

審査報告書

令和4年8月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] キイトルーダ点滴静注 100 mg
[一 般 名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] MSD株式会社
[申 請 年 月 日] ①令和3年10月22日、②令和3年10月25日¹⁾
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] ①医療用医薬品（4）新効能医薬品、②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の①進行又は再発の子宮頸癌及び②ホルモン受容体陰性かつHER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

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

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

¹⁾ ①令和3年10月22日及び②令和3年10月25日にそれぞれ①子宮頸癌に係る効能・効果、並びに②乳癌における術前・術後薬物療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

~~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
ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
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）
進行又は再発の子宮頸癌

（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、進行又は再発の子宮頸癌>

~~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。

＜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。

＜ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法＞

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。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 8

回まで、術後薬物療法は 9 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。

＜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 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。

審査報告 (1)

令和 4 年 6 月 24 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 10 月 22 日、令和 3 年 10 月 25 日 ²⁾
〔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 <u>進行又は再発の子宮頸癌</u>

(下線部追加、取消線部削除)

〔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

²⁾ ①子宮頸癌に係る効能・効果、並びに②乳癌における術前・術後薬物療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が、それぞれ①令和 3 年 10 月 22 日及び②令和 3 年 10 月 25 日に行われた。

困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌、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。ただし、1 回 200 mg を 3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法では 8 回、術後薬物療法では 9 回投与し、1 回 400 mg を 6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法では 4 回、術後薬物療法では 5 回投与する。

＜進行又は再発の子宮頸癌＞

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	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
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	6
7.1 子宮頸癌に係る資料及び機構における審査の概略	6
7.2 乳癌における術前・術後薬物療法に係る資料及び機構における審査の概略	27
7.3 臨床試験において認められた有害事象等	47
7.3.1 子宮頸癌に係る臨床試験において認められた有害事象等	47
7.3.2 乳癌における術前・術後薬物療法に係る臨床試験において認められた有害事象等	48
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	50

9. 審査報告（1）作成時における総合評価	50
-----------------------------	----

[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。

なお、(i) 子宮頸癌に係る効能・効果、並びに (ii) 乳癌における術前・術後薬物療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が、申請日 (それぞれ (i) 令和 3 年 10 月 22 日及び (ii) 令和 3 年 10 月 25 日) は異なるものの同時期になされたことから、本報告書に纏めて記載した。

1.2 開発の経緯等

1.2.1 子宮頸癌について (上記 1.1 の (i))

申請者により、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (826 試験) が 2018 年 10 月から実施された。

米国及び EU では、826 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2021 年 8 月及び 10 月に承認申請が行われ、米国では 2021 年 10 月に「KEYTRUDA, in combination with chemotherapy, with or without bevacizumab, is indicated for the treatment of patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer whose tumors express PD-L1 (CPS ≥ 1) as determined by an FDA-approved test.」を効能・効果として、EU では 2022 年 4 月に「KEYTRUDA, in combination with chemotherapy with or without bevacizumab, is indicated for the treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1 .」を効能・効果として承認された。

なお、2022 年 5 月時点において、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌に係る効能・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、826 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始された。

今般、826 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

1.2.2 乳癌における術前・術後薬物療法について（上記 1.1 の（ii））

申請者により、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（522 試験）が 2017 年 3 月から実施された。

米国及び EU では、522 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2021 年 6 月及び 2021 年 7 月に承認申請が行われ、米国では 2021 年 7 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with high-risk early-stage TNBC in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as a single agent as adjuvant treatment after surgery.」を効能・効果として、EU では 2022 年 5 月に「KEYTRUDA, in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment after surgery, is indicated for the treatment of adults with locally advanced, or early stage triple negative breast cancer at high risk of recurrence.」を効能・効果として承認された。

なお、2022 年 5 月時点において、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法に係る効能・効果にて 52 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、522 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始された。

今般、522 試験を主要な試験成績として、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

7.1 子宮頸癌に係る資料及び機構における審査の概略

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

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*	主な評価項目
国際共同	826 試験	Ⅲ	根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者	617 ①308 ②309	白金製剤/PTX/BV 又は白金製剤/PTX との併用で、①本薬 200 mg 又は②プラセボを Q3W で静脈内投与	有効性 安全性

*：3 週間を 1 サイクルとして CDDP 50 mg/m² を第 1 若しくは 2 日目に静脈内投与、又は CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量を第 1 日目に静脈内投与、PTX 175 mg/m²（3 時間投与）を第 1 日目に静脈内投与、BV 15 mg/kg を第 1 日目に静脈内投与

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3.1 子宮頸癌に係る臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1.1 評価資料

7.1.1.1 国際共同試験

7.1.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：826 試験＜2018 年 10 月～実施中〔データカットオフ日：2021 年 5 月 3 日〕＞）

根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない³⁾ 進行又は再発の子宮頸癌患者⁴⁾（目標症例数：600 例）を対象に、IC（白金製剤/PTX/BV 又は白金製剤/PTX）の併用下で、本薬とプラセボ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 19 の国又は地域、151 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、IC（白金製剤/PTX/BV 又は白金製剤/PTX）との併用⁵⁾で、本薬 200 mg 又はプラセボを第 1 日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで又は最大 35 回継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 617 例（本薬群 308 例、プラセボ群 309 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 35 例、プラセボ群 22 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬群の 1 例を除く 616 例（本薬群 307 例、プラセボ群 309 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 35 例、プラセボ群 22 例）。

本試験の開始時点では、主要評価項目として RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS 及び OS が設定され、主要解析として、CPS $\geq$ 10 集団、CPS $\geq$ 1 集団及び ITT 集団における比較を階層的に実施することとされた。また、PFS 及び OS について、有効性評価を目的としてそれぞれ 1 回及び 2 回の中間解析が計画され、以下の時点で実施することとされた。

- PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析：CPS $\geq$ 10 集団において PFS に関する 182 件のイベントが発生した時点。

³⁾ 化学放射線療法の治療歴がある患者は、化学療法歴なしとして本試験への組入れが許容された。

⁴⁾ 扁平上皮癌、腺扁平上皮癌及び腺癌の患者が対象とされた。

⁵⁾ 白金製剤及び PTX の投与は原則 6 サイクルまでとされ、有用性及び忍容性が認められている場合に限り、6 サイクルを超えて継続することが許容された。また、BV の投与は他の抗悪性腫瘍剤投与終了後も疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続可能とされた。

- PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析：CPS $\geq$ 10 集団において PFS に関する 227 件のイベントが発生した時点。
- OS の最終解析：CPS $\geq$ 10 集団において OS に関する 184 件のイベントが発生した時点。

しかしながら、⁶⁾

ことから、主要解析の階層手順を CPS $\geq$ 1 集団、ITT 集団、CPS $\geq$ 10 集団の順に変更することとされた。当該変更に伴い、PFS 及び OS の中間解析及び最終解析については、以下の時点で実施する計画に変更された（治験実施計画書改訂第 3 版（2020 年 1 月 31 日付け））。

- PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析：CPS $\geq$ 1 集団において PFS に関する約 370 件のイベントが発生した時点。
- PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析：CPS $\geq$ 1 集団において PFS に関する 435 件のイベントが発生した時点。
- OS の最終解析：CPS $\geq$ 1 集団において OS に関する 378 件のイベントが発生した時点。

さらに、以下の理由から主要評価項目としての PFS の判定者は BICR から治験担当医師に変更された（治験実施計画書改訂第 5 版（2020 年 10 月 30 日付け））

- ⁷⁾、
、本試験では PFS のイベントの前に後治療が実施された場合には後治療実施前の最終評価日をもって打ち切りとすることとされていたことから、
と考えられたこと。

複数の主要評価項目及び主要解析対象集団を設定することに伴う多重性の調整については、Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチ（Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20）により、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御されるよう調整された（図 1）。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

⁶⁾

⁷⁾

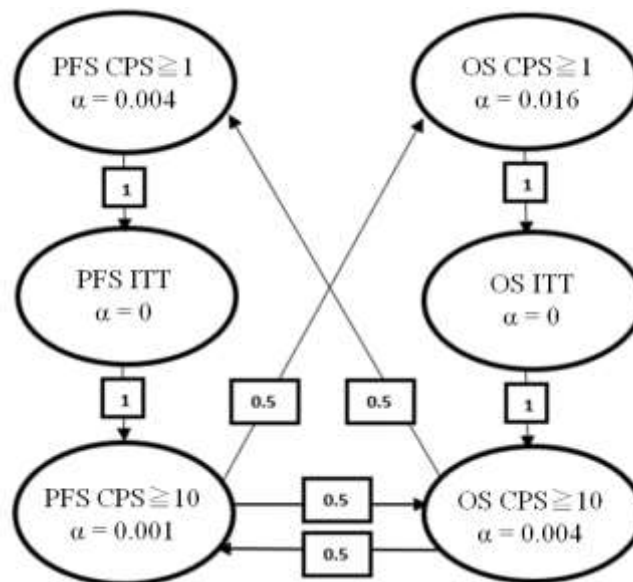


図1 PFS及びOSに関する検定手順及び有意水準（片側）の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされたPFSの中間解析（2021年5月3日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表2及び図2～図4のとおりであり、CPS $\geq$ 10集団、CPS $\geq$ 1集団及びITT集団において、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表2 PFSの中間解析結果（治験担当医師判定、2021年5月3日データカットオフ）

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	p値*2 (有意水準（片側）)
CPS $\geq$ 10	本薬群	158	87 (55.1)	10.4 [8.9, 15.1]	0.58	<0.0001
	プラセボ群	159	116 (73.0)	8.1 [6.2, 8.8]	[0.44, 0.77]	(0.0019593)
CPS $\geq$ 1	本薬群	273	157 (57.5)	10.4 [9.7, 12.3]	0.62	<0.0001
	プラセボ群	275	198 (72.0)	8.2 [6.3, 8.5]	[0.50, 0.77]	(0.0014426)
ITT	本薬群	308	180 (58.4)	10.4 [9.1, 12.1]	0.65	<0.0001
	プラセボ群	309	226 (73.1)	8.2 [6.4, 8.4]	[0.53, 0.79]	(0.0012843)

*1：初回診断時における遠隔転移（FIGO 2009分類に基づくIVB期）（あり、なし）、BV併用の有無（あり、なし）及びPD-L1の発現状況（CPS 1未満、CPS 1以上10未満、CPS 10以上）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、
*2：層別log-rank検定（Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）

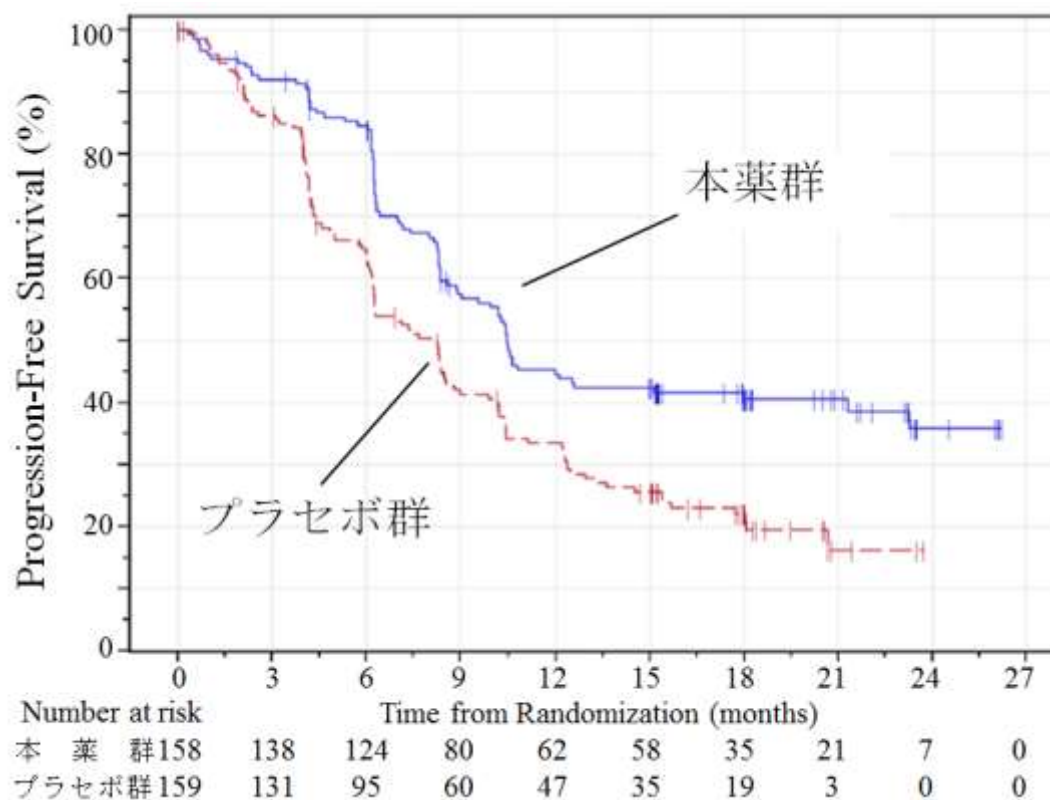


図2 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(CPS $\geq$ 10 集団、治験担当医師判定、2021年5月3日データカットオフ)

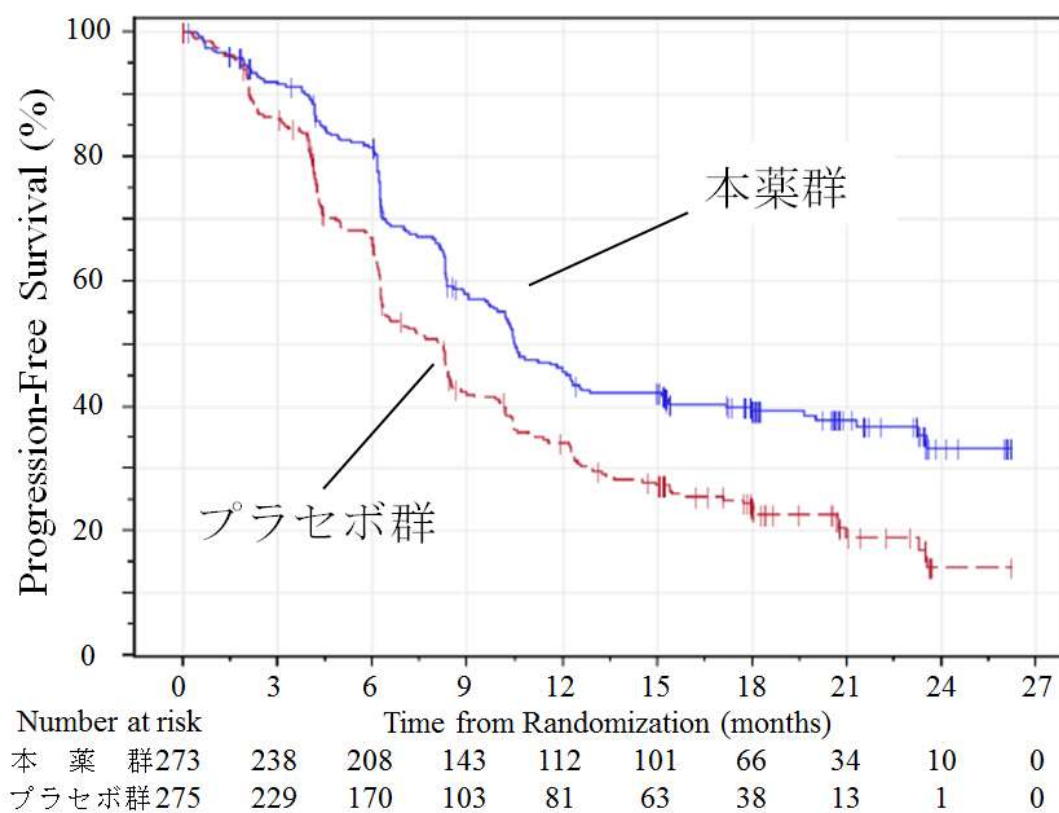


図3 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(CPS $\geq$ 1 集団、治験担当医師判定、2021年5月3日データカットオフ)

