

審議結果報告書

令和4年2月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] キイトルーダ点滴静注100mg
[一般名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] MSD株式会社
[申請年月日] 令和3年3月11日

[審議結果]

令和4年2月4日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[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。

審査報告書

令和4年1月17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3年3月11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
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量を有する進行・再発の固形癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・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、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及び結核について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

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

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和 3 年 8 月 25 日付け、
令和 3 年 11 月 25 日付け又は令和 3 年 12 月 24 日付けで変更）

[用法及び用量]

＜悪性黒色腫＞

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、~~がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌~~、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

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

<がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌>

レンバチニブメシル酸塩との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和 3 年 8 月 25 日付け、令和 3 年 11 月 25 日付け又は令和 3 年 12 月 24 日付けで変更）

[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11月30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3年3月11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 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>がん化学療法後に増悪した進行・再発の腫瘍遺伝子変異量高スコア（TMB-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）</u> (下線部追加)

[申請時の用法・用量]	<悪性黒色腫> 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を3週間間隔又は1回 400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。
-------------	---

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

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

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

（下線部追加）

[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	23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	23

[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、2021年11月に上記⑦の効能・効果が「根治切除不能な進行・再発の食道癌」に変更されている。

1.2 開発の経緯等

がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌に対する本薬の臨床開発として、申請者により、化学療法歴のある進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (158 試験) が 2015 年 12 月から実施された。

米国では、158 試験及び WES 併合解析を主要な試験成績として、2019 年 12 月に承認申請が行われ、2020 年 6 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic tumor mutational burden-high (TMB-H) [≥ 10 mutations/megabase (mut/Mb)] solid tumors, as determined by an FDA-approved test, that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials. Limitations of Use: The safety and effectiveness of KEYTRUDA in pediatric patients with TMB-H central nervous system cancers have not been established.」を効能・効果として迅速承認された。

なお、2021 年 10 月時点において、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌に係る効能・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、158 試験への患者の組入れが、2015 年 12 月から開始された。

今般、158 試験を主要な試験成績として、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌に対する効能・効果を追加する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

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」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 II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、1 つの統合解析が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	158 試験	II	化学療法歴のある進行・再発の固形癌患者 ① TMB-High*を有する患者 ② TMB-High*を有しない患者	806 ①105 ②701	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性

* : FoundationOne CDx を用いた解析により、TMB のカットオフ値 10 mut/Mb 以上の場合に TMB-High と判定。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：158 試験＜2015年12月～実施中〔データカットオフ日：2019年6月27日〕＞）

化学療法歴のある¹⁾ 進行・再発の固形癌患者²⁾（がん種ごとに分けた A～L のグループから構成され、目標症例数は各グループの合計で約 200～1,595 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 21 の国又は地域、81 施設で実施された。以下、本審査報告書では、158 試験の成績については、TMB に係る解析が実施されたグループ A～J の結果を記載する。本試験において、TMB スコアは「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」（Foundation Medicine 社）により、5%以上のアレル頻度で検出された同義変異及び非同義変異から、生殖細胞系列の変異及び既知³⁾ 又は機能的意義があると考えられる変異⁴⁾ を除いた百万塩基あたりの変異の数（mut/Mb）⁵⁾ として算出された。上記の方法により算出された TMB スコアが 10 mut/Mb 以上の場合は TMB-High を有すると判定され、10 mut/Mb 未満の場合は TMB-High を有しないと判定された⁶⁾。

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

本試験（グループ A～J）に登録された 1,073 例のうち、本薬が投与された TMB-High を有する固形癌患者⁷⁾ 105 例が、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 6 例）。また、(i) 安全性の解析対象のうち、データカットオフ日の ■ 週間前（20■年■月■日）まで⁸⁾ に組み入れられた TMB-High を有する固形癌患者 102 例（グループ A：14 例、グループ C：5 例、グループ D：15 例、グループ E：16 例、グループ F：12 例、グループ G：34 例、グループ H：1 例、グループ I：2 例、グループ J：3 例）（うち、日本人患者は 6 例）、及び (ii) 本試験（グループ A～J）に登録され、本薬が投与された患者のうち、データカットオフ日の ■ 週間前（20■年■月■日）までに組み入れられた TMB-High を有しない固形癌患者 689 例（グループ A：75 例、グループ B：63 例、グループ C：82 例、グループ D：67 例、グループ E：59 例、グループ F：60 例、グループ G：42 例、グループ H：84 例、グループ I：78 例、グループ J：79 例）（うち、日本人患者は 71 例）の計 791 例が有効性の解析対象とされた。

有効性について、本試験（グループ A～J）の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定

¹⁾ 一次治療として標準的に実施されている化学療法並びに日常診療で用いられている手術及び放射線療法を含む治療に抵抗性又は不耐容の患者を組み入れることとされた（治験実施計画書改訂第 1 版（2015 年 11 月 5 日付け））。

²⁾ 各グループにおいて、それぞれ以下の患者が組み入れられた。

A：肛門癌（扁平上皮癌）、B：胆道癌（胆嚢及び胆管の腺癌、ただしファーター膨大部腫瘍を除く）、C：肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び脾臓由来の NET（高分化型又は中分化型 NET）、D：子宮内膜癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）、E：子宮頸癌（扁平上皮癌）、F：外陰癌（扁平上皮癌）、G：SCLC、H：中皮腫、I：甲状腺癌、J：唾液腺癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）、K：MSI-High を有する進行性固形癌（CRC を除く）、L（中国のみ）：MSI-High を有する進行性固形癌

³⁾ COSMIC（<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic>）等のデータベースで癌関連遺伝子として明記されているもの。

⁴⁾ COSMIC 等のデータベースで癌関連遺伝子として明記されていないものの、変異の解析等から機能的意義があると考えられている遺伝子変異（癌抑制遺伝子の truncating 変異等）。

⁵⁾ コーディング領域あたりの変異として算出された。

⁶⁾ 様々ながん種の患者 338 例における FoundationOne CDx 及び WES に基づく TMB の測定データ（トレーニングデータセット）を用い、TMB-High のカットオフ値以上の患者集団における奏効率と全奏効例に占める TMB-High のカットオフ値以上の患者の割合に基づき、それぞれ陽性的中率及び感度を評価し、両者のバランス等を考慮した上で検討し、がん種横断的なカットオフ値の適用に向けた産官学によるコンソーシアム（FOCR、Merck Sharp & Dohme Corp. を含む製薬会社、診断薬会社、アカデミア、NCI 及び FDA）における合意を経て決定された。

