

## 審査報告書

令和3年10月15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] ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] MSD 株式会社  
[申請年月日] 令和2年11月30日  
[剤形・含量] 1バイアル（4 mL）中にペムプロリズマブ（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、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する本品目、シスプラチン及びフルオロウラシルの併用投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

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

(取消線部削除、二重下線部は本承認申請後の令和3年8月25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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、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。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しては、本剤を単独投与することもできる。

<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。

(下線部追加、取消線部削除、二重下線部は本承認申請後の令和3年8月25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3年9月3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2年11月30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) 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 <u>根治切除不能な進行・再発の食道癌</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

(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)、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。

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、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 .....	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	27
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	27

[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」、⑧2021年8月に「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「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」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。

### 1.2 開発の経緯等

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する本薬の臨床開発として、申請者により、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者等を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (590 試験) が 2017 年 7 月から実施された。

米国及び EU では、590 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2020 年 10 月及び 11 月に承認申請が行われ、米国では 2021 年 3 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic esophageal or gastroesophageal junction (GEJ) (tumors with epicenter 1 to 5 centimeters above the GEJ) carcinoma that is not amenable to surgical resection or definitive chemoradiation either: in combination with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy, or as a single agent after one or more prior lines of systemic therapy for patients with tumors of squamous cell histology that express PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ) as determined by an FDA-approved test.」を効能・効果として、EU では 2021 年 6 月に「KEYTRUDA, in combination with platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus or HER-2 negative gastroesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS  $\geq 10$ .」を効能・効果として承認された。

なお、2021 年 7 月時点において、化学療法歴のない食道癌に係る効能・効果にて 17 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、590 試験への患者の組入れが、2020 年 11 月から開始された。

今般、590 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する本薬/CDDP/5-FU 投与に係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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表1に示す国際共同第Ⅲ相試験1試験が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

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
国際共同	590試験	Ⅲ	化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者	749 <グローバルコホート> ①355、②356 <中国コホート> ①18、②20	CDDP/5-FU*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

\*: 3週間を1サイクルとして、CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>を第1日目に静脈内投与し、5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>を第1～5日目に静脈内投与。

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、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国際共同試験

##### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 590試験<2017年7月～実施中 [データカットオフ日 : 2020年7月2日] >)

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者<sup>1)</sup> (目標症例数 : グローバルコホート<sup>2)</sup> 700例、中国コホート<sup>3)</sup> 90例) を対象に、本薬/CDDP/5-FU投与とプラセボ/CDDP/5-FU投与の有効性及び

<sup>1)</sup> 食道の扁平上皮癌及び腺癌患者並びに食道胃接合部 (Siewert 分類 type I) の腺癌患者が対象とされた。

<sup>2)</sup> 目標症例数に到達するまで中国人患者も含めて患者を組入れることとされた。

<sup>3)</sup> グローバルコホートの組入れ終了後、中国人患者が目標症例数に到達するまで組入れ継続することとされた。

安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 26 の国又は地域、168 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、CDDP/5-FU との併用<sup>4)</sup>で、本薬 200 mg 又はプラセボを第 1 日目に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。

本試験に登録され無作為化された 749 例（グローバルコホート：本薬群 355 例、プラセボ群 356 例、中国コホート：本薬群 18 例、プラセボ群 20 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 74 例、プラセボ群 67 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 9 例（本薬群 3 例、プラセボ群 6 例）を除く 740 例（本薬群 370 例、プラセボ群 370 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 74 例、プラセボ群 67 例）。

本試験の開始時点では、主要評価項目として RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による PFS 及び OS が設定され、GEP スコア<sup>5)</sup> ██████████ ██████████ 集団及び ITT 集団を主要な解析集団とすることとされた。また、OS について、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 ITT 集団において PFS に関する ██████████ 件のイベントが発生した時点、OS の最終解析は ITT 集団において OS に関する ██████████ 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、十分な追跡期間を確保するため、ITT 集団において OS に関する ██████████ 件のイベントが発生した時点で OS の 2 回目の中間解析を実施し、当該集団において OS に関する ██████████ 件のイベントが発生した時点で OS の最終解析を実施することとされた。また、180 試験<sup>6)</sup>等の結果から、CPS $\geq$ 10<sup>7)</sup> 集団において本薬の有効性がより期待されると考えられたこと等から、主要な解析対象集団が CPS $\geq$ 10 集団及び ITT 集団に変更された（治験実施計画書改訂第 ██████████ 版（20██████ 年 ██████████ 月 ██████████ 日付け））。

さらに、181 試験<sup>8)</sup>の結果等から、扁平上皮癌患者において、本薬の有効性がより期待されると考えられたこと等から、主要な解析対象集団が（i）CPS $\geq$ 10 の扁平上皮癌集団（OS のみ）、（ii）扁平上皮癌集団（OS 及び PFS）、（iii）CPS $\geq$ 10 集団（OS 及び PFS）及び（iv）ITT 集団（OS 及び PFS）に変更された（治験実施計画書改訂第 ██████████ 版（20██████ 年 ██████████ 月 ██████████ 日付け））。

また、PFS 及び OS の中間解析及び最終解析については、それぞれ以下の時点で実施する計画に変更された（治験実施計画書改訂第 ██████████ 版（20██████ 年 ██████████ 月 ██████████ 日付け））。なお、本試験の開始時点では、グローバルコホートが ITT 集団とされていたものの、中国コホートの組み入れが想定よりも早く進んだこと等から、グローバルコホート及び中国コホートの併合集団を ITT 集団とすることとされた。

- PFS の中間解析（OS の 1 回目の中間解析）：（ii）扁平上皮癌集団において、██████████ 件の PFS に関するイベント及び ██████████ 件の OS に関するイベントが発生した時点、かつ最終患者登録から 10 カ月以上経過した時点。

<sup>4)</sup> CDDP は 6 サイクルまで、5-FU は最大 35 サイクルまでとされた。

<sup>5)</sup> 免疫に関与すると考えられている複数の遺伝子の mRNA 量に基づく遺伝子発現レベルに対するスコア。012 試験、028 試験及び 052 試験における当該スコアと本薬に対する治療反応性に基づき、low、intermediate 及び high の 3 群に分類された。

<sup>6)</sup> 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に、本薬の有効性及び安全性を検討すること目的とした国際共同第 II 相試験。

<sup>7)</sup> 「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）が 10 以上の患者と定義された。

<sup>8)</sup> 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に、本薬と治験担当医師により選択された治療薬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。



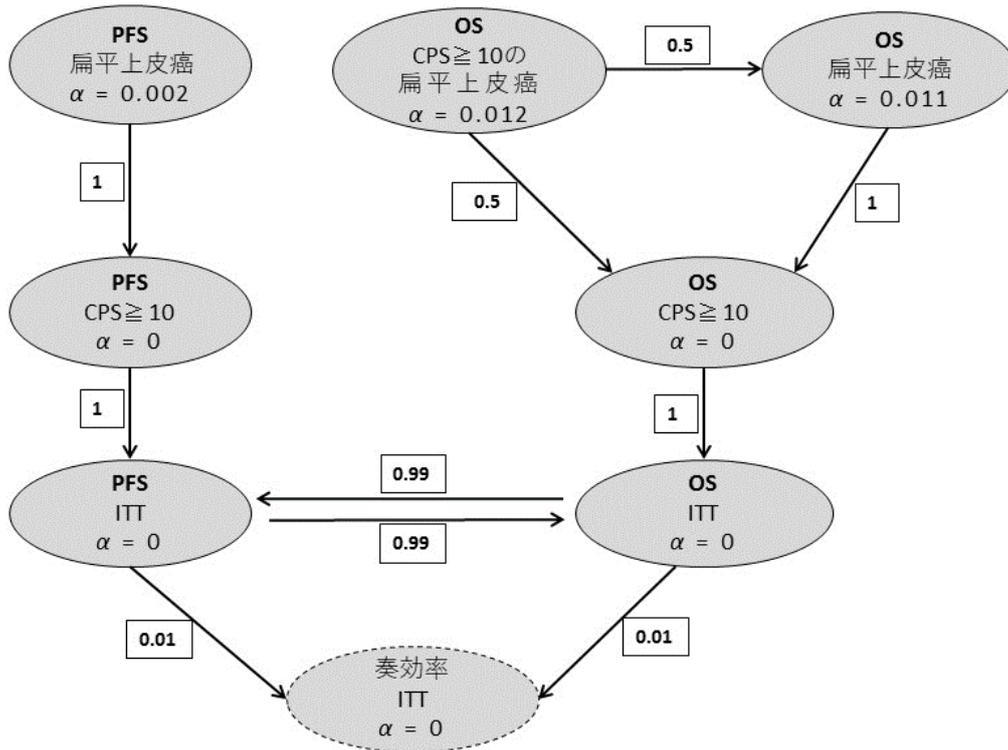


図1 PFS、OS等に関する検定手順及び有意水準（片側）の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされたPFSについて、PFSの最終解析（2020年7月2日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表2及び図2～図4のとおりであり、(ii) 扁平上皮癌集団、(iii) CPS $\geq$ 10集団及び(iv) ITT集団において、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表2 PFSの最終解析結果（治験担当医師判定、2020年7月2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 (有意水準 (片側))
扁平上皮癌	本薬群	274	219 (77.9)	6.3 [6.2, 6.9]	0.65 [0.54, 0.78] *1	<0.0001*2 (0.002)
	プラセボ群	274	244 (89.1)	5.8 [5.0, 6.1]		
CPS $\geq$ 10	本薬群	186	140 (75.3)	7.5 [6.2, 8.2]	0.51 [0.41, 0.65] *3	<0.0001*2 (0.002)
	プラセボ群	197	174 (88.3)	5.5 [4.3, 6.0]		
ITT	本薬群	373	297 (79.6)	6.3 [6.2, 6.9]	0.65 [0.55, 0.76] *4	<0.0001*2 (0.02477)
	プラセボ群	376	333 (88.6)	5.8 [5.0, 6.0]		

