

審査報告書

令和6年2月13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5年5月12日
[剤 形 ・ 含 量] 1バイアル（4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）100 mgを含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

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

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

腎細胞癌における術後補助療法

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

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
治癒切除不能な進行・再発の胃癌

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和 5 年 6 月 26 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、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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

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、二重線部は本承認申請後の令和 5 年 6 月 26 日付けで変更）

審査報告 (1)

令和 5 年 12 月 22 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 5 年 5 月 12 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>治癒切除不能な進行・再発の胃癌</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）＞

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。

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び白金系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）

[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	36
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	36

[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
2023 年 6 月	再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

*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

HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に係る臨床開発として、申請者により、化学療法歴のない PD-L1 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (062 試験) が 2015 年 月 から実施された。また、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (059 試験) のコホート 2¹⁾ における結果 (Gastric Cancer 2019; 22: 828–37) を踏まえ、PD-L1 の発現状況を問わない化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (859 試験) が 2018 年 11 月から実施された。

米国及び EU では、859 試験を主要な試験成績としてそれぞれ 2023 年 2 月及び 3 月に承認申請が行われ、米国では 2023 年 11 月に「KEYTRUDA, in combination with fluoropyrimidine-and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adults with locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma.」、EU では 2023 年 11 月に「KEYTRUDA, in combination with fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the

¹⁾ コホート 1～3 で構成され、コホート 1 では 2 つ以上の化学療法歴のある患者を対象に本薬単独、コホート 2 では化学療法歴のない HER2 陰性の患者を対象に本薬、CDDP 及びカペシタビン又は 5-FU の併用、コホート 3 では化学療法歴のない PD-L1 陽性かつ HER2 陰性の患者を対象に本薬単独の有効性及び安全性を検討することが目的とされた。

first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma 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、2023 年 11 月時点において、本薬は HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に係る効能・効果にて、米国及び EU のみで承認されている。

本邦においては、062 試験及び 859 試験への患者登録がそれぞれ 20 年 月及び 20 年 月から開始された。また、申請者により、062 試験及び 859 試験における併用化学療法以外の化学療法との併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的として、化学療法歴のない PD-L1 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌を対象とした国内第 II b 相試験（659 試験）が 2018 年 4 月から実施された。

今般、859 試験を主要な試験成績として、HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す試験が提出された。

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	659 試験	II b	化学療法歴のない PD-L1 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	<コホート 1> 54 <コホート 2> 46	<コホート 1> SOX との併用で、本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 <コホート 2> SP との併用で、本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
	国際共同	062 試験	III	化学療法歴のない PD-L1 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	763 ①256 ②257 ③250	①本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 ②FP 又は XP との併用で、本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 ③FP 又は XP との併用で、プラセボを Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		859 試験	III	化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	1,579 ①790 ②789	CAPOX 又は FP 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

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床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・用量は表 2 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、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表 2 各臨床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
CAPOX	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に L-OHP 130 mg/m ² を静脈内投与、及び第 1～14 日目にカペシタビン 1,000 mg/m ² を BID 経口投与
FP	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に CDDP 80 mg/m ² を静脈内投与、及び第 1～5 日目に 5-FU 800 mg/m ² を持続静脈内投与
SOX	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に L-OHP 130 mg/m ² を静脈内投与、及び第 1～14 日目に S-1（体表面積が、1.25 m ² 未満は 40 mg、1.25 以上 1.5 m ² 未満は 50 mg、1.5 m ² 以上は 60 mg）を BID 経口投与
SP	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に CDDP 60 mg/m ² を静脈内投与、及び第 1～14 日目に S-1（体表面積が、1.25 m ² 未満は 40 mg、1.25 以上 1.5 m ² 未満は 50 mg、1.5 m ² 以上は 60 mg）を BID 経口投与
XP	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に CDDP 80 mg/m ² を静脈内投与、及び第 1～14 日目にカペシタビン 1,000 mg/m ² を BID 経口投与

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 II b 相試験（CTD 5.3.5.2.1：659 試験＜2018 年 4 月～2021 年 5 月＞）

化学療法歴のない²⁾ PD-L1 陽性³⁾ かつ HER2 陰性⁴⁾ の治癒切除不能な進行・再発の胃癌⁵⁾ 患者（目標症例数：各コホート 45 例⁶⁾）を対象に、本薬/化学療法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 25 施設で実施された。

²⁾ 組入れ前の 6 カ月以内に術前又は術後補助療法が施行中であった患者は対象外とされた。

³⁾ 「PD-L1 IHC 22C3 pharmDX「ダコ」」（アジレント・テクノロジー株式会社）を用いて、腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値（CPS）が 1 以上の患者が対象とされた。

⁴⁾ ①IHC 法で 0 若しくは 1+又は②ISH 法で陰性の患者が対象とされた。

⁵⁾ 食道胃接合部の腺癌患者も組入れ可能とされた。

⁶⁾ 各コホートにおける奏効率を ■～■%と仮定し、奏効率の 95%信頼区間の幅が ■%程度となるために必要な症例数は 40 例と算出されたことから、脱落例を考慮して各コホート 45 例と設定された。コホート 1 への患者登録が終了した後に、コホート 2 への患者登録が開始された。

