審査報告書

令和 3 年 7 月 13 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] ①令和2年9月10日、②令和2年10月12日1)

[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] ①医療用医薬品(4)新効能医薬品、②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化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌及び②化学療法歴のない PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳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。

[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)

¹⁾ ①令和2年9月10日及び②令和2年10月12日にそれぞれ①結腸・直腸癌に係る効能・効果、並びに②乳癌に係る効能・は効果及び用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

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

治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌 PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

(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 $200 \, \mathrm{mg}$ を 3 週間間隔又は 1 回 $400 \, \mathrm{mg}$ 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、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌>

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 $200 \, \mathrm{mg}$ を 3 週間間隔又は 1 回 $400 \, \mathrm{mg}$ 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。

<PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 1 回

(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。

審查報告(1)

令和 3 年 5 月 27 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

[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)

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

治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌

PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 (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 $200 \, \mathrm{mg}$ を 3 週間間隔又は 1 回 $400 \, \mathrm{mg}$ を 6 週間間隔で $30 \, \mathrm{分間}$ 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 $12 \, \mathrm{カ月間までとする}$ 。

<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

²⁾ ①結腸・直腸癌に係る効能・効果、並びに②乳癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が、それぞれ① 令和 2 年 9 月 10 日及び②令和 2 年 10 月 12 日に行われた。

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<u>、治癒切</u> 除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌

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

<PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</p>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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)

[目 次]

1.	起馬	え乂は	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	
2.	品質	質に関	 する資料及び機構における審査の概略	∠
3.	非賢	富床薬.	E理試験に関する資料及び機構における審査の概略	
4.	非賢	点床薬:	医物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	∠
5.	毒性	性試験	eに関する資料及び機構における審査の概略	4
6.	生物	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.	臨京	下的有	可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	結腸	場・直腸癌に係る資料及び機構における審査の概略	5
	7.2	乳癌	・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・	19
	7.3	臨床	r試験において認められた有害事象等	38
		7.3.1	l 結腸・直腸癌に係る臨床試験において認められた有害事象等	38
		7.3.2	2 乳癌に係る臨床試験において認められた有害事象等	40
8.	機桿	毒によ	こ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	42
9	案す	5報告	長(1)作成時における総合評価	43

[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

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)」、⑥2019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」、⑦2020年8月に「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」を効能・効果として承認されている。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)結腸・直腸癌に係る効能・効果、並びに(ii)乳癌に係る効能・効果及び用法・用量を 追加する一変申請が、申請日(それぞれ(i)令和 2 年 9 月 10 日及び(ii)令和 2 年 10 月 12 日)は異 なるものの同時期になされたことから、本報告書に纏めて記載した。

1.2 開発の経緯等

1.2.1 結腸・直腸癌について(上記 1.1 の(i))

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 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)のコホート B が 20 年 月から実施された。また、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(177 試験)が 2015 年 11 月から実施された。

米国及び EU では、177 試験を主要な試験成績として、2020 年 6 月に承認申請が行われ、米国では 2020 年 6 月に「KEYTRUDA is indicated for the first-line treatment of patients with unresectable or metastatic MSI-H or dMMR colorectal cancer (CRC).」を効能・効果として、EU では 2021 年 1 月に「KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer in adults.」を効能・効果として承認された。

なお、2021 年 4 月時点において、化学療法歴のない MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る効能・効果にて 18 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、164 試験のコホート B 及び 177 試験への患者の組入れが、それぞれ 20 年 月及び 月から開始された。

今般、177 試験を主要な試験成績として、MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、MSI-High を有する結腸・直腸癌について、本審査報告書では、①IHC 法又は PCR 法のいずれかの方法により DNA ミスマッチ修復機構が破綻していることが確認された患者を意図する場合(広義)

には「MSI-High」と記載し、②PCR 法により DNA ミスマッチ修復機構が破綻していることが確認された患者のみを意図する場合(狭義)には「MSI-High (PCR 法)」と記載した。

1.2.2 乳癌について(上記 1.1 の(ii))

HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬と化学療法との併用投与の臨床開発として、申請者により、化学療法歴のない 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(355 試験)が 20 年 月から実施された。

米国及びEUでは、355試験を主要な試験成績として、それぞれ2020年5月及び 月に承認申請が行われ、 米国では、2020年11月に「KEYTRUDA, in combination with chemotherapy, is indicated for the treatment of patients with locally recurrent unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) whose tumors express PD-L1 (CPS ≥10) as determined by an FDA-approved test. This indication is approved under accelerated approval based on progression-free survival. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.」を効能・効果として迅速承認され、EUでは審査中である。

なお、2021年4月時点において、乳癌に係る効能・効果にて10の国又は地域で承認されている。

本邦においては、355 試験への患者の組入れが20 年 月から開始された。

今般、355 試験を主要な試験成績として、乳癌に係る効能・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。

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」及び「臨床薬理試験に関する資料」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。

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 結腸・直腸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1に示す国際共同第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験 各1試験の計2試験が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
		164 試験	II	<コホートB> 化学療法歴のある治癒切除不能 な進行・再発の MSI-High を有す る結腸・直腸癌患者	63	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性 PK
評価	国際 共同	177 試験	Ш	化学療法歴のない治癒切除不能 な進行・再発の MSI-High を有す る結腸・直腸癌患者	307 ①153 ②154	 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 FOLFOX FOLFOX/ベバシズマブ FOLFOX/セツキシマブ FOLFIRI FOLFIRI/ベバシズマブ FOLFIRI/セツキシマブ 	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。また、177 試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、表2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 結腸・直腸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。

表 2 177 試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
	14日間を1サイクルとして、第1日目に①L-OHP 85 mg/m ² を2時間かけて静脈内投与、②LV 400 mg/m ²
FOLFOX	又は <i>I-</i> LV 200 mg/m ² を 2 時間かけて静脈内投与、③5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与、その後、5-
	FU 2,400 mg/m ² を 46~48 時間かけて静脈内投与
	14 日間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①CPT-11 180 mg/m²を 30~90 分かけて静脈内投与、②
FOLFIRI	LV 400 mg/m ² 又は <i>l</i> -LV 200 mg/m ² を 2 時間かけて静脈内投与、③5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与、
	その後、5-FU 2,400 mg/m ² を 46~48 時間かけて静脈内投与
ベバシズマブ	14日間を1サイクルとして、第1日目にベバシズマブ 5 mg/kg を初回は90分かけて、忍容可能であ
//	れば2回目は60分、3回目以降は30分かけて静脈内投与
セツキシマブ	7日間を1サイクルとして、第1日目にセツキシマブを初回は400 mg/m²を2時間かけて、2回目以
ヒノインマノ	降は 250 mg/m ² を 1 時間かけて静脈内投与

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Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1:164 試験 < 20 年 月~実施中 [データカットオフ日: 2019 年 9 月 9 日] >)

化学療法歴のある³⁾ 治癒切除不能な進行・再発の MSI-High⁴⁾ を有する結腸・直腸癌患者(目標症例数:コホート B 約 60 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 (以下、本審査報告書では、164 試験についてはコホート B のみについて記載する) が、本邦を含む 10 カ国、34 施設で実施された。

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

本試験のコホート B に登録された 63 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は 6 例)。

主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による奏効率と設定され⁵⁾、最後に登録された患者が 6 カ月以上観察された時点で最終解析を実施することとされた。

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 BIRC 判定による奏効率は、表 3 の とおりであった(2019 年 9 月 9 日データカットオフ)。

表 3 最良総合効果及び奏効率 (RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団、BIRC 判定、2019 年 9 月 9 日データカットオフ)

	例数	(%)
最良総合効果	全体集団	日本人集団
	63 例	6 例
CR	8 (12.7)	2 (33.3)
PR	14 (22.2)	2 (33.3)
SD	14 (22.2)	1 (16.7)
PD	25 (39.7)	1 (16.7)
NE	2 (3.2)	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	22 (34.9 [23.3, 48.0])	4 (66.7 [23.3, 95.7])

^{*:} 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、2/63 例 (3.2%) 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、敗血症及び急性骨髄性白血病各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

³⁾ フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び L-OHP、若しくはフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び CPT-11 のいずれか、 又はそのいずれかにベバシズマブ若しくは抗 EGFR 抗体医薬品 (セツキシマブ又はパニツムマブ) を加えた 1 つ以上 の化学療法歴のある患者が組み入れられた。

⁴⁾ 治験実施施設の検査によって dMMR 又は MSI-High (PCR 法) と判定された患者が組み入れられた。なお、dMMR 及 び MSI-High (PCR 法) の判定基準は、それぞれ以下のとおりとされた。

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

[•] 腫瘍組織から抽出した DNA から $3\sim5$ 種類のマイクロサテライト($1\sim$ 数塩基の塩基配列の反復配列)を PCR 法で増幅し、正常組織(非腫瘍組織)と比較して、2 種類以上のマイクロサテライトの反復回数に異常が認められた場合に MSI-High (PCR 法) と判定された。

⁵⁾ 奏効率については、記述的な位置付けの解析として実施することとされた。

7.1.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1:177 試験<2015 年 11 月〜実施中[データカットオフ日: 2020 年 2 月 19 日] >)

化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High⁴⁾ を有する結腸・直腸癌患者(目標症例数: 300例)を対象に、本薬と 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が、本邦を含む23の国又は地域、120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、①FOLFOX、②FOLFOX/ベバシズマブ、③FOLFOX/セツキシマブ、④FOLFIRI、⑤FOLFIRI/ベバシズマブ又は⑥FOLFIRI/セツキシマブのいずれかを投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 307 例(本薬群 153 例、IC 群 154 例)全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた(うち、日本人患者は本薬群 12 例、IC 群 10 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 11 例を除く 296 例(本薬群 153 例、IC 群 143 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 12 例、IC 群 10 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 BIRC 判定による PFS が設定されていたものの、本薬の有効性の評価において OS も重要であると考えられたこと等から、主要評価項目に OS を追加するとともに、OS に対する検出力を 85%に設定した上で、目標症例数を 270 例から300 例に変更することとされた(治験実施計画書改訂第 3 版(2017 年 11 月 20 日付け))。また、

■に変更された。さらに、十分な観察期間において有効性の評価を行うこと等を目的として、治験実施計画書改訂第 版(20 年 月 日付け)及び第 5 版(2019年12月17日付け)において、PFS 及びOSの解析を以下の時点で実施する計画に変更された。

- PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析: 約 162 件の PFS に関するイベントが観察された時点、 かつ最後に登録された患者の無作為化から 6 カ月以上経過した時点。
- PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析: 約 209 件の PFS に関するイベントが観察された時点、 又は最後に登録された患者の無作為化から 24 カ月経過した時点のいずれか早い時点。
- OS の最終解析: 約190件のOS に関するイベントが観察された時点、又は2回目の中間解析から12カ月経過した時点のいずれか早い時点。

複数の主要評価項目を設定することに伴う多重性については、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、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien- Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

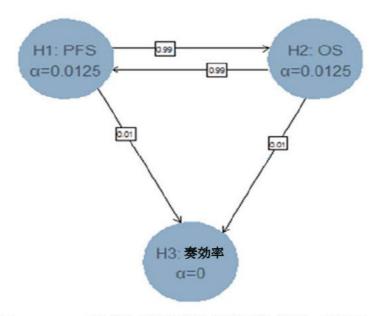


図1 PFS、OS 等に関する検定手順及び有意水準(片側)の割当て

有効性について、PFS の最終解析(2020 年 2 月 19 日データカットオフ)の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであり、IC 群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 4 PFS の最終解析結果 (BIRC 判定、ITT 集団、2020 年 2 月 19 日データカットオフ)

	本薬群	IC 群
例数	153	154
イベント数 (%)	82 (53.6)	113 (73.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.5 [5.4, 32.4]	8.2 [6.1, 10.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.60 [0.	45, 0.80]
p 値 (片側) *2	0.0	0002

*1:非層別Cox比例ハザードモデル、*2:非層別log-rank検定、有意水準(片側) 0.0117

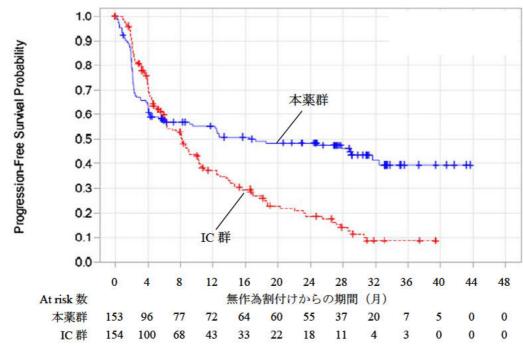


図 2 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BIRC 判定、ITT 集団、2020 年 2 月 19 日データカットオフ)