\*1：地域（アジア、その他）及び ECOG PS (0, 1) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、\*3：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 比例ハザードモデル、\*4：地域（アジア、その他）、組織型（扁平上皮癌、腺癌）及び ECOG PS (0, 1) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

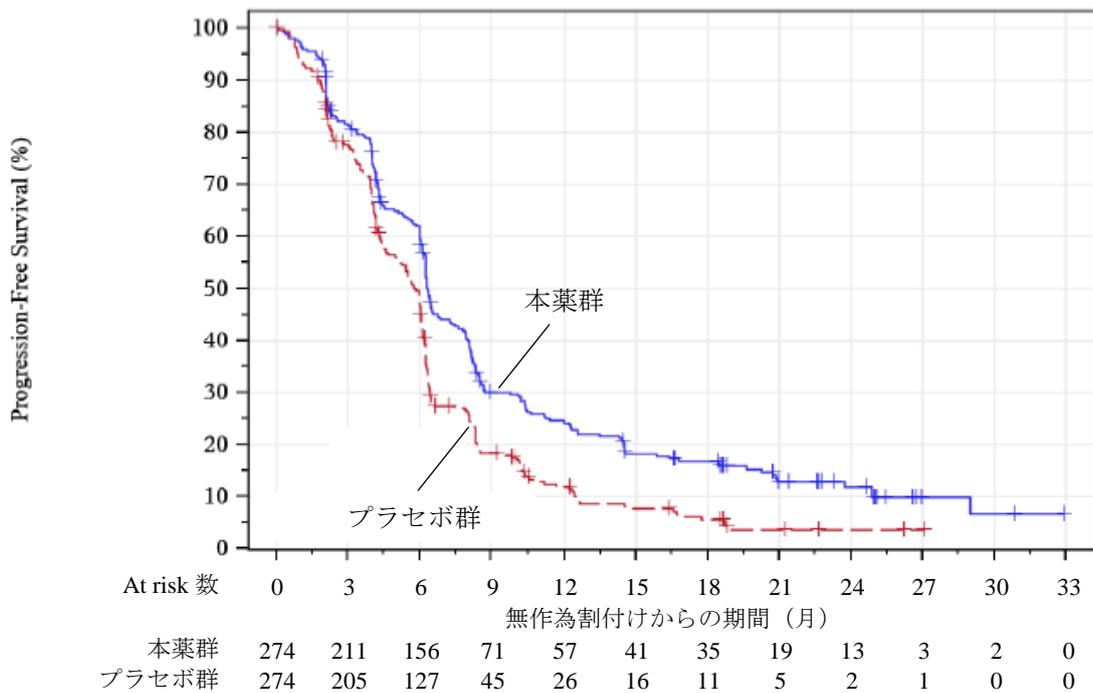


図2 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線  
(扁平上皮癌集団、治験担当医師判定、2020年7月2日データカットオフ)

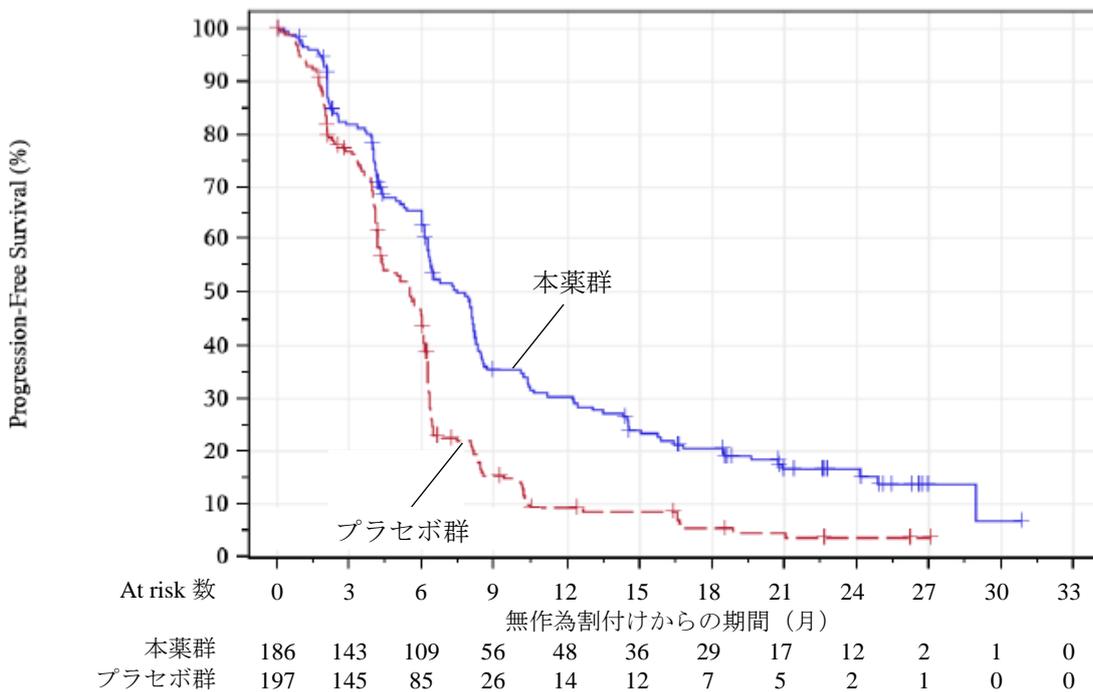


図3 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線  
(CPS $\geq$ 10 集団、治験担当医師判定、2020年7月2日データカットオフ)

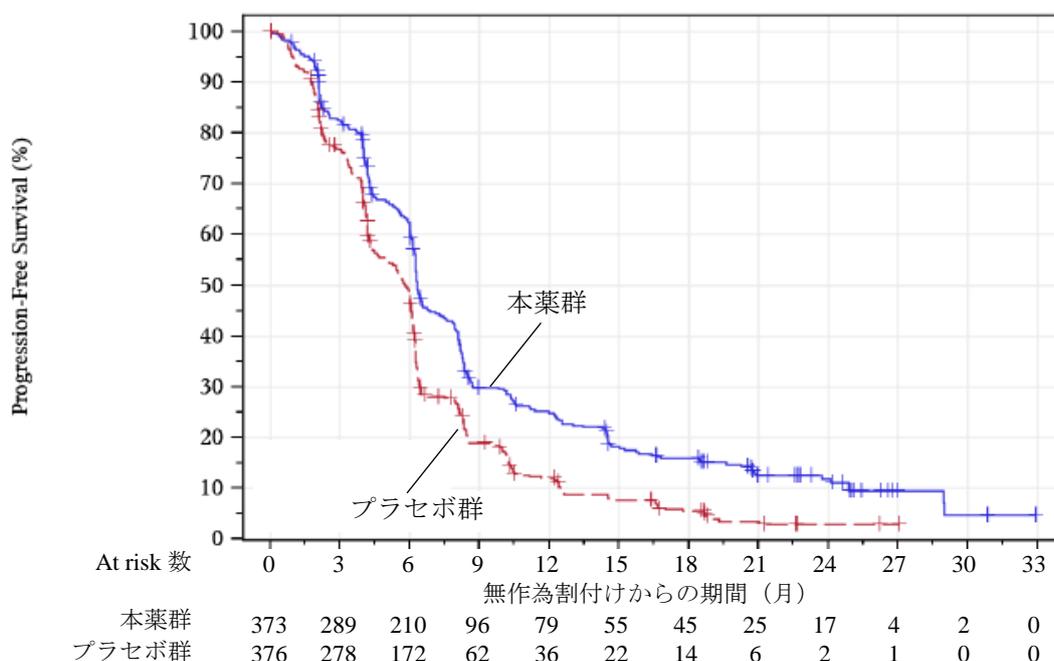


図4 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線  
(ITT集団、治験担当医師判定、2020年7月2日データカットオフ)

もう一つの主要評価項目とされたOSの中間解析(2020年7月2日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図5~図8のとおりであり、(i) CPS $\geq$ 10の扁平上皮癌集団、(ii) 扁平上皮癌集団、(iii) CPS $\geq$ 10集団及び(iv) ITT集団において、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表3 OSの中間解析結果(2020年7月2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 (有意水準(片側))
CPS $\geq$ 10の扁平上皮癌	本薬群	143	94 (65.7)	13.9 [11.1, 17.7]	0.57 [0.43, 0.75] *1	<0.0001*2 (0.0067)
	プラセボ群	143	121 (84.6)	8.8 [7.8, 10.5]		
扁平上皮癌	本薬群	274	190 (69.3)	12.6 [10.2, 14.3]	0.72 [0.60, 0.88] *1	0.0006*2 (0.01003)
	プラセボ群	274	222 (81.0)	9.8 [8.6, 11.1]		
CPS $\geq$ 10	本薬群	186	124 (66.7)	13.5 [11.1, 15.6]	0.62 [0.49, 0.78] *3	<0.0001*2 (0.01414)
	プラセボ群	197	165 (83.8)	9.4 [8.0, 10.7]		
ITT	本薬群	373	262 (70.2)	12.4 [10.5, 14.0]	0.73 [0.62, 0.86] *4	<0.0001*2 (0.01421)
	プラセボ群	376	309 (82.2)	9.8 [8.8, 10.8]		