用法・用量は、コホート 1 では SOX、コホート 2 では SP との併用で、本薬 200 mg を Q3W で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継続することとされた。

本試験に登録された 100 例（コホート 1：54 例、コホート 2：46 例）全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率の結果は表 3 のとおりであった（2021 年 5 月 30 日データカットオフ）。なお、統計学的な仮説検定に基づく評価は計画されなかった。

表 3 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団、BICR 判定、2021 年 5 月 30 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	コホート 1 (本薬/SOX) 54 例	コホート 2 (本薬/SP) 46 例
CR	2 (3.7)	4 (8.7)
PR	37 (68.5)	33 (71.7)
SD	13 (24.1)	8 (17.4)
PD	2 (3.7)	1 (2.2)
NE	0	0
奏効 (CR+PR)	39	37
(奏効率 [95%CI] (%))	(72.2 [58.4, 83.5])	(80.4 [66.1, 90.6])

* : Clopper-Pearson 法

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、3/100 例 (3.0%) に認められた。患者の死因は、心停止、糖尿病性ケトアシドーシス及び自殺企図各 1 例であった。このうち、心停止 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 062 試験<2015 年 月～2022 年 6 月 [データカットオフ日 : 2019 年 3 月 26 日] >)

化学療法歴のない⁷⁾ PD-L1 陽性³⁾ かつ HER2 陰性⁴⁾ の治癒切除不能な進行・再発の胃癌⁵⁾ 患者 (目標症例数 : 750 例⁸⁾) を対象に、本薬単独及び本薬/化学療法とプラセボ/化学療法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部分盲検⁹⁾ 比較試験が、本邦を含む 29 の国又は地域、201 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与、又は FP 若しくは XP との併用¹⁰⁾ で本薬 200 mg 若しくはプラセボを Q3W で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 763 例 (本薬単独群 256 例、本薬/化学療法群 257 例、プラセボ/化学療法群 250 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬単独群

⁷⁾ 無作為化前の 6 カ月以内に術前又は術後補助療法が施行中であった患者は対象外とされた。

⁸⁾ ①ITT 集団における PFS、②ITT 集団における OS 及び③CPS $\geq$ 10 集団における OS について、プラセボ/化学療法群に対する本薬/化学療法群のハザード比を①0.65、②0.70 及び③0.58 又は 0.60 と仮定し、各投与群への割付比を 1 : 1 : 1、有意水準 (片側) を①0.001、②0.0125 及び③0.0075 とした場合に、①91%、②91%及び③80 又は 73%の検出力を確保するために必要となるイベント数は①430 件、②415 件及び③147 件と算出されたこと等から、観察期間等を考慮して 750 例と設定された。

⁹⁾ 本薬/化学療法群及びプラセボ/化学療法群への割付けは二重盲検、本薬単独群への割付けは非盲検で行われた。

¹⁰⁾ FP 又は XP のいずれかを治験担当医師が選択することとされた。

38 例、本薬/化学療法群 33 例、プラセボ/化学療法群 32 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬単独群の 2 例、本薬/化学療法群の 7 例、プラセボ/化学療法群の 6 例を除く 748 例(本薬単独群 254 例、本薬/化学療法群 250 例、プラセボ/化学療法群 244 例)が安全性の解析対象とされた(うち、日本人患者は本薬単独群 38 例、本薬/化学療法群 33 例、プラセボ/化学療法群 32 例)。

本試験の主要評価項目は、本薬/化学療法群とプラセボ/化学療法群の比較については①ITT 集団における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS、②ITT 集団における OS、③CPS $\geq$ 10 集団における OS、本薬単独群とプラセボ/化学療法群の比較については④ITT 集団における OS (非劣性)、⑤ITT 集団における OS (優越性)、⑥CPS $\geq$ 10 集団における OS とされた。

有効性 (OS) について、本薬/化学療法群とプラセボ/化学療法群との比較において、上記②及び③に関する最終解析 (2019 年 3 月 26 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 並びに図 1 のとおりであり、いずれの集団においてもプラセボ/化学療法群に対する本薬/化学療法群の優越性は検証されなかった。また、本薬単独群とプラセボ/化学療法群との比較において、上記④の非劣性は示されたものの、上記⑤及び⑥の優越性は検証されなかった。

表 4 OS の最終解析結果 (2019 年 3 月 26 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 ^{*3} (有意水準 (片側))
ITT	本薬/化学療法群	257	206 (80.2)	12.5 [10.8, 13.9]	0.85	0.04611
	プラセボ/化学療法群	250	216 (86.4)	11.1 [9.2, 12.8]	[0.70, 1.03] ^{*2}	()
CPS $\geq$ 10	本薬/化学療法群	99	75 (75.8)	12.3 [9.5, 14.8]	0.85	0.15804
	プラセボ/化学療法群	90	75 (83.3)	10.8 [8.5, 13.8]	[0.62, 1.17] ^{*2}	()

