

審議結果報告書

令和5年6月1日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] キイトルーダ点滴静注100mg
[一般名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] MSD株式会社
[申請年月日] 令和4年12月5日

[審議結果]

令和5年5月29日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和5年5月9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12月5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
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R4薬）第549号、令和4年12月9日付け薬生薬審発1209第1号）
[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、本品目の再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血球貪食症候群、infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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及び胚・胎児毒性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
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
根治切除不能な進行・再発の食道癌
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
再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

（下線部追加）

[用法及び用量]

<悪性黒色腫>

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 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、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）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫>

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。

<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>

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。

<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）

[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5年3月31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4年12月5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 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 根治切除不能な進行・再発の食道癌 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 <u>再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫</u>
	(下線部追加)
[申請時の用法・用量]	<悪性黒色腫> 通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。

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

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。

<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>

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。

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

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	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	5
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	18
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	18

[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、本薬は下表の効能・効果で承認されている。

承認年月	効能・効果
2016年9月	根治切除不能な悪性黒色腫
2016年12月	PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
2017年11月	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
2017年12月	がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
2018年12月	悪性黒色腫*1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌*2 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)
2019年12月	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
2020年8月	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
2021年8月	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
2021年11月	根治切除不能な進行・再発の食道癌*3
2021年12月	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
2022年2月	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)
2022年8月	腎細胞癌における術後補助療法
2022年9月	進行又は再発の子宮頸癌 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

*1: 「根治切除不能な悪性黒色腫」から変更された、*2: 「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」から変更された、*3: 「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」から変更された

1.2 開発の経緯等

再発又は難治性の PMBCL に係る臨床開発として、海外において、申請者により、再発又は難治性の PMBCL 患者を対象とした第 II 相試験 (170 試験) が 2016 年 1 月から実施された。

米国では、170 試験を主要な試験成績として 2017 年 10 月に承認申請が行われ、2018 年 6 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with refractory PMBCL, or who have relapsed after 2 or more prior lines of therapy. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. Limitations of Use: KEYTRUDA is not recommended for treatment of patients with PMBCL who require urgent cytoreductive therapy.」を効能・効果として迅速承認された。その後、170 試験の 3 年以上のフォローアップ後の解析結果が提出され、当該試験成績に基づき、2020 年 10 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with refractory PMBCL, or who have relapsed after 2 or more prior lines of therapy. Limitations of Use: KEYTRUDA is not recommended for treatment of patients with PMBCL who require urgent cytoreductive therapy.」を効能・効果として通常承認された。

なお、2023 年 3 月時点において、本薬は再発又は難治性の PMBCL に係る効能・効果にて、24 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性のPMBCL患者を対象とした第 I 相試験（A33試験）が2020年6月から実施された。

今般、170試験及びA33試験を主要な試験成績として、再発又は難治性のPMBCLに係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、「原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として、2022 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(R4 薬) 第 549 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第 I 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 1 に示す海外第 I 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	国内	A33 試験	I	再発又は難治性の PMBCL 患者	7	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	170 試験	II	<PMBCL コホート> 再発又は難治性の PMBCL 患者	53	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	013 試験	I b	<コホート 4A> 再発又は難治性の PMBCL 患者	21	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与*	有効性 安全性

*：治験実施計画書改訂第 3 版までに登録された患者（10/21 例）に対しては本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与された。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて」及び「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : A33 試験 <2020 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の PMBCL 患者¹⁾ (目標症例数 : 5 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、本薬 200 mg を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 35 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 7 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、改訂 IWG 基準 (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく中央判定による奏効率は表 2 のとおりであった。

最良総合効果	例数 (%)
	7 例
CR	1 (14.3)
PR	2 (28.6)
SD	1 (14.3)
PD	3 (42.9)
奏効 (CR 又は PR) (奏効率 [95%CI] * (%))	3 (42.9 [9.9, 81.6])

* : Clopper-pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 170 試験 PMBCL コホート <2016 年 1 月～2020 年 10 月 >)

再発又は難治性の PMBCL¹⁾ 患者 (目標症例数 : 50 例²⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験の PMBCL コホート (以下、本報告書では、170 試験に関しては、再発又は難治性の PMBCL 患者を対象とした PMBCL コホートのみ記載する) が、海外 25 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、本薬 200 mg を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 35 サイクル投与することとされた。

¹⁾ ① auto-HSCT 施行後 60 日以内に CR 若しくは PR が得られなかった、又は auto-HSCT 後に再発が認められた患者、又は② auto-HSCT に不適格かつ 2 レジメン以上の前治療歴を有し、当該治療が無効若しくは直近の治療後に再発した患者が対象とされた。