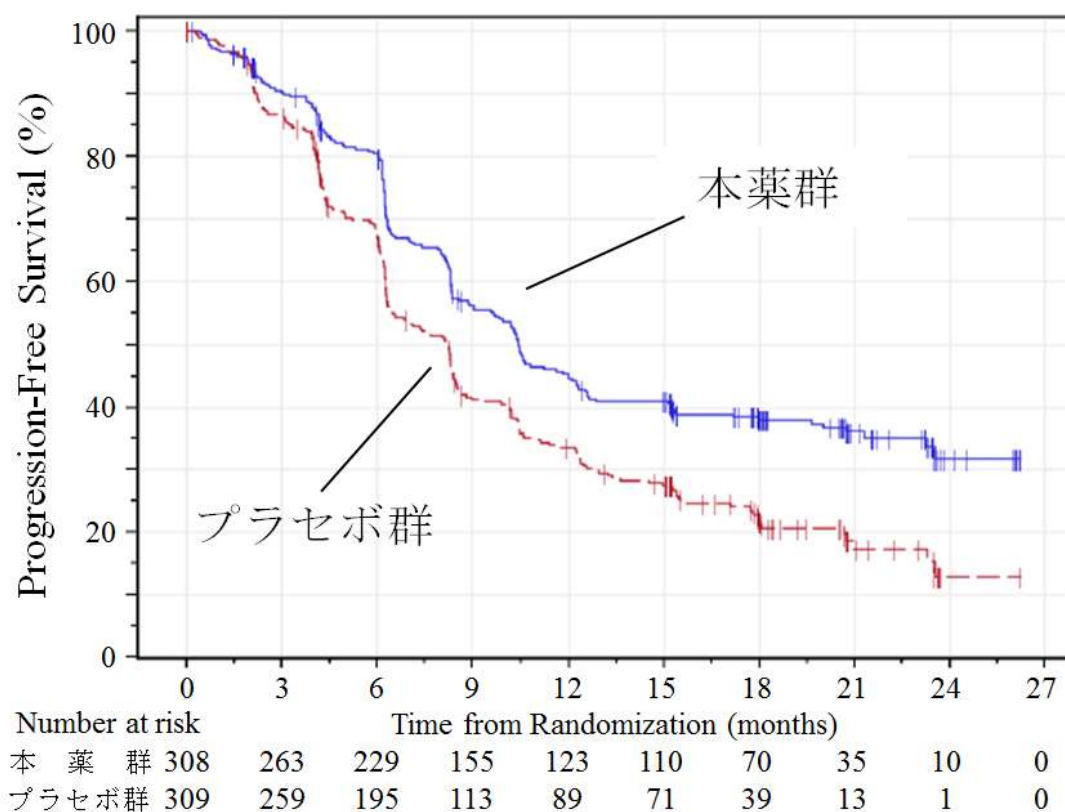


図4 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、治験担当医師判定、2021年5月3日データカットオフ)

もう一つの主要評価項目とされたOSの中間解析（2021年5月3日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図5～図7のとおりであり、CPS ≥ 10 集団、CPS ≥ 1 集団及びITT集団において、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表3 OSの1回目の中間解析結果（2021年5月3日データカットオフ）

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	p値*2 (有意水準 (片側))
CPS ≥ 10	本薬群	158	66 (41.8)	— [19.1, —]	0.61	0.0013
	プラセボ群	159	88 (55.3)	16.4 [14.0, 25.0]	[0.44, 0.84]	(0.0114504)
CPS ≥ 1	本薬群	273	118 (43.2)	— [19.8, —]	0.64	0.0001
	プラセボ群	275	154 (56.0)	16.3 [14.5, 19.4]	[0.50, 0.81]	(0.0054906)
ITT	本薬群	308	138 (44.8)	24.4 [19.2, —]	0.67	0.0003
	プラセボ群	309	174 (56.3)	16.5 [14.5, 19.4]	[0.54, 0.84]	(0.0049074)

—: 推定不能、*1: 初回診断時における遠隔転移 (FIGO 2009 分類に基づくIVB期) (あり、なし)、BV併用の有無 (あり、なし) 及びPD-L1の発現状況 (CPS 1未満、CPS 1以上10未満、CPS 10以上) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: 層別log-rank検定 (Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子)

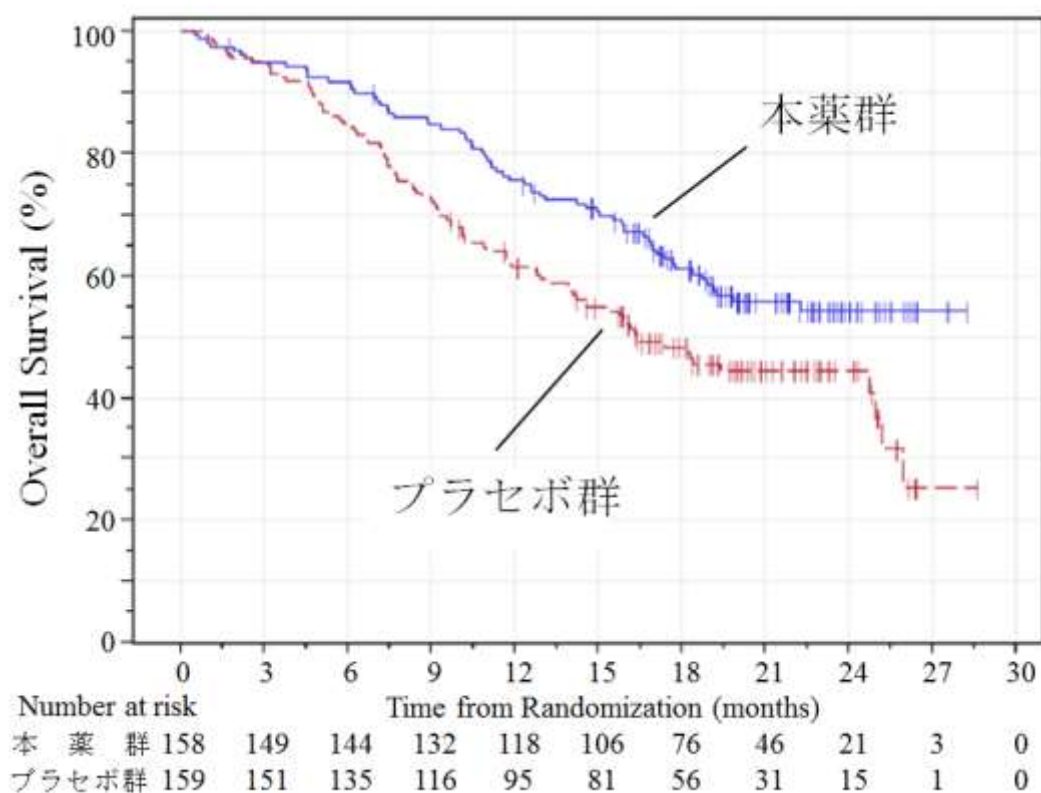


図5 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(CPS $\geq$ 10集団、2021年5月3日データカットオフ)

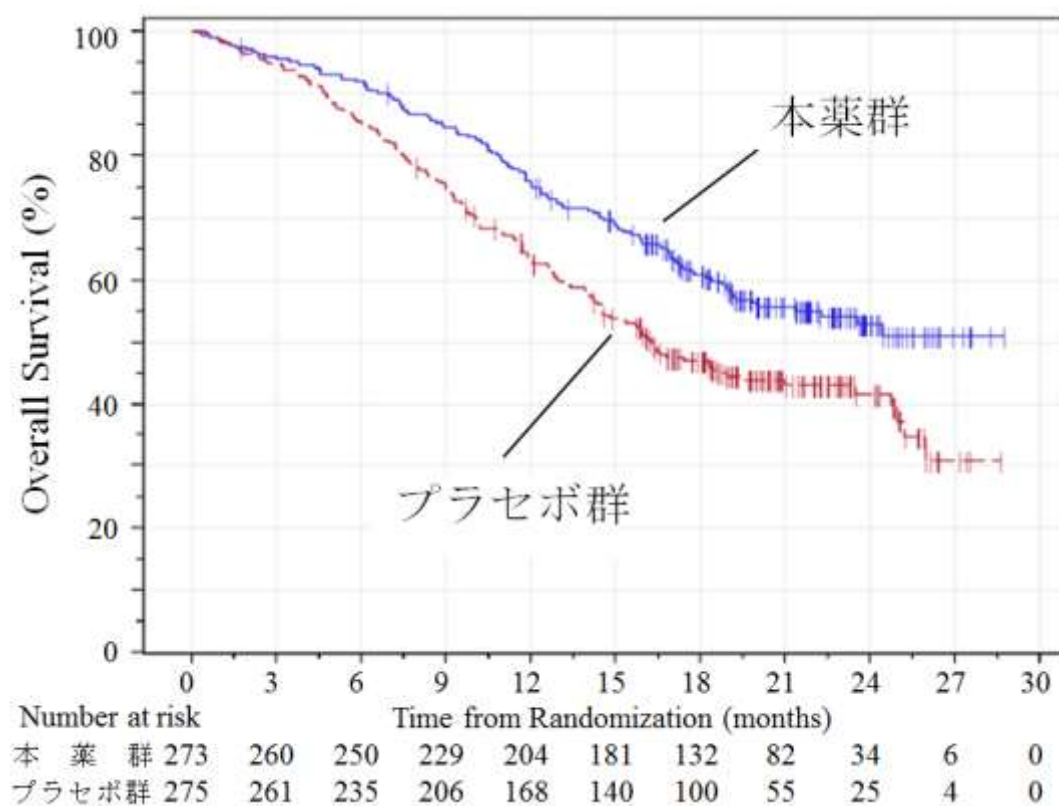


図6 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(CPS $\geq$ 1集団、2021年5月3日データカットオフ)

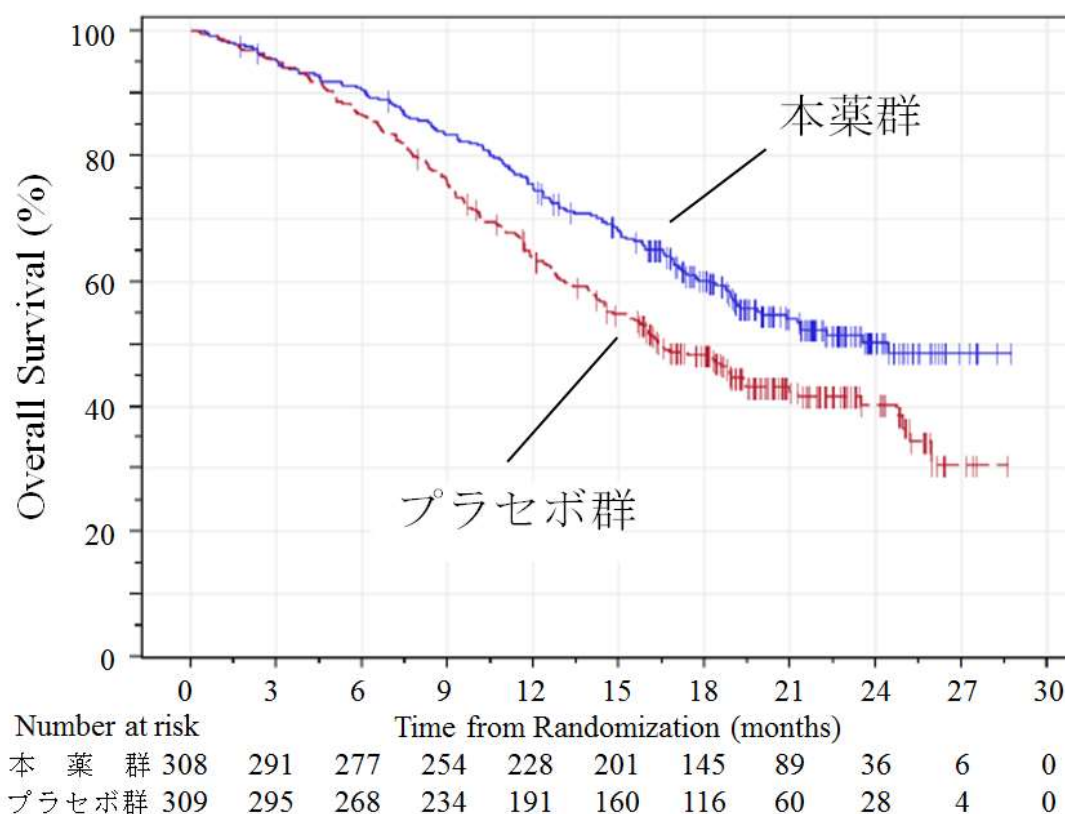


図7 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2021年5月3日データカットオフ)

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14/307例（4.6%）、プラセボ群14/309例（4.5%）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。患者の死因は、本薬群で死亡、敗血症及び出血性ショック各2例、急性心筋梗塞、心停止、脳血管発作、自己免疫性脳炎、大腿骨骨折、腸管穿孔、骨盤内感染及び子宮出血各1例、プラセボ群で死亡3例、腹部敗血症、COVID-19肺炎、脳虚血、塞栓症、女性生殖器瘻、大腸穿孔、心筋梗塞、肺塞栓症、肺敗血症、敗血症及び上部消化管出血各1例であった。このうち、本薬群の自己免疫性脳炎及び腸管穿孔各1例、プラセボ群の塞栓症、女性生殖器瘻、大腸穿孔及び肺敗血症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.R 機構における審査の概略

7.1.R.1 審査方針について

機構は、本薬/白金製剤/PTX/BV投与及び本薬/白金製剤/PTX投与の子宮頸癌に対する有効性及び安全性については、826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、826試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.1.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者に対して、本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与の有効性は示されたと判断した。

7.1.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、826 試験における対照群としてプラセボ/白金製剤/PTX/BV 及びプラセボ/白金製剤/PTX を設定した理由について、以下のように説明している。

826 試験の計画時点において、826 試験の対象とされた、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者に対して、海外臨床試験成績（J Clin Oncol 2009; 27: 4649-55、N Engl J Med 2014; 370: 734-43 等）に基づき、NCCN ガイドライン（子宮頸癌）（v.1.2018）等において、白金製剤/PTX/BV 及び白金製剤/PTX が治療選択肢として推奨されていたこと、国内診療ガイドライン（子宮頸癌）（2017 年版）等において、BV 投与による穿孔・瘻孔等の有害事象の発現を危惧し、BV 投与が適切ではない患者においては白金製剤/PTX 投与が治療選択肢として推奨されていたことから、826 試験の対照群では、プラセボ/白金製剤/PTX/BV 又はプラセボ/白金製剤/PTX を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.1.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、826 試験における主要評価項目及び当該試験の対象患者における本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与の有効性について、以下のように説明している。

根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者において PFS が延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化、身体機能の低下等を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考え、また、当該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、826 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定した。

826 試験の結果、主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS 及び OS について、CPS $\geq$ 10 集団、CPS $\geq$ 1 集団及び ITT 集団のいずれの集団においても、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.1.1.1 参照）。なお、826 試験の主要評価項目が BICR 判定による PFS から治験担当医師判定による PFS に変更された（7.1.1.1.1 参照）影響を検討するため BICR 判定の結果を確認した。その結果、（i）CPS $\geq$ 10 集団、（ii）CPS $\geq$ 1 集団及び（iii）ITT 集団における、プラセボ群に対する本薬群の BICR 判定による PFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ（i）0.55 [0.41, 0.74]、（ii）0.60 [0.48, 0.75] 及び（iii）0.63 [0.51, 0.77] であり、治験担当医師判定による PFS と同様の結果であった。

また、ITT 集団における併用された抗悪性腫瘍剤の種類（（i）CDDP、（ii）CBDCA、（iii）BV 併用及び（iv）BV 非併用）別の部分集団解析の結果、プラセボ群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ（i）0.59 [0.32, 1.09]、（ii）0.69 [0.54, 0.89]、（iii）0.63 [0.47, 0.87] 及び（iv）0.74 [0.53, 1.04] であった。

以上より、826 試験の対象患者に対し、本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与の有効性が示されたと考える。

また、826試験の日本人集団におけるPFSの中間解析及びOSの1回目の中間解析の結果並びにKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び表5並びに図8及び図9のとおりであった。

表4 日本人集団におけるPFSの中間解析結果（治験担当医師判定、2021年5月3日データカットオフ）

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *
CPS $\geq$ 10	本薬群	15	6 (40.0)	— [6.3, —]	0.36
	プラセボ群	10	8 (80.0)	12.3 [4.0, 14.5]	[0.12, 1.07]
CPS $\geq$ 1	本薬群	30	11 (36.7)	— [12.2, —]	0.36
	プラセボ群	21	16 (76.2)	11.9 [6.4, 14.5]	[0.16, 0.77]
ITT	本薬群	35	15 (42.9)	— [10.2, —]	0.45
	プラセボ群	22	17 (77.3)	11.5 [8.1, 13.6]	[0.22, 0.90]

