審査報告書

令和 4 年 7 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　　売　　名］　キイトルーダ点滴静注 100 mg
［一　　般　　名］　ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
［申　　請　　者］　MSD 株式会社
［申 請 年 月 日］　令和 4 年 9 月 14 日
［剤 形 ・ 含 量］　1 バイアル（4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
［特 記 事 項］　なし
［審 査 担 当 部］　新薬審査第五部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の腎細胞癌における術後補助療法としての有効性は示され、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
腎細胞癌における術後補助療法
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 11 月 25 日付け、令和 3 年 12 月 24 日付け又は令和 4 年 2 月 25 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、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＞
~~アキシチニブ~~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。

＜腎細胞癌における術後補助療法＞
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。投与期間は 12 カ月間までとする。

＜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。

＜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 11 月 25 日付け、

令和 3 年 12 月 24 日付け又は令和 4 年 2 月 25 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。

別　紙

審査報告（1）

令和 4 年 5 月 20 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 9 月 14 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
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）
［申請時の用法・用量］　＜悪性黒色腫、腎細胞癌＞
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。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。~~

＜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。

（下線部追加、取消線部削除）

［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 20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 20

［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」、⑨2021 年 12 月に「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」、⑩2022 年 2 月に「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）」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

RCC における術後補助療法に係る臨床開発として、申請者により、再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（564 試験）が 2017 年 6 月から実施された。

米国及び EU では、564 試験を主要な試験成績として 2021 年 6 月に承認申請が行われ、それぞれ 2021 年 11 月及び 2022 年 1 月に以下を効能・効果として承認された。なお、2022 年 4 月時点において、本薬は RCC に対する術後補助療法に係る効能・効果にて 13 の国又は地域で承認されている。

- 米国：
  KEYTRUDA is indicated for the adjuvant treatment of patients with RCC at intermediate-high or high risk of recurrence following nephrectomy, or following nephrectomy and resection of metastatic lesions.
- EU：
  KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following nephrectomy, or following nephrectomy and resection of metastatic lesions.

本邦においては、564 試験への患者の組入れが、20■ 年■ 月から開始された。

今般、564 試験を主要な試験成績として、RCC における術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量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

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	564 試験	Ⅲ	再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後患者	994 ①496 ②498	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

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 5.3.5.1.1：564 試験＜2017 年 6 月～実施中［データカットオフ日：2020 年 12 月 14 日］＞）

再発リスクの高い[1)] 淡明細胞型 RCC の術後患者[2)]（目標症例数：950 例）を対象に、本薬とプラセボの術後補助療法としての有効性及び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 21 の国又は地域、212 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg 又はプラセボを Q3W で静脈内投与することとされ、再発又は治験中止基準に該当するまで最大 17 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 994 例（本薬群 496 例、プラセボ群 498 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 27 例、プラセボ群 32 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 10 例（本薬群 8 例、プラセボ群 2 例）を除く 984 例（本薬群 488 例、プラセボ群 496 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 27 例、プラセボ群 32 例）。

本試験の主要評価項目は、治験担当医師判定による DFS[3)]とされた。試験開始時の計画では、DFS について、有効性評価を目的とした 2 回の中間解析及び最終解析を、それぞれ 178 件、238 件及び 297 件の DFS イベントが観察された時点で実施することとされていた。しかしながら、試験計画時の予想よりスクリーニング時の脱落率が高く、目標症例数を組み入れるために組入れ期間が延長されたことに伴い、最後に登録された患者の追跡期間を十分確保するために、有効性評価を目的とした 1 回の中間解析及び最終解析を実施する計画に変更され（治験実施計画書改訂第 2 版（2019 年 9 月 4 日付け））、以下の時点で解析を実施することとされた（治験実施計画書改訂第 3 版（2020 年 5 月 11 日付け））。

- DFS の中間解析：約 265 件の DFS イベントが観察され、かつ最後に登録された患者の無作為化から 12 カ月以上経過した時点。
- DFS の最終解析：約 332 件の DFS イベントが観察された時点。

なお、複数の評価項目を設定することに伴う多重性の調整については、Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチ（Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20）により、副次評価項目である OS を含めた試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御されるよう調整された。

有効性について、DFS の中間解析（2020 年 12 月 14 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 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

---

1) 腎摘除術又は腎部分切除術後の再発リスクについて、術後の病理組織学的診断により T2、N0、M0 及び Fuhrman 分類 Grade 4 若しくは肉腫様変化を伴う場合、又は T3、N0 及び M0 の場合に中～高度、術後の病理組織学的診断により T4、N0 及び M0、又は N1 及び M0 の場合に高度とされた。（ⅰ）再発リスクが中～高度若しくは高度の患者又は（ⅱ）M1 NED であり、原発巣及び遠隔転移巣ともに、腎摘除術時点又は腎摘除術後 1 年以内のいずれかの時点で完全切除可能であった患者が、再発リスクの高い患者と定義とされた。