また、OS の 2 回目の中間解析(2020 年 2 月 19 日データカットオフ)の結果及び Kaplan-Meier 曲線 は、それぞれ表 5 及び図 3 のとおりであり、IC 群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長は示されなかった。

表 5 OS の 2 回目の	中間解析結果	(ITT集団、	2020年2月	19 日データカ	ットオフ)
----------------	--------	---------	---------	----------	-------

	本薬群	IC 群
例数	153	154
イベント数 (%)	56 (36.6)	69 (44.8)
中央值 [95%CI] (カ月)	- [-, -]	34.8 [26.3, -]
ハザード比 [95%CI] *1		0.54, 1.09]
p 値 (片側) *2	0.	.0694

- : 推定不能、*1:非層別Cox比例ハザードモデル、*2:非層別log-rank検定、有意水準(片側) 0.0053

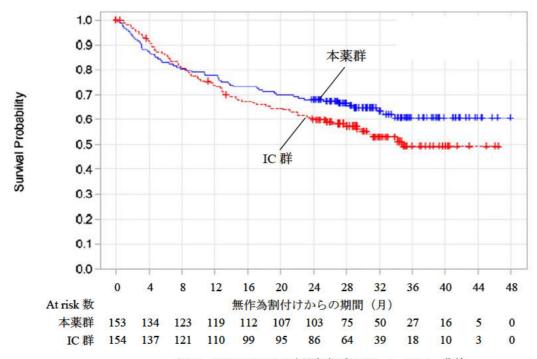


図 3 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2020 年 2 月 19 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、本薬群 6/153 例 (3.9%)、IC 群 7/143 例 (4.9%) 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)。患者の死因は、本薬群で腹部敗血症、死亡、下痢、十二指腸穿孔、発育不全及び仮性球麻痺各 1 例、IC 群で大動脈解離、誤嚥、心停止、胆管炎、腸管穿孔、肺塞栓症及び上部消化管出血各 1 例であった。このうち、IC 群の腸管穿孔 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.R 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、本薬の有効性について、提出された 177 試験の結果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)等を踏まえ、177試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結 腸・直腸癌患者に対し、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.1.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、177 試験の対照群として①FOLFOX、②FOLFOX/ベバシズマブ、③FOLFOX/セツキシマブ、 ④FOLFIRI、⑤FOLFIRI/ベバシズマブ及び⑥FOLFIRI/セツキシマブを設定した理由について、以下のように説明している。

177 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (結腸・直腸癌) (v.2.2015)、国内診療ガイドライン (大腸癌) (2014 年版) 等において、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して、MSI が認められるか否かによらず FOLFOX 又は FOLFIRI のいずれか、又はそのいずれかにベバシズマブ若しくは抗 EGFR 抗体医薬品 (セツキシマブ又はパニツムマブ) を加えたレジメンが推奨されていたことから、177 試験の対照群では、治験担当医師が上記①~⑥のいずれかを選択することとした。

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

申請者は、177 試験における主要評価項目及び当該試験の対象患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者において PFS が延長することは、疾患進行までの期間の延長により、疾患進行に伴う臨床症状の悪化、身体機能の低下等を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えること、また、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、177 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定した。

177 試験において、主要評価項目とされた BIRC 判定による PFS について、IC 群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1.2 参照)。なお、無作為化前に選択された IC 群の薬剤 (①FOLFOX、②FOLFOX/ベバシズマブ、③FOLFOX/セツキシマブ、④FOLFIRI、⑤FOLFIRI/ベバシズマブ、⑥FOLFIRI/セツキシマブ)別の部分集団における IC 群に対する本薬群の PFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ①0.60 [0.25 1.42]、②0.85 [0.56, 1.31]、③0.15 [0.02, 1.34]、④0.56 [0.23, 1.33]、⑤0.57 [0.30, 1.07] 及び⑥0.17 [0.04, 0.67] 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。

日本人集団における PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析の結果並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び表 7 並びに図 4 及び図 5 のとおりであった。

表 6 日本人集団における PFS の最終解析結果 (BIRC 判定、ITT 集団、2020 年 2 月 19 日データカットオフ)

	本薬群	IC 群
例数	12	10
イベント数 (%)	4 (33.3)	8 (80.0)
中央值 [95%CI] (カ月)	− [1.9, −]	11.0 [2.0, 30.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.46 [0	.14, 1.55]
p 値 (片側) *2	0.	0972

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

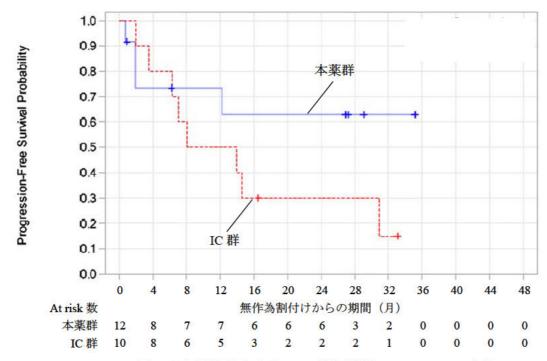


図 4 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BIRC 判定、ITT 集団、2020 年 2 月 19 日データカットオフ)

表7 日本人集団における OS の2回目の中間解析結果 (ITT 集団、2020年2月19日データカットオフ)

	本薬群	IC 群
例数	12	10
イベント数 (%)	3 (25.0)	5 (50.0)
中央值 [95%CI] (カ月)	− [3.8, −]	− [7.5, −]
ハザード比 [95%CI] *1	0.53 [0.	13, 2.23]
p 値 (片側) *2	0.1	1902

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

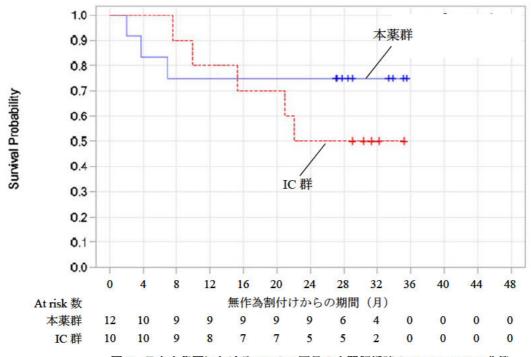


図 5 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2020 年 2 月 19 日データカットオフ)

また、申請者は、PD-L1の発現状況別の本薬の有効性について、以下のように説明している。

177試験においては、PD-L1測定のための腫瘍組織検体の提出は必須とされていなかったことから、当該試験に基づき検討を行うことは困難であるものの、下記の点等から、PD-L1の発現状況にかかわらず、MSI-Highを有する結腸・直腸癌に対する本薬の有効性が期待できると考える。

- MSI-Highを有する結腸・直腸癌患者等を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅱ相試験(016試験)において、MSI-Highを有する結腸・直腸癌患者のPD-L1の発現状況とPFS及びOSとの相関は認められなかったこと(N Engl J Med 2015; 372: 2509-20)。
- 化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の固形癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 II 相試験 (158試験) において、PD-L1の発現状況にかかわらず、MSI-Highを有する患者に対して一定の奏効が得られていること (「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」参照)。

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、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 177 試験において、主要評価項目の一つとされた PFS について、IC 群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 177 試験において、主要評価項目の一つとされた OS について、IC 群と比較して本薬群で短縮する 傾向は認められなかったこと。
- 177 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 患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果につい て全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.1.R.2 安全性について(有害事象については、「7.3.1 結腸・直腸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、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸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・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象⁶⁾であり、本薬投与にあたっては、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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発のMSI-High を有する結腸・直腸癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.1.R.2.1 安全性プロファイルについて

休薬に至った有害事象

申請者は、177 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。

177 試験における安全性の概要は、表8のとおりであった。

例数 (%) 本薬群 IC 群 153 例 143 例 142 (99.3) 全有害事象 149 (97.4) Grade 3 以上の有害事象 86 (56.2) 111 (77.6) 死亡に至った有害事象 6 (3.9) 7 (4.9) 重篤な有害事象 62 (40.5) 75 (52.4) 投与中止に至った有害事象 21 (13.7) 17 (11.9)

58 (37.9)

表8 安全性の概要(177試験)

177 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、関節痛 (本薬群: 28 例 (18.3%)、IC 群: 7 例 (4.9%)、以下、同順)、そう痒症 (25 例 (16.3%)、12 例 (8.4%))、AST 増加 (24 例 (15.7%)、12 例 (8.4%))、血中 ALP 増加 (22 例 (14.4%)、6 例 (4.2%))、上腹部痛 (20 例 (13.1%)、11 例 (7.7%))、上咽頭炎 (20 例 (13.1%)、10 例 (7.0%))、甲状腺機能低下症 (19 例 (12.4%)、3 例 (2.1%))、インフルエンザ様疾患 (14 例 (9.2%)、4 例 (2.8%))及び大腸炎 (8 例 (5.2%)、0 例)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 (11 例 (7.2%)、7 例 (4.9%))、低ナトリウム血症 (8 例 (5.2%)、4 例 (2.8%))、GGT 増加 (7 例 (4.6%)、1 例 (0.7%))、大腸炎 (3 例 (2.0%)、0 例)、感染 (3 例 (2.0%)、0 例)及び失神 (3 例 (2.0%)、0 例)であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、腹痛 (7 例 (4.6%)、2 例 (1.4%))、発熱 (4 例 (2.6%)、0 例)及び大腸炎 (3 例 (2.0%)、0 例)であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、腹痛 (7 例 (4.6%)、2 例 (1.4%))、発熱 (4 例 (2.6%)、0 例)及び大腸炎 (3 例 (2.0%)、0 例)であった。同様に、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、ALT 増加 (6 例 (3.9%)、2 例 (1.4%))、 血中 ALP 増加 (4 例 (2.6%)、0 例)、大腸

99 (69.2)

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、infusion reaction、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)。

炎(4例(2.6%)、0例)及び血中ビリルビン増加(3例(2.0%)、0例)であった。同様に、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、177 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、177 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①~⑧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9のとおりであった。

- ① 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした 国際共同第Ⅲ相試験 (177 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≥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≥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≥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)
- ⑧ 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)

			•	例数	(%)	_	_	
•	①の患者	②の患者	③の患者	④の患者	⑤の患者	⑥の患者	⑦の患者	⑧の患者
	153 例	1,421 例	1,472 例	210 例	266 例	61 例	300 例	314 例
全有害事象	149	1,366	1,419	202	248	60	290	300
王 有 舌 争 豕	(97.4)	(96.1)	(96.4)	(96.2)	(93.2)	(98.4)	(96.7)	(95.5)
Grade 3 以上の有	86	583	714	53	139	36	162	170
害事象	(56.2)	(41.0)	(48.5)	(25.2)	(52.3)	(59.0)	(54.0)	(54.1)
死亡に至った有害	6	40	122	2	13	1	25	30
事象	(3.9)	(2.8)	(8.3)	(1.0)	(4.9)	(1.6)	(8.3)	(9.6)
壬炔ムナウ東名	62	469	573	34	104	29	121	124
重篤な有害事象	(40.5)	(33.0)	(38.9)	(16.2)	(39.1)	(47.5)	(40.3)	(39.5)
投与中止に至った	21	185	190	11	22	4	36	40
有害事象	(13.7)	(13.0)	(12.9)	(5.2)	(8.3)	(6.6)	(12.0)	(12.7)
休薬に至った有害	58	309	421	54	54	17	92	84
事象	(37.9)	(21.7)	(28.6)	(25.7)	(20.3)	(27.9)	(30.7)	(26.8)

表9 がん種別*の安全性の概要

既承認の効能・効果のいずれのがん種と比較しても、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象及び発現率が

^{*:} 本薬の用法・用量について、②は 2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 又は 10 mg/kg Q3W で静脈内投与、③は 2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は 200 mg Q3W で静脈内投与、その他は 200 mg Q3W で静脈内投与

2%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は表 10 のとおりであった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 10 既承認のがん種と比較して MSI-High を有する結腸・直腸癌患者で発現率の高かった有害事象