\*1: 地域(アジア、その他)及びECOG PS (0, 1)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、\*2: 層別log-rank検定(Cox比例ハザードモデルと同様の層別因子)、\*3: 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比例ハザードモデル、\*4: 地域(アジア、その他)、組織型(扁平上皮癌、腺癌)及びECOG PS (0, 1)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

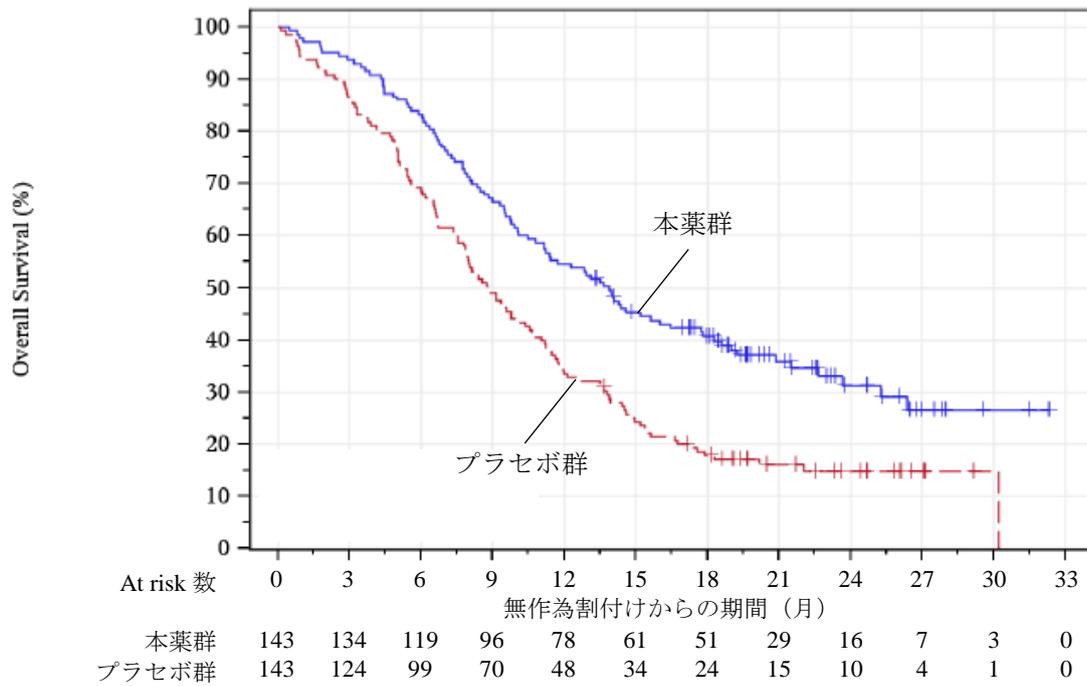


図5 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線  
(CPS $\geq$ 10の扁平上皮癌集団、2020年7月2日データカットオフ)

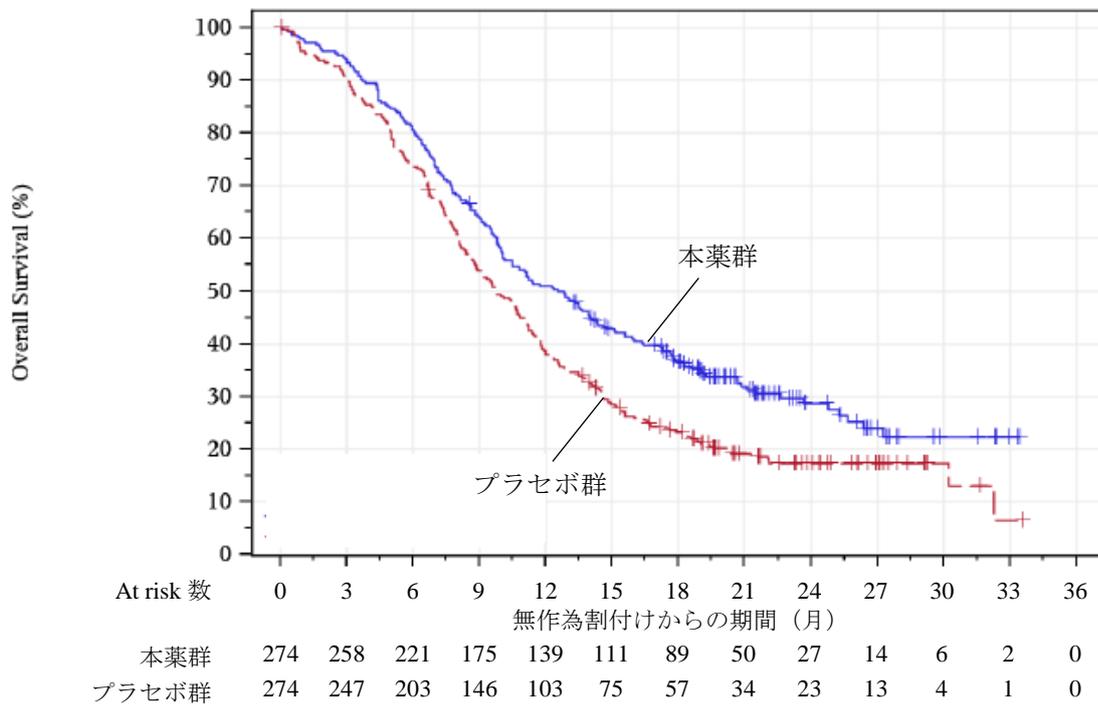


図6 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線  
(扁平上皮癌集団、2020年7月2日データカットオフ)

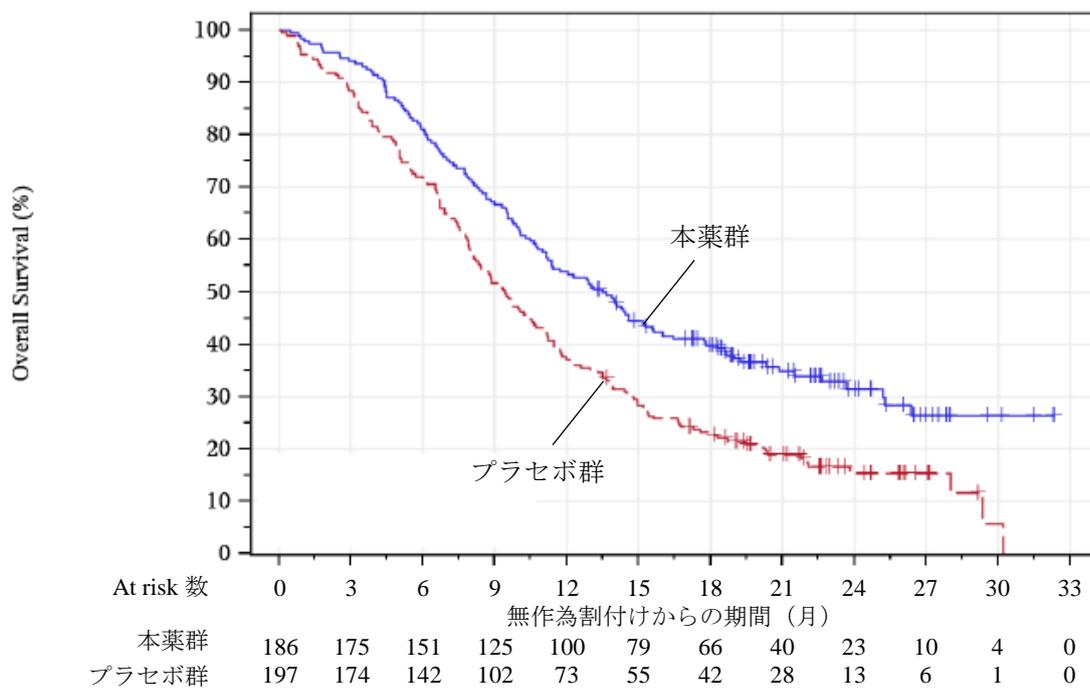


図7 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線  
(CPS $\geq$ 10集団、2020年7月2日データカットオフ)

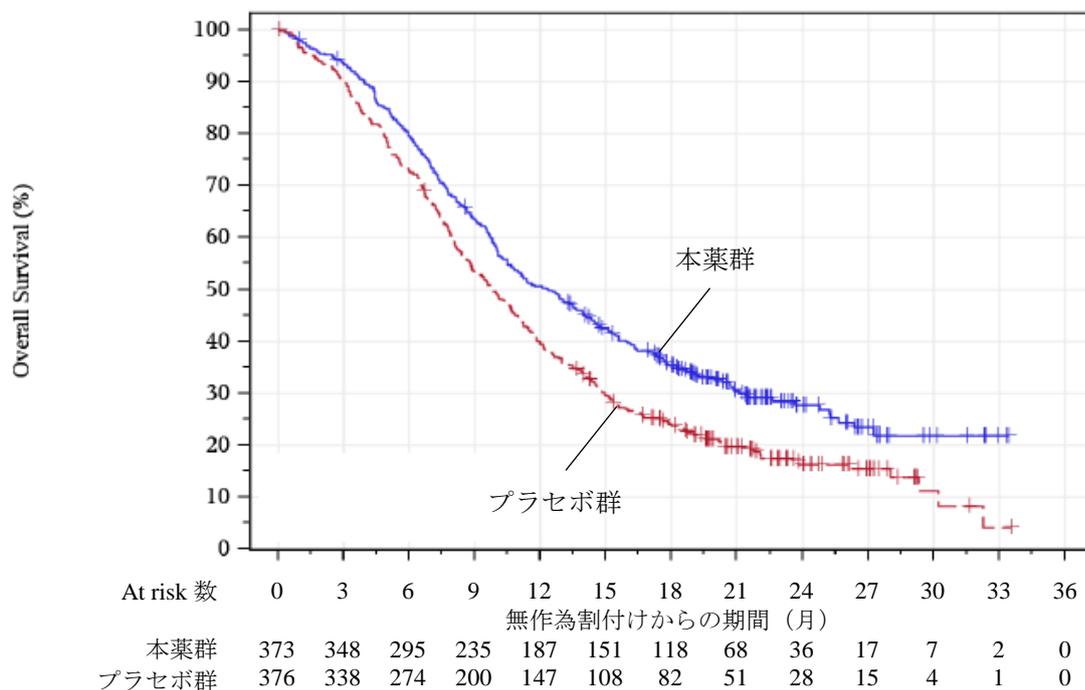


図8 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線  
(ITT集団、2020年7月2日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、本薬群28/370例(7.6%)、プラセボ群38/370例(10.3%)に認められた(うち、日本人患者における死亡は本薬群4/74例、プラセボ群1/67例)。患者の死因は、本薬群で肺炎6例、肺敗血症及び死亡各2例、誤嚥性肺炎、急性腎障害、