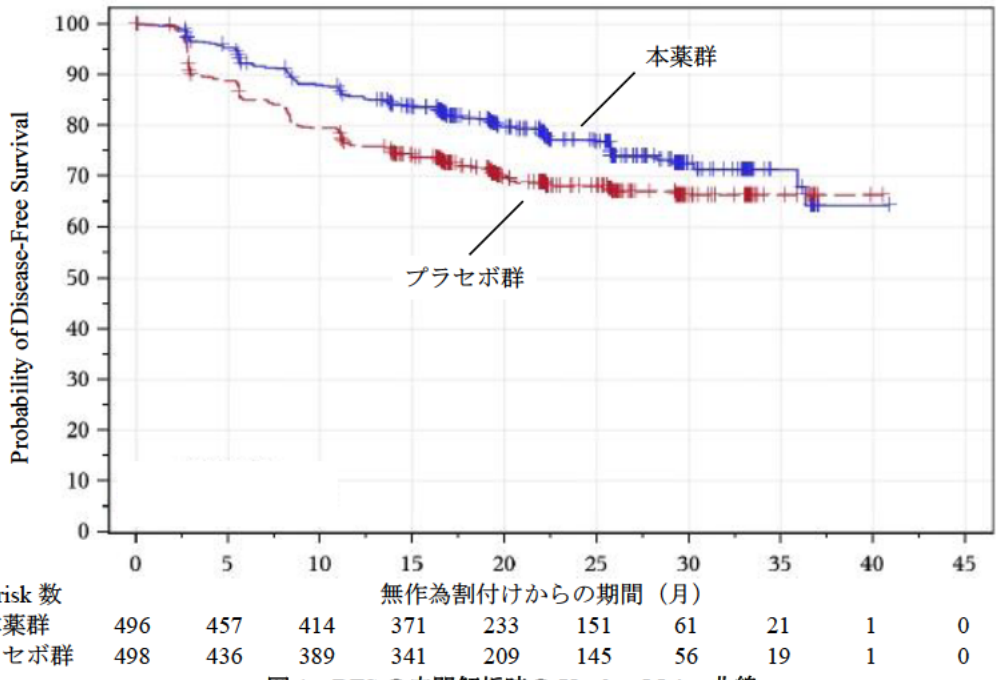
2) 腎摘除術又は腎部分切除術により腫瘍が完全に切除された患者。

3) 無作為化された日から局所再発、遠隔転移再発又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義された。

表 2　DFS の中間解析結果（治験担当医師判定、ITT 集団、2020 年 12 月 14 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	496	498
イベント数（%）	109（22.0）	151（30.3）
中央値［95%CI］（カ月）	NE［NE, NE］	NE［NE, NE］
2 年 DFS 率［95%CI］（%）	77.3［72.8, 81.1］	68.1［63.5, 72.2］
ハザード比［95%CI］*1	0.68［0.53, 0.87］	
p 値（片側）*2	0.0010	

*1：病期（M0、M1 NED）並びに病期が M0 の患者集団においては ECOG PS（0、1）及び地域（米国、その他）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：病期（M0、M1 NED）並びに病期が M0 の患者集団においては ECOG PS（0、1）及び地域（米国、その他）を層別因子とした層別 log-rank 検定、棄却限界値（片側）0.0114



At risk 数										
本薬群	496	457	414	371	233	151	61	21	1	0
プラセボ群	498	436	389	341	209	145	56	19	1	0

図 1　DFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験担当医師判定、ITT 集団、2020 年 12 月 14 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 2/488 例（0.4%）、プラセボ群 1/496 例（0.2%）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。死因は、本薬群で多臓器機能不全症候群及び肺炎各 1 例、プラセボ群で頭蓋内出血 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性については、564 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）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 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、564 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、再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後患者に対して、本薬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、564 試験の対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

564 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.2.2016）等において、564 試験の対象患者に対して推奨される術後補助療法はなかったことから、564 試験の対照群としてプラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2　有効性の評価項目について

申請者は、564 試験の主要評価項目として DFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

淡明細胞型 RCC の術後患者において DFS が延長することは、再発までの期間が延長することにより、患者の身体機能及び生活の質の維持につながり（Urology 2003; 62: 814-20）、臨床的意義があると考えることから、564 試験の主要評価項目として DFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

淡明細胞型 RCC の術後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、564 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における DFS の延長は一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であり、564 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた DFS の結果に基づき本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.2.3　有効性の評価結果について