⁷⁾ 本試験（グループ A～J）に登録された 1,073 例のうち、806 例において TMB が測定された。

⁸⁾ 本薬の奏効までの期間の平均が ■ カ月であることを考慮し、大多数の奏効例が評価可能となり、奏効期間の評価に十分な期間として設定された。

による奏効率の結果（2019年6月27日データカットオフ）は、表2のとおりであった。

表2 最良総合効果及び奏効率（グループA～J）
（RECIST ver.1.1、IRC判定、2019年6月27日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)			
	全体集団 791例		日本人集団 77例	
	TMB-High 102例	Non TMB-High 689例	TMB-High 6例	Non TMB-High 71例
CR	4 (3.9)	11 (1.6)	0	1 (1.4)
PR	26 (25.5)	32 (4.6)	3 (50.0)	4 (5.6)
SD	14 (13.7)	228 (33.1)	1 (16.7)	19 (26.8)
Non-CR/Non-PD*1	0	3 (0.4)	0	0
PD	48 (47.1)	349 (50.7)	2 (33.3)	42 (59.2)
NE	10 (9.8)	66 (9.6)	0	5 (7.0)
奏効 (CR+PR)	30	43	3	5
(奏効率 [95%CI*2] (%))	(29.4 [20.8, 39.3])	(6.2 [4.6, 8.3])	(50.0 [11.8, 88.2])	(7.0 [2.3, 15.7])

*1：中央判定で登録時点では測定病変なしと判定され、治験薬投与後に Non-CR/Non-PD と評価された患者、*2：Clopper-Pearson 法

また、本試験（グループA～J）に組み入れられた固形癌患者のがん種別の RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率の結果は、表3のとおりであった。このうち、TMB-High を有する日本人患者における最良総合効果の内訳は、①子宮内膜癌（グループD）2例：PR 2例、②子宮頸癌（グループE）1例：PD、③SCLC（グループG）1例：PD、④唾液腺癌（グループJ）2例：PR 1例及びSD 1例であった。

表3 がん種別の奏効率（グループA～J）
（RECIST ver.1.1、IRC判定、2019年6月27日データカットオフ）

がん種	TMB-High		Non TMB-High	
	例数 (%)	奏効 (CR+PR)	例数 (%)	奏効 (CR+PR)
	102例	(奏効率 (%))	689例	(奏効率 (%))
SCLC	34 (33.3)	10 (29.4)	42 (6.1)	4 (9.5)
子宮頸癌	16 (15.7)	5 (31.3)	59 (8.6)	7 (11.9)
子宮内膜癌	15 (14.7)	7 (46.7)	67 (9.7)	4 (6.0)
肛門癌	14 (13.7)	1 (7.1)	75 (10.9)	8 (10.7)
外陰癌	12 (11.8)	2 (16.7)	60 (8.7)	2 (3.3)
NET	5 (4.9)	2 (40.0)	82 (11.9)	1 (1.2)
唾液腺癌	3 (2.9)	1 (33.3)	79 (11.5)	3 (3.8)
甲状腺癌	2 (2.0)	2 (100)	78 (11.3)	3 (3.8)
中皮腫	1 (1.0)	0	84 (12.2)	9 (10.7)
胆道癌	0	—	63 (9.1)	2 (3.2)

—：推定不可

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、4/105例（3.8%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は認められなかった）。死因は、死亡2例、肺炎及び腫瘍出血各1例であった。このうち、肺炎の1例は、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 統合解析

7.2.1.1 統合解析 (CTD 5.3.5.4.1 : WES 併合解析)

化学療法歴のある固形癌患者に対して本薬の単独投与が行われた表 4 の臨床試験に組み入れられた患者を対象に、TMB-High⁹⁾ を有する進行・再発の固形癌患者における本薬の有効性を検討することを目的とした統合解析が実施された。

表 4 WES 併合解析の対象となった臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	本薬の用法・用量	TMB-High を ①有する患者 ②有しない患者
海外	001 試験	I	進行固形癌、悪性黒色腫又は NSCLC 患者	1~10 mg/kg Q2W、又は 2 若しくは 10 mg/kg Q3W を静脈内投与	①94 ②95
海外	002 試験	II	悪性黒色腫患者	2 又は 10 mg/kg Q3W を静脈内投与	①26 ②20
国際共同	010 試験	II/III	NSCLC 患者	2 又は 10 mg/kg Q3W を静脈内投与	①81 ②83
国際共同	012 試験	I	進行固形癌患者	10 mg/kg Q2W 又は 200 mg Q3W を静脈内投与	①32 ②84
国際共同	028 試験	I	進行固形癌患者	10 mg/kg Q2W を静脈内投与	①14 ②59
国際共同	045 試験	III	尿路上皮癌患者	200 mg Q3W を静脈内投与	①54 ②131
海外	055 試験	II	頭頸部扁平上皮癌患者	200 mg Q3W を静脈内投与	①37 ②115
国際共同	059 試験	II	胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者	200 mg Q3W を静脈内投与	①11 ②74
国際共同	061 試験	III	胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者	200 mg Q3W を静脈内投与	①40 ②179
国際共同	086 試験	II	乳癌患者	200 mg Q3W を静脈内投与	①21 ②106
国際共同	100 試験	II	卵巣癌患者	200 mg Q3W を静脈内投与	①12 ②281
国際共同	199 試験	II	前立腺癌患者	200 mg Q3W を静脈内投与	①11 ②112

TMB-High を有する固形癌患者 433 例 (内訳は表 4 参照) (うち、日本人患者は 27 例) 及び TMB-High を有しない固形癌患者 1,339 例 (内訳は表 4 参照) (うち、日本人患者は 124 例) が有効性の解析対象とされた。

有効性の評価項目は RECIST ver1.1 に基づく IRC 判定による奏効率等とされた。

有効性について、評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率の結果¹⁰⁾ は、表 5 のとおりであった。

⁹⁾ WES 併合解析の対象とは異なる 976 例の WES のトレーニングデータセットを用い、①奏効例を特定する上での感度及び特異度、並びに②免疫関連遺伝子の遺伝子発現プロファイリングに基づく炎症スコアを指標としたがん免疫応答との関連性等に基づきカットオフ値が検討され、WES における TMB が 175 mut/exome 以上の場合に TMB-High と判定された。

¹⁰⁾ データカットオフ日は、001 試験：2018 年 11 月 5 日、002 試験：2015 年 11 月 16 日、010 試験：2018 年 3 月 16 日、012 試験：2016 年 4 月 26 日、028 試験：2019 年 1 月 23 日、045 試験：2017 年 10 月 26 日、055 試験：2016 年 4 月 22 日、059 試験：2018 年 8 月 8 日、061 試験：2017 年 10 月 26 日、086 試験：2017 年 11 月 10 日、100 試験：2018 年 2 月 2 日及び 199 試験：2019 年 6 月 24 日であった。

表 5 最良総合効果及び奏効率 (RECIST ver.1.1、IRC 判定)

最良総合効果	例数 (%)			
	全体集団 1,772 例		日本人集団 151 例	
	TMB-High 433 例	Non TMB-High 1,339 例	TMB-High 27 例	Non TMB-High 124 例
CR	31 (7.2)	28 (2.1)	4 (14.8)	2 (1.6)
PR	105 (24.2)	99 (7.4)	3 (11.1)	12 (9.7)
SD	110 (25.4)	307 (22.9)	12 (44.4)	23 (18.5)
Non-CR/Non-PD*1	3 (0.7)	13 (1.0)	0	1 (0.8)
PD	141 (32.6)	747 (55.8)	7 (25.9)	79 (63.7)
NE	43 (9.9)	145 (10.8)	1 (3.7)	7 (5.6)
奏効 (CR+PR)	136	127	7	14
(奏効率 [95%CI*2] (%))	(31.4 [27.1, 36.0])	(9.5 [8.0, 11.2])	(25.9 [11.1, 46.3])	(11.3 [6.3, 18.2])