急性心筋梗塞、急性呼吸不全、心肺停止、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、下痢、発熱性好中球減少症、肝不全、ILD、多臓器機能不全症候群、食道気管支瘻、肺塞栓症、心突然死、上部消化管出血、肺敗血症/COVID-19、誤嚥性肺炎/食道瘻及び誤嚥性肺炎/肺臓炎各 1 例、プラセボ群で肺炎 10 例、死亡 7 例、敗血症 3 例、誤嚥性肺炎、上部消化管出血及び心停止各 2 例、急性呼吸不全、下痢、発熱性好中球減少症、ILD、多臓器機能不全症候群、誤嚥、脳出血、脳血管発作、胃腸出血、吐血、呼吸不全及び気管出血各 1 例であった。このうち、本薬群の肺炎、急性腎障害、下痢、発熱性好中球減少症、肝不全、ILD、多臓器機能不全症候群、肺塞栓症及び肺臓炎各 1 例、プラセボ群の死亡、発熱性好中球減少症、ILD、多臓器機能不全症候群及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった（日本人患者における死亡の死因は、本薬群で ILD、誤嚥性肺炎、急性心筋梗塞及び誤嚥性肺炎/肺臓炎各 1 例、プラセボ群で ILD 1 例であり、うち、本薬群の ILD 及び肺臓炎各 1 例、プラセボ群の ILD 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった）。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、本薬/CDDP/5-FU 投与の有効性及び安全性については、590 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、590 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対して、本薬/CDDP/5-FU 投与の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、590 試験における対照群としてプラセボ/CDDP/5-FU を設定した理由について、以下のよう

に説明している。

590 試験の計画時点において、590 試験の対象とされた化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対して、標準的な治療法は確立していなかったものの、海外臨床試験成績（Ann Oncol 2009; 20: 1667-73 等）に基づき、NCCN ガイドライン（v.1.2017）等において、CDDP/5-FU を含む白金系抗悪性腫瘍剤とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤との併用療法が治療選択肢として推奨されていたことから、590 試験の対照群では、プラセボ/CDDP/5-FU を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、590 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/CDDP/5-FU 投与の有効性について、以下のよう

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者において PFS を延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、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、また、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道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、590 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定した。

590 試験の結果、主要評価項目とされた PFS 及び OS について、扁平上皮癌集団、CPS $\geq$ 10 集団及び ITT 集団における PFS、並びに CPS $\geq$ 10 の扁平上皮癌集団、扁平上皮癌集団、CPS $\geq$ 10 集団及び ITT 集団における OS について、いずれもプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）ことから、590 試験の対象患者に対し、本薬/CDDP/5-FU 投与の有効性が示されたと考える。

機構は、590 試験の主要な解析対象集団に中国コホートが追加され、主要評価項目が BIRC 判定による PFS から治験担当医師判定による PFS に変更されたこと（7.1.1.1 参照）等から、当該変更が本薬/CDDP/5-FU 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。

590 試験のグローバルコホートと中国コホートの患者選択基準の設定等に明確な差異はなく、両コホートを纏めて評価することは可能と考える。さらに、グローバルコホート（711 例）の OS（2020 年 7 月 2 日データカットオフ）について、(i) CPS $\geq$ 10 の扁平上皮癌集団、(ii) 扁平上皮癌集団、(iii) CPS $\geq$ 10 集団及び (iv) ITT 集団におけるプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、それぞれ (i) 0.58 [0.44, 0.77]、(ii) 0.73 [0.59, 0.89]、(iii) 0.64 [0.50, 0.81] 及び (iv) 0.74 [0.62, 0.87] であり、ITT 集団の結果と同様であった。また、BIRC 判定による PFS（2020 年 7 月 2 日データカットオフ）について、(i) 扁平上皮癌集団、(ii) CPS $\geq$ 10 集団及び (iii) ITT 集団におけるプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、それぞれ (i) 0.71 [0.58, 0.87]、(ii) 0.53 [0.41, 0.68] 及び (iii) 0.67 [0.56, 0.79] であり、治験担当医師判定の結果と同様であった。

以上より、治験実施計画書改訂第 9 版（2020 年 6 月 17 日付け）及び治験実施計画書改訂第 9 版（2020 年 6 月 17 日付け）における解析計画の変更は結果解釈に大きく影響しないと考える。

また、590 試験の日本人集団における PFS の最終解析及び OS の中間解析の結果並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び表 5 並びに図 9 及び図 10 のとおりであった。

表 4 日本人集団における PFS の最終解析結果（治験担当医師判定、2020 年 7 月 2 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] *1	p 値 (片側) *2
扁平上皮癌	本薬群	67	48 (71.6)	6.4 [6.0, 8.4]	0.57 [0.38, 0.85]	0.0025
	プラセボ群	59	52 (88.1)	6.1 [4.2, 6.3]		
CPS $\geq$ 10	本薬群	48	34 (70.8)	8.2 [6.0, 10.4]	0.36 [0.22, 0.61]	<0.0001
	プラセボ群	36	33 (91.7)	4.3 [3.9, 6.0]		
ITT	本薬群	74	55 (74.3)	6.3 [6.0, 8.2]	0.58 [0.40, 0.84]	0.0019
	プラセボ群	67	59 (88.1)	6.0 [4.2, 6.2]		

\*1：非層別Cox比例ハザードモデル、\*2：非層別log-rank検定

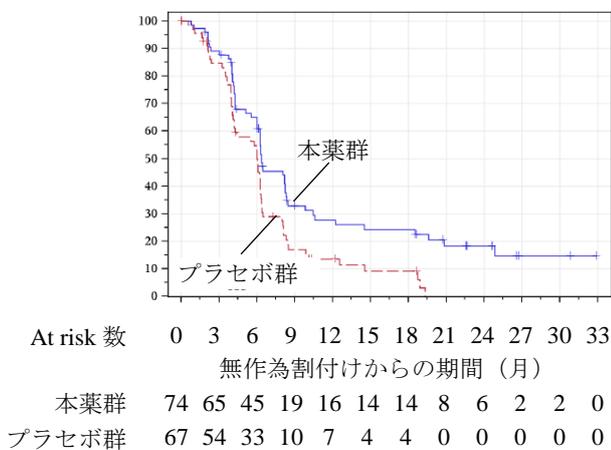
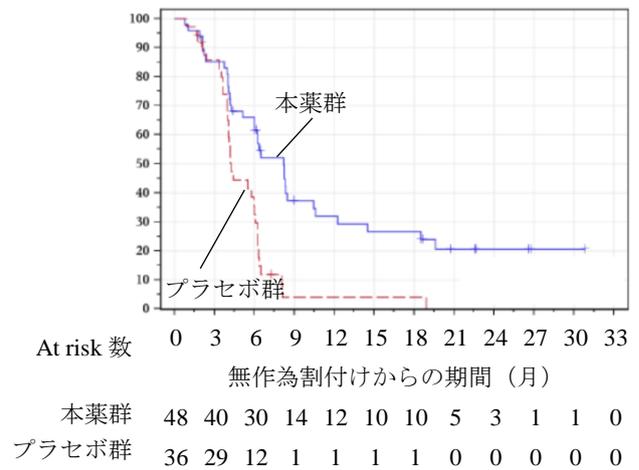
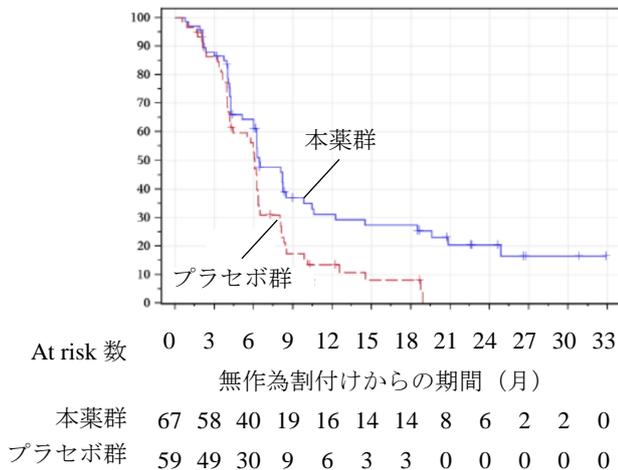


図9 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(治験担当医師判定、2020年7月2日データカットオフ)  
(左上図：扁平上皮癌集団、右上図：CPS $\geq$ 10 集団、左下図：ITT 集団)