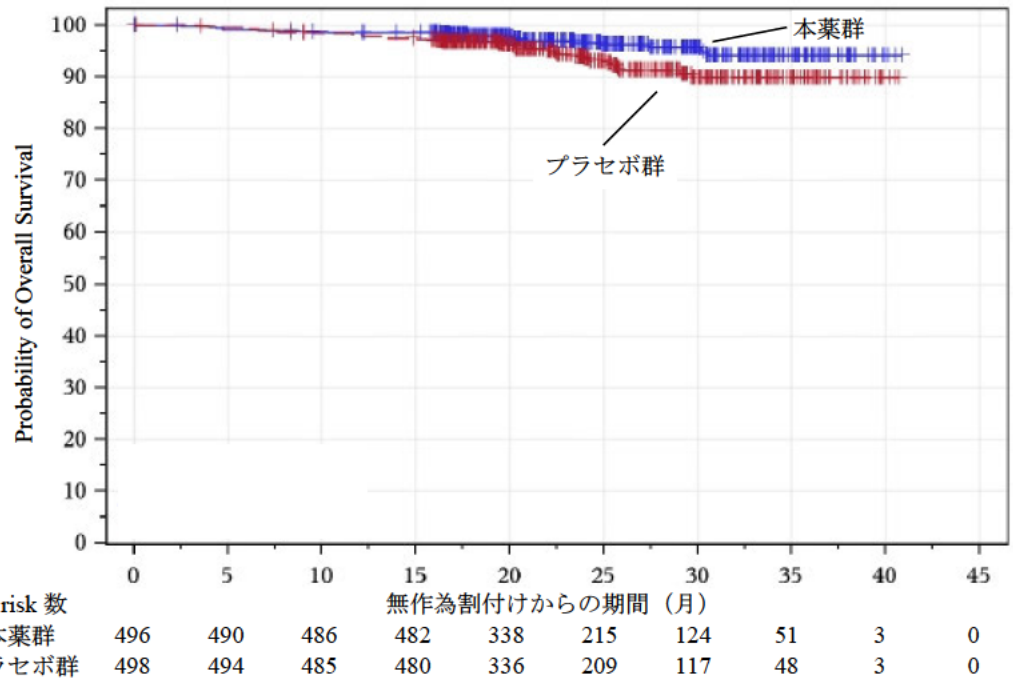
564 試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による DFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。

564 試験では、DFS について統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目の一つとされた OS について仮説検定を実施することとされ、OS の 1 回目の中間解析を DFS の中間解析時点、2 回目の中間解析を DFS の最終解析時点、3 回目の中間解析を約 172 件の OS イベントが観察された時点で実施し、最終解析を 200 件の OS イベントが観察された時点で実施することとされた。OS の 1 回目の中間解析（2020 年 12 月 14 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 2 のとおりであった。なお、OS の 1 回目の中間解析時点におけるイベント数が限定的であったことから、海外規制当局との相談を踏まえ、事前に治験実施計画書に規定されていない時点において追加解析（2021 年 6 月 14 日データカットオフ）が実施された結果、プラセボ群に対する本薬群の OS のハザード比［95%CI］は 0.52［0.31, 0.86］であり、中間解析の結果と同様の傾向が認められた。

表 3　OS の 1 回目の中間解析結果（ITT 集団、2020 年 12 月 14 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	496	498
イベント数（%）	18（3.6）	33（6.6）
中央値［95%CI］（カ月）	NE［NE, NE］	NE［NE, NE］
2 年 OS 率［95%CI］（%）	96.6［94.3, 98.0］	93.5［90.5, 95.6］
ハザード比［95%CI］*1	0.54［0.30, 0.96］	
p 値（片側）*2	0.01640	

*1：病期（M0、M1 NED）並びに病期が M0 の患者集団においては ECOG PS（0、1）及び地域（米国、その他）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：病期（M0、M1 NED）並びに病期が M0 の患者集団においては ECOG PS（0、1）及び地域（米国、その他）を層別因子とした層別 log-rank 検定、棄却限界値（片側）9.3×10^{-6}



At risk 数										
本薬群	496	490	486	482	338	215	124	51	3	0
プラセボ群	498	494	485	480	336	209	117	48	3	0

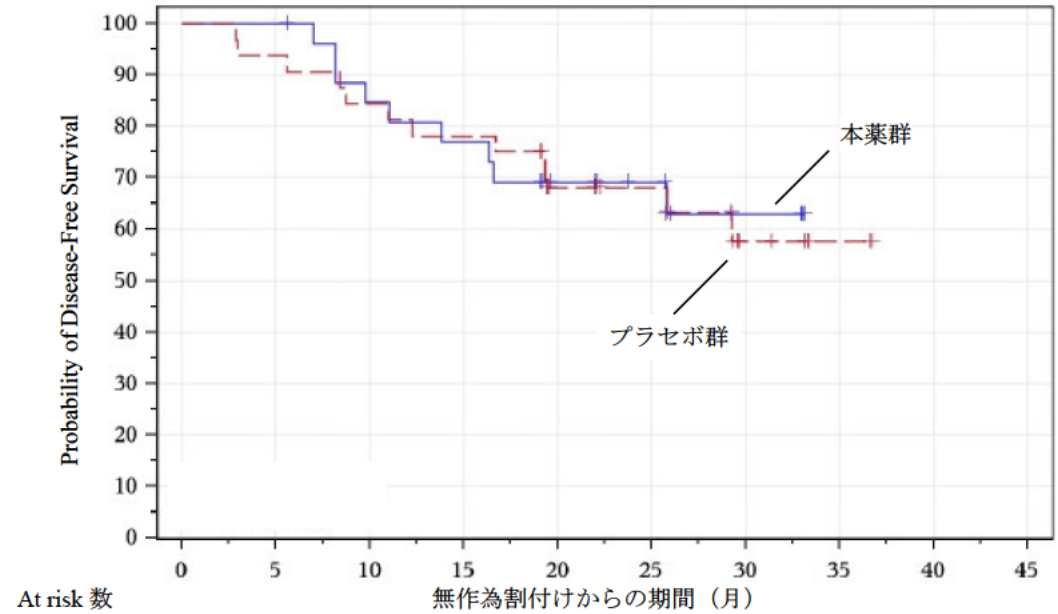
図 2　OS の 1 回目の中間解析時点での Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2020 年 12 月 14 日データカットオフ）