*1：中央判定で登録時点では測定病変なしと判定され、治験薬投与後に Non-CR/Non-PD と評価された患者、*2：Clopper-Pearson 法

また、WES 併合解析に組み入れられた固形癌患者のがん種別の RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率の結果は、表 6 のとおりであった。このうち、TMB-High を有する日本人患者における最良総合効果の内訳は、①胃癌 8 例：CR 1 例、SD 6 例及び PD 1 例、②NSCLC 6 例：CR 2 例、PR 2 例及び SD 2 例、③膀胱癌 5 例：CR 1 例、PR 1 例、SD 1 例及び PD 2 例、④HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌 3 例：SD 1 例及び PD 2 例、⑤頭頸部癌 2 例：SD 1 例及び PD 1 例、⑥卵巣癌 1 例：PD、⑦前立腺癌 1 例：NE、⑧唾液腺癌 1 例：SD であった。

表 6 がん種別の奏効率 (RECIST ver.1.1、IRC 判定)

がん種	TMB-High		Non TMB-High	
	例数 (%)	奏効 (CR+PR)	例数 (%)	奏効 (CR+PR)
	433 例	(奏効率 (%))	1,339 例	(奏効率 (%))
NSCLC	158 (36.5)	48 (30.4)	165 (12.3)	21 (12.7)
膀胱癌	61 (14.1)	21 (34.4)	137 (10.2)	22 (16.1)
頭頸部癌	59 (13.6)	14 (23.7)	176 (13.1)	26 (14.8)
胃癌	53 (12.2)	18 (34.0)	261 (19.5)	18 (6.9)
悪性黒色腫	43 (9.9)	25 (58.1)	33 (2.5)	3 (9.1)
乳癌*1	22 (5.1)	4 (18.2)	115 (8.6)	3 (2.6)
卵巣癌	12 (2.8)	2 (16.7)	281 (21.0)	21 (7.5)
前立腺癌	11 (2.5)	1 (9.1)	115 (8.6)	7 (6.1)
その他固形癌	14 (3.2) *2	3 (21.4)	56 (4.2) *3	6 (10.7)

*1：HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌、*2：肛門癌 5 例、中皮腫 3 例、SCLC 2 例、カルチノイド、胆道癌、子宮内膜癌及び唾液腺癌各 1 例、*3：唾液腺癌及び甲状腺癌各 7 例、CRC、カルチノイド、胆道癌及び中皮腫各 5 例、子宮頸癌、子宮内膜癌及び食道癌各 3 例、肛門癌、HR 陽性かつ HER2 陰性の乳癌、平滑筋肉腫、膀胱癌、SCLC 及び外陰癌各 2 例、NET 1 例。

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、本薬の有効性及び安全性については、158 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、158 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 本薬の臨床的位置付け及び有効性について

国内外の代表的な診療ガイドラインにおいて記載が認められた、TMB-High を有する進行・再発の固形癌に対する本薬投与に係る内容は、表 7 のとおりであった。

表 7 国内外の代表的な診療ガイドラインにおける記載

がん種	診療ガイドライン	記載内容
胃癌	NCCN ガイドライン (胃癌) (v.4.2021)	治癒切除不能な TMB-High を有する進行・再発の胃癌患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。
外陰部癌	NCCN ガイドライン (外陰部癌) (v.3.2021)	TMB-High を有する進行・再発の外陰部癌患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。
原発不明癌	NCCN ガイドライン (原発不明癌) (v.1.2022)	TMB-High を有する原発不明癌患者に対する治療選択肢の一つである。
甲状腺癌	NCCN ガイドライン (甲状腺癌) (v.1.2021)	放射性ヨウ素による治療が困難な根治切除不能な TMB-High を有する甲状腺乳頭癌及び濾胞癌患者に対する治療選択肢の一つある。 根治切除不能な TMB-High を有する甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌患者に対する治療選択肢の一つある。
骨腫瘍	NCCN ガイドライン (骨腫瘍) (v.1.2022)	他の有効な治療法のない TMB-High を有する進行・再発の骨腫瘍患者に対する治療選択肢の一つである (骨巨細胞腫患者を除く)。
子宮頸癌	NCCN ガイドライン (子宮頸癌) (v.1.2021)	TMB-High を有する進行・再発の子宮頸癌患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。
子宮の悪性新生物	NCCN ガイドライン (子宮の悪性新生物) (v.4.2021)	TMB-High を有する進行・再発の子宮内膜癌患者に対する二次治療として推奨される。 TMB-High を有する進行・再発の子宮肉腫患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。
食道及び食道胃接合部癌	NCCN ガイドライン (食道及び食道胃接合部癌) (v.4.2021)	TMB-High を有する進行・再発の食道及び食道胃接合部癌患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。
NET	NCCN ガイドライン (NET) (v.3.2021)	他の有効な治療法のない TMB-High を有する NET grade 3 患者に対する治療選択肢の一つである。 他の有効な治療法のない TMB-High を有する NEC 及び副腎腫瘍患者に対する治療選択肢の一つである。
前立腺癌	NCCN ガイドライン (前立腺癌) (v.1.2022)	TMB-High を有する進行・再発の前立腺癌患者に対する治療選択肢の一つである。
胆道癌	NCCN ガイドライン (肝胆道癌) (v.5.2021)	TMB-High を有する進行・再発の胆道癌患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。
頭頸部癌	NCCN ガイドライン (頭頸部癌) (v.3.2021)	TMB-High を有する進行・再発の上咽頭癌及び唾液腺癌患者に対する治療選択肢の一つである。
乳癌	NCCN ガイドライン (乳癌) (v.8.2021)	他の有効な治療法のない TMB-High を有する進行・再発の乳癌患者に対する治療選択肢の一つである。
胚細胞腫瘍	NCCN ガイドライン (精巣腫瘍) (v.2.2021)	遠隔転移を有し、TMB-High を有する胚細胞腫瘍患者に対する三次治療の治療選択肢の一つである。
卵巣癌	NCCN ガイドライン (卵巣癌) (v.3.2021)	他の有効な治療法のない TMB-High を有する再発卵巣癌患者に対する治療選択肢の一つである。

申請者は、TMB-High を有する固形癌の分子病態について、以下のように説明している。

TMB は、腫瘍細胞のゲノム上に生じた遺伝子変異の量であり、これらの遺伝子変異は、DNA ミスマッチ修復機構の破綻 (Nature 2013; 497: 67-73 等) のほか、DNA 複製や修復に関与する DNA ポリメラーゼである *POLE* 遺伝子の変異 (J Pathol 2018; 245: 283-96) 等により蓄積することが報告されている。ゲノム上に遺伝子変異が蓄積した腫瘍では、がん抗原特異的な T 細胞の標的となるネオアンチゲンが多く

産生され、活性化された細胞傷害性 T 細胞に富む微小環境が形成されていることが報告されている (Nature 2012; 482: 400-4 等) ことから、腫瘍における TMB が高くなるにつれ、ネオアンチゲンがより多く産生され、活性化された細胞傷害性 T 細胞に富む微小環境が形成されている可能性が高くなると考えられている (Science 2018; 348: 69-74 等)。