表5 日本人集団における OS の中間解析結果 (2020年7月2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] *1	p 値 (片側) *2
CPS $\geq$ 10 の扁平上皮癌	本薬群	44	27 (61.4)	15.8 [12.8, -]	0.55	0.0134
	プラセボ群	32	26 (81.3)	10.9 [7.8, 14.6]	[0.32, 0.94]	
扁平上皮癌	本薬群	67	37 (55.2)	17.7 [13.7, -]	0.69	0.0499
	プラセボ群	59	40 (67.8)	11.7 [9.6, 18.3]	[0.44, 1.08]	
CPS $\geq$ 10	本薬群	48	29 (60.4)	16.9 [13.5, -]	0.58	0.0206
	プラセボ群	36	28 (77.8)	11.2 [7.9, 15.4]	[0.35, 0.98]	
ITT	本薬群	74	42 (56.8)	17.6 [13.9, -]	0.71	0.0576
	プラセボ群	67	45 (67.2)	11.7 [9.5, 19.0]	[0.47, 1.09]	

—: 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

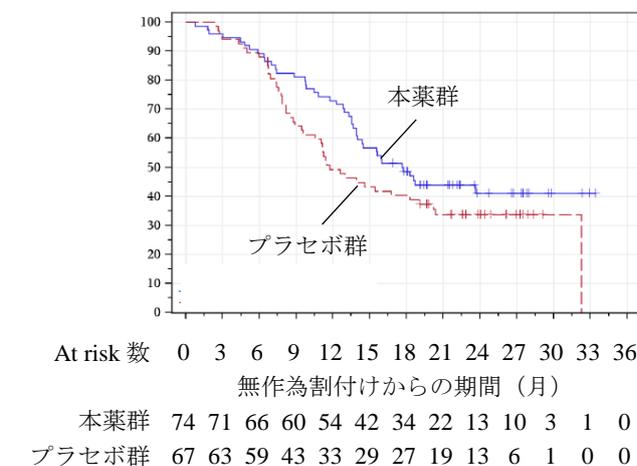
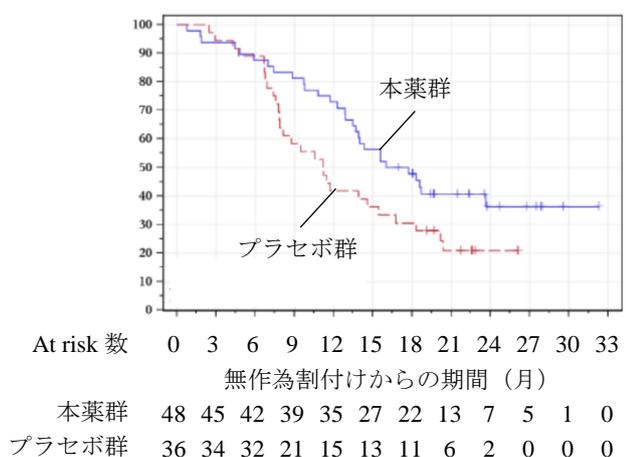
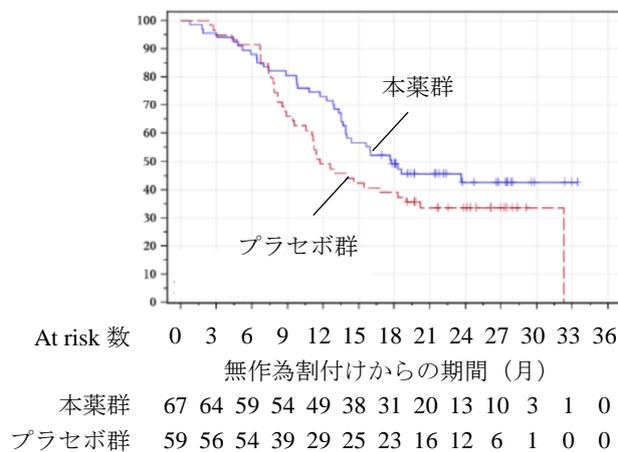
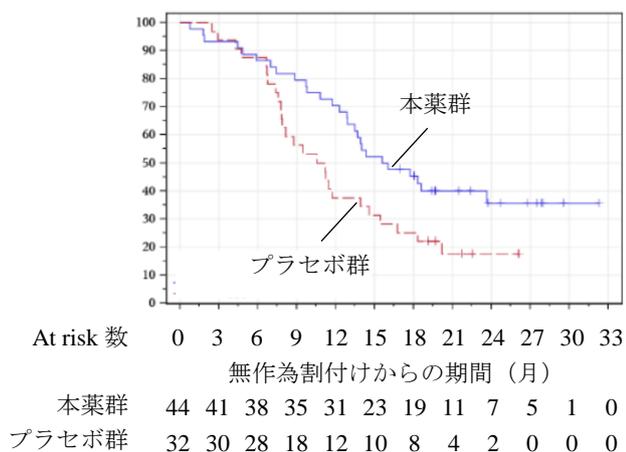


図 10 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (2020 年 7 月 2 日データカットオフ)  
 (左上図：CPS $\geq$ 10 の扁平上皮癌集団、右上図：扁平上皮癌集団、左下図：CPS $\geq$ 10 集団、右下図：ITT 集団)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

590 試験における治験実施計画書改訂第 9 版 (2020 年 6 月 17 日付け) における PFS の判定方法の変更にあたっては、当該変更に至った経緯 (7.1.1.1) を踏まえると、慎重に結果解釈を行う必要があると考える。しかしながら、上記の申請者の説明は一定の理解が可能であり、下記の理由等から、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する本薬/CDDP/5-FU 投与の有効性は示されたと判断した。

- ITT 集団において、主要評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。
- 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.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する本薬/CDDP/5-FU 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<sup>10)</sup>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、本薬又は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、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者において本薬/CDDP/5-FU 投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、590 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。

590 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

**表 6 安全性の概要 (590 試験)**

	例数 (%)	
	本薬群 370 例	プラセボ群 370 例
全有害事象	370 (100)	368 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	318 (85.9)	308 (83.2)
死亡に至った有害事象	28 (7.6)	38 (10.3)
重篤な有害事象	205 (55.4)	204 (55.1)
投与中止に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	54 (14.6)	45 (12.2)
CDDP 又は 5-FU	75 (20.3)	69 (18.6)
休薬に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	247 (66.8)	234 (63.2)
CDDP 又は 5-FU	239 (64.6)	218 (58.9)
減量に至った有害事象		
CDDP 又は 5-FU	143 (38.6)	146 (39.5)

590 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、食欲減退 (本薬群 : 164 例 (44.3%)、プラセボ群 : 141 例 (38.1%)、以下、同順)、疲労 (149 例 (40.3%)、126 例 (34.1%)、好中球数減少 (139 例 (37.6%)、111 例 (30.0%) )、白血球数減少 (97 例 (26.2%)、69 例 (18.6%) )、そう痒症 (31 例 (8.4%)、12 例 (3.2%) )、肺臓炎 (21 例 (5.7%)、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、好中球数減少 (89 例 (24.1%)、64 例 (17.3%) )、白血球数減少 (34 例 (9.2%)、18 例 (4.9%) )、無力症 (15 例 (4.1%)、7 例 (1.9%) ) 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、肺臓炎 (12 例 (3.2%)、0 例)、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少症 (75 例 (20.3%)、60 例 (16.2%))、肺炎 (21 例 (5.7%)、10 例 (2.7%) )、肺臓炎 (12 例 (3.2%)、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投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<sup>10)</sup> 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、糸球体腎炎等)、内分泌障害 (下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、重度の皮膚障害 (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 及び結核 (「令和 3 年 7 月 13 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」等参照)。

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、590 試験と同様に、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与により実施された臨床試験と 590 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。

下記①～④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 7 のとおりであった。

- ① 化学療法歴のない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 (590 試験)
- ② 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非扁平上皮 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (189 試験)
- ③ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の扁平上皮 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (407 試験)
- ④ 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を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (048 試験)

表 7 がん種別の安全性の概要

	例数 (%)			
	①の患者 本薬/CDDP/5-FU 370 例	②の患者 本薬/白金系抗悪性 腫瘍剤/PEM 405 例	③の患者 本薬/CBDCA/PTX (nab-PTX) 278 例	④の患者 本薬/5-FU/白金系抗 悪性腫瘍剤 276 例
全有害事象	370 (100)	404 (99.8)	273 (98.2)	271 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	318 (85.9)	272 (67.2)	194 (69.8)	234 (84.8)
死亡に至った有害事象	28 (7.6)	27 (6.7)	23 (8.3)	32 (11.6)
重篤な有害事象	205 (55.4)	202 (49.9)	113 (40.6)	162 (58.7)
投与中止に至った有害事象	90 (24.3)	112 (27.7)	65 (23.4)	85 (30.8)
休薬に至った有害事象	262 (70.8)	223 (55.1)	164 (59.0)	177 (64.1)

189 試験、407 試験及び 048 試験のいずれと比較しても、590 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心 (590 試験: 249 例 (67.3%)、189 試験: 225 例 (55.6%)、407 試験: 99 例 (35.6%)、048 試験: 140 例 (50.7%)、以下、同順)、食欲減退 (164 例 (44.3%)、114 例 (28.1%)、68 例 (24.5%)、80 例 (29.0%) )、好中球数減少 (139 例 (37.6%)、11 例 (2.7%)、24 例 (8.6%)、51 例 (18.5%) )、白血球数減少 (97 例 (26.2%)、26 例 (6.4%)、31 例 (11.2%)、36 例 (13.0%) ) 及びしゃっくり (56 例 (15.1%)、20 例 (4.9%)、13 例 (4.7%)、13 例 (4.7%) ) 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 (89 例 (24.1%)、7 例 (1.7%)、17 例 (6.1%)、31 例 (11.2%) ) であった。同様に、発現率が 5%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 (75 例 (20.3%)、2 例 (0.5%)、9 例 (3.2%)、21 例 (7.6%) ) 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