また、564 試験の日本人集団における DFS の中間解析（2020 年 12 月 14 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 3 のとおりであった。なお、OS の 1 回目の中間解析時点（2020 年 12 月 14 日データカットオフ）までに、日本人集団において OS イベントは観察されなかった。

表 4　日本人集団における DFS の中間解析結果
（治験担当医師判定、ITT 集団、2020 年 12 月 14 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	27	32
イベント数（%）	9（33.3）	12（37.5）
中央値［95%CI］（カ月）	NE［16.6, NE］	NE［19.3, NE］
2 年 DFS 率［95%CI］（%）	69.2［47.8, 83.3］	68.2［48.9, 81.5］
ハザード比［95%CI］*	0.94［0.40, 2.23］	

*：投与群のみを説明変数とした非層別 Cox 比例ハザードモデル



At risk 数										
本薬群	27	27	22	20	15	12	5	0	0	0
プラセボ群	32	30	27	25	17	14	6	2	0	0

図 3　日本人集団における DFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験担当医師判定、ITT 集団、2020 年 12 月 14 日データカットオフ）

申請者は、564 試験の日本人集団における DFS に関する上記の結果を踏まえ、日本人患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

日本人集団における投与群間での患者背景因子の不均衡が DFS の結果に影響を及ぼした可能性を考慮して実施した補足的な解析の結果は下記のとおりであった。

- 多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて全体集団のプラセボ群の結果に基づき検討した結果、3 つの因子（リンパ節転移の有無、遠隔転移の有無及び腫瘍グレード）が有効性評価に影響を及ぼす可能性のある患者背景因子として同定された。
- 上記の 3 つの因子の分布について、リンパ節転移の有無及び遠隔転移の有無の分布は投与群間で同程度であったものの、腫瘍グレードの分布は投与群間で不均衡が認められたことから、腫瘍グレード及び投与群を共変量とした多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いた解析を実施した結果、日本人集団におけるプラセボ群に対する本薬群の DFS のハザード比［95%CI］は 0.61［0.23, 1.65］であった。

以上より、日本人集団におけるイベント数が少なく、考察には限界があるものの、日本人集団における投与群間での患者背景因子の分布の不均衡が当該集団における DFS の結果に影響を及ぼした可能性があると考えられた。また、上記の患者背景因子の影響を調整した解析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を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由から、564 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 564 試験において、主要評価項目とされた DFS 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、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。

- 564 試験において、副次評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと。

また、564 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、当該試験における日本人集団の結果のみに基づき日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があると考えるものの、日本人集団における投与群間での患者背景因子の不均衡が DFS の結果に影響を及ぼした可能性がある旨の申請者の説明について、一定の理解は可能であり、下記の点等も考慮すると、日本人患者を含め、564 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 本薬の PK、並びに淡明細胞型 RCC の術後患者の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を含む既承認の効能・効果において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「令和元年 11 月 12 日付け審査報告書　キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」等参照）。

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、再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象[4)]であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識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、再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1　本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、564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。

564 試験における安全性の概要は表 5 のとおりであった。

4) 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（「令和 4 年 1 月 17 日付け審査報告書　キイトルーダ点滴静注 100 mg」等参照）。

表 5　安全性の概要（564 試験）

	例数（%）	
	本薬群 488 例	プラセボ群 496 例
全有害事象	470（96.3）	452（91.1）
Grade 3 以上の有害事象	158（32.4）	88（17.7）
死亡に至った有害事象	2（0.4）	1（0.2）
重篤な有害事象	100（20.5）	56（11.3）
投与中止に至った有害事象	101（20.7）	10（2.0）
休薬に至った有害事象	126（25.8）	74（14.9）

564 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、疲労（本薬群 : 145 例（29.7%）、プラセボ群 : 120 例（24.2%）、以下、同順）、そう痒症（111 例（22.7%）、65 例（13.1%））、甲状腺機能低下症（103 例（21.1%）、18 例（3.6%））、発疹（98 例（20.1%）、53 例（10.7%））、悪心（80 例（16.4%）、48 例（9.7%））、咳嗽（76 例（15.6%）、50 例（10.1%））、甲状腺機能亢進症（58 例（11.9%）、1 例（0.2%））、AST 増加（36 例（7.4%）、10 例（2.0%））、食欲減退（35 例（7.2%）、10 例（2.0%））及び口内乾燥（33 例（6.8%）、5 例（1.0%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加（11 例（2.3%）、1 例（0.2%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後患者と既承認の効能・効果との間での本薬単独投与の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

下記①～⑦の臨床試験における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 6 のとおりであった。

① 再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（564 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Ⅲ相試験（006 試験）及び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 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある局所進行性又は転移性の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）
⑤ 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）
⑥ 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）
⑦ 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（177 試験）