²⁾ 試験開始時点では、主要評価項目である奏効率の閾値を 20%、期待値を 40% と仮定し、有意水準片側 5% の下、症例数が 50 例の場合、検出力は 94% と算出された。また、治験実施計画書改訂第 4 版 (2017 年 8 月 23 日付け) においては、閾値を 15%、期待値 35% と仮定し、有意水準片側 2.5% の下、検出力は 88% 以上と算出された。

本試験に登録された 56 例のうち、スクリーニング不適格のため除外された 2 例及び重篤な胸水の発現のため本薬が投与されなかった 1 例を除く 53 例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、改訂 IWG 基準（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく中央判定による奏効率とされた。また、以下に示す解析計画の変更が繰り返されるとともに、治験実施計画書において事前に規定されていない解析が実施された。

170 試験の開始時点では、中央判定による奏効率について統計的な仮説検定を実施する計画とされ、閾値奏効率は 20% と設定された³⁾。また、①20 例目に登録された患者で奏効評価が可能となった時点で無益性の中間解析、及び②最後に登録された患者が本薬投与開始 12 週時点の奏効評価に到達又は本薬投与を中止した時点で最終解析をそれぞれ実施する計画とされた。しかしながら、その後の治験実施計画書の改訂により統計的な仮説検定及び無益性の中間解析を実施しないこととされ、必要に応じて中間解析を実施する計画に変更された（治験実施計画書改訂第 2 版（2016 年 6 月 13 日付け））。さらに、治験実施計画書に中間解析による早期中止を行わないことが明記された（治験実施計画書改訂第 3 版（2017 年 1 月 18 日付け））。また、20 年 月 日時点及び 20 年 月 日時点でそれぞれデータカットオフが行われ、治験実施計画書において事前に規定されていない解析が実施⁴⁾された。その後、治験実施計画書の改訂が行われ、閾値奏効率は治験実施計画書初版で規定された内容（20%）とは異なる 15%⁵⁾ と設定され、統計学的な仮説検定を実施する計画に変更されるとともに、登録された患者の 50～60% が評価可能となった時点で中間解析を実施する計画に変更された（治験実施計画書改訂第 4 版（2017 年 8 月 23 日付け））。なお、本一変申請では上記②の最終解析の結果（20 年 月 日データカットオフ）が提出された。

有効性について、主要評価項目とされた、改訂 IWG 基準に基づく中央判定による奏効率の最終解析の結果は表 3 のとおりであった。

表 3 最良総合効果及び奏効率（中央判定、20 年 月 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)
	53 例
CR	10 (18.9)
PR	14 (26.4)
SD	5 (9.4)
PD	13 (24.5)
No Assessment	11 (20.8)
奏効 (CR 又は PR)	24
(奏効率 [95%CI] * (%))	(45.3 [31.6, 59.6])

* : Clopper-pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、3/53 例（5.7%）に認められた。死因は、心タンポナーデ、心筋梗塞及びアスペルギルス感染各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

³⁾ 170 試験計画当時、閾値設定にあたって参考となる臨床試験成績がなかったことから、臨床的意義を考慮して閾値奏効率は 20% と設定された。

⁴⁾ 20 年 月 日データカットオフ時点における中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 41.4 [23.5, 61.1] (12/29 例) であった。

⁵⁾ 閾値奏効率は、再発又は難治性の PMBCL 患者を対象としたブレンツキシマブの海外第 II 相試験における奏効率が 13.3% であったこと（Blood 2017; 129: 2328-30）等を参考に、15% と設定された。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2-4 : 013 試験コホート 4A <2013 年 12 月~2020 年 6 月>)

再発又は難治性の PMBCL 患者 (目標症例数 : 20 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験のコホート 4A (以下、本報告書では、013 試験に関しては、再発又は難治性の PMBCL 患者を対象としたコホート 4A のみ記載する) が、海外 22 施設で実施された。

本試験に登録された 21 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の PMBCL 患者を対象とした国内第 I 相試験 (A33 試験) 及び海外第 II 相試験 (170 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の PMBCL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

A33 試験及び 170 試験において、主要評価項目とされた改訂 IWG 基準 (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく中央判定による奏効率について、一定の奏効が認められた (7.1.1.1 及び 7.1.2.1 参照)。

なお、A33 試験及び 170 試験における節性/節外性標的病変の最大変化率は図 1 のとおりであった。また、中央判定による奏効期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、いずれも NE [NE, NE] であった⁶⁾。