*1: 地域 (欧州/北米/オーストラリア、アジア、その他)、遠隔転移 (あり、なし) 及び併用化学療法 (FP、XP) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した CI は、ITT 集団で [] (%CI)、CPS $\geq$ 10 集団で [] (%CI)、*3: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)

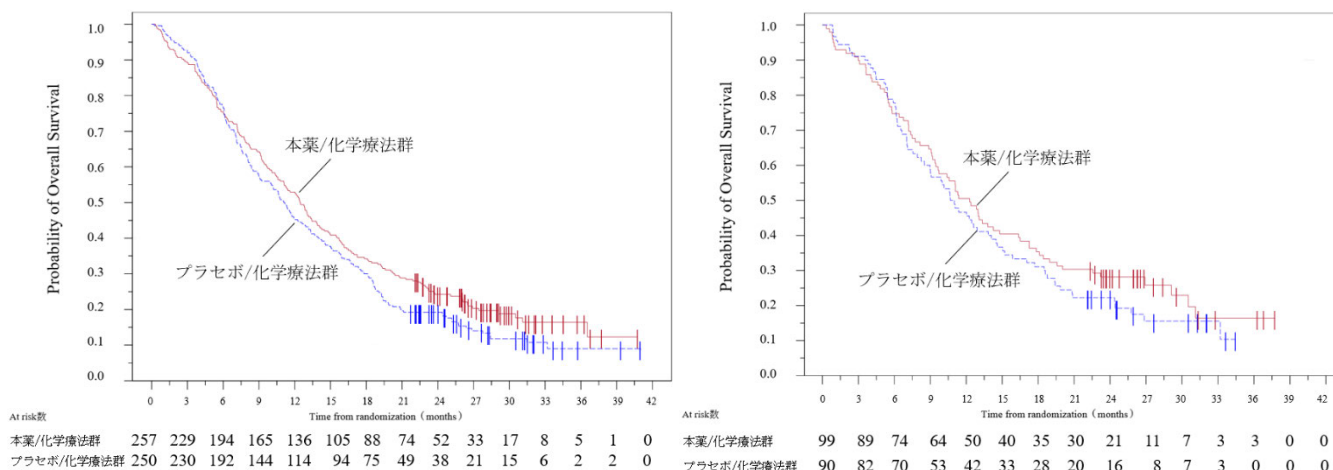


図 1 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線

(左図: ITT 集団、右図: CPS $\geq$ 10 集団、2019 年 3 月 26 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、本薬単独群 25/254 例 (9.8%)、本薬/化学療法群 17/250 例 (6.8%)、プラセボ/化学療法群 13/244 例 (5.3%) 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)。疾患進行による死亡 (本薬単独群 1 例、本薬/化学療法群 1 例) を除く患者の死因は、本薬単独群で死亡 6 例、胃出血、多臓器機能不全症候群及び肺炎各 2 例、腹部敗血症、心停止、心肺停止、脳症、肝硬変、下気道感染、結核性髄膜炎、心嚢液貯留、肺臓炎、呼吸不全、敗血症性ショック及び上部消化管出血各 1 例、本薬/化学療法群で死亡 3 例、急性腎障害、腸炎、発熱性

好中球減少症、胃腸出血、高血糖、虚血性脳卒中、細菌性下気道感染、心筋梗塞、心筋虚血、肺炎、呼吸不全、敗血症及び心内膜炎/多臓器機能不全症候群各 1 例、プラセボ/化学療法群で肺炎及び自殺既遂各 2 例、死亡、多臓器機能不全症候群、呼吸不全、腸閉塞、肺炎/肺臓炎、肺塞栓症、呼吸停止、敗血症性ショック及び上部消化管出血各 1 例であった。このうち、本薬単独群の心嚢液貯留及び肺臓炎各 1 例、本薬/化学療法群の腸炎、発熱性好中球減少症、心筋虚血及び敗血症各 1 例、プラセボ/化学療法群の多臓器機能不全症候群、肺臓炎及び肺塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：859 試験＜2018 年 11 月～実施中〔データカットオフ日：2022 年 10 月 3 日〕＞）

化学療法歴のない HER2 陰性⁴⁾の治癒切除不能な進行・再発の胃癌⁵⁾患者（目標症例数：1,579 例¹¹⁾）を対象に、本薬/化学療法とプラセボ/化学療法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 33 の国又は地域、215 施設で実施された。

用法・用量は、CAPOX 又は FP との併用¹²⁾で、本薬 200 mg 又はプラセボを Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで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 1,579 例（本薬/化学療法群 790 例、プラセボ/化学療法群 789 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/化学療法群 48 例、プラセボ/化学療法群 53 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬/化学療法群の 5 例、プラセボ/化学療法群の 2 例を除く 1,572 例（本薬/化学療法群 785 例、プラセボ/化学療法群 787 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/化学療法群 48 例、プラセボ/化学療法群 53 例）。