表 6　上記①～⑦のがん種別*の安全性の概要

	例数（%）						
	① 488 例	② 1,064 例	③ 1,472 例	④ 266 例	⑤ 300 例	⑥ 314 例	⑦ 153 例
全有害事象	470 （96.3）	1,015 （95.4）	1,419 （96.4）	248 （93.2）	290 （96.7）	300 （95.5）	149 （97.4）
Grade 3 以上の有害事象	158 （32.4）	393 （36.9）	714 （48.5）	139 （52.3）	162 （54.0）	170 （54.1）	86 （56.2）
死亡に至った有害事象	2 （0.4）	15 （1.4）	122 （8.3）	13 （4.9）	25 （8.3）	30 （9.6）	6 （3.9）
重篤な有害事象	100 （20.5）	302 （28.4）	573 （38.9）	104 （39.1）	121 （40.3）	124 （39.5）	62 （40.5）
投与中止に至った有害事象	101 （20.7）	128 （12.0）	190 （12.9）	22 （8.3）	36 （12.0）	40 （12.7）	21 （13.7）
休薬に至った有害事象	126 （25.8）	244 （22.9）	421 （28.6）	54 （20.3）	92 （30.7）	84 （26.8）	58 （37.9）

*：本薬の用法・用量は、②は 10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q3W 又は 200 mg 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

既承認のいずれのがん種と比較しても再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後患者で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、血中クレアチニン増加（①50 例（10.2%）、②38 例（3.6%）、③58 例（3.9%）、④13 例（4.9%）、⑤12 例（4.0%）、⑥8 例（2.5%）、⑦7 例（4.6%））であった。既承認のいずれのがん種と比較しても再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後患者で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

564 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い有害事象及び既承認の効能・効果と比較して発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬において既知の有害事象であったことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識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、再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後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、564 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

564 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 7 のとおりであった。

表 7　国内外の安全性の概要（564 試験の本薬群）

	例数（%）	
	日本人患者 27 例	外国人患者 461 例
全有害事象	27（100）	443（96.1）
Grade 3 以上の有害事象	11（40.7）	147（31.9）
死亡に至った有害事象	0	2（0.4）
重篤な有害事象	8（29.6）	92（20.0）
投与中止に至った有害事象	7（25.9）	94（20.4）
休薬に至った有害事象	6（22.2）	120（26.0）

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、上咽頭炎（日本人患者：5 例（18.5%）、外国人患者：23 例（5.0%）、以下、同順）、関節周囲炎（3 例（11.1%）、1 例（0.2%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

- 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、いずれも本薬において既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を「腎細胞癌」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、RCC について、臨床試験に組み入れられた患者背景等について、「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、適応患者の選択を行う旨が設定されていた。しかしながら、本一変申請後に申請者より、以下のように RCC に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を変更する旨が説明された。

＜効能・効果＞（既承認の内容に下線部追加）

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 腎細胞癌における術後補助療法

＜効能・効果に関連する注意＞（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）

~~〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉~~

- ~~本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

- 臨床試験に組み入れられた患者背景等について、「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、適応患者の選択を行うこと。

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、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を以下のように整備した上で、効能・効果を申請者の設定のとおり設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）

~~〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉~~

~~• 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

• 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、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、RCC に対する術後補助療法に関する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。

• NCCN ガイドライン（v.4.2022）
  ➢ 腫瘍 Grade 4 又は肉腫様変化を伴う StageⅡ、並びに StageⅢ、StageⅣ及び M1 NED の淡明細胞型 RCC の術後補助療法として、本薬の投与が推奨される。
• ESMO Clinical Practice Guidelines（2021 年版）
  ➢ 564 試験で定義された、再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後補助療法として、本薬の投与が推奨される。

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。

564 試験の結果、再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後患者に対する本薬の臨床的有用性が示された（7.1.1.1 参照）ことから、当該患者に対する術後補助療法の治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。一方、564 試験の対象患者とされた再発リスクの高い患者以外の患者及び RCC の術前患者における本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績はいずれも得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されない。

また、564 試験では、①再発リスクが中～高度（T2、N0、M0 及び Grade 4 又は肉腫様変化を伴う場合）、②再発リスクが中～高度（T3、N0 及び M0 の場合）、③再発リスクが高度（T4、N0 及び M0 の場合）、④再発リスクが高度（N1 及び M0 の場合）並びに⑤M1 NED の患者集団におけるプラセボ群に対する本薬群の DFS のハザード比［95%CI］は、それぞれ①0.78［0.31, 1.98］、②0.75［0.55, 1.01］、③0.77［0.19, 3.09］、④0.54［0.27, 1.08］及び⑤0.29［0.12, 0.69］であり、再発リスクの分類（中～高度、高度及び M1 NED）によらず本薬の有効性が認められた。しかしながら、術後補助療法の実施に際し、再発リスクの高い RCC 患者を特定する上で標準的に用いられている分類基準はないことから、添付文書の臨床成績の項において 564 試験に組み入れられた患者の再発リスクの定義について情報提供することが適切であると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「腎細胞癌における術後補助療法」と設定した。