—：推定不能、*：非層別Cox比例ハザードモデル

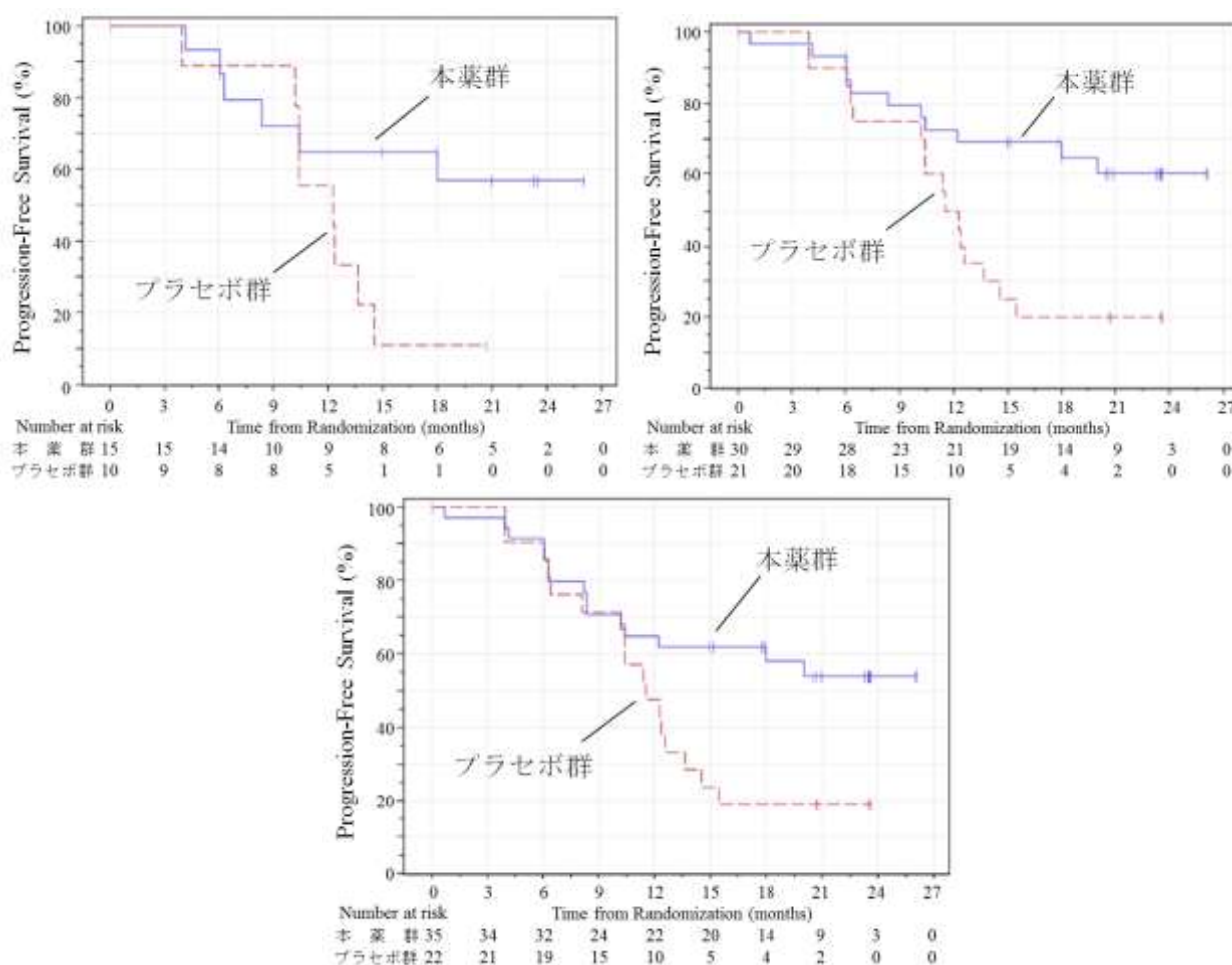


図8 日本人集団におけるPFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
 （治験担当医師判定、2021年5月3日データカットオフ）
 （左上図：CPS $\geq$ 10集団、右上図：CPS $\geq$ 1集団、下図：ITT集団）

表5 日本人集団における OS の1 回目の中間解析結果 (2021 年 5 月 3 日データカットオフ)

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *
CPS $\geq$ 10	本薬群	15	4 (26.7)	— [17.1, —]	0.37 [0.10, 1.30]
	プラセボ群	10	6 (60.0)	21.2 [6.3, —]	
CPS $\geq$ 1	本薬群	30	7 (23.3)	— [—, —]	0.38 [0.14, 1.01]
	プラセボ群	21	10 (47.6)	25.0 [15.7, —]	
ITT	本薬群	35	9 (25.7)	— [—, —]	0.41 [0.17, 1.00]
	プラセボ群	22	11 (50.0)	25.0 [15.7, —]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

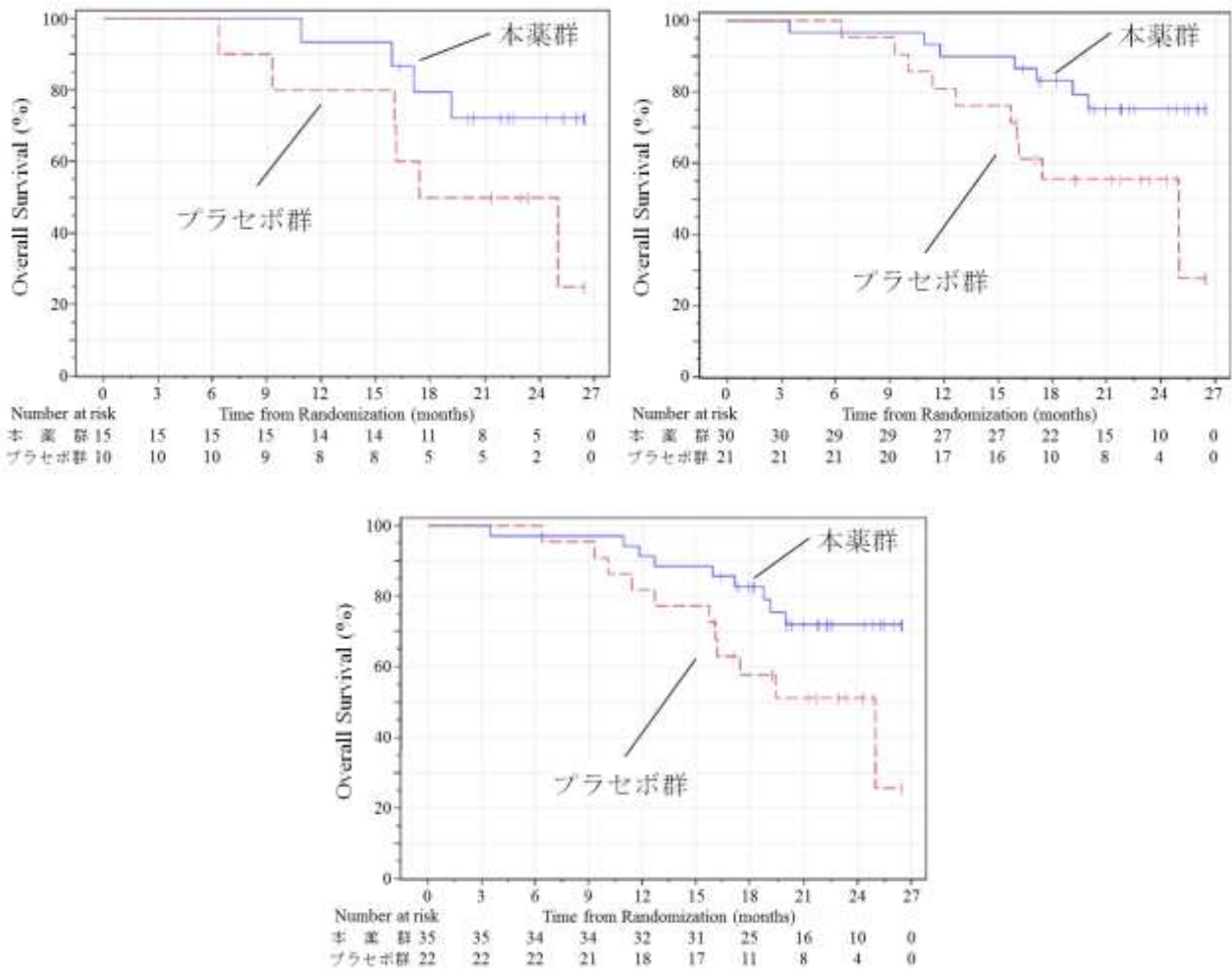


図9 日本人集団における OS の1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (2021 年 5 月 3 日データカットオフ)
(左上図: CPS $\geq$ 10 集団、右上図: CPS $\geq$ 1 集団、下図: ITT 集団)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与の有効性は示されたと判断した。

- ITT 集団において、主要評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。

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

7.1.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3.1 子宮頸癌に係る臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 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⁸⁾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、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者において本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与は忍容可能と判断した。

7.1.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、826 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。

826 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要（826 試験）

	例数 (%)	
	本薬群 307 例	プラセボ群 309 例
全有害事象	305 (99.3)	307 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	251 (81.8)	232 (75.1)
死亡に至った有害事象	14 (4.6)	14 (4.5)
重篤な有害事象	153 (49.8)	131 (42.4)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	115 (37.5)	82 (26.5)
本薬又はプラセボ	46 (15.0)	25 (8.1)
白金製剤、PTX 又は BV	104 (33.9)	78 (25.2)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	224 (73.0)	204 (66.0)
本薬又はプラセボ	201 (65.5)	185 (59.9)
白金製剤、PTX 又は BV	201 (65.5)	194 (62.8)
減量に至った有害事象 ^{*2}	50 (16.3)	62 (20.1)

*1：いずれかの治療薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：白金製剤、PTX 又は BV のいずれかの減量に至った有害事象

826 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、貧血（本薬群：188 例（61.2%）、プラセボ群：165 例（53.4%）、以下、同順）、下痢（109 例（35.5%）、

⁸⁾ 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）。

92 例 (29.8%))、甲状腺機能低下症 (56 例 (18.2%)、28 例 (9.1%)) 及び白血球数減少 (37 例 (12.1%)、22 例 (7.1%)) 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、貧血 (93 例 (30.3%)、83 例 (26.9%))、好中球数減少 (40 例 (13.0%)、26 例 (8.4%))、好中球減少症 (38 例 (12.4%)、30 例 (9.7%))、血小板減少症 (23 例 (7.5%)、14 例 (4.5%))、発熱性好中球減少症 (22 例 (7.2%)、14 例 (4.5%))、血小板数減少 (21 例 (6.8%)、14 例 (4.5%))、白血球数減少 (21 例 (6.8%)、13 例 (4.2%))、白血球減少症 (14 例 (4.6%)、7 例 (2.3%))、無力症 (11 例 (3.6%)、5 例 (1.6%))、敗血症 (11 例 (3.6%)、4 例 (1.3%)) 及び斑状丘疹状皮疹 (7 例 (2.3%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 (21 例 (6.8%)、13 例 (4.2%))、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、ALT 増加 (19 例 (6.2%)、9 例 (2.9%))、AST 増加 (12 例 (3.9%)、4 例 (1.3%))、白血球数減少 (11 例 (3.6%)、3 例 (1.0%))、急性腎障害 (10 例 (3.3%)、3 例 (1.0%)) 及び食欲減退 (6 例 (2.0%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、826 試験において認められた安全性情報を基に、BV の併用の有無別の安全性について、以下のように説明している。

826 試験における BV 併用の有無別の安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 BV 併用の有無別の安全性の概要 (826 試験)

	例数 (%)			
	BV 併用集団		BV 非併用集団	
	本薬群 196 例	プラセボ群 193 例	本薬群 111 例	プラセボ群 116 例
全有害事象	196 (100)	193 (100)	109 (98.2)	114 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	164 (83.7)	144 (74.6)	87 (78.4)	88 (75.9)
死亡に至った有害事象	10 (5.1)	11 (5.7)	4 (3.6)	3 (2.6)
重篤な有害事象	99 (50.5)	87 (45.1)	54 (48.6)	44 (37.9)

826 試験の BV 併用集団において、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、貧血 (本薬群 : 108 例 (55.1%)、プラセボ群 : 94 例 (48.7%)、以下、同順)、疲労 (69 例 (35.2%)、56 例 (29.0%))、甲状腺機能低下症 (43 例 (21.9%)、21 例 (10.9%))、蛋白尿 (39 例 (19.9%)、25 例 (13.0%))、血中 ALP 増加 (20 例 (10.2%)、9 例 (4.7%))、粘膜の炎症 (19 例 (9.7%)、9 例 (4.7%)) 及び甲状腺機能亢進症 (17 例 (8.7%)、6 例 (3.1%)) 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、貧血 (52 例 (26.5%)、37 例 (19.2%))、好中球数減少 (29 例 (14.8%)、20 例 (10.4%))、好中球減少症 (26 例 (13.3%)、17 例 (8.8%))、血小板減少症 (12 例 (6.1%)、6 例 (3.1%))、敗血症 (10 例 (5.1%)、4 例 (2.1%))、白血球減少症 (9 例 (4.6%)、3 例 (1.6%))、AST 増加 (8 例 (4.1%)、2 例 (1.0%))、食欲減退 (6 例 (3.1%)、2 例 (1.0%))、斑状丘疹状皮疹 (6 例 (3.1%)、0 例) 及び上腹部痛 (4 例 (2.0%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、貧血 (11 例 (5.6%)、5 例 (2.6%)) 及び敗血症 (8 例 (4.1%)、4 例 (2.1%)) 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は認められなかった。

826 試験の BV 非併用集団において、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、貧血 (本薬群 : 80 例 (72.1%)、プラセボ群 : 71 例 (61.2%)、以下、同順)、下痢 (33 例

(29.7%)、26 例 (22.4%))、好中球減少症 (30 例 (27.0%)、22 例 (19.0%))、甲状腺機能低下症 (13 例 (11.7%)、7 例 (6.0%))、白血球数減少 (13 例 (11.7%)、7 例 (6.0%))、リンパ球減少症 (9 例 (8.1%)、3 例 (2.6%))、AST 増加 (9 例 (8.1%)、2 例 (1.7%))、深部静脈血栓症 (8 例 (7.2%)、0 例) 及び上咽頭炎 (6 例 (5.4%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症 (11 例 (9.9%)、8 例 (6.9%))、好中球数減少 (11 例 (9.9%)、6 例 (5.2%))、白血球数減少 (9 例 (8.1%)、3 例 (2.6%))、発熱性好中球減少症 (7 例 (6.3%)、2 例 (1.7%))、血小板数減少 (5 例 (4.5%)、1 例 (0.9%))、無力症 (4 例 (3.6%)、0 例)、深部静脈血栓症 (4 例 (3.6%)、0 例) 及び発熱 (3 例 (2.7%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 (7 例 (6.3%)、2 例 (1.7%))、急性腎障害 (6 例 (5.4%)、2 例 (1.7%))、発熱 (5 例 (4.5%)、2 例 (1.7%)) 及び深部静脈血栓症 (4 例 (3.6%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

さらに、申請者は、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、826 試験と同様に、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与により実施された臨床試験と 826 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。

下記の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 8 のとおりであった。

- ① 根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (826 試験)
- ② 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (189 試験及び 407 試験)
- ③ 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (426 試験及び 581 試験)
- ④ 化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (048 試験)
- ⑤ 化学療法歴のない手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (355 試験)
- ⑥ 化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (590 試験)
- ⑦ がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (775 試験)

表 8 上記①～⑦のがん種別の安全性の概要

	例数 (%)						
	①の患者 本薬/白金製 剤/PTX/BV 等 307 例	②の患者 本薬/白金製 剤/PEM 等 683 例	③の患者 本薬/アキン チニブ等 781 例	④の患者 本薬/白金製 剤/5-FU 276 例	⑤の患者 本薬/PTX 等 562 例	⑥の患者 本薬/ CDDP/5-FU 370 例	⑦の患者 本薬/レンバ チニブ 406 例
全有害事象	305 (99.3)	677 (99.1)	773 (99.0)	271 (98.2)	554 (98.6)	370 (100)	405 (99.8)
Grade 3 以上の有害事象	251 (81.8)	466 (68.2)	615 (78.7)	234 (84.8)	438 (77.9)	318 (85.9)	363 (89.4)
死亡に至った有害事象	14 (4.6)	50 (7.3)	26 (3.3)	32 (11.6)	14 (2.5)	28 (7.6)	25 (6.2)
重篤な有害事象	153 (49.8)	315 (46.1)	351 (44.9)	162 (58.7)	165 (29.4)	205 (55.4)	219 (53.9)
いずれかの治験薬の投与 中止に至った有害事象	115 (37.5)	177 (25.9)	262 (33.5)	85 (30.8)	115 (20.5)	90 (24.3)	146 (36.0)
いずれかの治験薬の休薬 に至った有害事象	224 (73.0)	387 (56.7)	576 (73.8)	177 (64.1)	395 (70.3)	262 (70.8)	286 (70.4)
いずれかの治験薬の減量 に至った有害事象	50 (16.3)	131 (19.2)	335 (42.9)	106 (38.4)	82 (14.6)	143 (38.6)	270 (66.5)