本試験の統計解析計画の主な変更は表 5 のとおりであった。

表 5 統計解析計画の主な変更（859 試験）

治験実施計画書 (作成日)	初版 (2018 年 7 月 12 日)	改訂第 2 版 (2019 年 12 月 12 日)	改訂第 3 版 (2021 年 1 月 11 日)	改訂第 5 版 (2021 年 11 月 30 日)
変更理由	—	062 試験の最終解析(2019 年 3 月 26 日データカットオフ)において、 ①CPS<1 集団と比較して CPS≥10 集団で、及び ②MSI-High を有しない集団と比較して MSI-High を有する集団で、それぞれ本薬の有効性が高い傾向が認められたこと	化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象としたニボルマブの国際共同第Ⅲ相試験(CheckMate-649 試験)において、 - CPS にかかわらない ITT 集団、CPS≥1 集団及び CPS≥5 集団のいずれにおいても、化学療法と比較してニボルマブ/化学療法で統計学的に有意な OS の延長が認められたこと - MSI-High を有しない患者集団においても OS の延長傾向が認められたこと	目標症例数の組入れ完了時期が ITT 集団より遅くなることを考慮して別コホートとして実施していた中国人コホートの組入れが、ITT 集団と同時期に完了したこと等から、中国人コホートの全例(35 例)を ITT 集団に加えることに変更

¹¹⁾ ①CPS≥10 集団、②CPS≥1 集団及び③ITT 集団における OS について、(i) CPS≥10 集団、(ii) 1≤CPS<10 集団及び (iii) CPS<1 集団におけるプラセボ/化学療法群に対する本薬/化学療法群のハザード比を (i) 無作為化から █████ までは 1、それ以降は █████、(ii) 無作為化から █████ までは 1、それ以降は █████ 及び (iii) 無作為化から █████ までは 1、それ以降は █████ と仮定し、各投与群への割付比を 1:1、有意水準(片側)を①0.017、②0.017 及び③0.008 とした場合に、①87%、②90%及び③84%の検出力を確保するために必要なイベント数は①463 件、②1,057 件及び③1,358 件と算出されたこと等から、観察期間等を考慮して 1,579 例と設定された。

¹²⁾ CAPOX 又は FP のいずれかを治験担当医師が選択することとされた。

治験実施計画書 (作成日)		初版 (2018 年 7 月 12 日)	改訂第 2 版 (2019 年 12 月 12 日)	改訂第 3 版 (2021 年 1 月 11 日)	改訂第 5 版 (2021 年 11 月 30 日)
主要評価項目	ITT 集団	OS PFS	OS PFS	OS	OS
	CPS $\geq$ 1 集団	OS PFS	OS PFS	OS	OS
	CPS $\geq$ 10 集団	—	OS PFS	OS	OS
	MSI-High 集団	—	OS	—	—
OS のハザード比に関する仮定		ITT 集団：■■■■ CPS $\geq$ 1 集団：■■■■	CPS $\geq$ 10 集団：無作為化から ■■■■ までは 1、それ以降は ■■■■ 1 $\leq$ CPS<10 集団：無作為化から ■■■■ までは 1、それ以降は ■■■■ CPS<1 集団：無作為化から ■■■■ までは 1、それ以降は ■■■■ MSI-High 集団：無作為化から ■■■■ までは 1、それ以降は ■■■■	CPS $\geq$ 10 集団：無作為化から ■■■■ までは 1、それ以降は ■■■■ 1 $\leq$ CPS<10 集団：無作為化から ■■■■ までは 1、それ以降は ■■■■ CPS<1 集団：無作為化から ■■■■ までは 1、それ以降は ■■■■	変更なし
有意水準（片側）の最初の割当て及び検定手順		ITT 集団及び CPS $\geq$ 1 集団の • OS にそれぞれ 0.009 及び 0.014 • PFS にそれぞれ 0.001 及び 0.001	• MSI-High を有する患者が ➢ ■■■■ 例以上の場合には CPS $\geq$ 10 集団及び MSI-High 集団の OS にそれぞれ ■■■■ 及び ■■■■ ➢ ■■■■ 例未満の場合には CPS $\geq$ 10 集団の OS に ■■■■ • CPS $\geq$ 10 集団の PFS に ■■■■ • CPS $\geq$ 10 集団で統計学的な有意差が認められた場合に CPS $\geq$ 1 集団、ITT 集団の順に検定	• CPS $\geq$ 10 集団及び ITT 集団の OS にそれぞれ 0.017 及び 0.008 • CPS $\geq$ 10 集団で統計学的な有意差が認められた場合に CPS $\geq$ 1 集団について検定	変更なし
中間解析の実施時期		ITT 集団において OS に関する 539 件のイベントが発生し、かつ最後の患者の無作為化から 11 カ月が経過した時点	CPS $\geq$ 10 集団において PFS に関する ■■■■ 件のイベントが発生し、かつ最後の患者の無作為化から ■■■■ が経過した時点	CPS $\geq$ 10 集団において OS に関する ■■■■ 件のイベントが発生し、かつ最後の患者の無作為化から ■■■■ が経過した時点	CPS $\geq$ 10 集団において OS に関する 403 件のイベントが発生し、かつ最後の患者の無作為化から 12 カ月が経過した時点
最終解析の実施時期		ITT 集団及び CPS $\geq$ 1 集団においてそれぞれ OS に関する 649 件及び 386 件のイベントが発生し、かつ最後の患者の無作為化から 22 カ月が経過した時点	CPS $\geq$ 10 集団において OS に関する ■■■■ 件のイベントが発生し、かつ最後の患者の無作為化から ■■■■ が経過した時点	CPS $\geq$ 10 集団において OS に関する ■■■■ 件のイベントが発生し、かつ最後の患者の無作為化から ■■■■ が経過した時点	CPS $\geq$ 10 集団において OS に関する 463 件のイベントが発生し、かつ最後の患者の無作為化から 23 カ月が経過した時点
目標症例数		780 例	1,542 例	変更なし	1,579 例