• 臨床試験に組み入れられた患者背景等について、「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、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。

上記の申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項を下記のように整備した上で、本薬の効能・効果を申請者の設定のとおり「腎細胞癌における術後補助療法」と設定することが適切であると判断した。

- 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、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.2　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から、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

564 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）を用いて解析を行い、腫瘍組織検体の PD-L1 の発現状況を解析可能であった患者集団を対象として、PD-L1 発現状況別の本薬の①有効性及び②安全性について検討を行った。

①　有効性：

564 試験における PD-L1 発現状況（カットオフ値：1%）別の DFS の中間解析（2020 年 12 月 14 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 8 及び図 4 のとおりであった。

PD-L1 陽性集団及び陰性集団ともに、プラセボ群と比較して本薬群における DFS の延長傾向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は期待できると考える。

表 8　PD-L1 発現状況別の DFS の結果（治験担当医師判定、ITT 集団、2020 年 12 月 14 日データカットオフ）

PD-L1 発現	投与群	例数	DFS			
			中央値［95%CI］（カ月）	2 年 DFS 率［95%CI］（%）	ハザード比*1［95%CI］	交互作用の p 値*2
CPS＜1%	本薬	124	NE［NE, NE］	82.7［73.5, 89.0］	0.83［0.45, 1.51］	0.5673
	プラセボ	113	NE［NE, NE］	78.5［69.0, 85.4］		
CPS≧1%	本薬	365	NE［35.9, NE］	75.7［70.4, 80.2］	0.67［0.51, 0.88］	
	プラセボ	383	NE［NE, NE］	65.1［59.8, 70.0］		

*1：非層別 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非層別 Cox 比例ハザードモデル

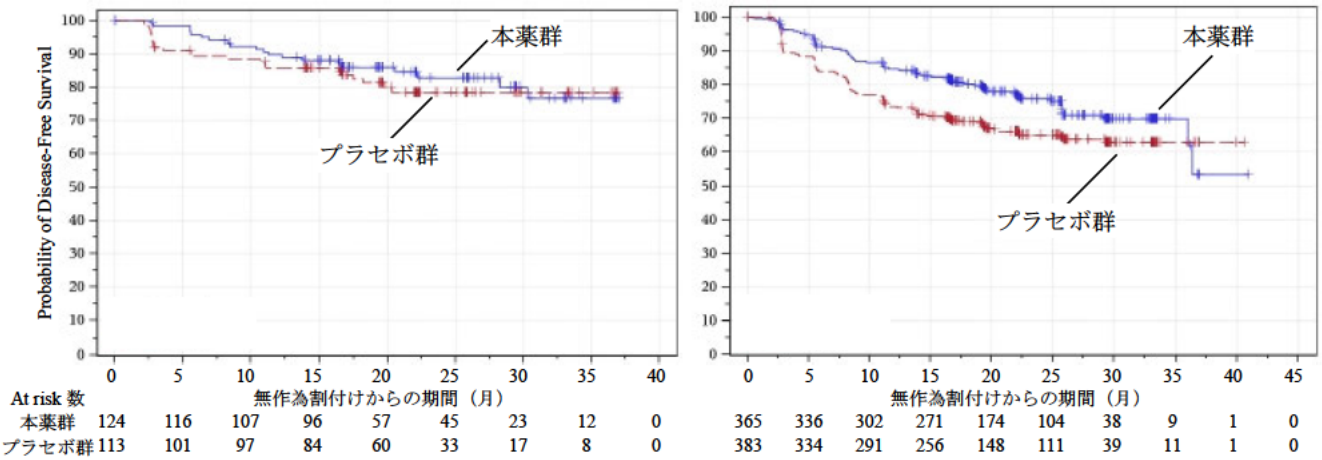


図 4　PD-L1 発現状況別の DFS の Kaplan-Meier 曲線（2020 年 12 月 14 日データカットオフ）（左図：＜1%、右図：≧1%）

②　安全性：

本薬群において、CPS が 1%未満及び 1%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 95.0 及び 96.7%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 40.0 及び 30.4%、重篤な有害事象はそれぞれ 19.2 及び 21.0%であった。

PD-L1 発現状況別の本薬の安全性について、PD-L1 陽性集団と陰性集団との間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかったことから、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る。

上記①及び②の検討結果から、RCC の術後患者に対して、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概ね了承した。ただし、本薬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

本一変申請において、本薬の申請用法・用量は、RCC に係る既承認の用法・用量に術後補助療法として本薬を投与する場合の投与期間の上限を追加し、アキシチニブとの併用において本薬を投与する旨の記載を削除した上で、「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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の内容が設定されていた。

- 局所進行性又は転移性の RCC 患者のうち、切除不能な患者に対する本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していない。併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

しかしながら、本一変申請後に申請者より、以下のように RCC に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を変更する旨が説明された。

＜用法・用量＞（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 4 年 2 月 25 日付けで変更）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、腎細胞癌における術後補助療法〉

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、~~アキシチニブ~~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。

腎細胞癌における術後補助療法の場合、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。投与期間は 12 カ月間までとする。

＜用法・用量に関連する注意＞（既承認の内容に下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 4 年 2 月