590 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象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、発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又は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・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、本薬又は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、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者においても本薬/CDDP/5-FU 投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、590 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/CDDP/5-FU 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。

590 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 8 のとおりであった。

表 8 国内外の安全性の概要 (590 試験の本薬群)

	例数 (%)	
	日本人患者 74 例	外国人患者 296 例
全有害事象	74 (100)	296 (100)
Grade 3 以上の有害事象	61 (82.4)	257 (86.8)
死亡に至った有害事象	4 (5.4)	24 (8.1)
重篤な有害事象	31 (41.9)	174 (58.8)
投与中止に至った有害事象	19 (25.7)	71 (24.0)
休薬に至った有害事象	56 (75.7)	206 (69.6)

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 20%以上高かった全 Grade の有害事象は食欲減退（日本人患者：58 例（78.4%）、外国人患者：106 例（35.8%）、以下、同順）、好中球数減少（46 例（62.2%）、93 例（31.4%））、便秘（45 例（60.8%）、103 例（34.8%））、口内炎（42 例（56.8%）、58 例（19.6%））、白血球数減少（35 例（47.3%）、62 例（20.9%））、しゃっくり（27 例（36.5%）、29 例（9.8%））、倦怠感（27 例（36.5%）、21 例（7.1%））及び浮腫（19 例（25.7%）、3 例（1.0%））、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数減少（30 例（40.5%）、59 例（19.9%））、白血球数減少（14 例（18.9%）、20 例（6.8%））、リンパ球数減少（7 例（9.5%）、4 例（1.4%））及び斑状丘疹状皮疹（4 例（5.4%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は低ナトリウム血症（6 例（8.1%）、1 例（0.3%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は好中球数減少（26 例（35.1%）、49 例（16.6%））、血中クレアチニン増加 9 例（12.2%）、8 例（2.7%））、倦怠感（7 例（9.5%）、6 例（2.0%））、口内炎（6 例（8.1%）、7 例（2.4%））、上咽頭炎（4 例（5.4%）、0 例）及び斑状丘疹状皮疹（4 例（5.4%）、0 例）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及び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。

590 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、本薬又は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/CDDP/5-FU 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、いずれも本薬又は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等の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意については、下表のとおり設定されていた（食道癌に係る部分を抜粋、既承認の内容に下線部追加・取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
根治切除不能な進行・再発の食道癌 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	<p>&lt;食道癌共通&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> </ul> <p>&lt;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&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>がん化学療法後に増悪した患者では、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場合患者に投与すること。</u>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。</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、下表のとおり、既承認の効能・効果である「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」を「根治切除不能な進行・再発の食道癌」に変更した上で、効能・効果に関連する注意を下表のとおり設定することが適切であると判断した（食道癌に係る部分を抜粋、既承認の内容に下線部追加）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
根治切除不能な進行・再発の食道癌	<p>&lt;根治切除不能な進行・再発の食道癌&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <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に対して、本薬を単独で投与する場合には、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。</u>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。</li> <li>• 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。</li> </ul>

##### 7.R.4.1 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、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の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。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v.4.2021）
  - PD-L1 発現が CPS  $\geq 10$  の HER2 陰性の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する一次治療として本薬/CDDP/5-FU 投与が強く推奨される。
  - PD-L1 発現が CPS 1~9 の HER2 陰性の根治切除不能な進行・再発の食道腺癌患者に対する一次治療として本薬/CDDP/5-FU 投与が推奨される。

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。

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした 590 試験の結果、本

薬/CDDP/5-FU の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、本薬/CDDP/5-FU 投与は当該患者に対し、他の治療より優先して選択される治療法として位置付けられると考える。なお、本薬/CDDP/5-FU 投与の食道癌患者に対する手術の補助療法として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、手術の補助療法としての本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、590 試験の対象患者に係る本薬の効能・効果を「根治切除不能な進行・再発の食道癌」と設定した。

- 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、既承認の効能・効果である「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」を「根治切除不能な進行・再発の食道癌」に変更した上で、効能・効果に関連する注意における PD-L1 発現率に係る注意喚起については下記のとおり、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して、本薬を単独で投与する場合における注意喚起として設定することが適切であると判断した。

- 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して、本薬を単独で投与する場合には、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。
- 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。

#### 7.R.4.2 PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、本薬がヒトPD-1に対する抗体医薬品であることから、PD-1のリガンドであるPD-L1の発現状況別の本薬/CDDP/5-FU投与の有効性及び安全性、並びに投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

590 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、CPS<sup>11)</sup> (カットオフ値: 1 及び 10) 別の本薬/CDDP/5-FU 投与の①有効性及び②安全性はそれぞれ下記のとおりであった。

##### ① 有効性:

CPS (カットオフ値: 1 及び 10) 別の本薬の有効性について、590 試験において CPS が計測可能であった患者集団を対象に検討した。CPS 別の OS はそれぞれ表 9 及び図 11~図 13 のとおりであった (2020 年 7 月 2 日データカットオフ)。

CPS の発現が高い集団で、プラセボ群に対する本薬群のハザード比が小さくなる傾向が認められたものの、CPS < 1 集団が少数例であること、当該集団においてもプラセボ群と比較して本薬群において明らかに OS が短縮する傾向は認められていないこと等から、PD-L1 の発現状況が OS に関する本薬の効果予測因子であるとは結論付けることは困難である。

<sup>11)</sup> 「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。

表9 PD-L1発現状況別のOSの中間解析結果(2020年7月2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*1 [95%CI]	交互作用のp値*2
CPS<1	本薬群	41	10.5 [7.1, 15.1]	0.89	0.1457
	プラセボ群	42	10.2 [7.0, 12.8]	[0.55, 1.46]	
1≤CPS<10	本薬群	134	10.5 [9.2, 14.8]	0.84	
	プラセボ群	130	10.6 [8.8, 12.0]	[0.64, 1.11]	
CPS≥10	本薬群	186	13.5 [11.1, 15.6]	0.62	
	プラセボ群	197	9.4 [8.0, 10.7]	[0.49, 0.78]	

\*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比例ハザードモデル、\*2: ①投与群、②PD-L1発現状況及び③投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル

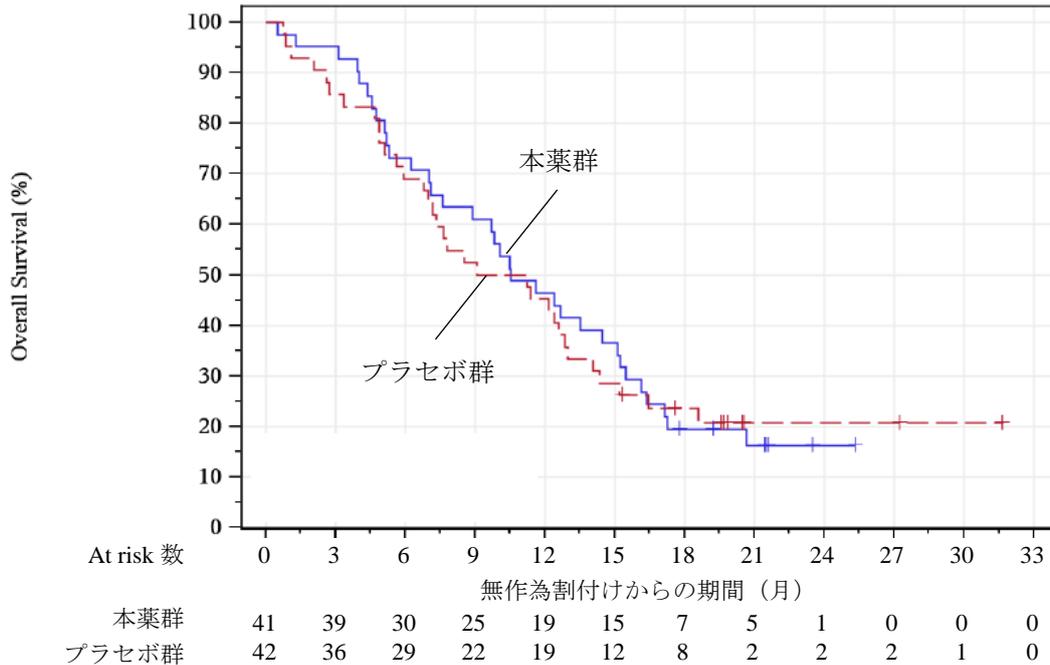


図11 PD-L1発現状況別のOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (CPS<1集団、2020年7月2日データカットオフ)