—：該当なし

複数の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 2）。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。

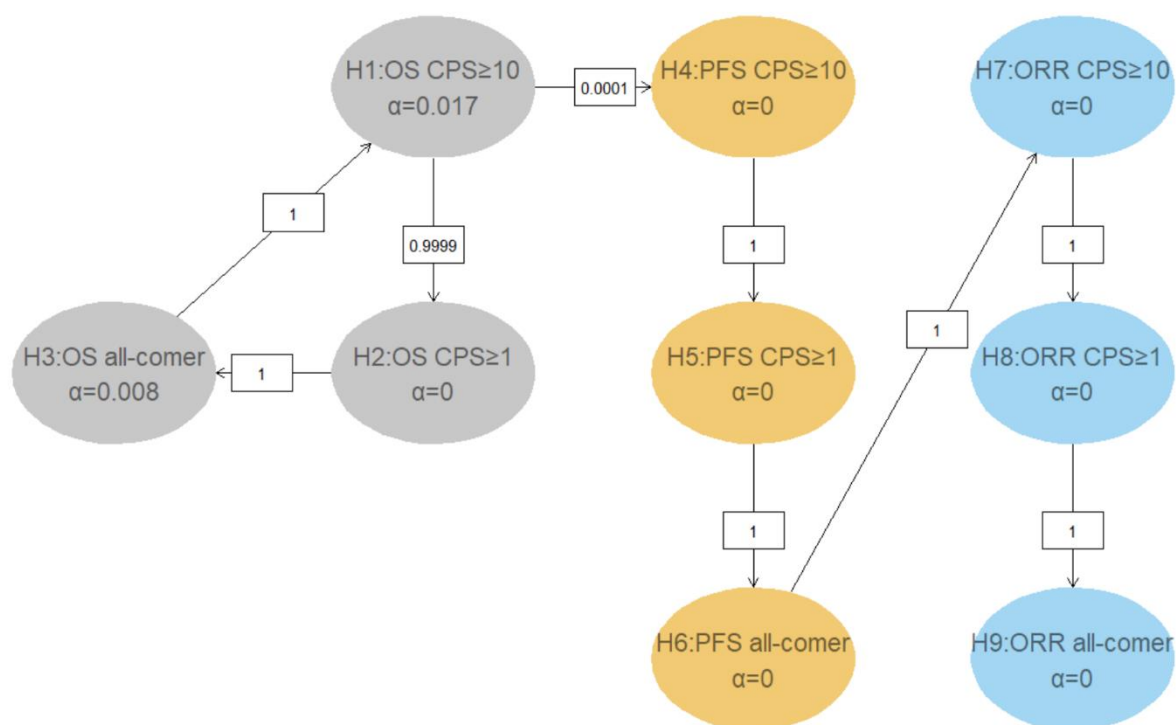


図2 OS、PFS 及び奏効率に関する検定手順及び有意水準（片側）の割当て

有効性について、主要評価項目とされた ITT 集団、CPS $\geq$ 1 集団及び CPS $\geq$ 10 集団における OS の中間解析（2022 年 10 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 6 及び図 3～図 5 のとおりであり、上記のいずれの集団においてもプラセボ/化学療法群に対する本薬/化学療法群の優越性が検証された。

表 6 OS の中間解析結果（2022 年 10 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*3 (有意水準（片側）)
ITT	本薬/化学療法群	790	603 (76.3)	12.9 [11.9, 14.0]	0.78	<0.0001
	プラセボ/化学療法群	789	666 (84.4)	11.5 [10.6, 12.1]	[0.70, 0.87] *2	(0.006079)
CPS $\geq$ 1	本薬/化学療法群	618	464 (75.1)	13.0 [11.6, 14.2]	0.74	<0.0001
	プラセボ/化学療法群	617	526 (85.3)	11.4 [10.5, 12.0]	[0.65, 0.84] *2	(0.020556)
CPS $\geq$ 10	本薬/化学療法群	280	188 (67.1)	15.7 [14.0, 19.4]	0.65	<0.0001
	プラセボ/化学療法群	273	226 (82.8)	11.8 [10.3, 12.7]	[0.53, 0.79] *2	(0.011603)