			-	例数	(%)			
	①の患者	②の患者	③の患者	④の患者	⑤の患者	⑥の患者	⑦の患者	⑧の患者
	153 例	1,421 例	1,472 例	210 例	266 例	61 例	300 例	314 例
全 Grade の有害事	象							
下樹	68	380	201	36	43	21	46	39
下痢	(44.4)	(26.7)	(13.7)	(17.1)	(16.2)	(34.4)	(15.3)	(12.4)
浮動性めまい	24	110	87	6	15	3	14	7
仔助圧のよい	(15.7)	(7.7)	(5.9)	(2.9)	(5.6)	(4.9)	(4.7)	(2.2)
血中 ALP 増加	22	47	76	5	9	5	8	14
皿中 ALP 垣加	(14.4)	(3.3)	(5.2)	(2.4)	(3.4)	(8.2)	(2.7)	(4.5)
上腹部痛	20	66	50	5	9	2	7	14
工版 印油	(13.1)	(4.6)	(3.4)	(2.4)	(3.4)	(3.3)	(2.3)	(4.5)
皮膚乾燥	19	91	56	10	14	4	13	9
以肾紀珠	(12.4)	(6.4)	(3.8)	(4.8)	(5.3)	(6.6)	(4.3)	(2.9)
Grade 3 以上の有害	事象							
高血圧	11	41	24	1	6	2	4	3
同皿/工	(7.2)	(2.9)	(1.6)	(0.5)	(2.3)	(3.3)	(1.3)	(1.0)
下痢	9	25	14	3	4	0	2	3
[7年]	(5.9)	(1.8)	(1.0)	(1.4)	(1.5)	U	(0.7)	(1.0)
GGT 増加	7	7	12	0	4	0	4	2
GG1 追加	(4.6)	(0.5)	(0.8)	U	(1.5)	U	(1.3)	(0.6)
本薬の休薬に至っ	た有害事象							
下樹	13	34	25	7	4	1	4	4
下痢	(8.5)	(2.4)	(1.7)	(3.3)	(1.5)	(1.6)	(1.3)	(1.3)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

177 試験において、既承認の効能・効果に係る患者と比較して発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬の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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、当該患者においても本薬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、177 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。

177 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

表 11 国内外の安全性の概要 (177 試験の本薬群)

	例数	文 (%)
	日本人集団	外国人患者
	12 例	141 例
全有害事象	12 (100)	137 (97.2)
Grade 3 以上の有害事象	6 (50.0)	80 (56.7)
死亡に至った有害事象	0	6 (4.3)
重篤な有害事象	2 (16.7)	60 (42.6)
投与中止に至った有害事象	2 (16.7)	19 (13.5)
休薬に至った有害事象	3 (25.0)	55 (39.0)

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:6例(50.0%)、外国人患者:4例(2.8%)、以下、同順)、AST 増加(3 例(25.0%)、21 例(14.9%))、ALT 増加(3 例(25.0%)、19 例(13.5%))、上咽頭炎(3 例(25.0%)、17 例(12.1%))、甲状腺機能低下症(3 例(25.0%)、16 例(11.3%))、GGT 増加(3 例(25.0%)、5 例(3.5%))及び体重増加(2 例(16.7%)、5 例(3.5%))であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、GGT 増加(3 例(25.0%)、4 例(2.8%))であった。同様に、発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験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。

日本人の化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対して本薬が投与された患者数は限られていることから、本薬の安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、177 試験において外国人患者と比較して日本人患者で、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率に明確な国内外差は認められていないこと等から、日本人の化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.1.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の申請効能・効果は、「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌」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。

- 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が確認された結腸・直腸癌 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を用いること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた MSI-High を有する結腸・直腸癌の患者について、「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、本薬の投与を行うこと。

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、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌」と設定することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された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。
- 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

国内外の代表的な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、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸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 (結腸癌) (v.1.2021)
 - ➤ 治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸癌患者に対する一次治療として本薬は推奨される。
- NCCN ガイドライン(直腸癌)(v.1.2021)
 - ➤ 治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する直腸癌患者に対する一次治療として本薬は推奨される。

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

化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした 177 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示された (7.1.R.1 及び 7.1.R.2 参照) ことから、本薬は当該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。

化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する本薬の 投与にあたっては、既承認のがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌に対す る本薬の適応判定を行うためのコンパニオン診断薬として承認されている「MSI 検査キット(FALCO)」 (株式会社ファルコバイオシステムズ)を用いて、投与対象となる患者を特定することが適切と考える。

治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する本薬の投与にあたっては、現在添付文書に示される化学療法歴のある結腸・直腸癌患者を対象とした 164 試験に組み入れられた患者の前治療歴、試験成績等に加え、化学療法歴のない結腸・直腸癌患者を対象とした 177 試験に係る情報について熟知することが重要であることから、当該内容について添付文書の臨床成績の項に記載した上で、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と考える。

加えて、手術の補助療法としての本薬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 ことから、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旨を注意喚起することが 適切と考える。

以上より、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「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌」と設定することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された結腸・直腸癌 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を用いること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた MSI-High を有する結腸・直腸癌の患者について、「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、本薬の投与を行うこと。

また、177 試験の IC 群として設定された治療法以外に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者の一次治療として推奨されている FOLFOXIRI、FOLFOXIRI/ベバシズマブ等と本薬との使い分けについて、申請者は以下のように説明している。

治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象に、本薬と FOLFOXIRI、FOLFOXIRI/ベバシズマブ等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、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFOXIRI 及び FOLFOXIRI/ベバシズマブの第Ⅲ相試験における PFS (中央値) は、それぞれ 9.8 及び 12.3 カ月であった一方で、177 試験におけ

る本薬群の PFS (中央値) は 16.5 カ月であったこと等から、本薬はこれらの治療より優先されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、化学療法歴のない患者を対象とした 177 試験において標準的治療に対する本薬の優越性が検証されたこと等を踏まえると、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する本薬投与にあたって、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について熟知する旨の注意喚起は不要と判断した。また、結腸・直腸癌に対する術前補助化学療法は標準的治療として確立していないことから、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で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請 どおり「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・ 直腸癌」と設定することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された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。
- 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。

なお、MSI-High を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、本薬と FOLFOXIRI、FOLFOXIRI/ベバシズマブ等との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点では当該患者におけるこれらの薬剤の使い分けについては不明であり、それぞれの併用療法の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものと考える。

7.1.R.4 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。」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。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について(既承認の内容と同一)。

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、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、申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.1.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした 177 試験において、本薬 200 mg Q3W 投与の臨床的有用性が示されたと考える (7.1.R.1 及び 7.1.R.2 参照)。 PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、200 mg Q3W 投与と 400 mg Q6W 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られたこと等に基づき、既承認のすべての効能・効果に対

し、用法・用量として 400 mg Q6W 投与が承認されている(「令和 2 年 7 月 7 日付け審査報告書 キイ トルーダ点滴静注 100 mg」参照) ことを踏まえると、177 試験の対象患者に対する用法・用量として、177 試験で用いられた 200 mg Q3W 投与に加えて、400 mg Q6W 投与を設定することは可能と考えた。

また、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対して、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、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。

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。

177 試験における有害事象発現時の本薬の用量調節基準については、既承認の効能・効果と同様の内 容が設定され、177 試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該患者に係る 用量調節基準は既承認の内容と同一とした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.1.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、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く、現時 点では、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者における本 薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考 え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 177 試験の本薬群と既承認の効能・効果との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認め られていないこと(7.1.R.2.1参照)。
- 177 試験の本薬群の結果から、本薬の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないこ と(7.1.R.2.2 参照)。
- 既承認の効能・効果の患者を対象とした複数の製造販売後調査が実施中であるものの、日本人患者 に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報等 からは、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。
- 海外の製造販売後の使用経験において、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められていないと考 えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 乳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 12 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 12 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	355 試験		化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術 不能又は再発乳癌患者	35 パート2: 847	パート 1: IC*との併用で、本薬 200 mg を Q3W で 静脈内投与 パート 2: IC*との併用で、①本薬 200 mg 又は②プ ラセボを Q3W で静脈内投与	有効性 安全性		

^{*:} PTX、nab-PTX 又は GEM/CBDCA から治験担当医師が選択することとされた。

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、「7.3.2 乳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Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1:355 試験<20 年 月〜実施中[データカットオフ日: 2019 年 12 月 11 日] >)

化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者⁷⁾ (目標症例数:パート1:30 例、パート2:828 例)を対象に、本薬/IC 投与の忍容性、安全性等を検討することを目的としたパート 1⁸⁾ (安全性導入パート)、並びに本薬/IC 投与とプラセボ/IC 投与の有効性及び安全性を比較することを目的としたパート2 (二重盲検無作為化比較試験パート)から構成される試験が、本邦を含む29 の国又は地域、251 施設で実施された(以下、本審査報告書では、355 試験におけるパートについて特段の記載がない限り、355 試験のパート2 について記載する)。

用法・用量は、 IC^9 (①PTX、②nab-PTX 又は③GEM/CBDCA) との併用において、本薬 $200 \, mg$ 又はプラセボを 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又は最大 35 回継続することとされた。IC の用法・用量は表 13 のとおりとされた。

表 13 IC の用法・用量 (355 試験)

本試験のパート1 に登録された 35 例のうち、治験薬が1 回以上投与された 34 例 (本薬/PTX: 10 例、本薬/nab-PTX: 13 例、本薬/GEM/CBDCA: 11 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬/PTX: 2 例、本薬/nab-PTX: 0 例、本薬/GEM/CBDCA: 2 例)。本薬/IC 投与の忍容性、安全性等を確認した上で、パート 2 の組入れを開始することとされた。

パート 1 において、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象等が認められたものの、新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、本薬/PTX、本薬/nab-PTX 及び本薬/GEM/CBDCA は 忍容可能と判断された。

パート 2 に登録され、無作為化された 847 例(本薬/IC 群 566 例、プラセボ/IC 群 281 例)全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた(うち、日本人患者は本薬/IC 群 61 例、プラセボ/IC 群 26 例)。

⁷⁾ 再発乳癌患者では、根治的治療が完了した日(原発巣の根治切除日又は術後薬物療法の最終投与日のうちいずれか遅い日、以下、同様)から再発までの期間が6カ月以上の患者が組み入れられた。

⁸⁾ 術前・術後薬物療法の治療歴及び根治的治療が完了した日から再発までの期間に応じて、①PTX、②nab-PTX 又は③ GEM/CBDCA に割り付けられた。各治療に 10 例以上の患者が組み入れられた時点で当該治療に対する組入れは中止された。

⁹⁾ 再発乳癌患者のうち、術前・術後薬物療法を受けた患者における IC の選択は以下のとおりとされた。

[•] 根治的治療が完了した日から再発までの期間が12カ月以上の場合は、①、②又は③が選択可能とされた。

[•] 根治的治療が完了した日から再発までの期間が 6~12 カ月、かつ術前・術後薬物療法として白金系抗悪性腫瘍剤 又は GEM の投与歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤の投与歴がない患者では、①又は②が選択可能とされた。

[•] 根治的治療が完了した日から再発までの期間が 6~12 カ月、かつ術前・術後薬物療法としてタキサン系抗悪性腫瘍剤の投与歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤又は GEM の投与歴がない患者では、③が選択可能とされた。

また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬/IC 群の 4 例を除く 843 例(本薬/IC 群 562 例、プラセボ/IC 群 281 例)が安全性の解析対象とされた(うち、日本人患者は本薬/IC 群 61 例、プラセボ/IC 群 26 例)。

パート 2 の主要評価項目として、試験開始時時点では RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による ITT 集団及び PD-L1 陽性 $^{10)}$ (CPS \geq 1) の患者集団における PFS 及び OS が設定されていた。また、有効性の評価を目的として、PFS 及び OS についてそれぞれ 1 回及び 2 回の中間解析を、以下の時点で実施することとされていた。

- OS の 1 回目の中間解析 (PFS の中間解析): すべての患者の登録が完了し、かつ ITT 集団において PFS に関する 493 件のイベントが観察された時点。
- OS の 2 回目の中間解析 (PFS の最終解析): ITT 集団において OS に関する 374 件のイベントが観察された時点。
- OS の最終解析:ITT 集団において OS に関する 498 件のイベントが観察された時点。