一方で、TMB-High を有する固形癌では、免疫を抑制的に制御するシグナル分子 (PD-L1 等) を高発現しており、腫瘍の排除に抵抗性の状態となっていることが報告されている (Science 2018; 362: eaar3593 等)。したがって、免疫チェックポイント阻害剤である本薬は、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 等との結合を阻害し、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亢進すると考えられることから、がん種を問わず、TMB-High を有する固形癌に対する有効性が期待できると考える。

なお、公表論文等で報告されている各がん種における TMB-High の割合は表 8 のとおりであり (Ann Oncol 2019; 30: 44-56 等)、本薬等の PD-1/PD-L1 阻害剤の既承認の効能・効果に含まれるがん種も多く、本薬の投与対象は標準的な治療が困難な患者であると考えていることから (7.R.4.1 参照)、二次治療以降に本薬の投与対象となる患者数は少ないと推察される。

表 8 公表論文等で報告されている各がん種における TMB-High の割合

がん種	TMB-High の割合	がん種	TMB-High の割合
悪性黒色腫	52~66%	外陰癌	14%
NSCLC	36~53%	唾液腺癌	14%
SCLC	38%	肛門癌	12%
膀胱癌	25~38%	肝細胞癌	6~7%
胃癌	25~31%	乳癌*	3~4%
子宮内膜癌	25%	前立腺癌	1%
頭頸部癌	11~18%	卵巣癌	0%
子宮頸癌	16%		

* : HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌

申請者は、上記の説明も踏まえ、本薬の臨床的位置付け及び有効性について、以下のように説明している。

化学療法歴のある進行・再発の固形癌患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状、QOL 等の改善が期待できることが報告されており (J Clin Oncol 2009; 27: 1822-8 等)、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があると考えことから、158 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、158 試験に組み入れられた化学療法歴のある TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 29.4 [20.8, 39.3] であり、TMB-High を有しない固形癌患者における奏効率 [95%CI] (%) が 6.2 [4.6, 8.3] であったこと (7.1.1.1 参照)、及び本薬の投与対象は標準的治療が困難な患者であること (7.R.4.1 参照) も考慮すると、本薬について、TMB-High を有する固形癌患者に対し、臨床的に意義のある奏効率が示されたと考える。

なお、158 試験に組み入れられた化学療法歴のある TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者における RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率は、図 1 のとおりであった。また、奏効期間¹¹⁾ の中央値は未到達であった¹²⁾。

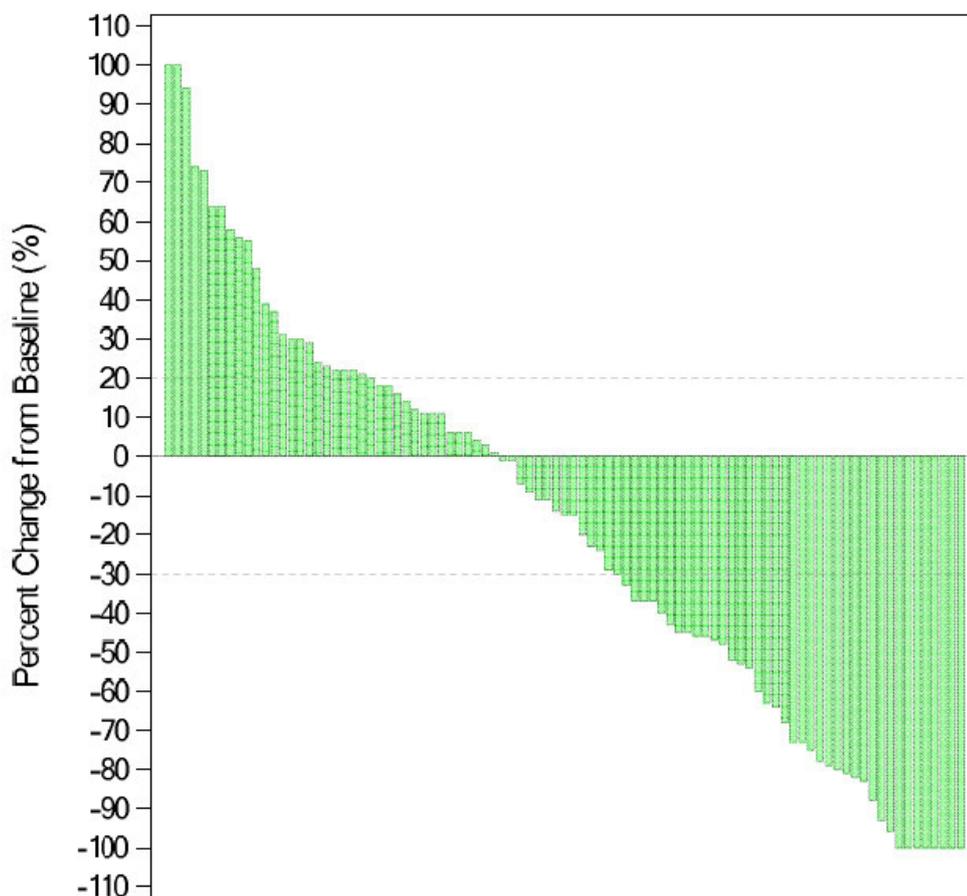


図 1 腫瘍径（標的病変）の最良変化率
（RECIST ver.1.1、IRC 判定、2019 年 6 月 27 日データカットオフ）

また、WES 併合解析において、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、TMB-High を有する固形癌患者で 31.4 [27.1, 36.0]、TMB-High を有しない固形癌患者で 9.5 [8.0, 11.2] であった（7.2.1.1 参照）。当該解析において、日本人の TMB-High を有する固形癌患者における奏効率 [95%CI] (%) は 25.9 [11.1, 46.3] であったこと、158 試験に組み入れられなかった NSCLC、膀胱癌等に対する奏効が認められていることも踏まえると、日本人患者を含め、化学療法歴のある TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対し、本薬の有効性は期待できると考える¹³⁾。

¹¹⁾ 奏効（CR 又は PR）が確定された患者において、最初に奏効（CR 又は PR）が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義され、PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合には、最終の画像評価時点を打ち切りとされた。

¹²⁾ 奏効期間の範囲は、2.2（打ち切り）～34.8 カ月（打ち切り）であった。

¹³⁾ WES 併合解析において、TMB が 175 mut/exome 以上の場合に TMB-High と判定することとした経緯（脚注 9 参照）に加え、以下の点から、FoundationOne CDx で得られた TMB スコア 10 mut/Mb は、WES で得られた TMB スコア 175 mut/exome に相当すると判断された。

- FoundationOne CDx 及び WES の両方で TMB スコアが得られている 338 例の検体を用いて、それぞれから得られた TMB スコアの比較を行った結果、相関が認められた。

ただし、TMB-High を有する患者に対する本薬の検証的な臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、標準的な治療が確立しているがん種において、当該治療より優先して本薬を使用することは推奨されないと考える。

以上より、PD-1 に対する抗体医薬品である本薬は、がん種を問わず、TMB-High を有する固形癌患者に対して有効性が期待できる薬剤であると考えことから、化学療法歴があり、かつ標準的な治療のない TMB-High を有する進行・再発の固形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。