既承認の効能・効果のいずれのがん種と比較して、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象、並びに発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は表 9 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、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 9 既承認のがん種と比較して根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者で発現率の高かった有害事象

	例数 (%)						
	①の患者 307 例	②の患者 683 例	③の患者 781 例	④の患者 276 例	⑤の患者 562 例	⑥の患者 370 例	⑦の患者 406 例
全 Grade の有害事象							
脱毛症	173 (56.4)	149 (21.8)	28 (3.6)	15 (5.4)	190 (33.8)	55 (14.9)	22 (5.4)
末梢性ニューロパチー	81 (26.4)	74 (10.8)	6 (0.8)	16 (5.8)	60 (10.7)	37 (10.0)	18 (4.4)
末梢性感覚ニューロパチー	71 (23.1)	44 (6.4)	17 (2.2)	16 (5.8)	50 (8.9)	36 (9.7)	8 (2.0)
Grade 3 以上の有害事象							
貧血	93 (30.3)	109 (16.0)	10 (1.3)	68 (24.6)	100 (17.8)	61 (16.5)	26 (6.4)
尿路感染	27 (8.8)	7 (1.0)	8 (1.0)	3 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.8)	16 (3.9)
重篤な有害事象							
尿路感染	16 (5.2)	6 (0.9)	7 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.2)	0	13 (3.2)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

826 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象の大部分は本薬の既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果に係る患者と比較して、発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬若しくは併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象又は原疾患に関連する有害事象であった。

以上より、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、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対

応がなされるのであれば、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与は忍容可能と判断した。

7.1.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、826 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

826 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 10 のとおりであった。

表 10 国内外の安全性の概要 (826 試験の本薬群)

	例数 (%)	
	日本人患者 35 例	外国人患者 272 例
全有害事象	35 (100)	270 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	33 (94.3)	218 (80.1)
死亡に至った有害事象	0	14 (5.1)
重篤な有害事象	15 (42.9)	138 (50.7)
投与中止に至った有害事象*1	11 (31.4)	104 (38.2)
本薬又はプラセボ	6 (17.1)	40 (14.7)
白金製剤、PTX 又は BV	8 (22.9)	96 (35.3)
休薬に至った有害事象*1	29 (82.9)	195 (71.7)
本薬又はプラセボ	24 (68.6)	177 (65.1)
白金製剤、PTX 又は BV	28 (80.0)	173 (63.6)
減量に至った有害事象*2	5 (14.3)	45 (16.5)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：白金製剤、PTX 又は BV のいずれかの減量に至った有害事象

本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、脱毛症（日本人患者：31 例（88.6%）、外国人患者：142 例（52.2%）、以下、同順）、好中球数減少（25 例（71.4%）、31 例（11.4%））、末梢性感覚ニューロパチー（20 例（57.1%）、51 例（18.8%））、白血球数減少（19 例（54.3%）、18 例（6.6%））、便秘（17 例（48.6%）、70 例（25.7%））、血小板数減少（13 例（37.1%）、36 例（13.2%））及び口内炎（12 例（34.3%）、10 例（3.7%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（21 例（60.0%）、19 例（7.0%））、貧血（14 例（40.0%）、79 例（29.0%））、白血球数減少（12 例（34.3%）、9 例（3.3%））、血小板数減少（4 例（11.4%）、17 例（6.3%））及び ALT 増加（3 例（8.6%）、9 例（3.3%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かったいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、斑状丘疹状皮疹（2 例（5.7%）、1 例（0.4%））、発現率が 5%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少（9 例（25.7%）、14 例（5.1%））、血小板数減少（8 例（22.9%）、19 例（7.0%））及び白血球数減少（4 例（11.4%）、7 例（2.6%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

826 試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、Grade 3 以上の血液毒性は外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い傾向が認められた。しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬又は併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬又は併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で重篤な有害事象等の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

7.1.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る効能・効果は「進行又は再発の子宮頸癌」と設定され、効能・効果に関連する注意の項は設定されていなかった。

機構は、「7.1.R.2 有効性について」及び「7.1.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設定した上で、効能・効果を申請どおり「進行又は再発の子宮頸癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の有効性は、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。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.1.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌に関する本薬の記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（子宮頸癌）（v.1.2022）
 - PD-L1 陽性の進行又は再発の子宮頸癌に対する一次治療として本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与が強く推奨される。

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

根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした 826 試験の結果、本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与の臨床的有用性が示された（7.1.R.2 及び 7.1.R.3 参照）ことから、本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与の子宮頸癌患者に対する手術の補助療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、826 試験の対象が根治的治療の適応がない患者であった旨を添付文書の臨床成績の項において情報提供することが適切と考える。

以上より、本薬の効能・効果を「進行又は再発の子宮頸癌」と設定した。

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、826 試験の対象が根治的治療の適応がない患者を対象としており、本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与の術後補助療法としての臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該内容について添付文書の臨床成績の項におい

て情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項を下記のとおり設定した上で、本一変申請に係る効能・効果を申請どおり「進行又は再発の子宮頸癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

機構は、本薬が 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/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与の有効性及び安全性、並びに投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

826 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、CPS⁹⁾（カットオフ値：1 及び 10）別の本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与の①有効性及び②安全性はそれぞれ下記のとおりであった。

① 有効性：

CPS（カットオフ値：1 及び 10）別の有効性について、826 試験において CPS が計測可能であった患者集団を対象に検討した。CPS 別の PFS 及び OS は、それぞれ表 11 及び表 12 並びに図 10 及び図 11 のとおりであった（2021 年 5 月 3 日データカットオフ）。

表 11 PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析結果（治験担当医師判定、2021 年 5 月 3 日データカットオフ）

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *2
CPS<1	本薬群	35	23 (65.7)	8.1 [6.1, 12.6]	0.94	0.4269
	プラセボ群	34	28 (82.4)	8.2 [6.2, 10.4]	[0.52, 1.70]	
1≤CPS<10	本薬群	115	70 (60.9)	11.2 [8.3, 15.3]	0.68	
	プラセボ群	116	82 (70.7)	8.2 [6.3, 10.0]	[0.49, 0.94]	
CPS≥10	本薬群	158	87 (55.1)	10.4 [8.9, 15.1]	0.58	
	プラセボ群	159	116 (73.0)	8.1 [6.2, 8.8]	[0.44, 0.77]	

*1：初回診断時における遠隔転移（FIGO 2009 分類に基づく IVB 期）（あり、なし）、BV 併用の有無（あり、なし）及び PD-L1 の発現状況（CPS 1 未満、CPS 1 以上 10 未満、CPS 10 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、

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

⁹⁾ 「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」」（アジレント・テクノロジー株式会社）を用いて、腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値。

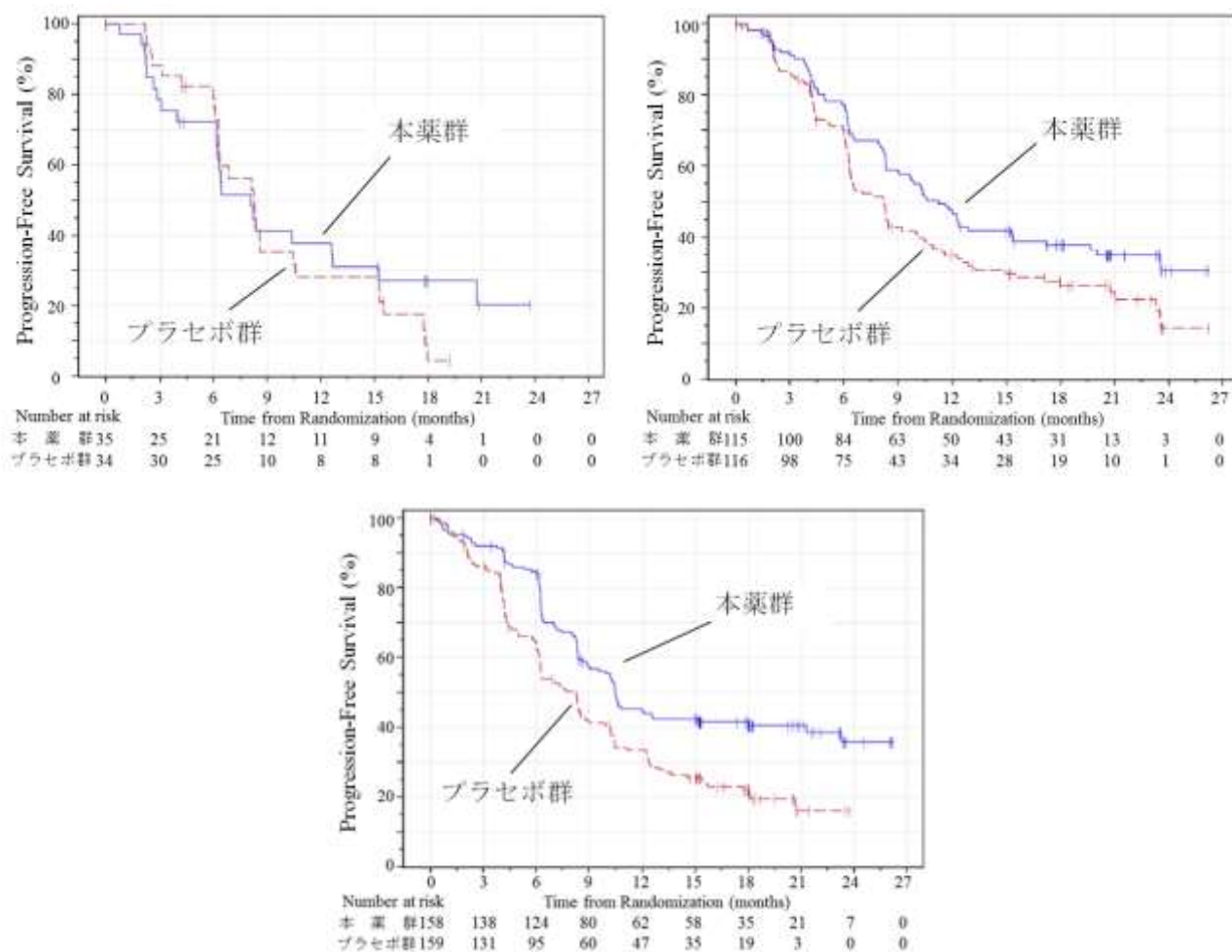


図 10 PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、2021 年 5 月 3 日データカットオフ)
(左上図：CPS<1 集団、右上図：1≤CPS<10 集団、下図：CPS≥10 集団)

表 12 PD-L1 発現状況別の OS の 1 回目の中間解析結果 (2021 年 5 月 3 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *2
CPS<1	本薬群	35	20 (57.1)	19.0 [12.6, 21.4]	1.00	0.3278
	プラセボ群	34	20 (58.8)	18.9 [11.7, 21.3]	[0.53, 1.89]	
1≤CPS<10	本薬群	115	52 (45.2)	24.4 [18.2, -]	0.67	
	プラセボ群	116	66 (56.9)	15.9 [13.4, 23.5]	[0.46, 0.97]	
CPS≥10	本薬群	158	66 (41.8)	- [19.1, -]	0.61	
	プラセボ群	159	88 (55.3)	16.4 [14.0, 25.0]	[0.44, 0.84]	

ー：推定不能、*1：初回診断時における遠隔転移（FIGO 2009 分類に基づく IVB 期）（あり、なし）、BV 併用の有無（あり、なし）及び PD-L1 の発現状況（CPS 1 未満、CPS 1 以上 10 未満、CPS 10 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

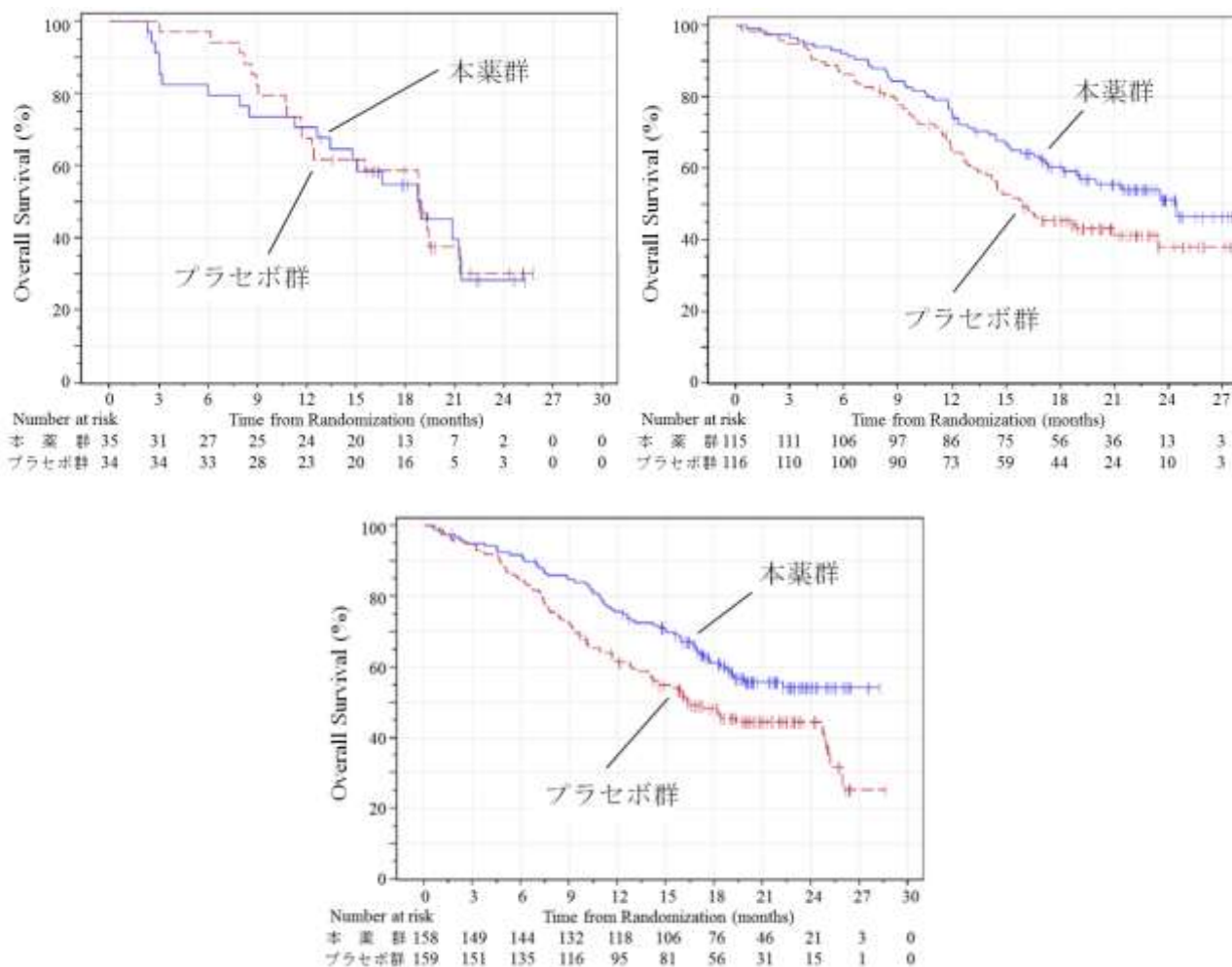


図 11 PD-L1 発現状況別の OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(2021 年 5 月 3 日データカットオフ)
(左上図 : CPS < 1 集団、右上図 : 1 ≤ CPS < 10 集団、下図 : CPS ≥ 10 集団)

上記のとおり、CPS < 1 集団と、他の集団との間で PFS 及び OS の結果が異なる傾向が認められたことを踏まえ、下記の検討等を行ったものの、投与群間での患者背景因子の不均衡、又は後治療の有無が影響を及ぼしたことを示唆する結果は得られなかった。

- 子宮頸癌の PFS 及び OS に影響を及ぼすと考えられる因子 (①年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、② ECOG PS (0、1)、③初回診断時における遠隔転移 (FIGO 2009 分類に基づく IVB 期) (あり、なし) 及び④BV 併用の有無 (あり、なし)) の分布の不均衡を考慮した解析として、①～④の各因子及び①～④のすべての因子 (⑤) で調整した、CPS < 1 集団におけるプラセボ群に対する本薬群の PFS のハザード比 [95%CI]¹⁰⁾ は、それぞれ①0.76 [0.42, 1.35]、②0.80 [0.46, 1.40]、③0.80 [0.45, 1.40]、④0.86 [0.49, 1.52] 及び⑤0.83 [0.46, 1.48] であり、OS のハザード比 [95%CI]¹⁰⁾ は、それぞれ①1.02 [0.55, 1.90]、②1.05 [0.56, 1.95]、③1.04 [0.56, 1.93]、④1.07 [0.57, 1.99] 及び⑤1.02 [0.55, 1.90] であった。