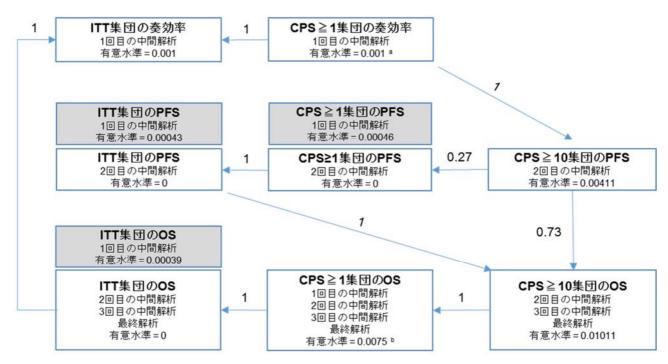
その後、奏効率について独立して検証可能にするため、OSの1回目の中間解析の際に、副次評価項目の一つとされたRECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率についても有意水準を配分することとされ、加えて、奏効率の評価のための十分な追跡期間を確保することを目的として、1回目の中間解析を、パート2の640例目の患者が無作為化された9カ月後に実施する計画に変更された(治験実施計画書改訂第3版(2018年8月31日付け))。さらに、最終解析時に十分な追跡期間を確保することを目的として、OSイベント数に加え、追跡期間を考慮して最終解析時点を決定することとされた。また、最後の患者が登録されてから17カ月後に、OSの3回目の中間解析を実施することとされた(治験実施計画書改訂第4版(2019年3月20日付け))。その後、IMpassion130試験11)の結果等から、PD-L1高発現の乳癌において抗 PD-1/PD-L1 抗体医薬品がより高い有効性を示すことが示唆されたことから、主要な解析対象集団にPD-L1 陽性(CPS \geq 10)集団が追加されるとともに、複数の主要解析対象集団を設定することに伴う多重性については、Bonferroni法により、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)。また、主要な解析対象集団にPD-L1陽性(CPS \geq 10)集団が追加されたこと等に伴い、中間解析及び最終解析の実施時期が変更され、以下の時点で実施することとされた(治験実施計画書改訂第5版(2019年10月4日付け))。

- OS の1回目の中間解析 (PFS の中間解析): すべての患者の登録が完了し、かつパート2の640例目の患者の無作為化から9カ月後の時点。
- OS の 2 回目の中間解析 (PFS の最終解析): CPS≥10 集団において OS に関する 185 件のイベント が観察された時点。
- OS の3回目の中間解析: CPS≥10集団において OS に関する210件のイベントが観察された時点。
- OS の最終解析: ITT 集団、CPS≥1 集団及び CPS≥10 集団においてそれぞれ 664 件、482 件及び 240 件の OS に関するイベントが観察された時点。

^{10) 「}PD-L1 IHC 22C3 pharmDX「ダコ」」(アジレント・テクノロジー株式会社)を用いて、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)に基づき評価された。

¹¹⁾ 化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、ATZ/nab-PTX とプラセボ/nab-PTX 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。

なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。



- : 1回目の中間解析で既に消費された有意水準。
- a: Spiessens and Debois が提案した方法 (Contemp Clin Trials 2010; 31: 647-56) を用いて、ITT 集団に占める CPS≥1 集団 の割合に基づき、有意水準を算出することとされた。
- b: CPS≥1集団のOSの有意水準0.0075は、1回目の中間解析時に既に消費している0.0036を含む。

図 6 PFS、OS 等の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 PFS について、最終解析(2019 年 12 月 11 日データカットオフ)の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 14 及び図 7~図 9 のとおりであり、CPS \geq 10 集団においてプラセボ/IC 群に対する本薬/IC 群の優越性が示された $^{12)}$ 。 階層的手順に従って検定が行われた CPS \geq 1 集団においては、本薬/IC 群の優越性は示されなかった。

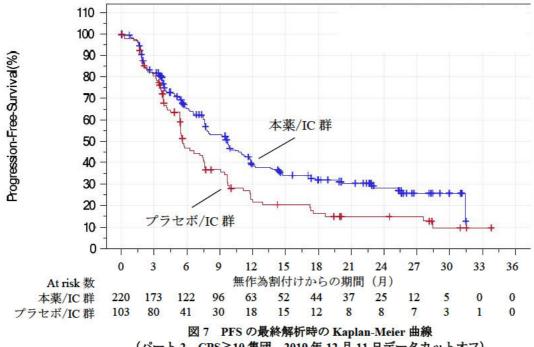
表 14 PFS の最終解析結果(パート 2、独立中央判定、2019	年 12 月 11 日データカットオフ)
------------------------------------	----------------------

	A I I I D D ANN /	יול אינוע דו		122 1 7 C 13/C 1 2 0 1 2 1		<i>,</i> ,
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)*³
			(70)	(>4)1)	[7570C1]	(71 円)
CPS≧10	本薬/IC 群	220	136 (61.8)	9.7 [7.6, 11.3]	0.65 [0.49, 0.86] *1	0.0012^{*4}
CF3≦10	プラセボ/IC 群	103	79 (76.7)	5.6 [5.3, 7.5]	0.03 [0.49, 0.80]	0.0012
CDC > 1	本薬/IC 群	425	288 (67.8)	7.6 [6.6, 8.0]	0.74 [0.61 0.00] *2	0.0014*5
CPS≧1	プラセボ/IC 群	211	162 (76.8)	5.6 [5.4, 7.4]	0.74 [0.61, 0.90] *2	0.0014
ITT	本薬/IC 群	566	391 (69.1)	7.5 [6.3, 7.7]	0.82 [0.69, 0.97] *1	0.0112*6
111	プラセボ/IC 群	281	211 (75.1)	5.6 [5.4, 7.3]	0.82 [0.69, 0.97]	0.0112

*1:IC (PTX 又は nab-PTX、GEM/CBDCA) 、PD-L1 発現 (CPS≥1、CPS<1) 及び術前・術後薬物療法での同系統の抗悪性腫瘍剤の投与歴(あり、なし)を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2:IC (PTX 又は nab-PTX、GEM/CBDCA) 及び術前・術後薬物療法での同系統の抗悪性腫瘍剤の投与歴 (あり、なし)を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*3:層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、*4:有意水準 (片側) 0.00411、*5:有意水準 (片側) 0.00111、*6:検定が行われなかった。

22

^{12) 1}回目の中間解析で、CPS≥1集団及びITT集団の奏効率について、統計学的な有意差が認められなかったことから、2回目の中間解析(PFSの最終解析)の有意水準(片側)は0.00411とされた。



(パート 2、CPS≥10集団、2019年12月11日データカットオフ)

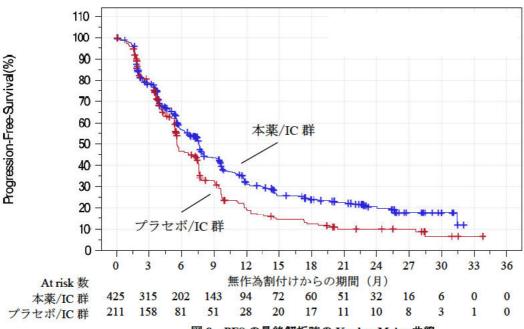
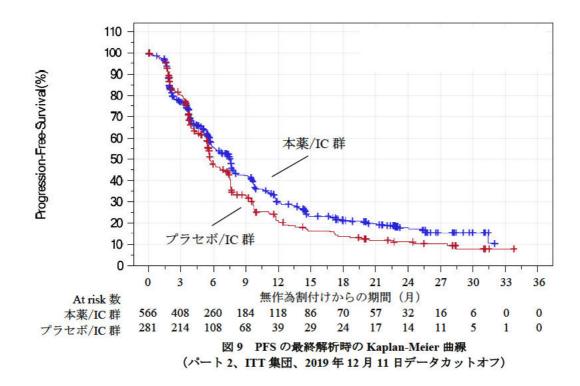


図8 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (パート 2、CPS≥1 集団、2019 年 12 月 11 日データカットオフ)

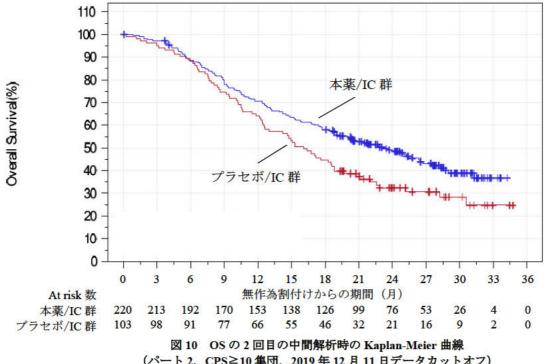


また、もう一つの主要評価項目とされた OS について、OS の 2 回目の中間解析(2019 年 12 月 11 日 データカットオフ)の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 15 及び図 10~図 12 のとおりであり、図 6 の検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、CPS ≥ 10 集団及び CPS ≥ 1 集団において、プラセボ/IC 群に対する本薬/IC 群の優越性は示されなかった。

表 15 OS の 2 回目の中間解析結果 (パート 2、2019 年 12 月 11 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 [9 5% CI]	p値 (片側)*³
CPS≧10	本薬/IC 群	220	121 (55.0)	23.0 [18.8, 27.5]	0.69 [0.51, 0.93] *1	0.0066*4
CPS ≤ 10	プラセボ/IC 群	103	71 (68.9)	16.1 [12.6, 18.8]	0.09 [0.51, 0.95]	0.0000
CDC > 1	本薬/IC 群	425	273 (64.2)	17.6 [15.5, 19.5]	0.82 [0.68, 1.00] *2	0.0263*5
CPS≥1	プラセボ/IC 群	211	155 (73.5)	16.0 [12.8, 17.4]	0.82 [0.08, 1.00]	
TTPT	本薬/IC 群	566	374 (66.1)	17.2 [15.3, 19.0]	0.07 [0.72 1.02] *1	0.0570*6
ITT	プラセボ/IC 群	281	201 (71.5)	15.5 [13.9, 17.2]	0.87 [0.73, 1.03] *1	(片側) *3 0.0066*4

*1:IC (PTX 又は nab-PTX、GEM/CBDCA) 、PD-L1 発現 (CPS≥1、CPS<1) 及び術前・術後薬物療法での同系統の抗悪性腫瘍剤の投与歴(あり、なし)を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2:IC (PTX 又は nab-PTX、GEM/CBDCA) 及び術前・術後薬物療法での同系統の抗悪性腫瘍剤の投与歴(あり、なし)を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*3:層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、*4:有意水準 (片側) 0.00472、*5:有意水準 (片側) 0.00221、*6:検定が行われなかった。



(パート 2、CPS≥10集団、2019年12月11日データカットオフ)

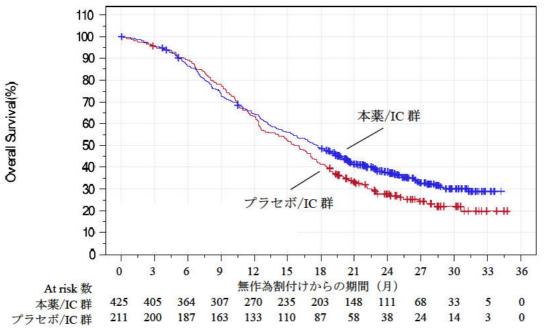
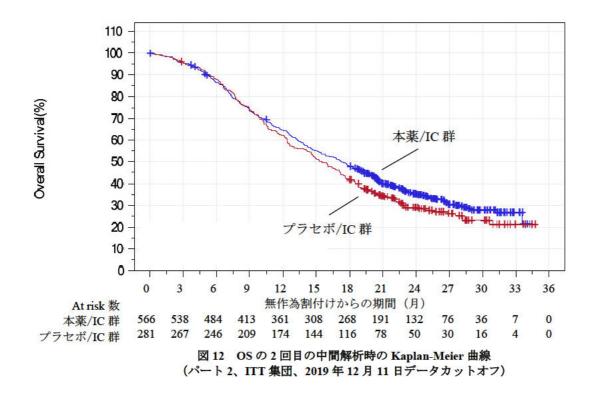


図 11 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (パート 2、CPS≥1 集団、2019 年 12 月 11 日データカットオフ)



安全性について、パート1における治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、1/34例(2.9%)に認められた。死因は不整脈であり、治験薬との因果関係は否定された(日本人患者における死亡は認められなかった)。パート2における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/IC群 14/562例(2.5%)、プラセボ/IC群 5/281例(1.8%)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、本薬/IC群で心肺停止及び敗血症性ショック各2例、急性腎障害、急性心筋梗塞、心停止、心肺不全、死亡、肝性脳症、多臓器機能不全症候群、肺炎、肺塞栓症及び出血性ショック各1例、プラセボ/IC群で心不全、出血性卒中、肺炎、呼吸不全及び血管デバイス感染各1例であった。このうち、本薬/IC群の急性腎障害及び肺炎各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.R 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、本薬の有効性について、提出された 355 試験の結果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)等を踏まえ、355 試験等に基づき体系的に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 PD-L1 陽性 (CPS≥10) の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対し、本薬/IC 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、355 試験における対照群として①プラセボ/PTX、②プラセボ/nab-PTX 及び③プラセボ/GEM/CBDCA を設定した理由について、以下のように説明している。

355 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (乳癌) (v.1.2016)、国内診療ガイドライン (乳癌) (2015 年版) 等において、355 試験の対象患者に対する標準的な治療としてタキサン系抗悪性腫瘍剤が推奨されていたことから、①プラセボ/PTX 及び②プラセボ/nab-PTX を設定した。