機構は、以下の点を踏まえ、本薬について、既承認の適応である MSI-High を有する固形癌から、DNA ミスマッチ修復機構の破綻以外の理由による遺伝子変異の蓄積した (Non MSI-High かつ TMB-High) 固形癌を含め、TMB-High を有する固形癌に適応を拡大することの臨床的意義について説明を求め、申請者は下記のように回答した。

- ゲノム上に遺伝子変異が蓄積する (TMB-High) 要因の一つとして DNA ミスマッチ修復機構の破綻が考えられていること。
- DNA ミスマッチ修復機構が破綻した腫瘍では、遺伝子変異の蓄積が認められる (TMB-High) と同時に、DNA 複製時にマイクロサテライト配列において生じた複製エラーが修復されず、マイクロサテライト配列の反復回数の異常が高頻度に認められる (MSI-High) と考えられること。

158 試験において MSI 及び TMB の解析が可能であった患者集団を対象に、MSI-High¹⁴⁾ の有無別の本薬の有効性について検討した。その結果、MSI-High 及び TMB-High の有無別の奏効率率は表 9 のとおりであり、Non MSI-High 集団においても、TMB-High の場合に臨床的に意義のある奏効率が示された。

以上の結果に加え、非同義変異の数がネオアンチゲンの量と相関する旨が報告されていること (Cell 2015; 160: 48-61)、TMB スコアと T 細胞の活性化に相関が認められる旨が報告されていること (Front Mol Biosci 2020; 7: 582911) 等を考慮すると、MSI-High を有さず、TMB-High を有する固形癌患者においても本薬の有効性が期待でき、当該患者に対し、本薬を治療法として提供することの臨床的意義は認められると考える。

表 9 MSI-High 及び TMB-High の有無別の有効性 (158 試験)

MSI	TMB	奏効が認められた患者数/ 総患者数	奏効率 [95%CI*] (%)
MSI-High	TMB-High	7/14	50.0 [23.0, 77.0]
	Non TMB-High	0/0	— [—, —]
Non MSI-High	TMB-High	23/81	28.4 [18.9, 39.5]
	Non TMB-High	43/672	6.4 [4.7, 8.5]

— : 推定不可、* : 正確法

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、奏効率を主要評価項目とした 158 試験の成績に基づき、TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性をがん種横断的に評価することには限界があると考え。

¹⁴⁾ 腫瘍組織から抽出した DNA から 5 種類のマイクロサテライト (1~数塩基の塩基配列の反復配列) を PCR 法で増幅し、正常組織 (非腫瘍組織) 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 と判定された。

- 真のエンドポイントである OS と奏効との関係は明らかではなく、158 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果を基に、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難であること。
- 158 試験の甲状腺癌、胆道癌等のコホートにおいて、TMB-High を有する患者の登録が少数であったこと。

しかしながら、申請者の説明に加えて、下記の点等も考慮すると、日本人患者を含め、158 試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと考えられることから、本薬は化学療法歴があり、かつ標準的な治療のない TMB-High を有する進行・再発の固形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判断した。

- 158 試験の対象患者に対する標準的治療は確立しておらず、当該患者に対する治療選択肢は極めて限られていること。
- 158 試験に組み入れられた日本人患者数は限られているものの、TMB-High を有する日本人患者において、一定の奏効（3/6 例）が認められていること。
- 本薬の既承認の効能・効果において、有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「令和 3 年 10 月 15 日付け審査報告書 キイトルーダ 100 mg」等参照）。
- 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 28 年 11 月 15 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象¹⁵⁾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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のある TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者においても本薬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、158 試験の TMB-High を有する固形癌患者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。

158 試験における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

¹⁵⁾ ILD、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・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、睪炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、infusion reaction 及び結核（「令和 3 年 11 月 16 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照）。

表 10 安全性の概要 (158 試験、TMB-High を有する固形癌患者)

	例数 (%)
	105 例
全有害事象	103 (98.1)
Grade 3 以上の有害事象	56 (53.3)
死亡に至った有害事象	4 (3.8)
重篤な有害事象	45 (42.9)
投与中止に至った有害事象	10 (9.5)
休薬に至った有害事象	34 (32.4)

158 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、疲労 35 例 (33.3%)、下痢 29 例 (27.6%)、貧血及び悪心各 25 例 (23.8%)、食欲減退 24 例 (22.9%)、便秘 22 例 (21.0%)、無力症 21 例 (20.0%)、嘔吐 20 例 (19.0%)、咳嗽 19 例 (18.1%)、背部痛及び呼吸困難各 16 例 (15.2%)、発熱及び頭痛各 15 例 (14.3%)、甲状腺機能低下症、そう痒症及び尿路感染各 14 例 (13.3%)、発疹 13 例 (12.4%) であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、貧血 11 例 (10.5%)、疲労 7 例 (6.7%)、肺炎 5 例 (4.8%)、無力症、高血圧、胸水及び敗血症各 3 例 (2.9%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎 5 例 (4.8%)、急性腎障害及び敗血症各 3 例 (2.9%) であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、下痢 3 例 (2.9%) であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、既承認の効能・効果に対する承認時に評価された臨床試験のうち、158 試験と同様に、本薬単独投与により実施された臨床試験と 158 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①～⑧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 11 のとおりであった。

- ① 化学療法歴のある TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (158 試験)
- ② 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第 II 相試験 (002 試験) 及び海外第 III 相試験 (006 試験) 並びに悪性黒色腫の術後患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (054 試験)
- ③ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性 (TPS \geq 1) の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (010 試験)、化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TPS \geq 50) の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (024 試験) 及び化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TPS \geq 1) の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (042 試験)
- ④ cHL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (087 試験)
- ⑤ がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (045 試験)
- ⑥ MSI-High を有する CRC 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)

表 11 がん種別*の安全性の概要

	例数 (%)							
	①の患者 105 例	②の患者 1,421 例	③の患者 1,472 例	④の患者 210 例	⑤の患者 266 例	⑥の患者 61 例	⑦の患者 300 例	⑧の患者 314 例
全有害事象	103 (98.1)	1,366 (96.1)	1,419 (96.4)	202 (96.2)	248 (93.2)	60 (98.4)	290 (96.7)	300 (95.5)
Grade 3 以上の有害事象	56 (53.3)	583 (41.0)	714 (48.5)	53 (25.2)	139 (52.3)	36 (59.0)	162 (54.0)	170 (54.1)
死亡に至った有害事象	4 (3.8)	40 (2.8)	122 (8.3)	2 (1.0)	13 (4.9)	1 (1.6)	25 (8.3)	30 (9.6)
重篤な有害事象	45 (42.9)	469 (33.0)	573 (38.9)	34 (16.2)	104 (39.1)	29 (47.5)	121 (40.3)	124 (39.5)
投与中止に至った有害事象	10 (9.5)	185 (13.0)	190 (12.9)	11 (5.2)	22 (8.3)	4 (6.6)	36 (12.0)	40 (12.7)
休薬に至った有害事象	34 (32.4)	309 (21.7)	421 (28.6)	54 (25.7)	54 (20.3)	17 (27.9)	92 (30.7)	84 (26.8)