¹⁰⁾ 投与群及び共変量を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル。

- CPS<1 集団における後治療の影響を考慮した解析として、後治療を開始した時点を打ち切りとした解析を実施したところ、プラセボ群に対する本薬群の OS のハザード比[95%CI]は 0.85 [0.38, 1.89]であった。

しかしながら、CPS<1 集団が少数例であること、当該集団のうち、18 カ月間以上奏効が持続した患者は本薬群のみに認めていたこと（本薬群：4 例（11.4%）、プラセボ群：0 例）等を踏まえると、CPS<1 集団の中にも本薬併用投与の有効性が期待できる患者が含まれると考える。

② 安全性：

826 試験の本薬群において、CPS<1、 $1 \leq \text{CPS} < 10$ 及び $\text{CPS} \geq 10$ 集団での全 Grade の有害事象の発現率は、それぞれ 100、100 及び 98.7%、Grade 3 以上の有害事象の発現率は、それぞれ 82.9、80.9 及び 82.2%、死亡に至った有害事象の発現率は、それぞれ 11.4、4.3 及び 3.2%、重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 45.7、53.0 及び 48.4%であった。また、治験薬との因果関係が否定されない死亡に至った有害事象の発現率は、それぞれ 0、0.9 及び 0.6%であった。CPS 別の本薬の安全性について、CPS<1、 $1 \leq \text{CPS} < 10$ 及び $\text{CPS} \geq 10$ 集団の間で本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与は忍容可能であると考ええる。

上記①及び②の検討結果から、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 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。

CPS<1 集団が少数例であることから、当該集団における本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与の有効性について明確に結論付けることは困難であるものの、CPS<1 集団における PFS 及び OS の延長効果は小さい傾向が認められていたことに加え、プラセボ群と比較して本薬群において、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められていること（7.1.R.3.1 参照）等も考慮すると、CPS<1 の患者に対する本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与に際しては、826 試験の結果も踏まえ、他の治療選択肢についても慎重に検討される必要があると考える。

以上より、826 試験における PD-L1 発現状況別の本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与の有効性について、添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬の有効性は、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。

7.1.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項については、下表のとおり設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
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。	- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）。

機構は、「7.1.R.2 有効性について」及び「7.1.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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.1.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした 826 試験において、白金製剤/PTX/BV 又は白金製剤/PTX 併用下で本薬 200 mg Q3W 投与の臨床的有用性が示されたと考える（7.1.R.2 及び 7.1.R.3 参照）。加えて、PPK モデルを利用したシミュレーション等の結果、200 mg Q3W 投与と 400 mg Q6W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられたこと等に基づき、すべての効能・効果に対する用法・用量として 400 mg Q6W 投与が本邦において承認されている（「令和 2 年 7 月 7 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照）ことから、本一変申請に係る本薬の用法・用量について、826 試験で用いられた 200 mg Q3W 投与に加えて、400 mg Q6W 投与を設定した。

また、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者に対して、白金製剤/PTX/BV 及び白金製剤/PTX 以外の他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の臨床成績の項で 826 試験において本薬と併用した抗悪性腫瘍剤について情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

なお、826 試験における有害事象発現時の本薬の用量調節基準については、既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、826 試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本一変申請において用法・用量に関連する注意の項の本薬投与時における休薬・中止の目安については変更する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.1.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、根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 826 試験の本薬群と既承認の効能・効果に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.1.R.3.1 参照）。

- 826 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（7.1.R.3.2 参照）。
- 既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査¹¹⁾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 乳癌における術前・術後薬物療法に係る資料及び機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 13 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 13 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	522 試験	Ⅲ	HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者	1,174 ①784 ②390	術前に CBDCA/PTX 4 サイクルとの併用で①本薬 200 mg 又は②プラセボを Q3W で 4 回静脈内投与後、AC 又は EC 4 サイクルとの併用で①本薬 200 mg 又は②プラセボを Q3W で 4 回静脈内投与、及び術後に①本薬 200 mg 又は②プラセボを Q3W で 9 回静脈内投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、522 試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、特記しない限り表 14 のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3.2 乳癌における術前・術後薬物療法に係る臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表 14 522 試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
CBDCA/PTX	3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量を第 1 日目又は AUC 1.5 mg・min/mL 相当量を第 1、8 及び 15 日目並びに PTX 80 mg/m ² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与
AC	3 週間を 1 サイクルとして、ADM 60 mg/m ² 及び CPA 600 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与
EC	3 週間を 1 サイクルとして、EPI 90 mg/m ² 及び CPA 600 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与

7.2.1 評価資料

7.2.1.1 国際共同試験

7.2.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2：522 試験＜2017 年 3 月～実施中〔データカットオフ日：2021 年 3 月 23 日〕＞）

HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスク¹²⁾の周術期の乳癌患者¹³⁾（目標症例数：1,150 例）を対象に、本薬とプラセボの術前・術後薬物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、194 施設で実施された。

¹¹⁾ 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 固形癌、⑥RCC（アキシチニブとの併用）、⑦子宮体癌（レンパチニブとの併用）及び⑧TMB-High 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）。

¹²⁾ 術前薬物療法施行前の時点において、画像診断又は臨床診断により TNM 分類で T1c かつ N1～2、又は T2～4 かつ N0～2 に該当する遠隔転移を有しない患者が対象とされた。なお、TNM 分類について、治験実施計画書第 1 版では AJCC 第 7 版が、治験実施計画書改訂第 2 版以降は AJCC 第 8 版が用いられた。

¹³⁾ 術前薬物療法の完了又は中止の 3～6 週間後に根治手術を実施することとされた。原則、術後の放射線療法は実施することとされ、術後の本薬又はプラセボ投与は放射線療法と併用又は放射線療法終了後 2 週間以内に開始することとされた。

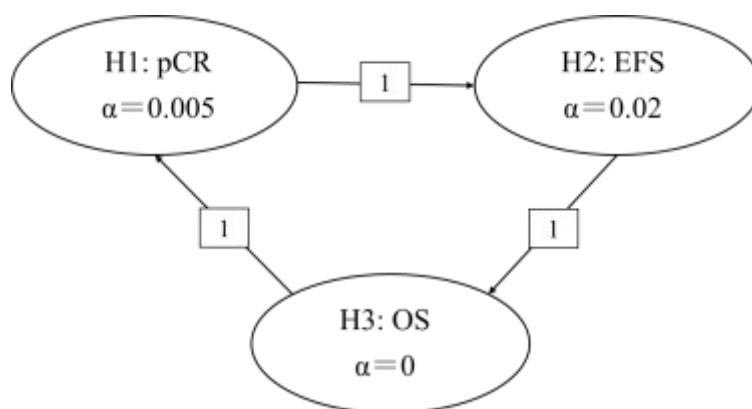


図 12 pCR、EFS 及び OS に関する検定手順及び有意水準（片側）の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされた pCR 率について、pCR 率の 1 回目の中間解析結果は表 15 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。

表 15 pCR 率の 1 回目の中間解析結果
(ITT 集団、治験実施施設の病理医による判定、2018 年 9 月 24 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	401	201
pCR が得られた例数	260	103
pCR 率 [95%CI]	64.8 [59.9, 69.5]	51.2 [44.1, 58.3]
pCR 率の差の推定値 [95%CI] *1	13.6 [5.4, 21.8]	
p 値 (片側) *1	0.00055*2	

*1: 組入れ時点のリンパ節転移（あり、なし）、組入れ時点の原発腫瘍の状態（T1/T2、T3/T4）及び CBDCA の投与方法（Q3W、QW）を層別因子とした層別 Miettinen and Nurminen Method、*2: 有意水準（片側）0.003

主要評価項目の一つとされた EFS の 3 回目の中間解析（2021 年 3 月 23 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 16 及び図 13 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。

表 16 EFS の 3 回目の中間解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2021 年 3 月 23 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	784	390
イベント数 (%)	123 (15.7)	93 (23.8)
3 年 EFS 率 [95%CI] (%)	84.5 [81.7, 86.9]	76.8 [72.2, 80.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.63 [0.48, 0.82]	
p 値 (片側) *2	0.0003093	

*1: 組入れ時点のリンパ節転移（あり、なし）、組入れ時点の原発腫瘍の状態（T1/T2、T3/T4）及び CBDCA の投与方法（Q3W、QW）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.00516941

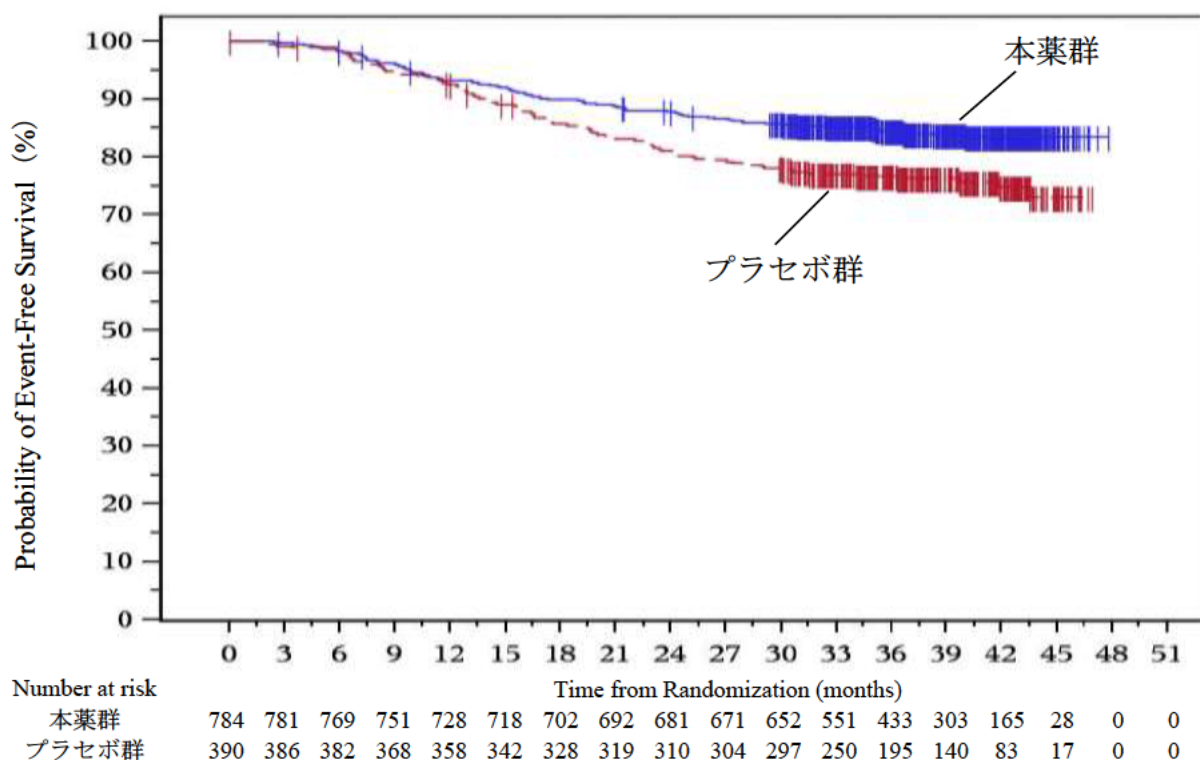


図 13 EFS の 3 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、ITT 集団、2021 年 3 月 23 日データカットオフ)

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 7/783 例 (0.9%)、プラセボ群 1/389 例 (0.3%) 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、本薬群で死亡、自己免疫性脳炎、肺炎、肺臓炎、肺塞栓症、ショック及び多臓器機能不全症候群/心筋梗塞/敗血症各 1 例、プラセボ群で敗血症性ショック 1 例であった。このうち、本薬群の自己免疫性脳炎、肺臓炎、肺塞栓症及び多臓器不全症候群/敗血症各 1 例、プラセボ群の敗血症性ショック 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.R 機構における審査の概略

7.2.R.1 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、522 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、522 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.2.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.2.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、522 試験の対照群について、術前薬物療法期の対照群として（i）プラセボ/CBDCA/PTX 及び（ii）プラセボ/AC 又はプラセボ/EC、並びに術後薬物療法期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。

522 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（乳癌）（v.1.2016）等において、HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌患者に対して術前薬物療法を行う場合には、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が推奨されていたことに加え、タキサン系抗悪性腫瘍剤と CBDCA¹⁶⁾の併用も可能とされていたことから、術前薬物療法期における対照群として（i）プラセボ/CBDCA/PTX 及び（ii）プラセボ/AC 又はプラセボ/EC を設定した。また、術前薬物療法を実施した患者に対して、推奨される術後薬物療法はなかったことから、術後薬物療法期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。

7.2.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、522 試験の主要評価項目として①pCR 率及び②治験責任医師判定による EFS を設定した適切性について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 522 試験の対象患者に対する術前薬物療法により pCR が得られた患者について、OS 等の改善が報告されていること（Lancet 2014; 384: 164-72）から、522 試験の主要評価項目の一つとして pCR 率を設定したことは適切であったと考える。
- ② 522 試験では、（i）疾患進行による根治切除不能、（ii）局所領域における浸潤性乳癌の再発、（iii）遠隔転移の出現、（iv）乳癌以外の浸潤癌の出現及び（v）あらゆる原因による死亡を EFS イベントとして取り扱うこととした。周術期の乳癌患者では、根治切除不能となる又は遠隔再発すると根治することはなく、局所領域再発すると追加の治療が必要となることから、上記（i）～（v）をイベントとして定義した EFS が延長することは、増悪及び再発までの期間が延長することにより、臨床的意義があると考えことから、522 試験の主要評価項目の一つとして EFS 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。

癌に対する薬物療法は延命を期待して施行されるものであるが、術前・術後薬物療法の対象となる乳癌患者に対する治療は、進行及び再発の回避を主な目的として行われるものであることから、522 試験の対象患者における EFS の延長は臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明については、一定の理解が可能である。一方で、国内診療ガイドライン（乳癌）（2018 年版）において、pCR 率は OS 等の代替エンドポイントとして確立していない旨が記載されていること等を踏まえると、術前薬物療法の有効性として 522 試験の pCR 率の結果を基に、本薬の術前・術後薬物療法としての有効性を評価することは困難であると考ええる。

以上より、本薬の術前・術後薬物療法としての有効性については、522 試験において主要評価項目の一つとされた EFS の結果に加えて、OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

¹⁶⁾ 522 試験開始後に、HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌患者に対する術前薬物療法において、タキサン系抗悪性腫瘍剤と CBDCA を併用投与することによる臨床的有用性を示唆する報告が複数なされた（Ann Oncol 2018; 29: 2341-7 等）。

7.2.R.2.3 有効性の評価結果について

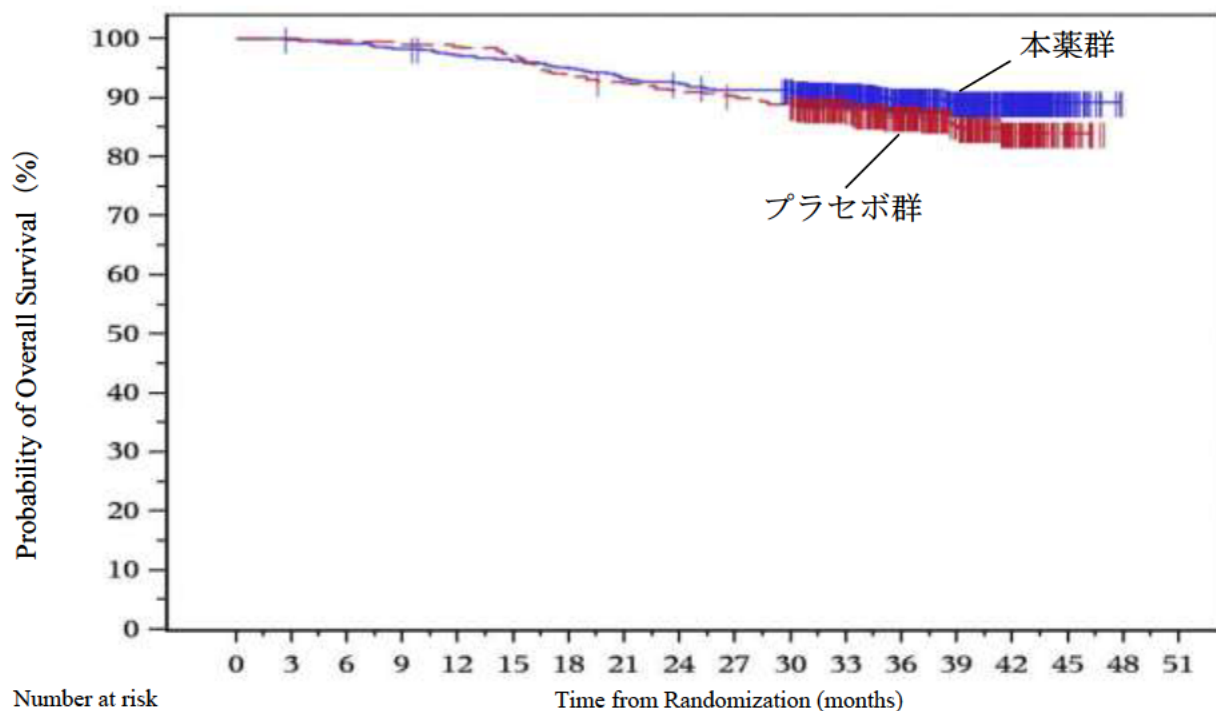
522 試験において、主要評価項目の一つとされた治験責任医師判定による EFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.2.1.1.1 参照）。なお、併用された CBDCA の用法（①Q3W 又は②QW）別の各部分集団、及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法別（③AC 又は④EC）の各部分集団におけるプラセボ群に対する本薬群の EFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ①0.65 [0.42, 0.99]、②0.60 [0.42, 0.86]、③0.56 [0.40, 0.80] 及び④0.78 [0.47, 1.31] であり、いずれの集団においても本薬の有効性が期待できる結果であった。