また、(i)根治的治療の完了後、早期(12カ月未満)に再発を認めた場合は術前・術後薬物療法で使用された薬剤に対して抵抗性と考えられること、(ii)HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、GEM/CBDCAにより臨床的に意義のある奏効率等が認められた旨の報告(Clin Breast Cancer 2008; 8: 425-31、Clin Breast Cancer 2008; 8: 178-86)等に基づき、当該患者に対して上記の国内外の診療ガイドラインにおいて、GEM/CBDCAが治療選択肢の一つとして推奨されていたことから、③プラセボ/GEM/CBDCAを設定した。

なお、nab-PTX の用法・用量 $^{13)}$ について、本邦において乳癌に対して nab-PTX 単独投与は未承認であったものの、355 試験計画時の NCCN ガイドライン(乳癌)(v.1.2016)において、手術不能又は再発乳癌に係る nab-PTX の用法・用量の一つとして推奨されていたこと等から、当該用法・用量を設定した。

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

申請者は、355 試験における主要評価項目及び当該試験の対象患者における本薬/IC 投与の有効性について、以下のように説明している。

化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌において PFS が延長することは、疾患進行までの期間の延長により、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えること、また、手術不能又は再発乳癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、355 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定した。

355試験の主要評価項目の一つとされたPFSについて、CPS \geq 10集団において、プラセボ/IC群に対する本薬/IC群の優越性が検証された(7.2.1.1.1参照)。もう一つの主要評価項目とされたOSについては、2回目の中間解析において、CPS \geq 10集団におけるプラセボ/IC群に対する本薬/IC群の統計学的に有意な延長は認められなかったものの、プラセボ/IC群と比較して本薬/IC群でOSが延長する傾向が認められた(7.2.1.1.1参照)。

なお、355 試験の CPS≥10 集団において、対照群の薬剤 (①PTX、②nab-PTX 及び③GEM/CBDCA) 別のプラセボ/IC 群に対する本薬/IC 群の PFS 及び OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ表 16 及び表 17 のとおりであった。対照群の薬剤間で解析対象とされた患者数等に差異が認められることから結果の解釈には限界があるものの、いずれの薬剤においても、プラセボ/IC 群と比較して本薬/IC 群で PFS が延長する傾向が認められ、OS が短縮する傾向は認められなかったことから、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確な差異は認められないと考える。

-

^{13) 28} 日間を 1 サイクルとして、100 mg/m²を第 1、8 及び 15 日目に単独静脈内投与。

表 16 対照群の薬剤別の PFS の結果 (CPS≥10 集団、独立中央判定、2019 年 12 月 11 日データカットオフ)

薬剤	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
PTX	本薬/IC 群 プラセボ/IC 群	33 11	19 (57.6) 9 (81.8)	9.6 [7.6, 20.2] 3.6 [1.5, 5.7]	0.35 [0.15, 0.78]	0.0040
nab-PTX	本薬/IC 群 プラセボ/IC 群	61 36	33 (54.1) 27 (75.0)	9.9 [5.7, -] 5.5 [3.5, 9.7]	0.57 [0.34, 0.96]	0.0160
GEM/CBDCA	本薬/IC 群 プラセボ/IC 群	125 56	84 (67.2) 43 (76.8)	9.5 [7.4, 11.2] 7.2 [5.4, 9.6]	0.76 [0.52, 1.09]	0.0682

^{- :} 推定不能、*1:治療群を共変量とした Cox 比例ハザードモデル、*2:非層別 log-rank 検定

表 17 対照群の薬剤別の OS の結果 (CPS ≥ 10 集団、2019 年 12 月 11 日データカットオフ)

	7.47(11/4) - 2/4/14/			,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,		
薬剤	治療群	例数	イベント数	中央値[95%CI]	ハザード比	p 値
米 州	1口/永/叶	17寸女人	(%)	(カ月)	[95%CI] *1	(片側) *2
PTX	本薬/IC 群	33	14 (42.4)	28.6 [22.8, -]	0.27 [0.12, 0.62]	0.0005
PIA	プラセボ/IC 群	11	10 (90.9)	8.5 [3.2, 16.1]	0.27 [0.12, 0.02]	0.0003
nab-PTX	本薬/IC 群	61	28 (45.9)	26.7 [16.7, -]	0.60 [0.35, 1.02]	0.0277
IIau-F1A	プラセボ/IC 群	36	26 (72.2)	18.4 [14.2, 22.0]	0.00 [0.55, 1.02]	0.0277
GEM/CBDCA	本薬/IC 群	125	79 (63.2)	19.2 [15.3, 24.0]	0.93 [0.62, 1.38]	0.3541
GEW/CBDCA	プラセボ/IC 群	56	35 (62.5)	16.2 [12.3, 28.2]	0.95 [0.02, 1.36]	0.3341

^{- :} 推定不能、*1:治療群を共変量とした Cox 比例ハザードモデル、*2:非層別 log-rank 検定

また、355 試験の日本人集団における PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 18 及び表 19 並びに図 13~図 15 及び図 16~図 18 のとおりであった。

表 18 日本人集団における PFS の最終解析結果(独立中央判定、2019年12月11日データカットオフ)

	17 - 714			7 11 17 1 7		
患者集団	治療群	例数	イベント数	中央値[95%CI]	ハザード比	p 値
忠有朱凹	(口)东杆	例数	(%)	(カ月)	[95%CI] *1	p値 (片側) *2 0.0794 0.0480 0.0416
CPS≥10	本薬/IC 群	19	12 (63.2)	11.7 [3.7, -]	0.52 [0.20 1.24]	0.0704
CPS ≤ 10	プラセボ/IC 群	9	8 (88.9)	5.6 [2.0, 9.7]	0.52 [0.20, 1.34]	(片側) *2 0.0794 0.0480
CPS≧1	本薬/IC 群	44	31 (70.5)	7.6 [5.4, 11.7]	0.62 [0.35, 1.09]	0.0490
CPS≦1	プラセボ/IC 群	22	20 (90.9)	5.6 [4.7, 7.7]	0.02 [0.33, 1.09]	0.0480
ITT	本薬/IC 群	61	43 (70.5)	7.7 [5.5, 11.7]	0.64 [0.38, 1.07]	0.0416
111	プラセボ/IC 群	26	23 (88.5)	5.6 [5.3, 7.7]	0.04 [0.38, 1.07]	(片側) *2 0.0794 0.0480

^{- :} 推定不能、*1:治療群を共変量とした Cox 比例ハザードモデル、*2:非層別 log-rank 検定

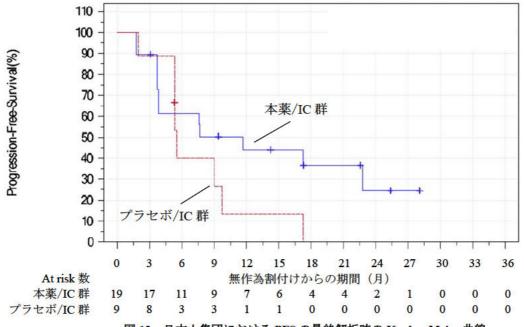
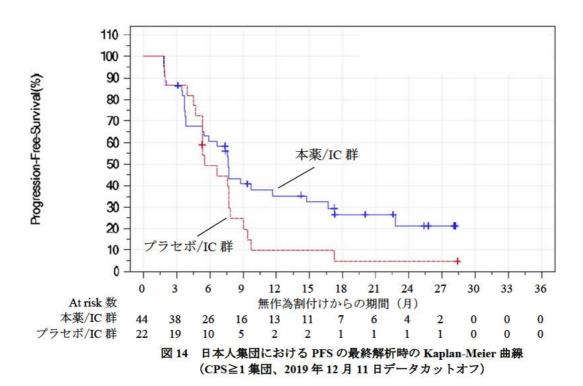


図 13 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (CPS≥10 集団、2019 年 12 月 11 日データカットオフ)



29

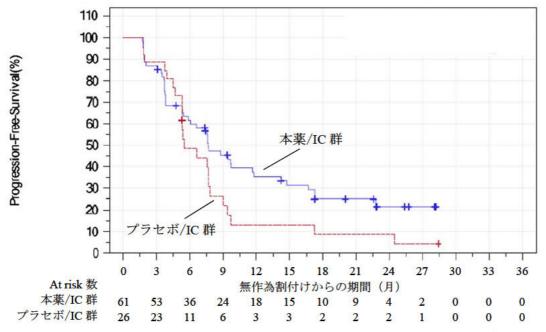
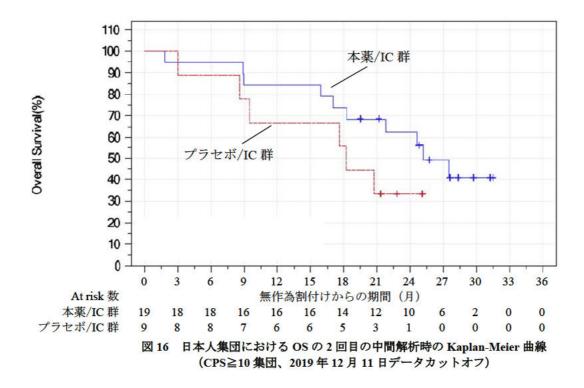


図 15 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2019 年 12 月 11 日データカットオフ)

表 19 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析結果 (2019 年 12 月 11 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
CDC > 10	本薬/IC 群	19	10 (52.6)	25.2 [17.1, -]	0.47 [0.16 1.26]	0.0769
CPS≥10	プラセボ/IC 群	9	6 (66.7)	18.2 [3.0, -]	0.47 [0.16, 1.36]	0.0769
CPS≧1	本薬/IC 群	44	27 (61.4)	21.8 [17.2, 27.5]	0.51 [0.30 0.05]	0.0161*2
CPS≦1	プラセボ/IC 群	22	17 (77.3)	17.1 [9.5, 19.2]	0.51 [0.28, 0.95]	0.0161 -
ITT	本薬/IC 群	61	35 (57.4)	24.7 [19.8, 27.5]	0.47 [0.27, 0.82]	0.0031*2
111	プラセボ/IC 群	26	20 (76.9)	17.1 [9.8, 18.4]	0.47 [0.27, 0.82]	0.0031

- : 推定不能、*1:治療群のみを共変量とした Cox 比例ハザードモデル、*2:非層別 log-rank 検定



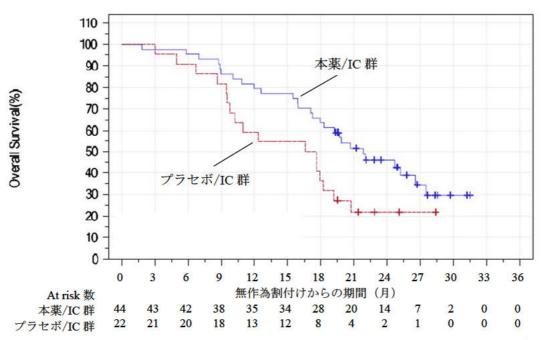
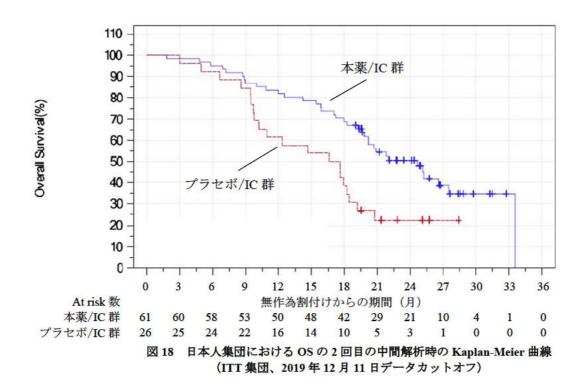


図 17 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (CPS≥1 集団、2019 年 12 月 11 日データカットオフ)



機構は、355 試験の OS の 1 回目の中間解析の実施後に、主要な解析対象として CPS≥10 集団が追加 され、検定手順についても変更されたこと (7.2.1.1.1 参照) 等から、当該変更が本薬/IC 投与の有効性評 価に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記の試験計画の変更(治験実施計画書改訂第5版(2019年10月4日付け))は、355試験のOSの1回目の中間解析(20 年 月 月 日データカットオフ)の結果に基づき、独立データモニタリング委員会より試験の継続が勧告された後に実施されたものの、下記の点等を考慮すると、当該変更が本薬/IC投与の有効性の結果解釈に影響を及ぼすものではなかったと考える。

・ 上記の試験計画の変更は、OS の 1 回目の中間解析のデータカットオフ後に入手した 355 試験以外 の臨床試験成績等に基づいて実施されたものであったこと (7.2.1.1.1 参照) に加えて、当該中間解 析結果は申請者には開示されず、以降も 355 試験の有効性及び安全性の結果について申請者に対す る盲検性が維持されていたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

