE-012 試験
013 試験		KEYNOTE-013 試験
021 試験		KEYNOTE-021 試験
024 試験		KEYNOTE-024 試験
028 試験		KEYNOTE-028 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
052 試験		KEYNOTE-052 試験
054 試験		KEYNOTE-054 試験
055 試験		KEYNOTE-055 試験

087 試験		KEYNOTE-087 試験
158 試験		KEYNOTE-158 試験
164 試験		KEYNOTE-164 試験
180 試験		KEYNOTE-180 試験
181 試験		KEYNOTE-181 試験
189 試験		KEYNOTE-189 試験
204 試験		KEYNOTE-204 試験
252 試験		KEYNOTE-252 試験
407 試験		KEYNOTE-407 試験
426 試験		KEYNOTE-426 試験
555 試験		KEYNOTE-555 試験
587 試験		KEYNOTE-587 試験
トラスツズマブ		トラスツズマブ（遺伝子組換え）
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
本薬		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬/CBDCA/PEM		本薬、CBDCA 及び PEM との併用
本薬/CBDCA/PTX/BV		本薬、CBDCA、PTX 及び BV の併用
本薬/CBDCA/PTX		本薬、CBDCA 及び PTX の併用