また、522 試験では、EFS について統計学的な有意差が認められた時点（EFS の主要解析時点）で、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計画とされ、有効性の評価を目的とした 1 回目の中間解析は EFS の主要解析時点、最終解析は 297 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（2021 年 3 月 23 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 17 及び図 14 のとおりであった。

表 17 OS の 1 回目の中間解析結果（ITT 集団、2021 年 3 月 23 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	784	390
イベント数 (%)	80 (10.2)	55 (14.1)
3 年 OS 率 [95%CI] (%)	89.7 [87.3, 91.7]	86.9 [83.0, 89.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.72 [0.51, 1.02]	
p 値 (片側) *2	0.0321377	

*1：組入れ時点のリンパ節転移（あり、なし）、組入れ時点の原発腫瘍の状態（T1/T2、T3/T4）及び CBDCA の投与方法（Q3W、QW）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.00085861



Number at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
本薬群	784	782	777	770	759	752	742	729	720	712	701	586	461	323	178	30	0	0
プラセボ群	390	390	389	386	385	380	366	360	354	350	343	286	223	157	89	17	0	0

Time from Randomization (months)

図 14 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2021 年 3 月 23 日データカットオフ)

また、522 試験の日本人集団における EFS の 3 回目の中間解析 (2021 年 3 月 23 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 18 及び図 15 のとおりであった。

表 18 日本人集団における EFS の 3 回目の中間解析結果
(治験責任医師判定、ITT 集団、2021 年 3 月 23 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	45	31
イベント数 (%)	6 (13.3)	8 (25.8)
3 年 EFS 率 [95%CI] (%)	88.9 [75.3, 95.2]	76.7 [57.2, 88.1]
ハザード比 [95%CI] *	0.47 [0.16, 1.36]	

* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

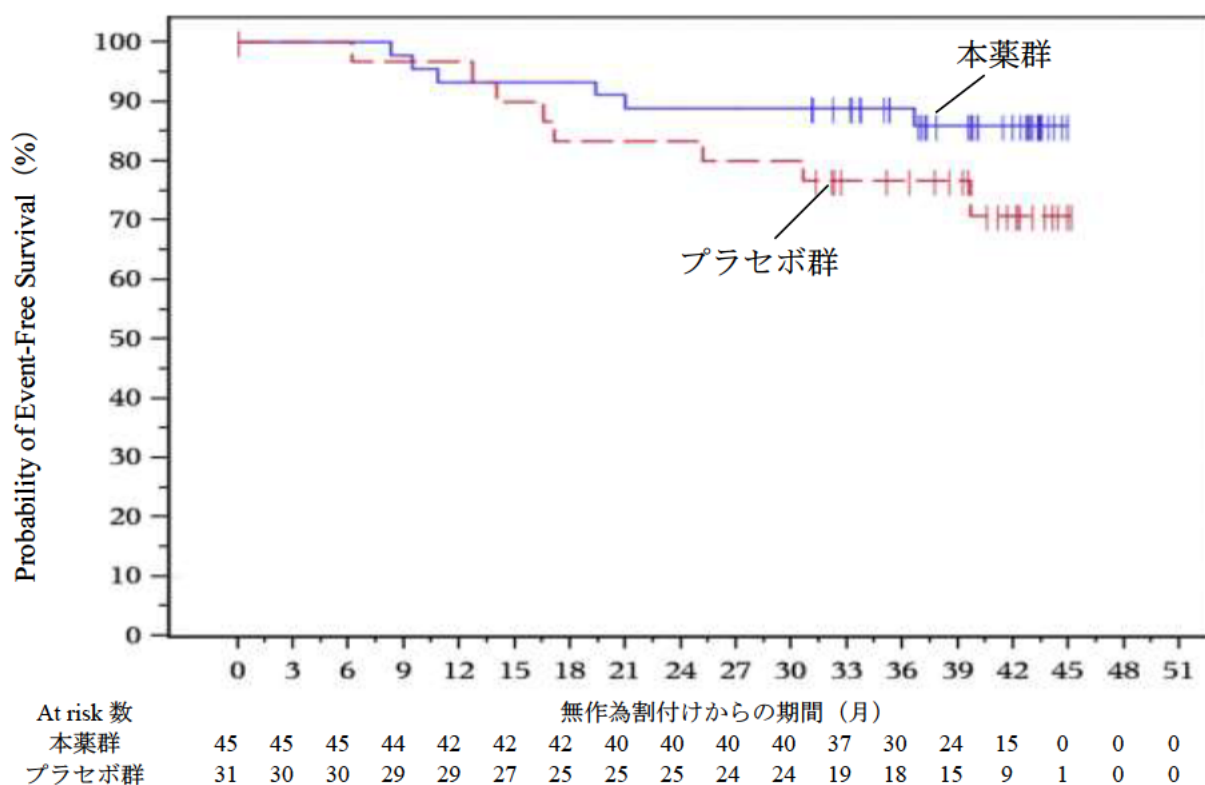


図 15 日本人集団における EFS の 3 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、ITT 集団、2021 年 3 月 23 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目の一つとされた EFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 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。
- 日本人の患者数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を判断することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について、全体集団と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.2.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3.2 乳癌における術前・術後薬物療法に係る臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳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⁸⁾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、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるので

あれば、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.2.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、522 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。

522 試験における安全性の概要は表 19 のとおりであった。

表 19 安全性の概要 (522 試験)

	例数 (%)	
	本薬群 783 例	プラセボ群 389 例
全有害事象	777 (99.2)	389 (100)
Grade 3 以上の有害事象	645 (82.4)	306 (78.7)
死亡に至った有害事象	7 (0.9)	1 (0.3)
重篤な有害事象	341 (43.6)	111 (28.5)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	234 (29.9)	60 (15.4)
本薬又はプラセボ	157 (20.1)	31 (8.0)
CBDCA、PTX、ADM、EPI 又は CPA	136 (17.4)	42 (10.8)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	583 (74.5)	284 (73.0)
本薬又はプラセボ	447 (57.1)	223 (57.3)
CBDCA、PTX、ADM、EPI 又は CPA	526 (67.2)	260 (66.8)
減量に至った有害事象 ^{*2}	126 (16.1)	58 (14.9)

^{*1}: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、^{*2}: CBDCA、PTX、ADM、EPI 又は CPA のいずれかの減量に至った有害事象

522 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、下痢 (本薬群: 318 例 (40.6%)、プラセボ群: 133 例 (34.2%)、以下、同順)、発疹 (234 例 (29.9%)、92 例 (23.7%))、発熱 (221 例 (28.2%)、72 例 (18.5%))、食欲減退 (178 例 (22.7%)、65 例 (16.7%))、甲状腺機能低下症 (118 例 (15.1%)、22 例 (5.7%)) 及び低カリウム血症 (88 例 (11.2%)、24 例 (6.2%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (153 例 (19.5%)、61 例 (15.7%))、発熱性好中球減少症 (144 例 (18.4%)、63 例 (16.2%))、白血球数減少 (61 例 (7.8%)、21 例 (5.4%))、ALT 増加 (50 例 (6.4%)、11 例 (2.8%))、疲労 (30 例 (3.8%)、6 例 (1.5%)) 及び AST 増加 (25 例 (3.2%)、2 例 (0.5%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 (118 例 (15.1%)、47 例 (12.1%)) 及び発熱 (29 例 (3.7%)、2 例 (0.5%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、AST 増加 (45 例 (5.7%)、14 例 (3.6%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

522 試験の術前薬物療法期において本薬と併用投与された化学療法ごとの安全性の概要は、以下のとおりであった¹⁷⁾。

¹⁷⁾ 周術期の有害事象については、術後薬物療法又は放射線療法開始前の報告であれば術前薬物療法期の有害事象として、術後薬物療法又は放射線療法開始後の報告であれば術後薬物療法期の有害事象として収集された。

① 本薬と CBDCA/PTX 投与との併用における安全性の概要は、表 20 のとおりであった。

表 20 安全性の概要 (522 試験、術前薬物療法期、CBDCA/PTX 投与との併用)

	例数 (%)	
	本薬群 783 例	プラセボ群 389 例
全有害事象	774 (98.9)	388 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	525 (67.0)	241 (62.0)
死亡に至った有害事象	2 (0.3)	0
重篤な有害事象	140 (17.9)	32 (8.2)
投与中止に至った有害事象*1	151 (19.3)	41 (10.5)
本薬又はプラセボ	78 (10.0)	12 (3.1)
CBDCA 又は PTX	107 (13.7)	32 (8.2)
休薬に至った有害事象*1	528 (67.4)	255 (65.6)
本薬又はプラセボ	357 (45.6)	172 (44.2)
CBDCA 又は PTX	484 (61.8)	240 (61.7)
減量に至った有害事象*2	75 (9.6)	35 (9.0)

*1：本薬、プラセボ、CBDCA 又は PTX のいずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：CBDCA 又は PTX のいずれかの減量に至った有害事象

CBDCA/PTX 投与との併用において、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、発疹（本薬群：180 例（23.0%）、プラセボ群：64 例（16.5%）、以下、同順）及び発熱（150 例（19.2%）、30 例（7.7%））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（43 例（5.5%）、7 例（1.8%））、疲労（24 例（3.1%）、3 例（0.8%））及び AST 増加（18 例（2.3%）、1 例（0.3%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（23 例（2.9%）、2 例（0.5%））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、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

② 本薬と AC 又は EC 投与との併用における安全性の概要は、表 21 のとおりであった。

表 21 安全性の概要 (522 試験、術前薬物療法期、AC 又は EC 投与との併用)

	例数 (%)	
	本薬群 783 例	プラセボ群 389 例
全有害事象	700 (89.4)	356 (91.5)
Grade 3 以上の有害事象	371 (47.4)	171 (44.0)
死亡に至った有害事象	3 (0.4)	1 (0.3)
重篤な有害事象	215 (27.5)	81 (20.8)
投与中止に至った有害事象*1	65 (8.3)	14 (3.6)
本薬又はプラセボ	48 (6.1)	11 (2.8)
ADM、EPI 又は CPA	37 (4.7)	11 (2.8)
休薬に至った有害事象*1	157 (20.1)	83 (21.3)
本薬又はプラセボ	138 (17.6)	80 (20.6)
ADM、EPI 又は CPA	136 (17.4)	75 (19.3)
減量に至った有害事象*2	67 (8.6)	27 (6.9)

*1：本薬、プラセボ、ADM、EPI 又は CPA のいずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：ADM、EPI 又は CPA のいずれかの減量に至った有害事象

AC 又は EC 投与との併用において、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、貧血（本薬群：186 例（23.8%）、プラセボ群：71 例（18.3%）、以下、同順）、下痢（86 例（11.0%）、21 例（5.4%））及び甲状腺機能低下症（62 例（7.9%）、7 例（1.8%））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、発熱性好中球減少症 (131 例 (16.7%)、55 例 (14.1%)) 及び貧血 (64 例 (8.2%)、15 例 (3.9%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 (108 例 (13.8%)、41 例 (10.5%)) 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、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、522 試験の術後薬物療法期における安全性の概要は表 22 のとおりであった¹⁷⁾。

表 22 安全性の概要 (522 試験、術後薬物療法期)		
	例数 (%)	
	本薬群 588 例	プラセボ群 331 例
全有害事象	542 (92.2)	294 (88.8)
Grade 3 以上の有害事象	88 (15.0)	38 (11.5)
死亡に至った有害事象	2 (0.3)	0
重篤な有害事象	41 (7.0)	14 (4.2)
投与中止に至った有害事象	32 (5.4)	8 (2.4)
休薬に至った有害事象	79 (13.4)	38 (11.5)

522 試験の術後薬物療法期において、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、並びに発現率が 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、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。

さらに、申請者は、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、(i) 522 試験の術前薬物療法期と同様に、細胞傷害性の抗悪性腫瘍剤との併用投与により実施された臨床試験と 522 試験の術前薬物療法期の安全性プロファイルの差異、及び (ii) 522 試験の術後薬物療法期と同様に、本薬単独投与により実施された臨床試験と 522 試験の術後薬物療法期の安全性プロファイルの差異について、それぞれ以下のように説明している。

(i) 術前薬物療法期

下記の①～⑤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 23 のとおりであった。

- ① HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者 (522 試験の術前薬物療法期)
- ② 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (189 試験及び 407 試験)
- ③ 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)
- ④ 化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (355 試験)
- ⑤ 化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (590 試験)

表 23 上記①～⑤のがん種別の安全性の概要

	例数 (%)				
	①の患者 本薬/CBDCA/ PTX 等	②の患者 本薬/白金製剤/ PEM 等	③の患者 本薬/白金製剤/ 5-FU	④の患者 本薬/PTX 等	⑤の患者 本薬/CDDP/ 5-FU
	783 例	683 例	276 例	562 例	370 例
全有害事象	777 (99.2)	677 (99.1)	271 (98.2)	554 (98.6)	370 (100)
Grade 3 以上の有害事象	627 (80.1)	466 (68.2)	234 (84.8)	438 (77.9)	318 (85.9)
死亡に至った有害事象	5 (0.6)	50 (7.3)	32 (11.6)	14 (2.5)	28 (7.6)
重篤な有害事象	315 (40.2)	315 (46.1)	162 (58.7)	165 (29.4)	205 (55.4)
いずれかの治験薬の投与中止 に至った有害事象	205 (26.2)	177 (25.9)	85 (30.8)	115 (20.5)	90 (24.3)
いずれかの治験薬の休薬に至 った有害事象	571 (72.9)	387 (56.7)	177 (64.1)	395 (70.3)	262 (70.8)
いずれかの治験薬の減量に至 った有害事象	126 (16.1)	131 (19.2)	106 (38.4)	82 (14.6)	143 (38.6)

既承認の効能・効果のいずれのがん種と比較しても、HR 陰性かつ HER2 陰性の周術期の乳癌患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、並びに発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及びいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は表 24 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、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 24 既承認のがん種と比較して HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者で発現率の高かった有害事象

	例数 (%)				
	①の患者 783 例	②の患者 683 例	③の患者 276 例	④の患者 562 例	⑤の患者 370 例
全 Grade の有害事象					
脱毛症	476 (60.8)	149 (21.8)	15 (5.4)	190 (33.8)	55 (14.9)
末梢性感覚ニューロパチー	155 (19.8)	44 (6.4)	16 (5.8)	50 (8.9)	36 (9.7)
発熱性好中球減少症	150 (19.2)	43 (6.3)	23 (8.3)	9 (1.6)	12 (3.2)
Grade 3 以上の有害事象					
好中球減少症	276 (35.2)	127 (18.6)	50 (18.1)	169 (30.1)	54 (14.6)
発熱性好中球減少症	144 (18.4)	42 (6.1)	23 (8.3)	9 (1.6)	12 (3.2)
重篤な有害事象					
発熱性好中球減少症 ¹⁸⁾	118 (15.1)	38 (5.6)	16 (5.8)	7 (1.2)	9 (2.4)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象					
注入に伴う反応	38 (4.9)	5 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	3 (0.8)

(ii) 術後薬物療法期

下記の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 25 のとおりであった。

- ① HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (522試験の術後薬物療法期)
- 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) 及び術後の悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (054 試験)