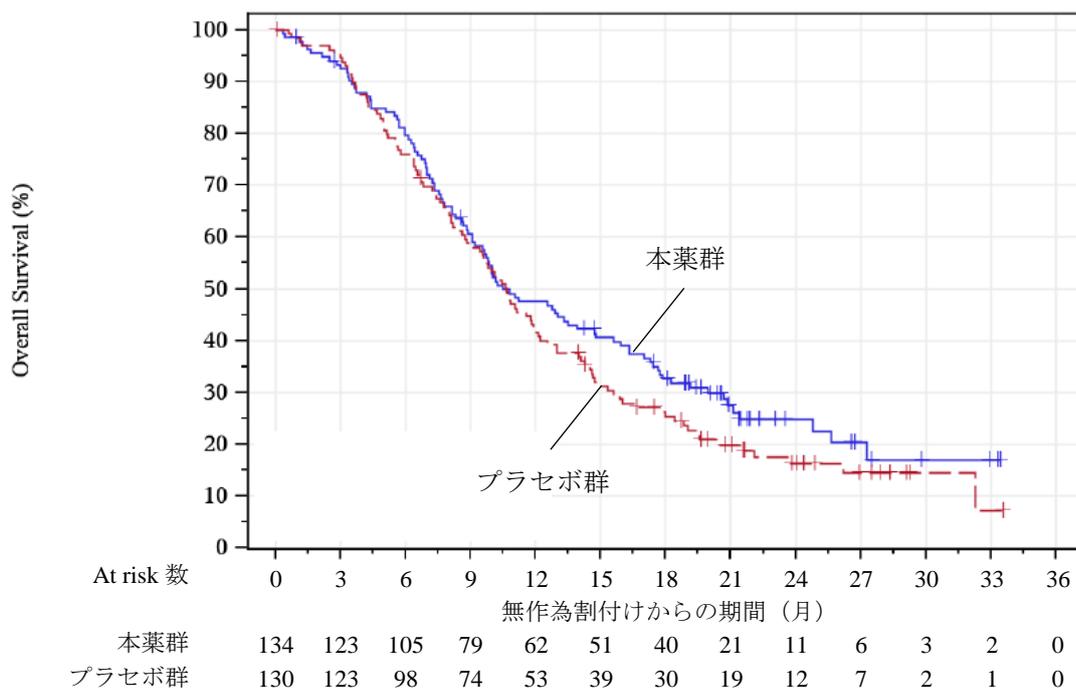


図 12 PD-L1 発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線  
( $1 \leq \text{CPS} < 10$  集団、2020 年 7 月 2 日データカットオフ)

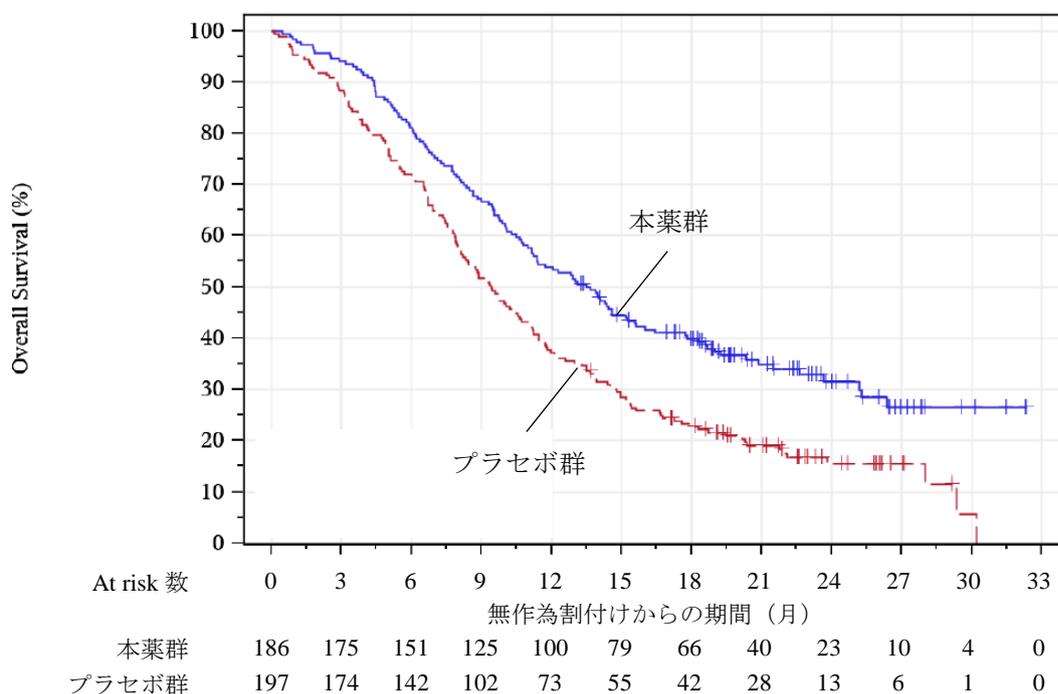


図 13 PD-L1 発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線  
( $\text{CPS} \geq 10$  集団、2020 年 7 月 2 日データカットオフ)

② 安全性：

590 試験の本薬群において、 $\text{CPS} < 1$ 、 $1 \leq \text{CPS} < 10$  及び  $\text{CPS} \geq 10$  集団での全 Grade の有害事象の発現率は、それぞれ 100、100 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象の発現率は、それぞれ 90.2、82.0 及び 88.1%、重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 58.5、51.1 及び 57.3%であった。CPS 別の本薬の安全性について、

CPS<1、1≤CPS<10 及び CPS≥10 集団の間で本薬/CDDP/5-FU 投与の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/CDDP/5-FU 投与は忍容可能であると考ええる。

上記①及び②の検討結果から、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/CDDP/5-FU 投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。なお、本薬/CDDP/5-FU 投与の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意については、下表のとおり設定されていた（食道癌に係る部分を抜粋、既承認の内容に下線部追加）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意（既承認の内容と同一）
<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、ペムプロリズマブ（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。  <u>&lt;根治切除不能な進行・再発の食道癌&gt;</u> <u>フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ（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。</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> ・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> ・副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 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、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、下表のとおり設定することが適切であると判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<u>&lt;根治切除不能な進行・再発の食道癌&gt;</u> <u>フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ（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。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しては、本薬を単独投与することもできる。</u>	<効能共通> ・副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安（既承認の内容と同一）。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

590 試験では、059 試験<sup>12)</sup> の結果等を基に、本薬 200 mg Q3W が投与され、その結果、化学療法歴の

<sup>12)</sup> 治癒切除不能な進行・再発の胃又は食道胃接合部の腺癌患者を対象に、本薬又は本薬/CDDP/5-FU 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅱ相試験。

ない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対して、CDDP/5-FU 併用下で本薬の有効性が示され(7.R.2 参照)、かつ安全性についても忍容可能であった(7.R.3 参照)。加えて、PPK モデルを利用したシミュレーション等の結果、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、すべての効能・効果に対する用法・用量として 400 mg Q6W 投与が本邦において承認されている(「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)ことから、本一変申請に係る本薬の用法・用量について、590 試験で用いられた 200 mg Q3W 投与に加えて、400 mg Q6W 投与を設定した。

なお、590 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・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、590 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、本一変申請において用法・用量に関連する注意の項の本薬投与時における休薬・中止の目安については変更しない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

既承認の効能・効果である「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」を「根治切除不能な進行・再発の食道癌」に変更することに伴い(7.R.4.1 参照)、本薬の単独投与の対象となる患者については用法・用量において明示することが適切である。また、当該記載により、用法・用量に関連する注意の項における、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に対し、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性が確立していない旨の記載は不要となることから、削除することが適切であると考えられる。

以上より、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のとおり設定することが適切であると判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>&lt;根治切除不能な進行・再発の食道癌&gt; フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ(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。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しては、本薬を単独投与することもできる。</p>	<p>&lt;効能共通&gt; • 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安(既承認の内容と同一)。</p>

#### 7.R.6 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、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者における、本薬/CDDP/5-FU 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、通常的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。

- 590 試験において、プラセボ/CDDP/5-FU 投与と比較して本薬/CDDP/5-FU 投与により発現率が高い有害事象が認められたものの、当該事象は本薬の既知の有害事象であったこと(7.R.3.1 参照)。
- 590 試験の本薬/CDDP/5-FU 投与時と既承認効能・効果における本薬と化学療法との併用投与時で、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと(7.R.3.1 参照)。
- 590 試験の結果から、本薬/CDDP/5-FU 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ていないこと(7.R.3.2 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投与時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。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (590 試験)

有害事象は本薬群で 370/370 例 (100%)、プラセボ群で 368/370 例 (99.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 364/370 例 (98.4%)、プラセボ群で 360/370 例 (97.3%) 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 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA Ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 370 例		プラセボ群 370 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	370 (100)	318 (85.9)	368 (99.5)	308 (83.2)
血液及びリンパ系障害				
貧血	187 (50.5)	63 (17.0)	208 (56.2)	81 (21.9)
好中球減少症	97 (26.2)	54 (14.6)	90 (24.3)	61 (16.5)
血小板減少症	28 (7.6)	8 (2.2)	37 (10.0)	10 (2.7)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	40 (10.8)	0	24 (6.5)	0
胃腸障害				
便秘	148 (40.0)	0	149 (40.3)	1 (0.3)
下痢	135 (36.5)	16 (4.3)	123 (33.2)	12 (3.2)
嚥下障害	60 (16.2)	29 (7.8)	63 (17.0)	26 (7.0)
悪心	249 (67.3)	27 (7.3)	232 (62.7)	26 (7.0)
口内炎	100 (27.0)	21 (5.7)	95 (25.7)	14 (3.8)
嘔吐	126 (34.1)	27 (7.3)	117 (31.6)	20 (5.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	60 (16.2)	15 (4.1)	45 (12.2)	7 (1.9)
疲労	149 (40.3)	29 (7.8)	126 (34.1)	25 (6.8)
倦怠感	48 (13.0)	2 (0.5)	43 (11.6)	4 (1.1)
粘膜の炎症	59 (15.9)	12 (3.2)	68 (18.4)	13 (3.5)
発熱	55 (14.9)	1 (0.3)	44 (11.9)	2 (0.5)
感染症及び寄生虫症				
肺炎	54 (14.6)	35 (9.5)	52 (14.1)	35 (9.5)
臨床検査				
血中クレアチニン増加	79 (21.4)	5 (1.4)	78 (21.1)	2 (0.5)
好中球数減少	139 (37.6)	89 (24.1)	111 (30.0)	64 (17.3)
血小板数減少	62 (16.8)	7 (1.9)	62 (16.8)	20 (5.4)
体重減少	87 (23.5)	11 (3.0)	90 (24.3)	19 (5.1)
白血球数減少	97 (26.2)	34 (9.2)	69 (18.6)	18 (4.9)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	164 (44.3)	15 (4.1)	141 (38.1)	20 (5.4)
低アルブミン血症	35 (9.5)	2 (0.5)	49 (13.2)	6 (1.6)
低カリウム血症	67 (18.1)	24 (6.5)	71 (19.2)	32 (8.6)
低ナトリウム血症	68 (18.4)	45 (12.2)	77 (20.8)	41 (11.1)