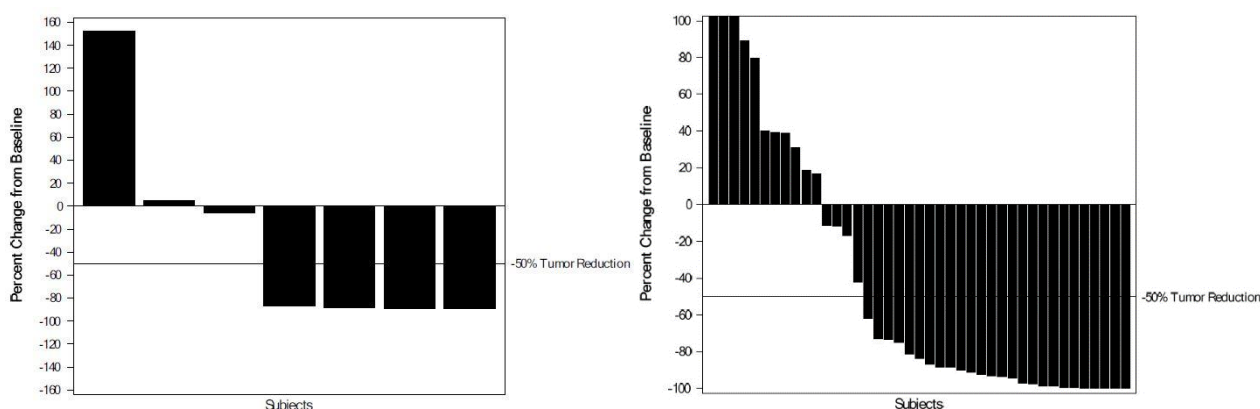


図 1 節性/節外性標的病変 (二方向積和) の最大変化率
(左 : A33 試験、右 : 170 試験⁷⁾、中央判定、有効性の解析対象)

⁶⁾ 奏効期間の範囲は、A33 試験で 0~2.8 カ月 (奏効継続による打ち切り)、170 試験で 1.1~46.9 カ月 (奏効継続による打ち切り) であった。

⁷⁾ PD と判定された患者 1 例について、腫瘍サイズが測定できない病変が存在したため、節性/節外性標的病変の最大変化率は算出できなかった。

申請者は、A33 試験及び 170 試験において主要評価項目とされた奏効率について、以下のように説明している。

両試験で対象とされた再発又は難治性の PMBCL 患者の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていない。PMBCL を発症すると、肺、胸膜等への浸潤及び縦隔腫瘍に伴う上大静脈症候群等の重大な疾患関連症状が発現し、患者の生活の質に悪影響を及ぼす（臨床血液 2016; 57: 575-84）。当該患者において奏効が得られることは腫瘍量の減少を意味し、それに伴う随伴症状の改善等が期待されることから、臨床的に意義があると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A33 試験及び 170 試験の有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能である。

再発又は難治性の PMBCL 患者に対する本薬の有効性について、170 試験の実施途中に、治験実施計画書で規定されていない時点で解析が実施され、当該解析結果が得られた後に下記の点等を含む統計解析計画の変更が行われたこと（7.1.2.1 参照）により、当該試験成績の統計学的な解釈が困難となったことについては問題があり、当該試験成績に基づき本薬の有効性を適切に評価することには限界があると考ええる。

- 治験実施計画書初版で規定された内容と異なる閾値設定を含む仮説検定の実施が規定されたこと。
- 中間解析の実施時点を事後的に規定し、治験実施計画書で事前に規定されていなかった時点での解析結果が統計学的に解釈可能となるような改訂が行われたこと。

しかしながら、170 試験の最終解析の結果、臨床的に意義のある奏効率が認められたこと等を考慮すると、当該試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

また、日本人患者における本薬の有効性について、A33 試験に組み入れられた患者数は限られていること等から評価には限界があるものの、A33 試験において一定の奏効が認められたこと（7.1.1.1 参照）に加え、PMBCL の診断及び治療体系、並びに本薬の既承認の効能・効果における有効性に明確な国内外差は認められていないこと等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

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

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の PMBCL 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える。

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）、重度の胃炎、血球貪食症候群、infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用及び結核（「令和 4 年 8 月 10 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」等参照）。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、再発又は難治性の PMBCL 患者において本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.6 参照）。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、A33 試験及び 170 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