¹⁸⁾ 522 試験の術前薬物療法期において、本薬群及びプラセボ群における全 Grade の発熱性好中球減少症の発現率は、それぞれ 19.2% (150/783 例) 及び 17.0% (66/389 例) であった。

- ③ 化学療法歴のある 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 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 25 上記①～⑦のがん種別*の安全性の概要

	例数 (%)						
	①の患者 588 例	②の患者 1,064 例	③の患者 1,472 例	④の患者 266 例	⑤の患者 300 例	⑥の患者 314 例	⑦の患者 153 例
全有害事象	542 (92.2)	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	88 (15.0)	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 (0.3)	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	41 (7.0)	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	32 (5.4)	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	79 (13.4)	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（①及び④～⑦）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 HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、放射線皮膚損傷¹⁹⁾（①110 例（18.7%）、②4 例（0.4%）、③0 例、④0 例、⑤0 例、⑥1 例（0.3%）、⑦1 例（0.7%））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、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。

522 試験の術前薬物療法期において、CBDCA/PTX 投与及び AC 又は EC 投与のいずれとの併用においても、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又は併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であり、重篤な有害事象の発現率に明確な差異は認めなかった。また、既承認の効能・効果と比較して発現率が高い重篤な有害事象が認められたものの、いずれも 522 試験の本薬群とプラセボ群との間で発現率に明確な差異はなく、併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害

¹⁹⁾ 522 試験の術後薬物療法期において、本薬群及びプラセボ群において放射線療法を実施された患者はそれぞれ 454 例（77.2%）及びプラセボ群 261 例（78.9%）であり、全 Grade の放射線皮膚損傷の発現率は、それぞれ 18.7%（110/588 例）及び 22.1%（73/331 例）であった。

事象と考えられた。また、522 試験の術後薬物療法期においては、プラセボ群と比較して本薬群で有害事象の発現率に明確な差異は認めなかった。放射線性皮膚損傷について、既承認の効能・効果と比較して HR 陰性かつ HER2 陰性の周術期の乳癌患者で発現率が高かったものの、522 試験の本薬群とプラセボ群との間で発現率に明確な差異はなく、放射線療法の既知の有害事象と考えられた。

以上より、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、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.2.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、522 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。

522 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 26 のとおりであった。

表 26 国内外の安全性の概要 (522 試験の本薬群)

	例数 (%)	
	日本人患者 45 例	外国人患者 738 例
全有害事象	45 (100)	732 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	37 (82.2)	608 (82.4)
死亡に至った有害事象	0	7 (0.9)
重篤な有害事象	16 (35.6)	325 (44.0)
投与中止に至った有害事象*1	11 (24.4)	223 (30.2)
本薬又はプラセボ	6 (13.3)	151 (20.5)
CBDCA、PTX、ADM、EPI 又は CPA	7 (15.6)	129 (17.5)
休薬に至った有害事象*1	36 (80.0)	547 (74.1)
本薬又はプラセボ	29 (64.4)	418 (56.6)
CBDCA、PTX、ADM、EPI 又は CPA	32 (71.1)	494 (66.9)
減量に至った有害事象*2	6 (13.3)	120 (16.3)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：CBDCA、PTX、ADM、EPI 又は CPA のいずれかの減量に至った有害事象

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、脱毛症（日本人患者：39 例（86.7%）、外国人患者：438 例（59.3%）、以下、同順）、末梢性感覚ニューロパチー（38 例（84.4%）、118 例（16.0%））、白血球数減少（36 例（80.0%）、77 例（10.4%））、好中球数減少（34 例（75.6%）、157 例（21.3%））、便秘（29 例（64.4%）、299 例（40.5%））、発熱（26 例（57.8%）、195 例（26.4%））、処置による疼痛²⁰⁾（20 例（44.4%）、38 例（5.1%））、味覚不全（20 例（44.4%）、108 例（14.6%））、放射線皮膚損傷²¹⁾（17 例（37.8%）、97 例（13.1%））、口内炎（17 例（37.8%）、124 例（16.8%））及び倦怠感（14 例（31.1%）、16 例（2.2%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（26 例（57.8%）、123 例（16.7%））、白血球数減少（24 例（53.3%）、37 例（5.0%））及びリンパ球数減少（5 例（11.1%）、7 例（0.9%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少（17 例

²⁰⁾ 日本人患者の本薬群及びプラセボ群における処置による疼痛の発現率は、それぞれ 44.4% (20/45 例) 及び 23.3% (7/30 例) であり、いずれも Grade 2 以下であった。

²¹⁾ 日本人患者の本薬群及びプラセボ群における放射線皮膚損傷の発現率は、それぞれ 37.8% (17/45 例) 及び 36.7% (11/30 例) であった。

(37.8%)、90 例 (12.2%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

522 試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、Grade 3 以上の好中球数減少及び白血球数減少は外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い傾向が認められた。しかしながら、下記の点等を踏まえると、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の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、大部分が本薬又は併用された抗悪性腫瘍剤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。

7.2.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、乳癌に係る本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は下表のように設定されていた。

効能・効果（取消線部削除）	効能・効果に関連する注意（下線部追加、取消線部削除）
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	• <u>本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。</u> • <u>手術不能又は再発乳癌の場合、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。</u>

機構は、「7.2.R.2 有効性について」及び「7.2.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、乳癌に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表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（下線部追加）	効能・効果に関連する注意（下線部追加、取消線部削除）
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	• <u>本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。</u> • 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。
ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法	• <u>臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「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。</u>

7.2.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、本薬の術前・術後薬物療法に関する記載内容は、以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン（乳癌）（v.3.2022）
 - HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対して、術前の本薬/CBDCA/PTX 投与後の本薬/AC 又は本薬/EC の投与、及び術後の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。

522 試験の結果、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示された（7.2.R.2 及び 7.2.R.3 参照）ことから、本薬は当該患者に対する周術期の薬物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。

522 試験では、国内外の診療ガイドラインにおいて術前薬物療法が推奨される対象である T1c かつ N1～2 又は T2～4 かつ N0～2 を「再発高リスク」と定義した。当該定義に該当しない周術期の乳癌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得られておらず、当該定義に該当しない周術期の乳癌患者に対する本薬の投与は推奨されないと考えることから、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することが適切と考える。

以上より、既承認の効能・効果である PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に加え、HR 陰性かつ HER2 陰性の周術期の乳癌患者に対しても臨床的有用性が示されたことを踏まえ、本薬の効能・効果を「ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌」と設定し、効能・効果に関連する注意の項において、HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の場合、PD-L1 陽性の患者を対象とする旨を、下記のとおり注意喚起することとした。

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

なお、既承認の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果に関連する注意の項で設定されている、本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起は削除する。

また、オラパリブについて、乳癌の術後薬物療法として下記の結果が得られているが、BRCA 遺伝子変異陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の周術期の乳癌患者に対してオラパリブと本薬との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬との使い分けについては、現時点では不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものと考ええる。

- 術前又は術後薬物療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者に対する術後薬物療法として、プラセボ群に対するオラパリブ群の統計学的に有意な IDFS の延長が認められた（N Engl J Med 2021; 384: 2394-405）。

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、522 試験の「再発高リスク」に係る組入れ基準に該当しない患者に対して本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬の対象患者が再発高リスクの患者であることは効能・効果において明確にする必要があると考える。また、乳癌患者における「再発高リスク」について、国内外の診療ガイドライン等で統一された定義はないことから、522 試験の対象とされた患者の再発高リスクの定義等について添付文書の臨床成績の項に記載し、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を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切であると判断した。

また、PD-L1 陰性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないこと等を踏まえると、既承認の効能・効果を変更することは適

切ではなく、本一変申請に係る効能・効果は既承認の効能・効果と分けて設定することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項で下記のとおり注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法」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再発高リスクの定義等について、「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。

7.2.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 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。

522 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、CPS⁹⁾（カットオフ値：1）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（カットオフ値：1）別の有効性について、522 試験において CPS が計測可能であった患者集団を対象に検討した。CPS 別の EFS は、それぞれ表 27 及び図 16 のとおりであった（2021 年 3 月 23 日データカットオフ）。

CPS<1 集団及び CPS≥1 集団ともにプラセボ群と比較して本薬群における EFS 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 27 PD-L1 発現状況別の EFS の 3 回目の中間解析結果（2021 年 3 月 23 日データカットオフ）

PD-L1 発現	投与群	例数	EFS		
			3 年 EFS 率 [95%CI] (%)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *2
CPS<1	本薬群	128	82.0 [74.2, 87.6]	0.48	0.2677
	プラセボ群	69	63.3 [50.7, 73.5]	[0.28, 0.85]	
CPS≥1	本薬群	656	85.0 [81.9, 87.5]	0.67	
	プラセボ群	317	79.4 [74.5, 83.5]	[0.49, 0.92]	

*1：組入れ時点のリンパ節転移（あり、なし）、組入れ時点の原発腫瘍の状態（T1/T2、T3/T4）及び CBDCA の投与方法（Q3W、QW）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とし、組入れ時点のリンパ節転移（あり、なし）、組入れ時点の原発腫瘍の状態（T1/T2、T3/T4）及び CBDCA の投与方法（Q3W、QW）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

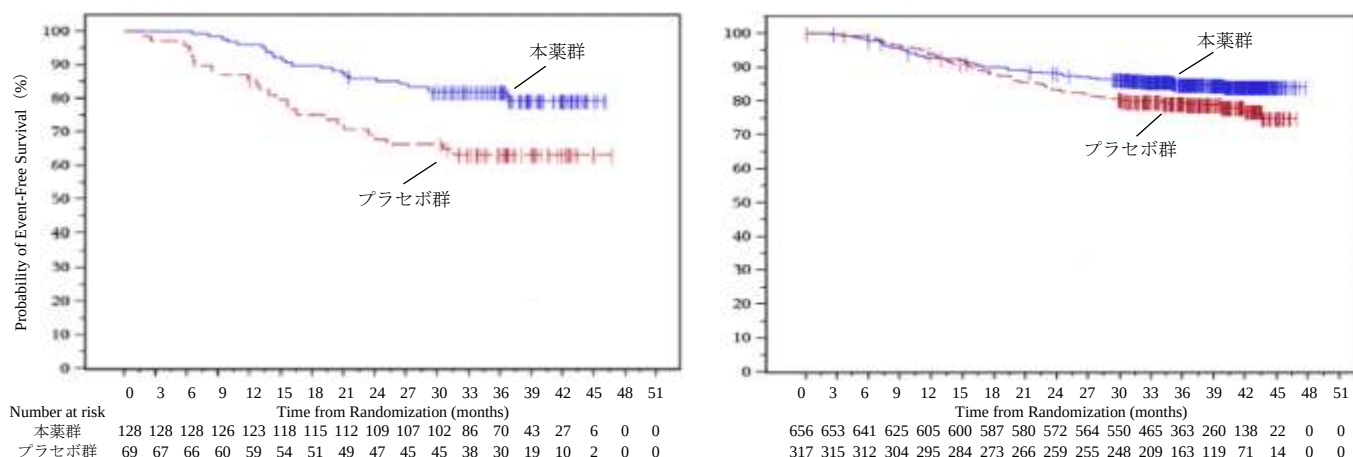


図 16 PD-L1 発現状況別の EFS の 3 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、2021 年 3 月 23 日データカットオフ)
(左図：CPS<1、右図：CPS≥1 集団)

② 安全性：

本薬群において、CPS<1 及び CPS≥1 の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 100 及び 99.1%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 85.2 及び 81.8%、重篤な有害事象はそれぞれ 43.8 及び 43.5%であった。

PD-L1 発現状況別の本薬の安全性について、CPS<1 集団と 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①及び②の検討結果から、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対して、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、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。

7.2.R.5 用法・用量について

本一変申請において、HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

用法・用量（下線部追加、取消線部削除）	用法・用量に関連する注意（下線部追加、取消線部削除）
<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。ただし、1 回 200 mg を 3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法では 8 回、術後薬物療法では 9 回投与し、1 回 400 mg を 6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法では 4 回、術後薬物療法では 5 回投与する。	<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> - 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 <効能共通> - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

機構は、「7.2.R.2 有効性について」、「7.2.R.3 安全性について」及び「7.2.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した。

用法・用量（下線部追加）	用法・用量に関連する注意（下線部追加）
<PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の切除不能又は再発乳癌> 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。 <ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法> 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、<u>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。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。</u>	<PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌> - 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。 <ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法> - 本薬の用法及び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> - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

7.2.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌における術前・術後薬物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。

522 試験においては、乳癌における術前薬物療法の標準的な実施期間は約6カ月間であったことから、術前薬物療法として、CBDCA/PTX 及び AC 又は EC 併用下に本薬 200 mg を Q3W で8回投与することと設定した。また、非臨床試験において手術前後の免疫療法により免疫応答の作用が増強される可能性が示唆されたこと（Cancer Discov 2016; 6: 1312-4）等から、術後薬物療法としても、本薬 200 mg を Q3W で投与することと設定した。投与回数については、他の抗悪性腫瘍剤の乳癌における術後薬物療法の投与期間が約1年間と設定されていたこと等を踏まえ、術前薬物療法とあわせた総投与期間として約1年間となるよう、本薬の術後薬物療法の投与回数を9回と設定した。

上記の設定により実施された 522 試験において、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者に対して、本薬 200 mg Q3W 投与の術前・術後薬物療法としての臨床的有用性が示されたと考える（7.2.R.2 及び 7.2.R.3 参照）。加えて、PPK モデルを利用したシミュレーション等の結果、200 mg Q3W 投与と 400 mg Q6W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられたこと等に基づき、すべての効能・効果に対する用法・用量として 400 mg Q6W 投与が本邦において承認されている（「令和2年7月7日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照）ことから、本一変申請に係る本薬の用法・用量について、522 試験で用いられた 200 mg Q3W 投与に加えて、400 mg Q6W 投与を術前及び術後にそれぞれ4回及び5回することと設定した。

また、HR 陰性かつ HER2 陰性の周術期の乳癌患者に対して、CBDCA/PTX、AC 及び EC 以外の他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の臨床成績の項で本薬と併用された抗悪性腫瘍剤について情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起する。なお、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の切除不能又は再発乳癌の用法・用量における、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本薬を投与する旨の記載については、HR 陰性かつ HER2 陰性の周術期の乳癌と用法・用量の記載を纏めることに伴い削除し、HR 陰性かつ HER2 陰性の周術期の乳癌と纏めて用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することとした。

- 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の内容を熟知し選択すること。

なお、522 試験における有害事象発現時の本薬の用量調節基準については、既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、522 試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本一変申請において用法・用量に関連する注意の項の本薬投与時における休薬・中止の目安については変更しない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の投与回数については、術前及び術後の投与回数が Q3W 投与の場合、それぞれ最大 8 回及び 9 回である旨、Q6W 投与の場合、それぞれ最大 4 回及び 5 回である旨の設定であることを明確にする記載整備を行うことが適切であると判断した。また、522 試験においては、術前薬物療法では CBDCA/PTX 及び AC 又は EC との併用で本薬が投与され、術後薬物療法では本薬が単独投与されていたことから、当該内容については臨床成績の項において情報提供した上で、本薬の用法及び併用する他の抗悪性腫瘍剤については「臨床成績」の項の内容を熟知し選択する旨の注意喚起を設定することが適切であると判断した。

以上より、本一変申請に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。

<用法・用量に関連する注意>

- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）。
- 本薬の用法及び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。

7.2.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、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌に対する術前・術後薬物療法における、本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 522 試験と既承認の効能・効果との間で、本薬単独投与及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用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（7.2.R.3.1 参照）。
- 522 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（7.2.R.3.2 参照）。
- 既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査¹¹⁾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等からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「評価資料」（7.1.1 及び 7.2.1）の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 子宮頸癌に係る臨床試験において認められた有害事象等