*: 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

既承認の効能・効果のいずれのがん種と比較しても、TMB-High を有する固形癌患者で発現率が 5% 以上高かった全 Grade の有害事象及び発現率が 2% 以上高かった Grade 3 以上の有害事象は表 12 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、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。また、既承認の効能・効果の本薬群では認められず、158 試験で 2 例以上に新たに認められた全 Grade の有害事象はなかった。

表 12 既承認のがん種と比較して TMB-High を有する固形癌患者で発現率の高かった有害事象

	例数 (%)							
	①の患者 105 例	②の患者 1,421 例	③の患者 1,472 例	④の患者 210 例	⑤の患者 266 例	⑥の患者 61 例	⑦の患者 300 例	⑧の患者 314 例
全 Grade の有害事象								
筋力低下	8 (7.6)	28 (2.0)	23 (1.6)	5 (2.4)	4 (1.5)	0	5 (1.7)	6 (1.9)
洞性頻脈	7 (6.7)	8 (0.6)	6 (0.4)	0	3 (1.1)	0	1 (0.3)	0
Grade 3 以上の有害事象								
貧血	11 (10.5)	34 (2.4)	40 (2.7)	8 (3.8)	22 (8.3)	4 (6.6)	14 (4.7)	19 (6.1)
疲労	7 (6.7)	20 (1.4)	35 (2.4)	2 (1.0)	10 (3.8)	2 (3.3)	9 (3.0)	5 (1.6)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

158 試験において、既承認の効能・効果に係る患者と比較して発現率が高い有害事象が認められたものの、概ね本薬の既知の有害事象であ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.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、158 試験の TMB-High を有する固形癌患者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。

158 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 13 のとおりであった。

表 13 安全性の概要 (158 試験、TMB-High を有する固形癌患者)

	例数 (%)	
	日本人患者 6 例	外国人患者 99 例
全有害事象	6 (100)	97 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	3 (50.0)	53 (53.5)
死亡に至った有害事象	0	4 (4.0)
重篤な有害事象	2 (33.3)	43 (43.4)
投与中止に至った有害事象	1 (16.7)	9 (9.1)
休薬に至った有害事象	4 (66.7)	30 (30.3)

158 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高く、かつ日本人患者において 2 例以上に認められた全 Grade の有害事象は、疲労（日本人患者：3 例（50.0%）、外国人患者：32 例（32.3%）、以下、同順）、下痢（3 例（50.0%）、26 例（26.3%））、そう痒症（3 例（50.0%）、11 例（11.1%））、貧血（2 例（33.3%）、23 例（23.2%））、食欲減退（2 例（33.3%）、22 例（22.2%））、便秘（2 例（33.3%）、20 例（20.2%））、甲状腺機能低下症（2 例（33.3%）、12 例（12.1%））、インフルエンザ（2 例（33.3%）、3 例（3.0%））であった。同様に、発現率が 10%以上高く、かつ日本人患者において 2 例以上に認められた休薬に至った有害事象は下痢（2 例（33.3%）、1 例（1.0%））であった。同様に、発現率が 10%以上高く、かつ日本人患者において 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象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。

日本人の TMB-High を有する固形癌患者に対する本薬投与の投与経験は限られているものの、158 試験において、外国人患者と日本人患者の安全性プロファイルに明確な差異は認められておらず、現時点で得られている情報から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと判断した。

7.R.4 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「がん化学療法後に増悪した進行・再発の腫瘍遺伝子変異量高スコア（TMB-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」と設定されていた。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、TMB-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。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- 悪性神経膠腫患者における先行の化学療法による TMB 検査結果への影響は不明であるため、テモゾロミド投与開始前に得られた原発腫瘍検体で TMB-High を確認すること。

なお、既承認の効能・効果である「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)」についても、効能・効果に関連する注意の項に、悪性神経膠腫患者における検査に際しては、テモゾロミド投与開始前に得られた原発腫瘍検体で MSI-High を確認する必要がある旨が新たに設定されていた。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)」と記載整備して設定することが適切であると判断した。なお、先行の化学療法等による MSI 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について、同様の注意喚起を設定することが適切と判断した。

- 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、TMB-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等による TMB 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、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。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

158 試験 (7.1.1.1 参照) 及び WES 併合解析 (7.2.1.1 参照) の結果に加えて、免疫チェックポイント阻害剤である本薬は、がん種を問わず、TMB-High を有する固形癌に対して有効性が期待できる薬剤であると考え (7.R.2.1 参照) 等から、本薬は、158 試験及び WES 併合解析に組み入れられなかったがん種を含め、化学療法歴のある TMB-High を有する進行・再発の固形癌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、下記の点を考慮すると、本薬は、一次治療として標準的に実施されている化学療法後に増悪した二次治療における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

- 本薬の有効性が示された 158 試験では、一次治療として標準的に実施されている化学療法並びに日常診療で用いられている手術及び放射線療法を含む治療に抵抗性又は不耐容の患者が対象とされたこと。
- 158 試験において、前治療歴が 1 つ、2 つ及び 3 つ以上の患者集団における奏効率はそれぞれ 27.3、31.6 及び 31.6% であり、明確な差異は認められなかったこと。

TMB-High を有する固形癌について、検証的な臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、効能・効果において本薬の投与対象が標準的な治療の適応とならない患者である旨を明記するとともに、一次治療における有効性及び安全性は確立していない旨及び二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先する必要がある旨を注意喚起することが適切であると考え。また、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。さらに、本一変申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報が得られておらず、本薬以外の治療法の実施についても慎重に検討する必要があることから、効能・効果に関連する注意の項において本薬以外の治療の実施を慎重に検討した上で、適応患者の選択を行う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、本薬の申請効能・効果を「がん化学療法後に増悪した進行・再発の腫瘍遺伝子変異量高スコア（TMB-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」と設定した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、158試験におけるがん種ごとの症例数は限られており、現時点ではTMB-Highの効果予測因子としての位置付けが、がん種により異なる可能性（Ann Oncol 2021; 32: 661-72）も否定できないと考える。したがって、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、158試験の結果及び最新のガイドラインを踏まえ、本薬の投与が慎重に検討されることが適切である。

以上より、添付文書の臨床成績の項に158試験に組み入れられた患者のがん種、がん種ごとの奏効率の結果等を記載し、下記の旨を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」と記載整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.2 TMB 検査について

本薬の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として、中外製薬株式会社より「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」が一変申請されている。申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する TMB 検査について、以下のように説明している。

158 試験では、FoundationOne CDx を用いた解析により、事前に規定された TMB のカットオフ値（10 mut/Mb）に基づき、TMB-High を有する固形癌患者が特定され、当該患者集団において、本薬について一定の有効性が示された（7.1.1.1 参照）。したがって、本薬の使用にあたっては「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いて患者を選択することが適切である。