A33 試験及び 170 試験における安全性の概要は、表 4 のとおりであった。

	例数 (%)	
	A33 試験 7 例	170 試験 53 例
全有害事象	7 (100)	50 (94.3)
Grade 3 以上の有害事象	4 (57.1)	31 (58.5)
死亡に至った有害事象	0	3 (5.7)
重篤な有害事象	1 (14.3)	14 (26.4)
投与中止に至った有害事象	0	6 (11.3)
休薬に至った有害事象	1 (14.3)	9 (17.0)

A33 試験において、発現率が 20% 以上の全 Grade の有害事象は、好中球減少症及び発熱各 3 例 (42.9%)、ALT 増加、AST 増加及び下痢各 2 例 (28.6%) であった。複数例に認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 3 例 (42.9%) であった。複数例に認められ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。

170 試験において、発現率が 20% 以上の全 Grade の有害事象は、発熱 16 例 (30.2%)、好中球減少症 15 例 (28.3%) 及び呼吸困難 11 例 (20.8%) であった。発現率が 10% 以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 9 例 (17.0%) 及び呼吸困難 6 例 (11.3%) であった。複数例に認められた休薬に至った有害事象は、好中球減少症 2 例 (3.8%) であった。複数例に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本薬の安全性の国内外差について、170 試験と比較して、A33 試験で発現率が 20% 以上高かった全 Grade の有害事象は、ALT 増加（日本人患者 2 例 (28.6%)、外国人患者 1 例 (1.9%)、以下、同順）、AST 増加（2 例 (28.6%)、2 例 (3.8%)）であった。同様に、発現率が 20% 以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（3 例 (42.9%)、9 例 (17.0%)）であった。同様に、発現率が 5% 以上高かった重篤な有害事象は、副腎機能不全（14.3% (1/7 例)、0 例）であった。同様に、発現率が 5% 以上高かった休薬に至った有害事象は好中球減少症（1 例 (14.3%)、2 例 (3.8%)）であった。同様に、発現率が 5% 以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、A33 試験及び 170 試験と同様に、本薬単独投与により実施された臨床試験と A33 試験及び 170 試験の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

下記①～⑩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5のとおりであった。

- ① 再発又は難治性の PMBCL 患者を対象とした A33 試験及び 170 試験
- ② 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（002 試験）及び海外第Ⅲ相試験（006 試験）並びに悪性黒色腫の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（054 試験）
- ③ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性の切除不能な進行・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 再発又は難治性の cHL 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（087 試験）
- ⑤ 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）
- ⑥ MSI-High を有する固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（158 試験）及び MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（164 試験（コホート A））
- ⑦ 化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（048 試験）
- ⑧ 化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（181 試験）
- ⑨ 化学療法歴のある TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（158 試験）
- ⑩ 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）

表5 上記①～⑩のがん種別*の安全性の概要

	例数 (%)									
	①の患者 60 例	②の患者 1,421 例	③の患者 1,472 例	④の患者 210 例	⑤の患者 266 例	⑥の患者 155 例	⑦の患者 300 例	⑧の患者 314 例	⑨の患者 105 例	⑩の患者 488 例
全有害事象	57 (95.0)	1,366 (96.1)	1,419 (96.4)	202 (96.2)	248 (93.2)	151 (97.4)	290 (96.7)	300 (95.5)	103 (98.1)	470 (96.3)
Grade 3 以上の有害事象	35 (58.3)	583 (41.0)	714 (48.5)	53 (25.2)	139 (52.3)	77 (49.7)	162 (54.0)	170 (54.1)	56 (53.3)	158 (32.4)
死亡に至った有害事象	3 (5.0)	40 (2.8)	122 (8.3)	2 (1.0)	13 (4.9)	7 (4.5)	25 (8.3)	30 (9.6)	4 (3.8)	2 (0.4)
重篤な有害事象	15 (25.0)	469 (33.0)	573 (38.9)	34 (16.2)	104 (39.1)	61 (39.4)	121 (40.3)	124 (39.5)	45 (42.9)	100 (20.5)
投与中止に至った有害事象	6 (10.0)	185 (13.0)	190 (12.9)	11 (5.2)	22 (8.3)	17 (11.0)	36 (12.0)	40 (12.7)	10 (9.5)	101 (20.7)
休薬に至った有害事象	10 (16.7)	309 (21.7)	421 (28.6)	54 (25.7)	54 (20.3)	44 (28.4)	92 (30.7)	84 (26.8)	34 (32.4)	126 (25.8)