7.3.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（826 試験）

有害事象は本薬群で 305/307 例（99.3%）、プラセボ群で 307/309 例（99.4%）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 298/307 例（97.1%）、プラセボ群で 300/309 例（97.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 307 例		プラセボ群 309 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	305 (99.3)	251 (81.8)	307 (99.4)	232 (75.1)
血液およびリンパ系障害				
貧血	188 (61.2)	93 (30.3)	165 (53.4)	83 (26.9)
好中球減少症	72 (23.5)	38 (12.4)	60 (19.4)	30 (9.7)
血小板減少症	61 (19.9)	23 (7.5)	62 (20.1)	14 (4.5)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	56 (18.2)	3 (1.0)	28 (9.1)	1 (0.3)
胃腸障害				
腹痛	50 (16.3)	4 (1.3)	53 (17.2)	9 (2.9)
便秘	87 (28.3)	1 (0.3)	102 (33.0)	3 (1.0)
下痢	109 (35.5)	6 (2.0)	92 (29.8)	8 (2.6)
悪心	122 (39.7)	6 (2.0)	135 (43.7)	5 (1.6)
嘔吐	81 (26.4)	8 (2.6)	84 (27.2)	6 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	63 (20.5)	11 (3.6)	66 (21.4)	5 (1.6)
疲労	88 (28.7)	11 (3.6)	84 (27.2)	14 (4.5)
発熱	55 (17.9)	3 (1.0)	44 (14.2)	2 (0.6)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	73 (23.8)	27 (8.8)	80 (25.9)	25 (8.1)
臨床検査				
好中球数減少	56 (18.2)	40 (13.0)	48 (15.5)	26 (8.4)
血小板数減少	49 (16.0)	21 (6.8)	41 (13.3)	14 (4.5)
代謝および栄養障害				
食欲減退	61 (19.9)	7 (2.3)	52 (16.8)	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	82 (26.7)	2 (0.7)	80 (25.9)	4 (1.3)
筋肉痛	57 (18.6)	2 (0.7)	59 (19.1)	3 (1.0)
神経系障害				
頭痛	48 (15.6)	1 (0.3)	57 (18.4)	0
末梢性ニューロパチー	81 (26.4)	8 (2.6)	79 (25.6)	9 (2.9)
末梢性感覚ニューロパチー	71 (23.1)	3 (1.0)	79 (25.6)	6 (1.9)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	173 (56.4)	0	179 (57.9)	0
発疹	47 (15.3)	3 (1.0)	35 (11.3)	1 (0.3)
血管障害				
高血圧	74 (24.1)	29 (9.4)	71 (23.0)	33 (10.7)

重篤な有害事象は、本薬群で 153/307 例 (49.8%)、プラセボ群で 131/309 例 (42.4%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱性好中球減少症 21 例 (6.8%)、尿路感染 16 例 (5.2%)、貧血 14 例 (4.6%)、急性腎障害 10 例 (3.3%)、発熱 9 例 (2.9%)、女性生殖器瘻及び敗血症各 8 例 (2.6%)、下痢及び腔出血各 5 例 (1.6%)、プラセボ群で尿路感染 18 例 (5.8%)、発熱性好中球減少症 13 例 (4.2%)、貧血 12 例 (3.9%)、女性生殖器瘻 10 例 (3.2%)、肺炎 7 例 (2.3%)、急性腎障害、肺塞栓症及び発熱各 5 例 (1.6%) であった。このうち、本薬群の発熱性好中球減少症 21 例、貧血 7 例、女性生殖器瘻 5 例、急性腎障害及び下痢各 4 例、尿路感染 3 例、敗血症及び腔出血各 2 例、発熱 1 例、プラセボ群の発熱性好中球減少症 12 例、貧血 9 例、女性生殖器瘻 4 例、尿路感染 3 例、肺塞栓症 2 例、肺炎及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 115/307 例 (37.5%)、プラセボ群で 82/309 例 (26.5%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で貧血及び末梢性ニューロパチー各 7 例 (2.3%)、女性生殖器瘻 6 例 (2.0%)、急性腎障害及び蛋白尿各 5 例 (1.6%)、プラセボ群で末梢性感覚ニューロパチー 8 例 (2.6%)、女性生殖器瘻 7 例 (2.3%)、末梢性ニューロパチー 6 例 (1.9%) であった。このうち、本薬群の貧血及び末梢性ニューロパチー各 7 例、女性生殖器瘻、急性腎障害及び蛋白尿各 5 例、プラセボ群の末梢性感覚ニューロパチー 8 例、女性生殖器瘻及び末梢性ニューロパチー各 6 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 乳癌における術前・術後薬物療法に係る臨床試験において認められた有害事象等

7.3.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (522 試験)

有害事象は本薬群で 777/783 例 (99.2%)、プラセボ群で 389/389 例 (100%) 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 774/783 例 (98.9%)、プラセボ群で 388/389 例 (99.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 783 例		プラセボ群 389 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	777 (99.2)	645 (82.4)	389 (100)	306 (78.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	463 (59.1)	153 (19.5)	229 (58.9)	61 (15.7)
発熱性好中球減少症	151 (19.3)	144 (18.4)	66 (17.0)	63 (16.2)
好中球減少症	376 (48.0)	276 (35.2)	190 (48.8)	134 (34.4)
血小板減少症	110 (14.0)	21 (2.7)	68 (17.5)	12 (3.1)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	118 (15.1)	4 (0.5)	22 (5.7)	0
胃腸障害				
便秘	328 (41.9)	0	150 (38.6)	1 (0.3)
下痢	318 (40.6)	25 (3.2)	133 (34.2)	7 (1.8)
悪心	522 (66.7)	29 (3.7)	257 (66.1)	7 (1.8)
口内炎	141 (18.0)	13 (1.7)	58 (14.9)	1 (0.3)
嘔吐	244 (31.2)	21 (2.7)	108 (27.8)	6 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	219 (28.0)	31 (4.0)	111 (28.5)	9 (2.3)
疲労	365 (46.6)	30 (3.8)	168 (43.2)	6 (1.5)
発熱	221 (28.2)	10 (1.3)	72 (18.5)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	123 (15.7)	14 (1.8)	62 (15.9)	3 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症				
放射線皮膚損傷	114 (14.6)	5 (0.6)	73 (18.8)	3 (0.8)
臨床検査				
ALT 増加	238 (30.4)	50 (6.4)	108 (27.8)	11 (2.8)
AST 増加	187 (23.9)	25 (3.2)	77 (19.8)	2 (0.5)
好中球数減少	191 (24.4)	149 (19.0)	113 (29.0)	92 (23.7)
代謝および栄養障害				
食欲減退	178 (22.7)	7 (0.9)	65 (16.7)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	225 (28.7)	4 (0.5)	120 (30.8)	1 (0.3)
背部痛	97 (12.4)	0	63 (16.2)	2 (0.5)
筋肉痛	153 (19.5)	4 (0.5)	73 (18.8)	0
神経系障害				
浮動性めまい	118 (15.1)	1 (0.1)	60 (15.4)	0
味覚不全	128 (16.3)	0	49 (12.6)	0
頭痛	234 (29.9)	4 (0.5)	113 (29.0)	4 (1.0)
末梢性ニューロパチー	163 (20.8)	15 (1.9)	90 (23.1)	4 (1.0)
末梢性感覚ニューロパチー	156 (19.9)	11 (1.4)	72 (18.5)	5 (1.3)
精神障害				
不眠症	161 (20.6)	4 (0.5)	74 (19.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	193 (24.6)	1 (0.1)	86 (22.1)	0
鼻出血	117 (14.9)	0	63 (16.2)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	477 (60.9)	0	226 (58.1)	0
そう痒症	147 (18.8)	2 (0.3)	56 (14.4)	0
発疹	234 (29.9)	14 (1.8)	92 (23.7)	1 (0.3)
血管障害				
ほてり	117 (14.9)	3 (0.4)	69 (17.7)	0

重篤な有害事象は、本薬群 341/783 例 (43.6%)、プラセボ群で 111/389 例 (28.5%) に認められた。各群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱性好中球減少症 118 例 (15.1%)、発熱 29 例

(3.7%)、貧血 20 例 (2.6%)、好中球減少症及び肺塞栓症各 12 例 (1.5%)、汎血球減少症 11 例 (1.4%)、肺臓炎及び敗血症各 9 例 (1.1%)、急性腎障害、副腎機能不全及び下垂体炎各 8 例 (1.0%)、プラセボ群で発熱性好中球減少症 47 例 (12.1%)、貧血 9 例 (2.3%)、肺炎 8 例 (2.1%)、術後創感染 5 例 (1.3%)、汎血球減少症、肺臓炎及び敗血症各 4 例 (1.0%) であった。このうち、本薬群の発熱性好中球減少症 115 例、発熱 20 例、貧血 19 例、好中球減少症 12 例、汎血球減少症 11 例、肺塞栓症 9 例、肺臓炎、副腎機能不全及び下垂体炎各 8 例、急性腎障害 5 例、敗血症 2 例、プラセボ群の発熱性好中球減少症 47 例、貧血 8 例、汎血球減少症及び肺臓炎各 4 例、肺炎及び敗血症各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 234/783 例 (29.9%)、プラセボ群で 60/389 例 (15.4%) に認められた。各群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で ALT 増加 24 例 (3.1%)、好中球減少症 16 例 (2.0%)、AST 増加 14 例 (1.8%)、発熱性好中球減少症 12 例 (1.5%)、注入に伴う反応 10 例 (1.3%)、末梢性ニューロパチー 8 例 (1.0%)、プラセボ群で好中球減少症 6 例 (1.5%)、ALT 増加及び末梢性ニューロパチー各 5 例 (1.3%) であった。このうち、本薬群の ALT 増加 22 例、好中球減少症 15 例、AST 増加 13 例、発熱性好中球減少症 12 例、注入に伴う反応 10 例、末梢性ニューロパチー 8 例、プラセボ群の好中球減少症 6 例、ALT 増加及び末梢性ニューロパチー各 5 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（子宮頸癌）、CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2（乳癌））に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の①進行又は再発の子宮頸癌、及び②HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌における術前・術後薬物療法における有効性は示され、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、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8月10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10月22日、令和3年10月25日²²⁾

[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「7.1.R.2 有効性について」及び「7.2.R.2 有効性について」の項における検討の結果、①根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬/白金製剤/PTX/BV投与及び本薬/白金製剤/PTX投与、並びに②HR陰性かつHER2陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対する本薬の有効性について、それぞれ以下の①及び②のように判断した。

- ① 根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(826試験)において、主要評価項目の一つとされたOSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬/白金製剤/PTX/BV投与及び本薬/白金製剤/PTX投与の有効性は示された。
- ② HR陰性かつHER2陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(522試験)において、主要評価項目の一つとされたEFS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術前・術後薬物療法としての有効性は示された。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.1.R.3 安全性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項における検討の結果、①根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬/白金製剤/PTX/BV投与及び本薬/白金製剤/PTX投与時、並びに②HR陰性かつHER2陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対する本薬/CBDCA/PTX投与、本薬/AC又は本薬/EC投与及び本薬単独投与

²²⁾ ①子宮頸癌に係る効能・効果、並びに②乳癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が、それぞれ①令和3年10月22日及び②令和3年10月25日に行われた。

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、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、上記①及び②の投与時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「7.1.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.2.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、①子宮頸癌及び②HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌に対する術前・術後薬物療法に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切であると判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
①	進行又は再発の子宮頸癌	- 本薬の有効性は、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。 - 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
②	ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法	臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「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上で、上記①の投与対象について以下の意見が出された。

- 826 試験では根治的化学放射線療法を受けた患者は、進行又は再発した場合には化学療法歴なしとして患者の組入れが許容されている。標準的な根治的化学放射線療法では白金製剤である CDDP が投与されることから、根治的化学放射線療法後に再発した患者では白金製剤に対して抵抗性を示す可能性があり、当該患者に対して白金製剤を含む治療（本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与）を行なうことは推奨できないことが想定される。

機構は、白金製剤に対して抵抗性を示す患者に対する本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 投与が推奨されるか否かについて、説明を求め、申請者は以下のように回答した。

子宮頸癌の治療体系として、再発子宮頸癌に対する治療は、白金製剤の治療歴の有無や根治的化学放射線療法からの期間にかかわらず、白金製剤を含む多剤併用化学療法が標準的な治療として推奨されている（国内診療ガイドライン（子宮頸癌）（2022 年版））。また、826 試験において、根治的化学放射

線療法歴を有する患者においても本薬の有効性が期待できる結果であった（プラセボ群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] は 0.64 [0.45, 0.91] ）。

したがって、根治的化学放射線療法後に進行又は再発した患者に対しても本薬/白金製剤/PTX/BV 投与及び本薬/白金製剤/PTX 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。ただし、本薬の対象患者の選択に関する情報については、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。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.1.R.5 用法・用量について」及び「7.2.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、①子宮頸癌及び②HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌に対する術前・術後薬物療法に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切であると判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
①	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。	• 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 • 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）。
②	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。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。	• 本薬の用法及び併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 • 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.1.R.6 製造販売後の検討事項について」及び「7.2.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、①化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者及び②HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌に対する術前・術後薬物療法における、本薬投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 30 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 31 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 30 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 • 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 31 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（レンパチニブメシル酸塩との併用） • <u>TMB-High を有する固形癌患者を対象とした使用成績調査</u> • 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、<u>590 試験</u>、<u>775 試験</u>、<u>826 試験</u>及び <u>522 試験</u>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 • <u>TMB-High を有する固形癌患者を対象とした使用成績調査</u> • 製造販売後臨床試験（087 試験及び 204 試験の継続試験）	• <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> • <u>患者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量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・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を

付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和4年10月18日まで）と設定する。

〔効能・効果〕（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和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

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

ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法

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）

進行又は再発の子宮頸癌

〔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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、~~がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌~~、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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、進行又は再発の子宮頸癌＞

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。

＜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。

＜ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法＞

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。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。

＜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。

[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。

＜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。~~

1748. がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対して、本剤を単独で投与する場合には、PD-L1 発現率（CPS）について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

~~1849. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

＜治療切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌＞

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。~~

2122. 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。

＜ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法＞

22. 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「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。

＜進行又は再発の子宮頸癌＞

30. 本剤の有効性は、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。
31. 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。

〔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 11 月 25 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. 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。

＜ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法＞

5. 本剤の用法及び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。

＜進行又は再発の子宮頸癌＞

6. 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~~

疾患、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） >

754. 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 >

865. 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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AC		ADM と CPA の併用
ADM	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央画像判定機関
BRCA 遺伝子	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX の併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPA	cyclophosphamide hydrate	シクロホスファミド水和物
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）数を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
CR	complete response	完全奏効
EC		EPI と CPA の併用
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EFS	event free survival	無イベント生存期間
EPI	epirubicin hydrochloride	エピルビシン塩酸塩
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HR	hormone receptor	ホルモン受容体（エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体）
IC	investigator's choice	治験担当医師により選択された治療薬
IDFS	invasive disease-free survival	浸潤性疾患のない生存期間
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
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-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（子宮頸癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer	

略語	英語	日本語
NCCN ガイドライン（乳癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
pCR	pathological complete response	病理学的完全奏効
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
QW	quaque a week	1 週間間隔
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定基規準
SOC	system organ class	器官別大分類
TMB-High	high tumor mutation burden	高い腫瘍遺伝子変異量
TNBC	triple-negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
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（子宮頸癌）		子宮頸癌治療ガイドライン 日本婦人科腫瘍学会編
国内診療ガイドライン（乳癌）		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
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		EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054 試験
177 試験		KEYNOTE-177 試験
181 試験		KEYNOTE-181 試験
189 試験		KEYNOTE-189 試験
355 試験		KEYNOTE-355 試験
407 試験		KEYNOTE-407 試験
426 試験		KEYNOTE-426 試験
522 試験		KEYNOTE-522 試験
581 試験		E7080-307/KEYNOTE-581 試験
590 試験		KEYNOTE-590 試験
775 試験		KEYNOTE-775/E7080-309 試験
826 試験		KEYNOTE-826 試験

略語	英語	日本語
白金製剤		白金系抗悪性腫瘍剤（CBDCA 又は CDDP）
白金製剤/PTX		白金製剤と PTX との併用
白金製剤/PTX/BV		白金製剤、PTX 及び BV の併用
プラセボ/AC		プラセボと AC の併用
プラセボ/CBDCA/PTX		プラセボ、CBDCA 及び PTX の併用
プラセボ/EC		プラセボと EC の併用
プラセボ / 白金製剤/PTX		プラセボ、白金製剤及び PTX の併用
プラセボ / 白金製剤/PTX/BV		プラセボ、白金製剤、PTX 及び BV の併用
本薬		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬/AC		本薬と AC の併用
本薬/CBDCA/PTX		本薬、CBDCA 及び PTX の併用
本薬/CDDP/5-FU		本薬、CDDP 及び 5-FU の併用
本薬/EC		本薬と EC の併用
本薬/PTX		本薬と PTX との併用
本薬/アキシチニブ		本薬とアキシチニブとの併用
本薬/白金製剤/5-FU		本薬、白金製剤及び 5-FU の併用
本薬/白金製剤/PEM		本薬、白金製剤及び PEM の併用
本薬/白金製剤/PTX		本薬、白金製剤及び PTX の併用
本薬/白金製剤/PTX/BV		本薬、白金製剤、PTX 及び BV の併用
本薬/レンバチニブ		本薬とレンバチニブとの併用
レンバチニブ		レンバチニブメシル酸塩