*1：ITT 集団は、地域（西欧/イスラエル/北米/オーストラリア、アジア、その他）、PD-L1 発現状況（CPS<1、CPS $\geq$ 1）及び併用化学療法（CAPOX、FP）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、CPS $\geq$ 1 集団及び CPS $\geq$ 10 集団は、地域（西欧/イスラエル/北米/オーストラリア、アジア、その他）及び併用化学療法（CAPOX、FP）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した CI は、ITT 集団で [0.67, 0.90]（98.78%CI）、CPS $\geq$ 1 集団で [0.65, 0.84]（95.89%CI）及び CPS $\geq$ 10 集団で [0.52, 0.81]（97.68%CI）、*3：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）

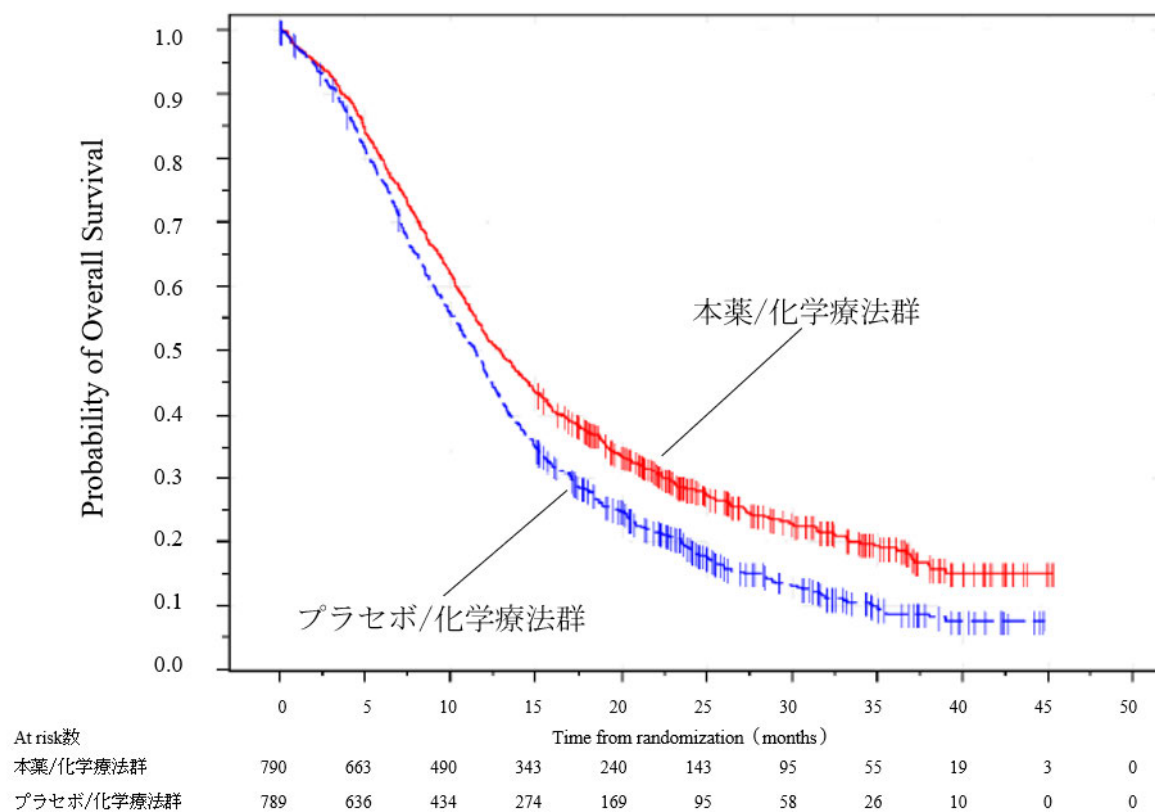


図3 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2022年10月3日データカットオフ)