*：本薬の用法・用量は、②は 2 mg/kg Q3W、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

既承認の効能・効果のがん種と比較して、再発又は難治性の PMBCL 患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象及び発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は表6のとおりであった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象、並びに発現率が 5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。また、既承認の効能・効果の本薬群では認められず、PMBCL 患者で 2 例以上に新たに認められた全 Grade の有害事象はサイトメガロウイルス感染（2 例（3.3%））であった。

表 6 既承認の効能・効果のがん種と比較して再発又は難治性の PMBCL 患者で発現率の高かった有害事象

	例数 (%)									
	①の患者 60 例	②の患者 1,421 例	③の患者 1,472 例	④の患者 210 例	⑤の患者 266 例	⑥の患者 155 例	⑦の患者 300 例	⑧の患者 314 例	⑨の患者 105 例	⑩の患者 488 例
全 Grade の有害事象										
好中球減少症	18 (30.0)	7 (0.5)	10 (0.7)	13 (6.2)	0	2 (1.3)	6 (2.0)	0	1 (1.0)	4 (0.8)
Grade 3 以上の有害事象										
好中球減少症	12 (20.0)	2 (0.1)	1 (0.1)	6 (2.9)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
呼吸困難	6 (10.0)	16 (1.1)	41 (2.8)	2 (1.0)	5 (1.9)	2 (1.3)	6 (2.0)	4 (1.3)	1 (1.0)	1 (0.2)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A33 試験及び 170 試験において発現率が高かった有害事象には注意が必要である。また、日本人患者に対して本薬が投与された患者数は限られていることから、本薬の安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難であるものの、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には注意が必要である。

既承認の効能・効果との安全性プロファイルの差異について、臨床試験で検討された PMBCL 患者数が限られており評価には限界があるものの、既承認の効能・効果と比較して PMBCL 患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

しかしながら、①上記の有害事象は概ね本薬で既知の事象であること、②既承認の効能・効果と比較して PMBCL で Grade 3 以上の事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、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、再発又は難治性の PMBCL 患者において本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.2 allo-HSCT に関連した重篤な合併症の発現について

機構は、本薬の添付文書において、①本薬投与後の患者における allo-HSCT 施行に関連した重篤な合併症の発現に関する注意喚起、及び②allo-HSCT 施行歴を有する患者に対する本薬投与に関する注意喚起が行われていることから、allo-HSCT 施行に関連した重篤な合併症に関する新たな知見に基づく注意喚起の必要性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① 本薬投与後の患者における allo-HSCT 施行について：

本薬による前治療歴を有する造血器悪性腫瘍患者に対する allo-HSCT の安全性を評価する目的で、013 試験、087 試験、204 試験及び 170 試験の本薬投与後の患者における allo-HSCT に関連する合併症⁹⁾ の発現状況について検討した。その結果、上記の臨床試験で本薬投与後 2 年以内に allo-HSCT を施行された 70 例中 45 例 (64.3%) に GVHD、70 例中 32 例 (45.7%) に GVHD 以外の allo-HSCT に関連する合併症が認められた。発現率が 5% 以上であった事象の内訳は、急性 GVHD 38 例 (54.3%)、慢性 GVHD 17 例 (24.3%)、発熱性好中球減少症 5 例 (7.1%) 及び発熱 4 例 (5.7%) (重複あり) であった。なお、上記

⁹⁾ MedDRA PT の「急性 GVHD」、「慢性 GVHD」、「自己免疫性溶血性貧血」、「細気管支炎」、「インフルエンザ」、「下気道感染」、「肺炎」、「誤嚥性肺炎」、「ニューモシスチス・イロペチイ肺炎」、「ウイルス性肺炎」、「静脈閉塞性肝疾患」、「静脈閉塞性疾患」、「発熱」、「急性呼吸窮迫症候群」、「胃腸出血」、「好中球減少性敗血症」、「敗血症」及び「心膜炎」、並びに特に注目すべき有害事象 (免疫関連の有害事象及び infusion reaction)、その他の Grade 3 以上及び重篤な有害事象を集計した。

の臨床試験で認められた allo-HSCT に関連する合併症の発現割合は公表論文（J Clin Oncol 2008; 26: 455-62、Haematologica 2009; 94: 230-8 等）における PD-1 阻害薬による治療歴のない cHL 患者に対する allo-HSCT 施行に伴う当該事象の発現割合（30～53%）と比較して明確な差異は認められなかった。また、cHL において、PD-1 阻害薬による治療歴を有する患者では、allo-HSCT 施行後の急性 GVHD の発現率が高い傾向が認められた一方で、非再発死亡率は低い傾向であったこと等が報告されている（Eur J Haematol 2019; 102: 150-6）。