標準的治療が困難な固形癌患者及び標準的治療の終了が見込まれる固形癌患者に対しては、現在、MSI 検査の結果に基づき、本薬の投与可否が検討されている。DNA ミスマッチ修復機構に破綻をきたした腫瘍では、MSI-High を有すると同時に TMB-High を有する可能性が高いと考えられるものの、胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者を対象とした 061 試験 (Ann Oncol 2021; 32: 1127-36) 等において、MSI-High を有し、TMB-High を有しない患者が少数例ながら認められていることから、TMB-High を有する固形癌に対する本薬の一変承認後は、当該知見のほか、検査の対象となる患者の状態、MSI 検査と TMB 検査の特徴、並びに 164 試験及び 158 試験の結果も考慮した上で、各医療施設において MSI 検査又は TMB 検査が選択されると考えられる。

また、悪性神経膠腫患者では、テモゾロミドが TMB に影響を及ぼしうることから、テモゾロミド投与後の TMB スコアに基づいて本薬を投与することは適切でない可能性があることが報告されている (Nature 2020; 580: 517-23 等)。したがって、悪性神経膠腫患者に対する TMB 検査の実施に際しては、テモゾロミド投与開始前に得られた原発腫瘍検体を用いる必要がある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する。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、TMB-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。
- 悪性神経膠腫患者における先行の化学療法による TMB 検査結果への影響は不明であるため、テモゾロミド投与開始前に得られた原発腫瘍検体で TMB-High を確認すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、現時点において、テモゾロミド等の先行の化学療法と TMB スコアとの関連に関する情報は限定的であり、今後収集される情報も考慮した上で、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に検査に用いる検体の採取時期を検討することが適切である。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、下記のとおり注意喚起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、TMB-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等による TMB 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

7.R.4.3 PD-L1 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、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況は、TMB とは独立した効果予測因子と考えられていること (JCI Insight 2019; 4: e126908 等) を踏まえ、PD-L1 の発現状況 (CPS) 別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象を PD-L1 の発現状況に基づき特定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

158 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 別の本薬の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 別（カットオフ値：1）の本薬の有効性について、158 試験において CPS が計測可能であった患者集団を対象に検討した。CPS 別（カットオフ値：1）の奏効率は表 14 のとおりであった。

PD-L1 陽性（CPS \geq 1）集団及び陰性（CPS $<$ 1）集団ともに、奏効例が認められたことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 14 CPS 別の有効性（158 試験）

PD-L1 発現	奏効が認められた患者数/ 総患者数	奏効率 [95%CI*] (%)
CPS $<$ 1	6/29	20.7 [8.0 39.7]
CPS \geq 1	24/68	35.3 [24.1, 47.8]

*：正確法

② 安全性：

本薬群において、PD-L1 陰性（CPS $<$ 1）集団及び陽性（CPS \geq 1）集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 96.7 及び 98.6%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 46.7 及び 58.0%、重篤な有害事象はそれぞれ 43.3 及び 43.5%であった。

CPS 別の本薬の安全性について、PD-L1 陽性（CPS \geq 1）集団と陰性（CPS $<$ 1）集団との間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬は忍容可能であると考ええる。

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

以上より、化学療法歴があり、かつ標準的な治療のない TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者であれば、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。なお、本薬の効果予測因子に関する情報については、TMB 及び 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（既承認の内容と同一）。また、用法・用量に関連する注意の項では以下の旨が注意喚起されていた。

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

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」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.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、化学療法歴のあるTMB-Highを有する進行・再発の固形癌に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

化学療法歴のある進行・再発の固形癌患者を対象とした 158 試験において、TMB-High を有する固形癌に対する本薬 200 mg Q3W 投与の臨床的有用性が示されたと考える (7.R.2 及び 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、本一変申請に係る本薬の用法・用量として、158 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、TMB-High を有する固形癌患者に対して、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。

158 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、158 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.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

158 試験における有害事象の発現状況等を考慮すると、新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。しかしながら、日本人の TMB-High を有する固形癌患者に対して本薬を投与した際の安全性情報等は限られていることを踏まえ、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的として、当該患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本一変申請時点における本薬の医薬品リスク管理計画書における重要な特定されたリスクの事項¹⁶⁾を設定した。

調査予定症例数については、TMB-High を有する固形癌の患者数、調査期間等を踏まえた実施可能性等を考慮し、32 例と設定した。

観察期間については、本試験の安全性検討事項に設定した事象の 158 試験における初回発現時期等を考慮し、本薬投与開始後 12 カ月間と設定した。

¹⁶⁾ ILD、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・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、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及び結核。

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、臨床試験に組み入れられていないがん種が存在すること、及び臨床試験に組み入れられたがん種に関する検討例数が限られていることを考慮すると、本調査において有効性に関する検討事項を設定し、使用実態下における有効性の情報を収集することが適切であると判断した。

7.R.7 小児における開発について

機構は、小児の TMB-High を有する固形癌に対する本薬の開発状況について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

現時点で、本邦において、小児の TMB-High を有する固形癌に対する開発は計画していない。なお、米国においては、小児の悪性黒色腫、再発又は難治性の cHL 及び PD-L1 陽性の固形癌患者を対象とした第 I / II 相試験 (KEYNOTE-051 試験) の成績等を考慮し、2020 年 4 月に、成人とともに小児の TMB-High を有する固形癌に対しても承認されている (1.2 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

小児の TMB-High を有する固形癌に対する開発要望に関する情報を収集・分析するとともに、海外での本薬の開発の情報等を入手した上で、日本人の小児患者に対する用法・用量の開発について、申請者は適切な対策を講じる必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

7.3.1 国際共同第 II 相試験 (158 試験)

TMB-High を有する固形癌患者において、有害事象は 103/105 例 (98.1%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 67/105 例 (63.8%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 発現率が 10%以上の有害事象 (TMB-High を有する固形癌患者)

SOC PT (MedDRA Ver.22.0)	例数 (%)	
	105 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	103 (98.1)	56 (53.3)
血液およびリンパ系障害		
貧血	25 (23.8)	11 (10.5)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	14 (13.3)	0
胃腸障害		
便秘	22 (21.0)	0
下痢	29 (27.6)	0
悪心	25 (23.8)	1 (1.0)
嘔吐	20 (19.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	21 (20.0)	3 (2.9)
疲労	35 (33.3)	7 (6.7)
発熱	15 (14.3)	0
感染症および寄生虫症		
尿路感染	14 (13.3)	2 (1.9)
代謝および栄養障害		
食欲減退	24 (22.9)	1 (1.0)

SOC PT (MedDRA Ver.22.0)	例数 (%)	
	105 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	16 (15.2)	2 (1.9)
神経系障害		
頭痛	15 (14.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	19 (18.1)	0
呼吸困難	16 (15.2)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	14 (13.3)	0
発疹	13 (12.4)	0

TMB-High を有する固形癌患者において、重篤な有害事象は 45/105 例 (42.9%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 5 例 (4.8%)、急性腎障害及び敗血症各 3 例 (2.9%) であった。このうち、肺炎及び敗血症各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

TMB-High を有する固形癌患者において、本薬の投与中止に至った有害事象は、10/105 例 (9.5%) 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、関節炎、大腸炎、死亡、薬物性肝障害、脳症、ILD、肺炎、肺臓炎、口内炎及び腫瘍出血各 1 例 (1.0%) であり、うち、関節炎、大腸炎、薬物性肝障害、脳症、ILD、肺炎、肺臓炎及び口内炎各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して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 5.3.5.2.1) 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、本品目の化学療法歴のある TMB-High を有する進行・再発の固形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。また、機構は、臨床的位置付け、有効性及び効能・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4年1月14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3年3月11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 臨床的位置付け及び有効性について