25 日付けで変更）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 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。

〈効能共通〉

- 副作用発現時における本薬の休薬・中止の目安について。

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、並びに以下の項に示す検討等の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下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＞（既承認の内容に下線部追加）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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。

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

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。投与期間は 12 カ月間までとする。

＜用法・用量に関連する注意＞（既承認の内容に下線部追加）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 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。

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

- 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〉

- 副作用発現時における本薬の休薬・中止の目安について。

7.R.5.1　本薬の用法・用量について

申請者は、RCC における術後補助療法に係る本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、本一変申請に係る本薬の用法・用量を設定した。

- 再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後患者を対象とした 564 試験において、本薬 200 mg を Q3W で投与（最長 12 カ月間）の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。
- PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、200 mg Q3W 投与と 400 mg Q6W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられたこと等に基づき、既承認のすべての効能・効果に対する用法・用量として 400 mg Q6W 投与が承認されていること（「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）

また、564 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、既承認と同様の内容が設定され、564 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、当該患者における用量調節基準は既承認の内容と同一とした。

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、淡明細胞型 RCC の術後患者において、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他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切であると考える。

以上より、用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定した上で、用法・用量を「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。投与期間は 12 カ月間までとする。」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 副作用発現時における本薬の休薬・中止の目安について。

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、RCC における術後補助療法としての本薬の安全性等を検討することを目的とした新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 564 試験において、既承認の効能・効果と比較して発現率の高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬において既知の有害事象であり、564 試験と既承認の効能・効果との間で、本薬単独投与の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.3.1 参照）。
- 564 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.3.2 参照）。
- 既承認の効能・効果を対象とした製造販売後調査[5)]において、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報からは、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

安全性評価のために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（564 試験）

有害事象は、本薬群で 470/488 例（96.3%）、プラセボ群で 452/496 例（91.1%）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 386/488 例（79.1%）、プラセボ群で 265/496 例（53.4%）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 9 のとおりであった。

---

5) ①悪性黒色腫、②NSCLC、③古典的ホジキンリンパ腫、④尿路上皮癌、⑤MSI-High を有する固形癌、⑥RCC（アキシチニブとの併用）、⑦子宮体癌（レンバチニブとの併用）及び⑧TMB-High を有する固形癌患者を対象とした製造販売後調査が実施されている。2022 年 3 月時点における登録例数は、それぞれ①942 例、②23,324 例、③139 例、④6,005 例、⑤412 例及び⑥196 例である（⑦及び⑧は 2022 年 4 月より開始）。

表 9　いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.23.1）	例数（%）			
	本薬群 488 例		プラセボ群 496 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	470（96.3）	158（32.4）	452（91.1）	88（17.7）
内分泌障害				
甲状腺機能亢進症	58（11.9）	1（0.2）	1（0.2）	0
甲状腺機能低下症	103（21.1）	1（0.2）	18（3.6）	0
胃腸障害				
下痢	124（25.4）	8（1.6）	111（22.4）	1（0.2）
悪心	80（16.4）	2（0.4）	48（9.7）	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	50（10.2）	1（0.2）	36（7.3）	1（0.2）
疲労	145（29.7）	5（1.0）	120（24.2）	0
臨床検査				
血中クレアチニン増加	50（10.2）	1（0.2）	42（8.5）	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	108（22.1）	2（0.4）	93（18.8）	2（0.4）
背部痛	49（10.0）	1（0.2）	64（12.9）	1（0.2）
神経系障害				
頭痛	69（14.1）	0	62（12.5）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	76（15.6）	0	50（10.1）	0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	111（22.7）	1（0.2）	65（13.1）	0
発疹	98（20.1）	4（0.8）	53（10.7）	2（0.4）

重篤な有害事象は本薬群で 100/488 例（20.5%）、プラセボ群で 56/496 例（11.3%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で急性腎障害、副腎機能不全及び肺炎各 6 例（1.2%）、大腸炎及び糖尿病性ケトアシドーシス各 5 例（1.0%）、1 型糖尿病 4 例（0.8%）、心筋梗塞及び肺臓炎各 3 例（0.6%）、心房細動、心不全、肝炎、甲状腺機能亢進症、低ナトリウム血症、下気道感染、無菌性髄膜炎、気道感染、シェーグレン症候群及び嘔吐各 2 例（0.4%）、プラセボ群で基底細胞癌及び肺塞栓症各 3 例（0.6%）、心房細動、虚血性脳卒中、腎結石症、失神、移行上皮癌、尿閉及び尿路感染各 2 例（0.4%）であった。このうち、本薬群の副腎機能不全 6 例、大腸炎及び糖尿病性ケトアシドーシス各 5 例、1 型糖尿病 4 例、急性腎障害及び肺臓炎各 3 例、心筋梗塞、肝炎、甲状腺機能亢進症、無菌性髄膜炎及びシェーグレン症候群各 2 例、心房細動、心不全及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は本薬群で 101/488 例（20.7%）、プラセボ群で 10/496 例（2.0%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬群で ALT 増加 8 例（1.6%）、副腎機能不全及び大腸炎各 5 例（1.0%）、急性腎障害、AST 増加及び血中クレアチニン増加各 4 例（0.8%）、関節炎、下痢、肺炎、肺臓炎、発疹、サルコイドーシス及び 1 型糖尿病各 3 例（0.6%）、関節痛、糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、甲状腺機能低下症、免疫性肺臓炎、心筋梗塞、腎炎、肺塞栓症、シェーグレン症候群、血小板減少症及び甲状腺炎各 2 例（0.4%）であった。このうち、ALT 増加 8 例、副腎機能不全及び大腸炎各 5 例、AST 増加 4 例、急性腎障害、血中クレアチニン増加、関節炎、下痢、肺臓炎、発疹、サルコイドーシス及び 1 型糖尿病各 3 例、関節痛、糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、甲状腺機能低下症、免疫性肺臓炎、心筋梗塞、シェーグレン症候群及び甲状腺炎各 2 例、肺炎、腎炎、肺塞栓症及び血小板減少症各 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、本品目の RCC における術後補助療法としての有効性は示され、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ことから、治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考える。また、機構は、有効性、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告（2）