② allo-HSCT 施行後の本薬投与について：

2023 年 2 月 17 日時点における、国内外の製造販売後の安全性情報において、allo-HSCT 施行後の本薬投与により重篤又は死亡に至った GVHD 等の有害事象が 41 例で認められた。

なお、GVHD の既往歴を有する患者では、allo-HSCT 施行後の本薬投与による GVHD 発現のリスクが高いものの、allo-HSCT 後 180 日以上経過してから本薬を投与することで GVHD の発現頻度が低下する可能性があること等が報告されている（Blood 2018; 132: 9-16）。

以上の検討の結果から、現時点において本薬投与と allo-HSCT 施行前又は allo-HSCT 施行後の GVHD 等の重篤な合併症の発現リスクとの関連について明確に結論付けることは困難であり、現時点までに得られた情報に基づき、本薬の添付文書における allo-HSCT に関連した重篤な合併症の発現に関する注意喚起の内容（①臨床試験において本薬投与後に重篤な GVHD 等の移植関連合併症が認められた旨、②本薬の投与より移植臓器に対する拒絶反応又は GVHD が発現するおそれがある旨）を変更する必要はないと考える。

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、現時点までに得られた情報については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、allo-HSCT に関連した重篤な合併症に関する情報については公表論文等も含めて引き続き情報収集し、新たな知見が認められた場合には、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.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、本薬の効能・効果は、「再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 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、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドラインにおける、再発又は難治性の PMBCL に対する本薬の記載内容については、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 (v2.2023) :再発又は難治性の PMBCL 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬投与が推奨される (Category 2A¹⁰⁾)。

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。

再発又は難治性の PMBCL に対する治療について、国内診療ガイドラインでは、PMBCL に対しては DLBCL に対する治療に準じて実施され、auto-HSCT の適応となる患者では、救援化学療法により奏効が得られた場合は auto-HSCT を併用した大量化学療法が推奨されている (造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版 (日本血液学会編))。一方、auto-HSCT が無効な患者、又は年齢、合併症等により auto-HSCT の適応とならない患者に対する標準的治療は確立されていない。

以上のような状況において、再発又は難治性の PMBCL 患者を対象とした A33 試験及び 170 試験の結果、本薬の臨床的有用性が認められたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、本薬は両試験で対象とされた auto-HSCT が無効又は auto-HSCT の適応とならない再発又は難治性の PMBCL 患者¹¹⁾ に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、A33 試験及び 170 試験では、①auto-HSCT に適応かつ auto-HSCT が未実施の再発又は難治性の PMBCL 患者及び②auto-HSCT に不適格かつ 1 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の PMBCL 患者は組入れ対象から除外されたものの、下記の点等を考慮すると、当該患者についても本薬の投与対象になると考える。

- 再発又は難治性の PMBCL に対して auto-HSCT は一定の有効性が示されている (Hematol Oncol 2008 ; 26: 171-8) もの、auto-HSCT により必ずしも治癒が得られるわけではないこと等から、auto-HSCT に適格な患者に対しても、患者の状況等に応じて本薬の投与が検討される場合があると考えること。
- auto-HSCT に不適格かつ前治療歴数が 1 つの再発又は難治性の PMBCL 患者に対しては救援化学療法が実施されるものの、治療効果は限定的であり、当該患者に対する標準的治療は確立していないこと。

上記の検討を踏まえ、臨床試験で対象とされた患者の前治療歴を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫」と設定した。

- 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。

本薬の臨床的位置付けについて、申請者の説明を了承した。

¹⁰⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

¹¹⁾ ①auto-HSCT 施行後 60 日以内に CR 若しくは PR が得られなかった、又は auto-HSCT 後に再発が認められた患者、又は②auto-HSCT に不適格かつ 2 レジメン以上の前治療歴を有し、当該治療が無効若しくは直近の治療後に再発した患者。

また、本薬の効能・効果について、再発又は難治性の PMBCL 患者のうち、A33 試験及び 170 試験の対象とされなかった PMBCL 患者における本薬の有効性及び安全性は不明であり、当該患者に対して本薬の投与が推奨できる根拠は十分に得られていないと考える。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、下記の点等も考慮すると、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することは可能と判断した。

- auto-HSCT に不適格の再発又は難治性の PMBCL において、前治療歴数が 1 つの患者と前治療歴数が 2 つ以上の患者との間で治療体系に明確な差異はないこと (NCCN ガイドライン (v2.2023) 等)。
- 本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であり、個々の患者の状態等を考慮し、本薬の投与の適否が適切に検討されると考えること。