SOC PT (MedDRA Ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 370 例		プラセボ群 370 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
神経系障害				
味覚不全	38 (10.3)	0	32 (8.6)	0
末梢性ニューロパチー	37 (10.0)	1 (0.3)	37 (10.0)	1 (0.3)
精神障害				
不眠症	49 (13.2)	0	44 (11.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	59 (15.9)	2 (0.5)	56 (15.1)	0
しゃっくり	56 (15.1)	0	53 (14.3)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	55 (14.9)	0	39 (10.5)	0
発疹	44 (11.9)	0	26 (7.0)	1 (0.3)

重篤な有害事象は、本薬群で 205/370 例 (55.4%)、プラセボ群で 204/370 例 (55.1%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 38 例 (10.3%)、嚥下障害 17 例 (4.6%)、肺臓炎 12 例 (3.2%)、急性腎障害及び誤嚥性肺炎各 11 例 (3.0%)、発熱性好中球減少症及び嘔吐各 9 例 (2.4%)、下痢、低カリウム血症、低ナトリウム血症及び肺塞栓症各 7 例 (1.9%)、食欲減退及び脱水各 6 例 (1.6%)、悪心、好中球減少症、食道閉塞症、血小板数減少及び発熱各 5 例 (1.4%)、プラセボ群で肺炎 32 例 (8.6%)、嚥下障害及び発熱性好中球減少症各 13 例 (3.5%)、貧血及び血小板数減少各 10 例 (2.7%)、脱水 8 例 (2.2%)、死亡、悪心、誤嚥性肺炎及び肺塞栓症各 7 例 (1.9%)、急性腎障害、食欲減退、疲労、低カリウム血症、低ナトリウム血症、好中球数減少、上部消化管出血及び嘔吐各 6 例 (1.6%)、下痢、敗血症及び口内炎各 5 例 (1.4%) であった。このうち、本薬群の肺炎 13 例、肺臓炎 12 例、発熱性好中球減少症 9 例、急性腎障害及び嘔吐各 8 例、低ナトリウム血症 7 例、食欲減退 6 例、下痢、低カリウム血症、悪心、好中球減少症及び血小板数減少各 5 例、脱水 4 例、肺塞栓症 3 例、嚥下障害 2 例、発熱及び食道閉塞症各 1 例、プラセボ群の発熱性好中球減少症 12 例、血小板数減少 8 例、悪心 7 例、貧血及び嘔吐各 6 例、急性腎障害、疲労、好中球数減少及び口内炎各 5 例、食欲減退及び脱水各 4 例、低カリウム血症、好中球減少症、肺炎及び敗血症各 3 例、下痢、嚥下障害及び低ナトリウム血症各 2 例、死亡、上部消化管出血及び肺塞栓症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 54/370 例 (14.6%)、プラセボ群で 45/370 例 (12.2%) 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、本薬群で肺臓炎 6 例 (1.6%)、急性腎障害及び肺炎各 4 例 (1.1%)、血中クレアチニン増加、心不全、死亡、下痢、注入に伴う反応、ILD 及び誤嚥性肺炎各 2 例 (0.5%)、プラセボ群で肺炎 9 例 (2.4%)、死亡 5 例 (1.4%)、血中クレアチニン増加 3 例 (0.8%)、急性腎障害、心停止、脳血管発作、誤嚥性肺炎及び上部消化管出血各 2 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 6 例、血中クレアチニン増加、下痢、注入に伴う反応及び ILD 各 2 例、急性腎障害及び肺炎各 1 例、プラセボ群の死亡、血中クレアチニン増加及び急性腎障害各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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）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、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する本薬/CDDP/5-FU 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬/CDDP/5-FU 投与は、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対し、他の治療より優先して選択される治療法として、臨床的意義があると考え。また、機構は、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量については、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 10 月 13 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 11 月 30 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない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 (590 試験) において、主要評価項目とされた扁平上皮癌集団、CPS $\geq$ 10 集団及び ITT 集団における PFS、並びに CPS $\geq$ 10 の扁平上皮癌集団、扁平上皮癌集団、CPS $\geq$ 10 集団及び ITT 集団における OS について、いずれもプラセボ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/CDDP/5-FU 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する本薬/CDDP/5-FU 投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象<sup>13)</sup>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

<sup>13)</sup> 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、糸球体腎炎等)、内分泌障害 (下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、重度の皮膚障害 (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 及び結核 (「令和 3 年 7 月 13 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」等参照)。

鑑別診断や管理、本薬又は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、本薬/CDDP/5-FU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.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、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
根治切除不能な進行・再発の食道癌	<p>&lt;根治切除不能な進行・再発の食道癌&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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して、本薬を単独で投与する場合には、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。</li> <li>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。</li> </ul>

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.5 用法・用量について」の項における検討の結果、根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切であると判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>&lt;根治切除不能な進行・再発の食道癌&gt;</p> <p>フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ（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。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しては、本薬を単独投与することもできる。</p>	<p>&lt;効能共通&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安（既承認の内容と同一）。</li> </ul>

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.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者における、本薬/CDDP/5-FU 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 11 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 12 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 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ILD</li> <li>• 大腸炎・小腸炎・重度の下痢</li> <li>• 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎</li> <li>• 腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）</li> <li>• 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）</li> <li>• 1型糖尿病</li> <li>• ぶどう膜炎</li> <li>• 筋炎・横紋筋融解症</li> <li>• 膵炎</li> <li>• 神経障害（ギラン・バレー症候群等）</li> <li>• 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）</li> <li>• 脳炎・髄膜炎</li> <li>• 重症筋無力症</li> <li>• 心筋炎</li> <li>• 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）</li> <li>• 血球貪食症候群</li> <li>• infusion reaction</li> <li>• 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</li> <li>• 結核</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本薬投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> </ul>	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追加

表 12 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>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）</li> <li>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）</li> <li>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）</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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、426 試験、048 試験、587 試験、180 試験、<del>177 試験、355 試験及び 590 試験の継続試験</del>）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>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）</li> <li>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）</li> <li>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）</li> <li>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</li> <li>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）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

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、以下の効能・効果及び用法・用量で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]（取消線部削除、二重下線部は本一変申請後の令和 3 年 8 月 25 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~~

治療不能な進行・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

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除、二重下線部は本一変申請後の令和3年8月25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、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 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。

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、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。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しては、本剤を単独投与することもできる。

<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 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3年8月25日付けで変更)

<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。~~
- 10~~11~~. 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。
- 11~~12~~. 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。

1243. 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＞

1344. 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＞

1445. 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。

1546. 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。

1647. 「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。

171920. 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して、本剤を単独で投与する場合には、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。

1849. 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。

＜治療切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌＞

1920. 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。

2024. 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＞

2122. 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。

2223. 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、二重線部は本一変申請後の令和3年8月25日付けで変更）

＜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。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 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</li> </ul>	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。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> </ul>	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 2以上の下垂体炎</li> <li>• 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く）</li> <li>• Grade 3以上の甲状腺機能障害</li> <li>• Grade 3以上の高血糖</li> <li>• 1型糖尿病</li> </ul>	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性の Grade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 4又は再発性の Grade 3の副作用</li> <li>• Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群</li> <li>• 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合</li> <li>• 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合</li> </ul>	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
BIRC	blinded independent review committee	盲検下独立評価委員
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/5-FU		CDDP と 5-FU との併用
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞数 (腫瘍細胞、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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
GEP	gene expression profile	遺伝子発現プロファイル
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色法
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
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
nab-PTX		パクリタキセル (アルブミン懸濁型)
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
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
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
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	固形癌の治療効果判定基規準
SOC	system organ class	器官別大分類
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
012 試験		KEYNOTE-012 試験
028 試験		KEYNOTE-028 試験
040 試験		KEYNOTE-040 試験
048 試験		KEYNOTE-048 試験
052 試験		KEYNOTE-052 試験
059 試験		KEYNOTE-059 試験
180 試験		KEYNOTE-180 試験
181 試験		KEYNOTE-181 試験
189 試験		KEYNOTE-189 試験
407 試験		KEYNOTE-407 試験
590 試験		KEYNOTE-590 試験
IMpassion130 試験		WO29522 試験
プラセボ/CDDP/5-FU		プラセボ、CDDP 及び 5-FU の併用
本薬		ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬 /CBDCA/PTX (nab-PTX)		本薬、CBDCA 及び PTX 又は nab-PTX の併用
本薬/CDDP/5-FU		本薬、CDDP 及び 5-FU の併用
本薬/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤		本薬、5-FU 及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用
本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/PEM		本薬、白金系抗悪性腫瘍剤及び PEM の併用