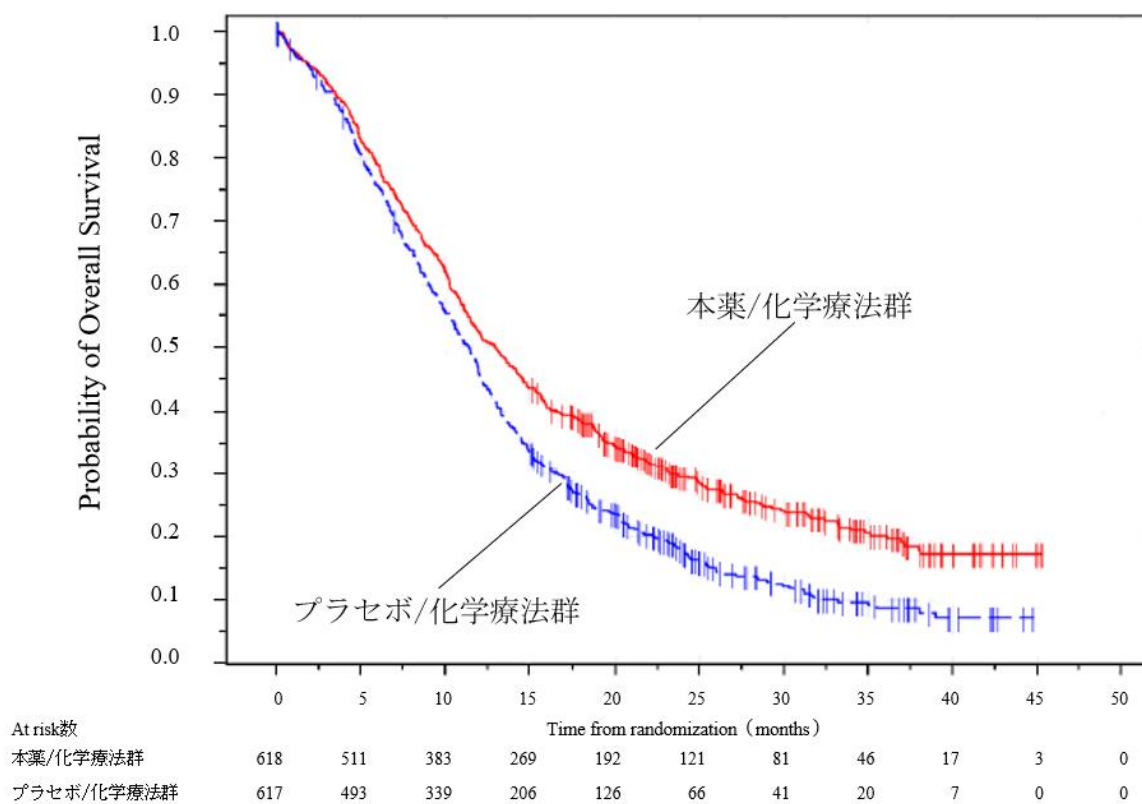


図4 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(CPS $\geq$ 1集団、2022年10月3日データカットオフ)

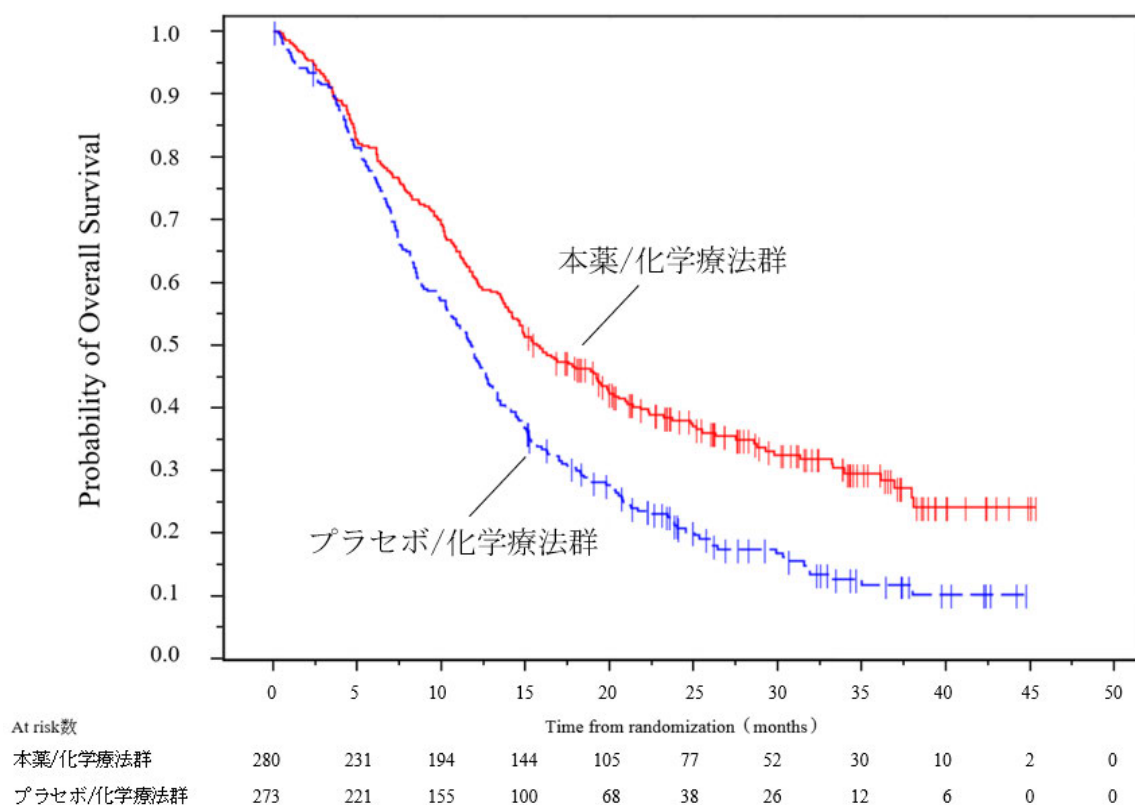


図5 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(CPS $\geq$ 10集団、2022年10月3日データカットオフ)