化学療法歴のある進行・再発の固形癌患者を対象とした158試験において、主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくIRC判定による奏効率[95%CI] (%)は、TMB-Highを有する患者及びTMB-Highを有しない患者において、それぞれ29.4 [20.8, 39.3] (30/102例)及び6.2 [4.6, 8.3] (43/689例)であった。

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、上記の成績に加え、TMB-Highを有する固形癌の分子病態等(7.R.2.1参照)を考慮すると、158試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと考えられること等から、本薬は、がん化学療法後に増悪し、かつ標準的な治療が困難なTMB-Highを有する進行・再発の固形癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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、化学療法歴のあるTMB-Highを有する進行・再発の固形癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象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。

¹⁷⁾ ILD、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・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。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、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 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形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
がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量(TMB-High)を有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)	<p><がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)></p> <ul style="list-style-type: none"> 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、TMB-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等による TMB 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、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。 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

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、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形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
<がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)> 通常、成人には、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)として、1回 200 mg を3週間間隔又は1回 400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。	<p><がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)></p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> 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)。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的として、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者を対象に、安全性検討事項を本薬の重要な特定されたリスク、調査予定症例数を 32 例、観察期間を 12 カ月間とする製造販売後調査を計画している。

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、使用実態下での本薬投与の安全性情報等を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。本調査の安全性検討事項、目標症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。また、158 試験に組み入れられたがん種及び症例数は限られていることを考慮すると、本調査において有効性に関する検討事項を設定し、使用実態下における有効性の情報を収集することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 16 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 17 及び表 18 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 16 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"> ILD 大腸炎・小腸炎・重度の下痢 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・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） 	<ul style="list-style-type: none"> 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）のある患者への投与 結核 	<ul style="list-style-type: none"> 本薬投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加（造血器悪性腫瘍） 胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）			
使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する有効性			

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動、波線：今般の一変申請後に追加

表 17 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"> 悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） cHL 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） 尿路上皮癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした使用成績調査 腎細胞癌患者を対象とした使用成績調査（アキシチニブとの併用） 子宮体癌患者を対象とした特定使用成績調査（LEN との併用） TMB-High を有する固形癌患者を対象とした使用成績調査 既承認効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後臨床試験*1 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） cHL 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） 尿路上皮癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした使用成績調査 TMB-High を有する固形癌患者を対象とした使用成績調査 既承認効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後臨床試験*2 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動、波線：今般の一変申請後に追加した活動、*1：17 試験が実施中、*2：5 試験が実施中

表 18 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬を投与されたがん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者
観察期間	12 カ月間
調査予定症例数	32 例
主な調査項目	有効性に関する検討事項：使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する有効性 安全性検討事項：本薬の重要な特定されたリスク（表 16 参照） 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、体重、病期分類、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、奏効率等

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 4 年と設定する。

[効能・効果]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 3 年 8 月 25 日付け、令和 3 年 11 月 25 日付け又は令和 3 年 12 月 24 日付けで変更）

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

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)

[用法・用量] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和3年8月25日付け、令和3年11月25日付け又は令和3年12月24日付けで変更)

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

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

<がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌>

レンパチニブメシル酸塩との併用において、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、令和3年11月25日付け又は令和3年12月24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、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等による MSI 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、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。~~

- ~~1044~~ 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。

~~1142~~ 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がん種等について、「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。~~

- ~~1748~~ 19. 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。

- ~~1819~~ ~~20. 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＞

19. 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。
20. 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>

21. 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。
22. 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。

<がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌>

23. 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。
24. 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。
25. 「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 TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）>

26. 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、TMB-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等による TMB 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、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。
27. 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。
28. 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。
29. 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和3年8月25日付け、令和3年11月25日付け又は令和3年12月24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~~、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

~~43.~~ 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.~~ 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"> • 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。
	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2以上の下垂体炎 • 症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) • Grade 3以上の甲状腺機能障害 • Grade 3以上の高血糖 • 1型糖尿病 	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性の Grade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4又は再発性の Grade 3の副作用 • Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 • 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 • 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合 	以下の場合を除き、本剤を中止する。 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
AACR	American Association for Cancer Research	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
COSMIC	Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer	
CPS	combined positive score	腫瘍組織における総腫瘍細胞数に対する PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞(マクロファージ及びリンパ球)の割合(%)
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOCR	Friends of Cancer Research	
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体2型
HR	hormone receptor	ホルモン受容体(エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRC	independent review committee	独立評価委員会
LEN	lenvatinib mesilate	レンバチニブメシル酸塩
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-High	high microsatellite instability	高頻度マイクロサテライト不安定性
mut/exome	mutations/exome	
mut/Mb	mutations/megabase	
NCCN ガイドライン(胃癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer	
NCCN ガイドライン(外陰部癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Vulvar Cancer	
NCCN ガイドライン(原発不明癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Occult primary	
NCCN ガイドライン(甲状腺癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Cancer	
NCCN ガイドライン(骨腫瘍)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer	

略語	英語	日本語
NCCN ガイドライン(子宮頸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer	
NCCN ガイドライン(子宮の悪性新生物)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms	
NCCN ガイドライン(食道及び食道胃接合部癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers	
NCCN ガイドライン (NET)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors	
NCCN ガイドライン(前立腺癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer	
NCCN ガイドライン(胆道癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers	
NCCN ガイドライン(頭頸部癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers	
NCCN ガイドライン (乳癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCCN ガイドライン(胚細胞腫瘍)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer	
NCCN ガイドライン(卵巣癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	評価不能
NEC	neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌
NET	neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
Non MSI-High		MSI-High を有しない
Non TMB-High		TMB-High を有しない
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
POLE	DNA polymerase ϵ , catalytic subunit	
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定

略語	英語	日本語
ROC	receiver operating characteristics	受信者動作特性
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TMB	tumor mutation burden	腫瘍遺伝子変異量
TMB-High	high tumor mutation burden	高い腫瘍遺伝子変異量
TPS	tumor proportion score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
WES	whole exome sequencing	
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
001 試験		KEYNOTE-001 試験
002 試験		KEYNOTE-002 試験
006 試験		KEYNOTE-006 試験
010 試験		KEYNOTE-010 試験
012 試験		KEYNOTE-012 試験
024 試験		KEYNOTE-024 試験
028 試験		KEYNOTE-028 試験
042 試験		KEYNOTE-042 試験
045 試験		KEYNOTE-045 試験
048 試験		KEYNOTE-048 試験
054 試験		KEYNOTE-054 試験
055 試験		KEYNOTE-055 試験
059 試験		KEYNOTE-059 試験
061 試験		KEYNOTE-061 試験
086 試験		KEYNOTE-086 試験
087 試験		KEYNOTE-087 試験
100 試験		KEYNOTE-100 試験
158 試験		KEYNOTE-158 試験
164 試験		KEYNOTE-164 試験
181 試験		KEYNOTE-181 試験
199 試験		KEYNOTE-199 試験
本薬		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）