355 試験における主要な解析対象集団の追加にあたっては、中間解析において試験継続が勧告された旨の情報を得た上での変更であり、355 試験の有効性の結果解釈に及ぼす影響を完全に否定することは困難である。しかしながら、上記の申請者の説明は一定の理解が可能であり、当該変更が PFS に係る結論に重大な影響を与えるものではないと考える。以上に加えて、下記の点等を考慮すると、PD-L1 陽性 (CPS≥10) の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/IC 投与の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目の一つとされた PD-L1 陽性 (CPS≥10) 集団における PFS について、プラセボ/IC 群に対する本薬/IC 群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 主要評価項目の一つとされた PD-L1 陽性 (CPS≥10) 集団における OS について、プラセボ/IC 群に対して本薬/IC 群で延長する傾向が認められたこと。

• 355 試験における日本人の患者数は限られており、日本人集団の PFS の結果を基に日本人患者における本薬/IC 投与の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.2.R.2 安全性について(有害事象については、「7.3.2 乳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、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能 又は再発乳癌患者に対して本薬/IC 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、乳癌患者においても本薬/IC 投与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

PTX、nab-PTX、GEM 又はCBDCA

PTX、nab-PTX、GEM 又はCBDCA

減量に至った有害事象

申請者は、355 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/IC 投与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。

355 試験における安全性の概要は、表 20 のとおりであった。

例数 (%) 本薬/IC 群 プラセボ/IC 群 562 例 281 例 全有害事象 276 (98.2) 554 (98.6) Grade 3 以上の有害事象 438 (77.9) 207 (73.7) 死亡に至った有害事象 14 (2.5) 5 (1.8) 重篤な有害事象 165 (29.4) 67 (23.8) 投与中止に至った有害事象 本薬又はプラセボ 60 (10.7) 15 (5.3) PTX、nab-PTX、GEM 又はCBDCA 84 (14.9) 31 (11.0) 休薬に至った有害事象 284 (50.5) 126 (44.8) 本薬又はプラセボ

378 (67.3)

82 (14.6)

196 (69.8)

62 (22.1)

表 20 安全性の概要 (355 試験)

プラセボ/IC 群と比較して本薬/IC 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、ALT 増加 (本薬/IC 群:142 例 (25.3%)、プラセボ/IC 群:55 例 (19.6%)、以下、同順)、AST 増加 (133 例 (23.7%)、47 例 (16.7%))、食欲減退 (116 例 (20.6%)、39 例 (13.9%))、発疹 (110 例 (19.6%)、33 例 (11.7%))及び甲状腺機能低下症(87 例 (15.5%)、9 例 (3.2%))であった。同様に、発現率が2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加(44 例 (7.8%)、16 例 (5.7%))及び AST 増加 (32 例 (5.7%)、10 例 (3.6%))であった。同様に、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、ALT 増加(52 例 (9.3%)、16 例 (5.7%))及び AST 増加(43 例 (7.7%)、13 例 (4.6%))

であった。同様に、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中 止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、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、355 試験と同様に、他の 細胞傷害性の抗悪性腫瘍剤との併用投与により実施された下記の臨床試験と355 試験の安全性プロファ 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)
- 化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頚部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(048 試験)

355 試験の本薬/IC 群、189 試験の本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 群、407 試験の本薬/CBDCA/PTX (nab-PTX) 群、及び 048 試験の本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤群において認められた有害事象の発現状況は、表 21 のとおりであった。

表 21 安全	表 21 安全性の概要 (355 試験、189 試験、407 試験及び 048 試験)							
	例数(%)							
	乳癌患者 (355 試験)	NSQ-NSCLC 患者 (189 試験)	SQ-NSCLC 患者 (407 試験)	頭頸部癌患者 (048 試験)				
	本薬/IC 群 562 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	本薬/5-FU/白金系 抗悪性腫瘍剤群 276 例				
全有害事象	554 (98.6)	404 (99.8)	273 (98.2)	271 (98.2)				
Grade 3 以上の有害事象	438 (77.9)	272 (67.2)	194 (69.8)	234 (84.8)				
死亡に至った有害事象	14 (2.5)	27 (6.7)	23 (8.3)	32 (11.6)				
重篤な有害事象	165 (29.4)	202 (49.9)	113 (40.6)	162 (58.7)				
本薬の投与中止に至った有害事象	60 (10.7)	82 (20.2)	48 (17.3)	43 (15.6)				
本薬の休薬に至った有害事象	284 (50.5)	213 (52.6)	141 (50.7)	123 (44.6)				

表 21 安全性の概要 (355 試験 189 試験 407 試験及び 048 試験)

189 試験、407 試験及び 048 試験のいずれと比較しても 355 試験で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、AST 増加 (355 試験: 133 例 (23.7%)、189 試験: 38 例 (9.4%)、407 試験: 19 例 (6.8%)、048 試験: 19 例 (6.9%)、以下、同順)、ALT 増加 (142 例 (25.3%)、49 例 (12.1%)、14 例 (5.0%)、19 例 (6.9%))、白血球減少症(114 例 (20.3%)、24 例 (5.9%)、24 例 (8.6%)、37 例 (13.4%))、頭痛 (111 例 (19.8%)、48 例 (11.9%)、19 例 (6.8%)、31 例 (11.2%))及び白血球数減少(105 例 (18.7%)、26 例 (6.4%)、31 例 (11.2%)、36 例 (13.0%))であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症(169 例 (30.1%)、64 例 (15.8%)、63 例 (22.7%)、50 例 (18.1%))、好中球数減少(101 例 (18.0%)、7 例 (1.7%)、17 例 (6.1%)、31 例 (11.2%))、白血球数減少(59 例 (10.5%)、7 例 (1.7%)、12 例 (4.3%)、15 例 (5.4%))、白血球減少症(57 例 (10.1%)、8 例 (2.0%)、13 例 (4.7%)、9 例 (3.3%))及び ALT 増加 (44 例 (7.8%)、2 例 (0.5%)、2 例 (0.7%)、4 例 (1.4%))であった。同様に、発現率が 2%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少(49 例 (8.7%)、2 例 (0.5%)、5 例 (1.8%)、11 例 (4.0%))、ALT 増加(37 例 (6.6%)、8 例 (2.0%)、5 例 (1.8%)、3 例 (1.1%))及び AST 増加(30 例 (5.3%)、4 例 (1.0%)、

5 例(1.8%)、5 例(1.8%))であった。同様に、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、重 篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

355 試験において、プラセボ/IC 群と比較して本薬/IC 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、NSCLC 患者及び頭頸部癌患者と比較して乳癌患者で発現率が高かった有害事象についても、本薬及び併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であり、重篤な有害事象の発現率に明確な差異は認められなかった。

以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の管理や観察、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者においても本薬/IC 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、355 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/IC 投与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。

355 試験における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 22 のとおりであった。

	例数(%)					
_	日本	人患者	外国人患者			
_	本薬/IC 群	プラセボ/IC 群	本薬/IC 群	プラセボ/IC 群		
	61 例	26 例	501 例	255 例		
全有害事象	61 (100)	26 (100)	493 (98.4)	250 (98.0)		
Grade 3 以上の有害事象	53 (86.9)	23 (88.5)	385 (76.8)	184 (72.2)		
死亡に至った有害事象	0	0	14 (2.8)	5 (2.0)		
重篤な有害事象	13 (21.3)	6 (23.1)	152 (30.3)	61 (23.9)		
投与中止に至った有害事象						
本薬又はプラセボ	10 (16.4)	0	50 (10.0)	15 (5.9)		
PTX、nab-PTX、GEM 又はCBDCA	12 (19.7)	4 (15.4)	72 (14.4)	27 (10.6)		
休薬に至った有害事象						
本薬又はプラセボ	36 (59.0)	17 (65.4)	248 (49.5)	109 (42.7)		
PTX、nab-PTX、GEM 又はCBDCA	54 (88.5)	22 (84.6)	324 (64.7)	174 (68.2)		
減量に至った有害事象						
PTX、nab-PTX、GEM 又はCBDCA	8 (13.1)	6 (23.1)	74 (14.8)	56 (22.0)		

表 22 国内外の安全性の概要 (355 試験)

本薬/IC 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 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、白血球数減少(日本人患者: 46 例(75.4%)、外国人患者: 59 例(11.8%)、以下、同順)、好中球数減少(44 例(72.1%)、83 例(16.6%))、便秘(29 例(47.5%)、125 例(25.0%))、倦怠感(22 例(36.1%)、6 例(1.2%))、味覚不全(20 例(32.8%)、34 例(6.8%))、口内炎(19 例(31.1%)、34 例(6.8%))及び上咽頭炎(19 例(31.1%)、32 例(6.4%))であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少(36 例(59.0%)、65 例(13.0%))、白血球数減少(30 例(49.2%)、29 例(5.8%))、貧血(16 例(26.2%)、84 例(16.8%))及びリンパ球数減少(5例(8.2%)、6例(1.2%))であった。同様に、発現率が 10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少(36 例(59.0%)、69 例(13.8%))及び自血球数減少(21 例(34.4%)、29 例(5.8%))であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量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。

355 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、Grade 3 以上の血液毒性は外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い傾向が認められた。しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬及び併用される抗悪性腫瘍剤の休薬、減量、投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/IC 投与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発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬及び併用された抗 悪性腫瘍剤の既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な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。
- 血液毒性について、本薬/IC 群とプラセボ/IC 群との間で発現率に明確な差異は認められないこと 等から、日本人患者において、本薬の併用による明確な血液毒性の発現リスクの増加はなく、休薬 等にて管理可能と考えられること。

7.2.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、本薬の申請効能・効果は「PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の 手術不能又は再発乳癌」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。

- 本薬の術前・術後薬物療法としての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。

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・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、申請どおり設定することが適切で あると判断した。

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

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬に関する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 (乳癌) (v.1.2021) :
 - ➤ 化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬/PTX、本薬/nab-PTX 及び本薬/GEM/CBDCA が推奨される。

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。

355 試験において、主要評価項目の一つとされた PFS について、PD-L1 陽性集団 (CPS≥10) において、プラセボ/IC 群に対する本薬/IC 群の優越性が検証され (7.2.1.1.1 参照)、本薬/IC 投与は忍容可能

であった (7.2.R.2.1 参照) こと等から、本薬/IC 投与は化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌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、355 試験では、「PD-L1 IHC 22C3 PharmDX「ダコ」」(アジレント・テクノロジー株式会社)を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況が測定された患者が組み入れられ (7.2.1.1.1 参照)、本薬/IC 投与の臨床的有用性が示されたことから、本薬/IC 投与にあたっては、「PD-L1 IHC 22C3 PharmDX「ダコ」」を用いて投与対象を特定することが適切と考える。

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「PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

- 本薬の術前・術後薬物療法としての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。

なお、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する既承認の ATZ/nab-PTX 投与と本薬/PTX、本薬/nab-PTX 及び本薬/GEM/CBDCA 投与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、これらの治療法の使い分けは不明である。したがって、それぞれの治療法の有効性及び安全性を理解した上で、術前・術後薬物療法で使用された薬剤、各治療法において想定される安全性プロファイル等を踏まえ、個々の患者に応じて適切な治療法が選択されるものと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2.R.4 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量は「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 ε 3 週間間隔又は 1 回 400 mg ε 6 週間間隔で 30 分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において、以下の旨が設定されていた。

- 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・中止の目安について(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 討の結果、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、申請どおり設定することが 適切であると判断した。

7.2.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

化学療法歴のない 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 355 試験において、IC 併用下で本薬 200 mg Q3W 投与の臨床的有用性が示されたと考える(7.2.R.1 及び 7.2.R.2 参照)。また、200 mg Q3W 投与と 400 mg Q6W 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られ

たこと等に基づき (7.1.R.4.1 参照)、355 試験の対象患者に対する用法・用量として、355 試験で用いられた 200 mg Q3W 投与に加えて、400 mg Q6W 投与を設定することは可能と考えた。

また、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、PTX、nab-PTX 及び GEM/CBDCA 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。

• 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。

355 試験における有害事象発現時の本薬の用量調節基準については、既承認の効能・効果と同様の内容が設定され、355 試験の対象患者のうち、PD-L1 陽性の患者に対する本薬/IC 投与の臨床的有用性が示されたことから、当該患者に係る用量調節基準は既承認の内容と同一とした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、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く、現時点では、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における、本薬/PTX、本薬/nab-PTX 及び本薬/GEM/CBDCA 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 355 試験の本薬/IC 群と既承認の効能・効果に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと(7.2.R.2.1 参照)。
- 355 試験の本薬/IC 群の結果から、本薬/IC 投与の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないこと (7.2.R.2.2 参照)。
- 既承認の効能・効果の患者を対象とした複数の製造販売後調査が実施中であるものの、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報等からは、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。
- 海外の製造販売後の使用経験において、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