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を踏まえ、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回答した。

170 試験では、PD-L1 の発現にかかわらず被験者の組入れが可能とされたが、PD-L1 の発現と本薬の有効性及び安全性を探索的に検討するために、「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 の発現状況が測定可能であった患者集団を対象に PD-L1 の発現状況別¹²⁾ の本薬の①有効性及び②安全性について検討を行った。なお、A33 試験では PD-L1 の発現状況の測定は実施されなかった。

① 有効性 :

170 試験における PD-L1 の発現状況別の奏効率は表 7 のとおりであった。PD-L1 陰性集団の患者数は限られており評価には限界があるものの、PD-L1 陰性集団においても奏効例が認められたことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 7 PD-L1 の発現状況別の有効性 (170 試験、中央判定、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	PD-L1 陽性集団	PD-L1 陰性集団
	34 例	3 例
CR	7 (20.6)	1 (33.3)
PR	7 (20.6)	0
SD	4 (11.8)	0
PD	10 (29.4)	1 (33.3)
No Assessment	6 (17.6)	1 (33.3)
奏効 (CR 又は PR) (奏効率 [95%CI] * (%))	14 (41.2 [24.6, 59.3])	1 (33.3 [0.8, 90.6])

* : 正確法

② 安全性 :

170 試験において、PD-L1 陰性集団及び陽性集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 91.2 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 50.0 及び 66.7%、重篤な有害事象はそれぞれ 17.6 及び 33.3% であった。

PD-L1 の発現状況別の本薬の安全性について、PD-L1 陰性集団の患者数は限られており評価には限界

¹²⁾ 腫瘍細胞における PD-L1 の染色強度が 2+以上を陽性、0 又は 1+を陰性、いずれにも該当しない場合を欠測とした。

があるものの、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える。

上記の①及び②の検討結果から、本薬の投与対象を PD-L1 の発現状況にかかわらず再発又は難治性の PMBCL 患者とすることは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。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.R.5 用法・用量について

本一変申請において、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項については、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
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。	<ul style="list-style-type: none">他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。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.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、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であると判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬の薬物動態及び薬力学解析の結果等（「平成 28 年 8 月 30 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」及び「平成 28 年 11 月 15 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）を基に、A33 試験及び 170 試験における本薬の用法・用量を、本薬 200 mg Q3W 投与と設定した。その結果、170 試験及び A33 試験において、再発又は難治性の PMBCL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められた（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。加えて、PPK モデルを利用したシミュレーションの結果、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 投与が本邦で承認されている（「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、本薬の申請用法・用量を A33 試験及び 170 試験で用いられた本薬 200 mg Q3W 投与に加え、400 mg Q6W 投与を設定した。

また、再発又は難治性の PMBCL 患者を対象に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する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において、他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

なお、A33 試験及び 170 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、A33 試験及び 170 試験の対象患者に対する本薬の臨

床的有用性が認められたことから、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.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

A33 試験及び 170 試験において、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、いずれも本薬の既知の有害事象であること等（7.R.3 参照）を考慮すると、新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。しかしながら、再発又は難治性の PMBCL 患者に対する本薬投与時の安全性情報は限られていることを踏まえ、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、当該患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本一変申請時点における本薬の医薬品リスク管理計画において、本薬の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの事項¹³⁾を設定した。

調査予定症例数については、再発又は難治性の PMBCL の患者数、調査期間等を考慮した実施可能性等から、25 例と設定した。

観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定した事象の A33 試験及び 170 試験における発現時期を考慮し、本薬投与開始から 9 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の PMBCL 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

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「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載した。死亡以外の主な有害事象については、A33 試験及び 170 試験は「7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて」の項に記載したが、その他の臨床試験における死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

¹³⁾ 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）、重度の胃炎、血球貪食症候群、infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核、本薬投与後の allo-HSCT に関連する重度合併症の発現リスクの増加、胚・胎児毒性。

7.3.1 海外第 I b 相試験 (013 試験)

有害事象は 21/21 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、15/21 例 (71.4%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は、咳嗽 12 例 (57.1%)、下痢及び発熱各 7 例 (33.3%)、悪心、貧血及び好中球減少症各 5 例 (23.8%) であった。

重篤な有害事象は 8/21 例 (38.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎、発熱性好中球減少症、蜂巣炎、低血圧、気管支炎、咳嗽、非心臓性胸痛、胸水、細菌性肺炎、ヘモフィルス性肺炎及び発熱各 1 例 (4.8%) (重複あり) であった。このうち、発熱性好中球減少症 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/21 例 (4.8%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は発熱性好中球減少症 1 例 (4.8%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