令和 4 年 7 月 5 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 4 年 9 月 14 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、再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（564 試験）において、主要評価項目とされた DFS 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等から、当該患者に対する本薬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、再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後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（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）であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識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、再発リスクの高い淡明細胞型 RCC の術後患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

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。

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、RCC 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（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
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 腎細胞癌における術後補助療法	~~＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞~~ ~~• 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~ ＜腎細胞癌における術後補助療法＞ • 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、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4　用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5　用法・用量について」の項における検討の結果、RCC における術後補助療法に係る用法・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（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
＜腎細胞癌における術後補助療法＞ 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。投与期間は 12 カ月間までとする。	＜腎細胞癌における術後補助療法＞ • 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（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

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、RCC における術後補助療法としての本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により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 10 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 11 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 10　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• ILD • 大腸炎・小腸炎・重度の下痢 • 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管 • 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）のある患者への投与 • 結核	• 本薬投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加（造血器悪性腫瘍） • 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 11　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
• 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使用成績調査（レンバチニブメシル酸塩との併用） • TMB-High を有する固形癌患者を対象とした使用成績調査 • 製造販売後臨床試験（087 試験、204 試験、189 試験、407 試験、042 試験、054 試験、426 試験、048 試験、587 試験、177 試験、355 試験、590 試験、775 試験及び 564 試験の継続試験）	• 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 • 製造販売後臨床試験（087 試験及び 204 試験の継続試験）	• 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動、波線：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と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］（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 3 年 11 月 25 日付け、令和 3 年 12 月 24 日付け又は令和 4 年 2 月 25 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

腎細胞癌における術後補助療法

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 11 月 25 日付け、令和 3 年 12 月 24 日付け又は令和 4 年 2 月 25 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、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＞

~~アキシチニブ~~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。

＜腎細胞癌における術後補助療法＞

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。投与期間は 12 カ月間までとする。

＜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。

＜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。

［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 11 月 25 日付け、令和 3 年 12 月 24 日付け又は令和 4 年 2 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、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. 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。
12. 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＞~~

~~13. 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。~~

＜腎細胞癌における術後補助療法＞

13. 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。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

14. 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。
15. 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。
16. 「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＞

~~17. 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。~~

17~~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。
18. 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。

＜治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌＞

19~~20~~. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
20~~21~~. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

21~~22~~. 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

22~~23~~. PD-L1 発現率（CPS）について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

＜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、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 3 年 11 月 25 日付け、令和 3 年 12 月 24 日付け又は令和 4 年 2 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。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

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。

＜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＞

4~~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~~、腎細胞癌における術後補助療法、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）＞

5~~4~~. 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＞

6~~5~~. 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	• 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 • 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用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。
	• 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 • 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍以上、又は 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	• Grade 2 以上の下垂体炎 • 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） • Grade 3 以上の甲状腺機能障害 • Grade 3 以上の高血糖 • 1 型糖尿病	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2 の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1 時間以内に回復する場合には、投与速度を 50%減速して再開する。
	Grade 3 以上の場合又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	• Grade 4 又は再発性の Grade 3 の副作用 • Grade 3 以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 • 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤を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

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞数（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
DFS	disease-free survival	無病生存期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ESMO	European Society for Medical Oncology	
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
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
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer	NCCN ガイドライン（RCC）
NE	not estimated	推定不可
NED	no evidence of disease	無病状態
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
PK	pharmacokinetics	薬物動態
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
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
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
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
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		腎癌診療ガイドライン　日本泌尿器科学会編

略語	英語	日本語
006 試験		KEYNOTE-006 試験
010 試験		KEYNOTE-010 試験
024 試験		KEYNOTE-024 試験
042 試験		KEYNOTE-042 試験
045 試験		KEYNOTE-045 試験
048 試験		KEYNOTE-048 試験
054 試験		KEYNOTE-054 試験
177 試験		KEYNOTE-177 試験
181 試験		KEYNOTE-181 試験
564 試験		KEYNOTE-564 試験
本薬		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
レンバチニブ		レンバチニブメシル酸塩