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 結腸・直腸癌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Ⅱ相試験(164試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 44/63 例 (69.8%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、疲労 24 例 (38.1%)、下痢及び悪心各 17 例 (27.0%)、腹痛 15

例(23.8%)、関節痛、背部痛及び嘔吐各 14 例(22.2%)、便秘及び甲状腺機能低下症各 13 例(20.6%)、呼吸困難 12 例(19.0%)、貧血、食欲減退及び発熱各 11 例(17.5%)、消化不良、末梢性浮腫及び発疹各 9 例(14.3%)、咳嗽、頭痛、そう痒症及び上気道感染各 8 例(12.7%)、ALT 増加、甲状腺機能亢進症、インフルエンザ様疾患及び筋肉痛各 7 例(11.1%)であった。

重篤な有害事象は 25/63 例 (39.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸困難及び敗血症各 4 例 (6.3%)、小腸閉塞 3 例 (4.8%)、下痢、尿路感染及び尿路性敗血症各 2 例 (3.2%)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 5/63 例 (7.9%) 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、急性骨髄性白血病、高ビリルビン血症、間質性肺疾患、肺臓炎及び敗血症各 1 例 (1.6%) であった。このうち、間質性肺疾患及び肺臓炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(177 試験)

有害事象は本薬群で 149/153 例 (97.4%) 、IC 群で 142/143 例 (99.3%) 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 122/153 例 (79.7%) 、IC 群で 141/143 例 (98.6%) 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 23 のとおりであった。

表 23 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

000				例数	(%)			
SOC – PT		本薬群 IC 郡					こ群	
(MedDRA Ver.22.1)		15	3 例		143 例			
(MedBidi Ven22.1)	全	Grade	Gra	de3 以上	全	Grade	Grac	le3 以上
全有害事象	149	(97.4)	86	(56.2)	142	(99.3)	111	(77.6)
血液及びリンパ系障害								
貧血	27	(17.6)	8	(5.2)	32	(22.4)	15	(10.5)
好中球減少症	3	(2.0)		0	30	(21.0)	22	(15.4)
胃腸障害								
腹痛		(24.2)	8	(5.2)		(29.4)	8	(5.6)
便秘	26	(17.0)		0	45	(31.5)		0
下痢	68	(44.4)	9	(5.9)	89	(62.2)	16	(11.2)
悪心	47	(30.7)	4	(2.6)	85	(59.4)	6	(4.2)
口内炎	10	(6.5)		0	43	(30.1)	6	(4.2)
嘔吐	33	(21.6)	2	(1.3)	53	(37.1)	7	(4.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態								
無力症	19	(12.4)	3	(2.0)	31	(21.7)	6	(4.2)
疲労	58	(37.9)	6	(3.9)	72	(50.3)	13	(9.1)
粘膜の炎症	7	(4.6)		0	27	(18.9)	1	(0.7)
発熱	28	(18.3)	1	(0.7)	20	(14.0)		0
臨床検査								
AST 増加	24	(15.7)	4	(2.6)	12	(8.4)	3	(2.1)
好中球数減少	2	(1.3)		0	33	(23.1)	24	(16.8)
代謝及び栄養障害								
食欲減退	36	(23.5)		0	58	(40.6)	7	(4.9)
低カリウム血症	13	(8.5)	2	(1.3)	24	(16.8)	9	(6.3)
筋骨格系及び結合組織障害								
関節痛	28	(18.3)	1	(0.7)	7	(4.9)		0
背部痛	26	(17.0)	2	(1.3)	24	(16.8)	1	(0.7)
神経系障害								
浮動性めまい	24	(15.7)		0	27	(18.9)		0
頭痛	21	(13.7)		0	22	(15.4)		0
末梢性ニューロパチー	1	(0.7)		0	27	(18.9)	1	(0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	3	(2.0)		0	31	(21.7)	3	(2.1)

909		例数	(%)		
SOC PT (MedDRA Ver.22.1)	•	薬群 3 例	IC 群 143 例		
(WedDid't Vel.22.1)	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害					
咳嗽	26 (17.0)	0	23 (16.1)	0	
鼻出血	2 (1.3)	0	23 (16.1)	0	
皮膚及び皮下組織障害					
脱毛症	11 (7.2)	0	29 (20.3)	0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.7)	0	25 (17.5)	1 (0.7)	
そう痒症	25 (16.3)	0	12 (8.4)	1 (0.7)	

重篤な有害事象は本薬群で 62/153 例 (40.5%) 、IC 群で 75/143 例 (52.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で腹痛 7 例 (4.6%) 、下痢及び発熱各 4 例 (2.6%) 、急性腎障害、大腸炎及び肺炎各 3 例 (2.0%) 、副腎機能不全、自己免疫性大腸炎、肝炎、感染、腸閉塞、小腸閉塞、扁平上皮癌及び亜イレウス各 2 例 (1.3%) 、IC 群で下痢 9 例 (6.3%) 、発熱性好中球減少症 6 例 (4.2%) 、小腸閉塞 5 例 (3.5%) 、脱水、肺塞栓症及び嘔吐各 4 例 (2.8%) 、食欲減退、疲労、イレウス及び好中球減少症各 3 例 (2.1%) 、腹痛、急性腎障害、貧血、胆管炎、医療機器関連感染、低カリウム血症、インフルエンザ、腸閉塞、腸管穿孔、大腸閉塞、肺炎、腫瘍熱及び尿路性敗血症各 2 例 (1.4%) であった。このうち、本薬群の大腸炎 3 例、急性腎障害、自己免疫性大腸炎、下痢、肝炎及び発熱各 2 例、副腎機能不全及び扁平上皮癌各 1 例、IC 群の下痢 9 例、発熱性好中球減少症 5 例、食欲減退、疲労及び好中球減少症各 3 例、急性腎障害、腸管穿孔及び嘔吐各 2 例、腹痛、貧血、脱水、低カリウム血症、イレウス、肺炎、肺塞栓症及び尿路性敗血症各 1 例では、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 21/153 例(13.7%)、IC 群で 61/143 例(42.7%)に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で ALT 増加、自己免疫性大腸炎、大腸炎及び肝炎各 2 例(1.3%)、IC 群で末梢性感覚ニューロパチー7 例(4.9%)、下痢 6 例(4.2%)、疲労、末梢性ニューロパチー及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 4 例(2.8%)、注入に伴う反応、神経毒性及び口内炎各 3 例(2.1%)、無力症、過敏症、腸管穿孔、粘膜の炎症、悪心、好中球数減少及び肺塞栓症各 2 例(1.4%)であった。このうち、本薬群の ALT 増加、自己免疫性大腸炎、大腸炎及び肝炎各 2 例、IC 群の末梢性感覚ニューロパチー7 例、下痢 6 例、疲労、末梢性ニューロパチー及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 4 例、注入に伴う反応、神経毒性及び口内炎各 3 例、無力症、過敏症、腸管穿孔及び好中球数減少各 2 例、粘膜の炎症、悪心及び肺塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 乳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Ⅲ相試験(355 試験)

7.3.2.1.1 パート1

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 33/34 例 (97.1%) に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は、貧血 19 例 (55.9%)、下痢 13 例 (38.2%)、便秘、悪心、無力症及び食欲減退各 12 例 (35.3%)、嘔吐及び脱毛症各 11 例 (32.4%)、好中球減少症 10 例 (29.4%)、上気道感染 9 例 (26.5%)、甲状腺機能低下症、頭痛及び咳嗽各 8 例 (23.5%)、発熱、好中球数減少、末梢性ニューロパチー、そう痒症及び発疹各 7 例 (20.6%)、血小板減少症、体重減少、白血球数減少及び末梢性感覚ニューロパチー各 6 例 (17.6%)であった。

重篤な有害事象は 16/34 例 (47.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血、発熱性好中球減少症、筋骨格痛及び肺炎各 2 例 (5.9%) であった。このうち、貧血及び発熱性好中球減少症各 2 例、筋骨格痛 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 13/34 例 (38.2%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、神経毒性 2 例 (5.9%)、不整脈、骨痛、アルツハイマー型認知症、下痢、腸閉塞、嗜眠、筋骨格痛、腎炎、末梢性ニューロパチー、好中球数減少及び 1 型糖尿病各 1 例 (2.9%) であった。このうち、神経毒性 2 例、下痢、嗜眠、筋骨格痛、腎炎、末梢性ニューロパチー、好中球数減少及び 1 型糖尿病各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.1.2 パート2

有害事象は本薬/IC 群で 554/562 例(98.6%)、プラセボ/IC 群で 276/281 例(98.2%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/IC 群で 541/562 例 (96.3%)、プラセボ/IC 群で 267/281 例(95.0%)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 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

505				例数	(%)			
SOC PT	<u> </u>	本薬/IC 群			プラセボ/IC 群			4
(MedDRA Ver.22.1)		562 例			281 例			
(WicuDica VCI.22.1)	全	Grade	Grad	ie3 以上	全	Grade	Grad	ie3 以上
全有害事象	554	(98.6)	438	(77.9)	276	(98.2)	207	(73.7)
血液及びリンパ系障害								
貧血	299	(53.2)	100	(17.8)	143	(50.9)	46	(16.4)
白血球減少症	114	(20.3)	57	(10.1)	50	(17.8)	31	(11.0)
好中球減少症	233	(41.5)	169	(30.1)	109	(38.8)	85	(30.2)
血小板減少症	116	(20.6)	63	(11.2)	57	(20.3)	33	(11.7)
内分泌障害								
甲状腺機能低下症	87	(15.5)	2	(0.4)	9	(3.2)		0
胃腸障害								
便秘	154	(27.4)	3	(0.5)	77	(27.4)	1	(0.4)
下痢	155	(27.6)	9	(1.6)	66	(23.5)	5	(1.8)
悪心	250	(44.5)	10	(1.8)	132	(47.0)	5	(1.8)
嘔吐	144	(25.6)	16	(2.8)	63	(22.4)	9	(3.2)
一般・全身障害及び投与部位の状	態							
無力症	107	(19.0)	12	(2.1)	48	(17.1)	2	(0.7)
疲労	178	(31.7)	17	(3.0)	97	(34.5)	10	(3.6)
発熱	102	(18.1)	3	(0.5)	56	(19.9)	3	(1.1)
臨床検査								
ALT 増加	142	(25.3)	44	(7.8)	55	(19.6)	16	(5.7)
AST 增加	133	(23.7)	32	(5.7)	47	(16.7)	10	(3.6)
好中球数減少	127	(22.6)	101	(18.0)	75	(26.7)	57	(20.3)
血小板数減少	90	(16.0)	36	(6.4)	44	(15.7)	20	(7.1)
白血球数減少	105	(18.7)	59	(10.5)	54	(19.2)	29	(10.3)
代謝及び栄養障害								
食欲減退	116	(20.6)	4	(0.7)	39	(13.9)	1	(0.4)
筋骨格系及び結合組織障害								
関節痛	94	(16.7)	7	(1.2)	39	(13.9)	2	(0.7)
神経系障害								
頭痛	111	(19.8)	4	(0.7)	66	(23.5)	2	(0.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
咳嗽	118	(21.0)		0	49	(17.4)	1	(0.4)
皮膚及び皮下組織障害								
脱毛症	190	(33.8)	5	(0.9)	97	(34.5)	3	(1.1)
そう痒症		(15.3)		(0.2)		(11.4)		0
発疹		(19.6)		(0.7)		(11.7)		0