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、本品目の再発又は難治性の PMBCL に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は再発又は難治性の PMBCL 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、有効性、臨床的位置付け、効能・効果等については、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5年5月8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12月5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、再発又は難治性の PMBCL 患者を対象とした①国内第 I 相試験 (A33 試験) 及び②海外第 II 相試験 (170 試験) において、主要評価項目とされた改訂 IWG 基準 (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ①42.9 [9.9, 81.6] (3/7 例) 及び②45.3 [31.6, 59.6] (24/53 例) であったこと等から、再発又は難治性の PMBCL 患者に対する本薬の一定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、再発又は難治性の PMBCL 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)、重度の胃炎、血球貪食症候群、infusion reaction、臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者への使用及び結核) 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、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、A33試験及び170試験で対象とされた患者の前治療歴を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫」と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>

- 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。

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、再発又は難治性のPMBCLに係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切であると判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回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。	<ul style="list-style-type: none">他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、再発又は難治性のPMBCL患者を対象に、調査予定症例数を25例、観察期間を本薬投与開始から9カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の安全性検討事項、目標症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 8 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 9 及び表 10 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 8 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ILD • 大腸炎・小腸炎・重度の下痢 • 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 • 腎機能障害（尿管間質性腎炎、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 • 睇炎 • 神経障害（ギラン・バレー症候群等） 	<ul style="list-style-type: none"> • 重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等） • 脳炎・髄膜炎 • 重症筋無力症 • 心筋炎 • 重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等） • 重度の胃炎 • 血球貪食症候群 • infusion reaction • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 • 結核 	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬投与後の allo-HSCT 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 <p>該当なし</p>
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 9 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 悪性黒色腫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 • <u>再発又は難治性の PMBCL 患者を対象とした使用成績調査</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • 悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • <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・効果に対して実施予定の活動

表 10 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬を投与された再発又は難治性の PMBCL 患者
観察期間	9 カ月間
調査予定症例数	25 例
主な調査項目	安全性検討事項：本薬の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク（表 8 参照） 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、体重、既往歴、合併症等）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬、併用療法、有害事象等

2. 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

2.1 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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.3）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。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は「原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

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

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

根治切除不能な進行・再発の食道癌

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

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

[用法及び用量] (下線部追加)

<悪性黒色腫>

通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 200 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、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)、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫>

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。

<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>

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。

<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）

＜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。

<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。

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

17. 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. 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. 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。

＜再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

32. 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。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加）

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

1. 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

2. 本剤の用法及び用量は「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。

＜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）、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）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

7. 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＞

8. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~5 倍又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5~3 倍に増加した場合 腎細胞癌患者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。
	<ul style="list-style-type: none"> AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合 肝転移がある患者では、AST 又は ALT が治療開始時に Grade 2 で、かつベースラインから 50% 以上の増加が 1 週間以上持続する場合 腎細胞癌患者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	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 以上の下垂体炎 症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) Grade 3 以上の甲状腺機能障害 Grade 3 以上の高血糖 1 型糖尿病 	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2 の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1 時間以内に回復する場合には、投与速度を 50% 減速して再開する。
	Grade 3 以上の場合又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 又は再発性の Grade 3 の副作用 Grade 3 以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合 	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞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
allo-HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
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
auto-HSCT	autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
A33 試験		KEYNOTE-A33 試験
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
IWG 基準		IWG が作成した評価基準
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-High	high microsatellite instability	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas	
NE	not estimable	推定不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PMBCL	primary mediastinal large B-cell lymphoma	原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間に 1 回
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
SD	stable disease	安定
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
002 試験		KEYNOTE-002 試験
006 試験		KEYNOTE-006 試験
010 試験		KEYNOTE-010 試験
013 試験		KEYNOTE-013 試験

略語	英語	日本語
024 試験		KEYNOTE-024 試験
042 試験		KEYNOTE-042 試験
045 試験		KEYNOTE-045 試験
048 試験		KEYNOTE-048 試験
054 試験		KEYNOTE-054 試験
087 試験		KEYNOTE-087 試験
158 試験		KEYNOTE-158 試験
164 試験		KEYNOTE-164 試験
170 試験		KEYNOTE-170 試験
181 試験		KEYNOTE-181 試験
564 試験		KEYNOTE-564 試験
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
ブレンツキシマブ		ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)
本薬		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)