重篤な有害事象は、本薬/IC 群で 165/562 例(29.4%)、プラセボ/IC 群で 67/281 例(23.8%)に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/IC 群で貧血及び血小板減少症各 11 例(2.0%)、肺炎及び嘔吐各 10 例(1.8%)、発熱性好中球減少症、肺塞栓症及び発熱各 7 例(1.2%)、肺臓炎 6 例(1.1%)、好中球減少症、血小板数減少、胸水及び敗血症各 5 例(0.9%)、ALT 増加、AST 増加及び白血球減少症各 4 例(0.7%)、急性腎障害、副腎機能不全、下痢、肝炎、倦怠感、悪心及び軟部組織感染各 3 例(0.5%)、プラセボ/IC 群で肺炎 7 例(2.5%)、貧血及び嘔吐各 6 例(2.1%)、好中球減少症、発熱及び血小板減少症各 4 例(1.4%)、発熱性好中球減少症、悪心、胸水、肺塞栓症及び敗血症各 3 例(1.1%)であった。このうち、本薬/IC 群の貧血 11 例、血小板減少症 9 例、嘔吐 8 例、発熱性好中球減少症、肺臓炎及び発熱各 6 例、好中球減少症及び血小板数減少各 5 例、ALT 増加、AST 増加及び白血球減少症各 4 例、肝炎及び悪心各 3 例、急性腎障害、副腎機能不全、下痢、肺炎、肺塞栓症及び敗血症各 2 例、倦怠感、胸水及び軟部組織感染各 1 例、プラセボ/IC 群の貧血及び好中球減少症各 4 例、発熱性好中球減少症、発熱、血小板減少症及び嘔吐各 3 例、悪心及び敗血症各 2 例、肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/IC 群で 115/562 例(20.5%)、プラセボ/IC 群で 37/281 例(13.2%)に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/IC 群で ALT 増加 13 例(2.3%)、好中球減少症 10 例(1.8%)、AST 増加 9 例(1.6%)、末梢性ニューロパチー及び肺臓炎各 7 例(1.2%)、好中球数減少及び末梢性感覚ニューロパチー各 6 例(1.1%)、血小板数減少及び血小板減少症各 5 例(0.9%)、貧血 4 例(0.7%)、疲労及び肝機能異常各 3 例(0.5%)、プラセボ/IC 群で ALT 増加及び血小板減少症各 4 例(1.4%)、末梢性ニューロパチー及び好中球数減少各 3 例(1.1%)であった。このうち、本薬/IC 群の ALT 増加 12 例、好中球減少症 10 例、AST 増加 9 例、末梢性ニューロパチー及び肺臓炎各 7 例、好中球数減少及び末梢性感覚ニューロパチー各 6 例、血小板数減少及び血小板減少症各 5 例、貧血 4 例、肝機能異常 3 例、疲労 2 例、プラセボ/IC 群の ALT 増加及び血小板減少症各 4 例、末梢性ニューロパチー及び好中球数減少各 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.1.1 (結腸・直腸癌)、CTD 5.3.5.1.1 (乳癌))に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、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 (乳癌)に関する治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 治験実施計画書の作成に関し、治験の対象とされる薬物である CBDCA 及び nab-PTX を被験薬として記載していなかった。
- CBDCA 及び nab-PTX の安全性情報に係る年次報告が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切 に通知されていなかった。
- CBDCA 及び nab-PTX の重篤で予測できない副作用等の情報が、治験責任医師及び実施医療機関の 長に適切に通知されていなかった。

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①化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、及び②化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳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。本品目は、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る。また、機構は、臨床的位置付け及び効能・効果については、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3年7月12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 2 年 9 月 10 日、令和 2 年 10 月 12 日¹⁴⁾

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審查内容

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治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌及び②PD-L1 陽性の HR 陰 性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳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 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした 国際共同第Ⅲ相試験(177 試験)において、主要評価項目の一つとされた PFS について、IC¹⁵⁾ 群に 対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬投与の有効性は示された。
- ② 化学療法歴のない 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 (355 試験) において、主要評価項目の一つとされた PD-L1 陽性 (CPS≥10) 集団における PFS について、プラセボ/IC¹⁶⁾ 群に対する本薬/IC 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬/IC 投与の有効性は示された。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

□ ①結腸・直腸癌に係る効能・効果、並びに②乳癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が、それぞれ ① 令和 2 年 9 月 10 日及び② 令和 2 年 10 月 12 日に行われた。

¹⁵⁾ FOLFOX、FOLFOX/ベバシズマブ、FOLFOX/セツキシマブ、FOLFIRI、FOLFIRI/ベバシズマブ又は FOLFIRI/セツキシマブのいずれか。

¹⁶⁾ PTX、nab-PTX 又は GEM/CBDCA のいずれか。

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、①MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する本薬投与時、及び②HR 陰性かつ HER2 陰 性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/IC 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¹⁷⁾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、①MSI-High を有する結腸・直腸癌及び②HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳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	治癒切除不能な進行・再発の 高頻度マイクロサテライト 不安定性 (MSI-High) を有す る結腸・直腸癌	 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。 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	PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌	本薬の術前・術後薬物療法としての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

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、①MSI-High を有する結腸・直腸癌及び②HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳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。

¹⁷⁾ 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)。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
	通常、成人には、ペムブロリズマブ(遺伝	• 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
1	子組換え)として、1回200mgを3週間	ない。
1)	間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30	• 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について(既承認の内容と同
	分間かけて点滴静注する。	一)。
	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通	• 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
	常、成人には、ペムブロリズマブ(遺伝子	ること。
2	組換え)として、1回200mgを3週間間	• 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について(既承認の内容と同
	隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分	一) 。
	かけて点滴静注する。	

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「7.1.R.5 製造販売後の検討事項について」及び「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、①化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者における本薬投与、並びに②化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における本薬/PTX、本薬/nab-PTX 及び本薬/GEM/CBDCA 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬の安全性情報を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。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、表 25 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 26 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 25 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	• 本薬投与後の同種造血幹細	該当なし
• 大腸炎・小腸炎・重度の下痢	胞移植に関連する重度合併	
• 肝機能障害・硬化性胆管炎	症の発現リスクの増加〔造血	
• 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)	器悪性腫瘍〕	
• 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)	• 胚・胎児毒性	
• 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(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		
◆ 結核		
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。

表 26 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	• 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象と	• 医療従事者向け資材の
した使用成績調査(全例調査)	した使用成績調査(全例調査)	作成及び提供
• PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の	• PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の	• <u>患者向け資材の作成及</u>
NSCLC 患者を対象とした使用成績調査	NSCLC 患者を対象とした使用成績調査(全	び提供
(全例調査)	例調査)	
• 再発又は難治性の cHL 患者を対象とした	• 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)	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	• 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	な尿路上皮癌患者を対象とした使用成績	
調査(全例調査)	調査(全例調査)	
• MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形	• 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	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	 製造販売後臨床試験(010試験、024試験、 	
象とした使用成績調査	087 試験、204 試験及び 045 試験の継続試	
• 製造販売後臨床試験(010試験、024試験	験)	
087 試験、204 試験、045 試験、189 試験、40		
試験、042 試験、054 試験、426 試験、048		
試験、587 試験、180 試験、 <u>177 試験及び 35</u>		
試験の継続試験)		

下線:今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

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)

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

<u>治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌</u> PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

[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 $200 \, \mathrm{mg}$ を 3 週間間隔又は 1 回 $400 \, \mathrm{mg}$ 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、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌>

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 $200 \, \mathrm{mg}$ を 3 週間間隔又は 1 回 $400 \, \mathrm{mg}$ 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。

<PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 1 回

「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] (取消線部削除、下線部追加)

<悪性黒色腫>

1. 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>

- 2. 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。
- 3. 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を用いること。
- 4. 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>

5. 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>

- 6. 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。
- 7. 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。
- 8. 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) >

- 9. 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を用いること。
- 10. 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。
- 1011. 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。
- 1112. 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。
- 1213. 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>

1314. 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>

- 1415. 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。
- 1516. 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1 発現率 (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。
- 1617. 「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>

- 1718. 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。
- 1819. 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。
- 1920. 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。

<治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌>

- 20. 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。
- 21. 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。

<PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌>

- 22. 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 23. 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] (取消線部削除、下線部追加)

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

1. 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>

2. 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。

<PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌>

3. 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)、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、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌>

43. 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>

54. 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。 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。
	 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、AST 又は 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 	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。
肝機能障害	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、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	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。
上記以外の副作用	 Grade 3以上の場合又は再発性の Grade 2の場合 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 	本剤を直ちに中止し、再投与しない。 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
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェ
ASI	aspartate animotransferase	プ ヘハノヤン酸
ATZ		
ATZ/nab-PTX	atezolizumab (genetical recombination)	アテゾリズマブ(遺伝子組換え)
	area under the concentration-time curve	ATZ と nab-PTX との併用
AUC		濃度一時間曲線下面積
BIRC	blinded independent review committee	盲検下独立評価委員
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
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 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
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CR	complete response	完全奏効
dMMR	deficient mismatch repair	ミスマッチ修復の欠損
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮增殖因子受容体
FOLFIRI		5-FU、LV (又は <i>l-</i> LV) 及び CPT-11 の
		併用
FOLFIRI/セツキシマブ		5-FU、LV(又は <i>l</i> -LV))、CPT-11 及
		びセツキシマブの併用
FOLFIRI/ベバシズマブ		5-FU、LV(又は l-LV)、CPT-11 及び
		ベバシズマブの併用
FOLFOX		5-FU、LV (又は <i>l</i> -LV) 及び L-OHP の
		併用
FOLFOX/セツキシマブ		5-FU、LV(又は <i>l</i> -LV)、L-OHP 及び
		セツキシマブの併用
FOLFOX/ベバシズマブ		5-FU、LV(又は <i>l</i> -LV)、L-OHP 及び
		ベバシズマブの併用
FOLFOXIRI		5-FU、LV(又は l-LV)、L-OHP 及び
		CPT-11 の併用
FOLFOXIRI/ベバシズマ		5-FU、LV(又は l-LV)、L-OHP、CPT-11
ブ		及びベバシズマブの併用
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GEM/CBDCA	-	GEM と CBDCA との併用
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
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)
IC	investigator's choice	治験担当医師により選択された治療
		薬
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
	Initial of the state of the sta	加久型帆目于木口

略語	英語	日本語
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	149人(114)の101
LV		ホリナート
l-LV		レボホリナート
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
MedDRA	_	ICH 国際医薬用語集
TVICUDIU I	Activities	1611 国际区采用吅采
MLH1	mutL homolog 1	
MSH2	mutS homolog 2	
MSH6	mutS homolog 6	
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
nab-PTX		パクリタキセル(アルブミン懸濁型)
NCCN ガイドライン(結	National Comprehensive Cancer Network	
腸癌)	Clinical Practice Guidelines in Oncology,	
	Colon Cancer	
	National Comprehensive Cancer Network	
腸癌)	Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NCCN ガイドライン (図	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN カイト ノイン (乳 癌)	Clinical Practice Guidelines in Oncology,	
	Breast Cancer	
NE	not evaluable	評価不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progeressive disease	進行
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMS2	postmeiotic segregation increased 2	采初 期忠
PPK	population pharmacokinetics	日本 日
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	
	1	パクリタキセル
Q2W	quaque 2 weeks	2週間間隔
Q3W	1 1	3週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定基規準
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	器官別大分類
		扁平上皮非小細胞肺癌
TPS	tumor proportion score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した
本中≑		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

略語 英語	日本語
国内診療ガイドライン	乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学
(乳癌)	会編
国内診療ガイドライン	大腸癌治療ガイドライン 大腸癌研
(大腸癌)	究会編
002 試験	KEYNOTE-002 試験
006 試験	KEYNOTE-006 試験
010 試験	KEYNOTE-010 試験
016 試験	KEYNOTE-016 試験
024 試験	KEYNOTE-024 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
087 試験	KEYNOTE-087 試験
158 試験	KEYNOTE-158 試験
164 試験	KEYNOTE-164 試験
177 試験	KEYNOTE-177 試験
181 試験	KEYNOTE-181 試験
189 試験	KEYNOTE-189 試験
355 試験	KEYNOTE-355 試験
407 試験	KEYNOTE-407 試験
IMpassion130 試験	WO29522 試験
セツキシマブ	セツキシマブ(遺伝子組換え)
パニツムマブ	パニツムマブ(遺伝子組換え)
プラセボ/GEM/CBDCA	プラセボ、GEM 及び CBDCA の併用
プラセボ/IC	プラセボと IC との併用
プラセボ/nab-PTX	プラセボと nab-PTX との併用
プラセボ/PTX	プラセボと PTX との併用
ベバシズマブ	ベバシズマブ(遺伝子組換え)
本薬	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)
本薬/CBDCA/PTX (nab-	本薬、CBDCA 及び PTX (nab-PTX)
PTX)	の併用
本薬/5-FU/白金系抗悪	本薬、5-FU 及び白金系抗悪性腫瘍剤
性腫瘍剤	の併用
本薬/GEM/CBDCA	本薬、GEM 及び CBDCA の併用
本薬/IC	本薬と IC との併用
本薬/nab-PTX	本薬と nab-PTX との併用
本薬/PTX	本薬と PTX との併用
本薬/白金系抗悪性腫瘍	本薬、白金系抗悪性腫瘍剤及び PEM
剤/PEM	の併用