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/化学療法群64/785例(8.2%)、プラセボ/化学療法群58/787例(7.4%)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/化学療法群で死亡11例、肺炎7例、肺塞栓症、敗血症及び突然死各4例、腸閉塞3例、誤嚥、脳血管発作、胃腸出血、呼吸不全、敗血症性ショック及び尿路性敗血症各2例、急性腎障害、急性心筋梗塞、COVID-19、COVID-19肺炎、悪液質、心停止、心タンポナーデ、脳梗塞、感染性胆管炎、下痢、高カルシウム血症、イレウス、心筋梗塞、末梢血管塞栓症、肺臓炎、気腹、肺出血、血栓性血小板減少性紫斑病及び体重減少各1例、プラセボ/化学療法群で肺炎6例、敗血症及び敗血症性ショック各5例、死亡及び急性心筋梗塞各4例、呼吸不全3例、肺塞栓症2例、突然死、腸閉塞、脳血管発作、胃腸出血、尿路性敗血症、急性腎障害、COVID-19、COVID-19肺炎、心停止、下痢、肺臓炎、腹部感染、急性冠動脈症候群、急性呼吸不全、胆道性敗血症、心肺停止、脳出血、胆汁うっ滞、自殺既遂、胃穿孔、消化管穿孔、肝機能異常、低血糖、クレブシエラ性敗血症、多臓器機能不全症候群、神経毒性、誤嚥性肺炎、潰瘍性出血及び上部消化管出血各1例であった。このうち、本薬/化学療法群の死亡、敗血症、敗血症性ショック、下痢、末梢血管塞栓症、肺臓炎、肺出血及び血栓性血小板減少性紫斑病各1例、プラセボ/化学療法群の敗血症性ショック3例、急性心筋梗塞2例、肺塞栓症、敗血症、突然死、脳血管発作、尿路性敗血症、下痢、肺臓炎、脳出血、胃穿孔、肝機能異常及び神経毒性各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

申請者は、859 試験を主要な試験成績として本一変申請を行った理由について、以下のように説明している。

062 試験では化学療法歴のない PD-L1 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象として実施した一方、859 試験では、062 試験の開始後に得られた 059 試験の結果を踏まえ、PD-L1 の発現状況を問わない化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象として実施した。その結果、プラセボ/化学療法群に対する本薬/化学療法群の統計学的に有意な OS の延長が 859 試験では示された一方で 062 試験では示されなかった（7.1.2.1 及び 7.1.2.2 参照）。当該結果が得られた要因について、859 試験及び 062 試験における①試験計画及び統計解析計画、②患者背景因子の分布並びに③後治療の実施状況の異同の観点から検討した。なお、859 試験では PD-L1 の発現状況にかかわらず患者が対象とされた一方で 062 試験では $CPS \geq 1$ の患者が対象とされたことから、上記②及び③については（i）ITT 集団、（ii） $1 \leq CPS < 10$ 集団及び（iii） $CPS \geq 10$ 集団に分けて検討した。

① 試験計画及び統計解析計画

859 試験及び 062 試験の主な試験計画及び統計解析計画は表 7 のとおりであった。859 試験と比較して 062 試験では主要評価項目が多く設定されたことで各検定に配分される有意水準が小さくなったこと等が、当該 2 試験の間で OS の結果に差異が生じた要因である可能性があると考ええる。

表 7 主な試験計画及び統計解析計画（859 試験及び 062 試験）

試験名	859 試験	062 試験
PD-L1 の発現状況に関する患者の組入れ基準	なし	$CPS \geq 1$
目標症例数	1,579 例	750 例
投与群	- 本薬/化学療法 - プラセボ/化学療法	- 本薬単独 - 本薬/化学療法 - プラセボ/化学療法
主要評価項目	①ITT 集団、② $CPS \geq 1$ 集団及び③ $CPS \geq 10$ 集団における OS	<本薬/化学療法とプラセボ/化学療法の比較> ①ITT 集団における PFS、②ITT 集団における OS、③ $CPS \geq 10$ 集団における OS <本薬単独とプラセボ/化学療法の比較> ④ITT 集団における OS（非劣性）、⑤ITT 集団における OS（優越性）、⑥ $CPS \geq 10$ 集団における OS
中間解析	1 回	2 回
有意水準（片側）の最初の割当て	①0.008、②0、③0.017	①0.001、②0.0125、③0.0075、④0.004、⑤0、⑥0
有意水準（片側）を最初に割り当てた検定におけるハザード比の仮定	$CPS \geq 10$ 、 $1 \leq CPS < 10$ 及び $CPS < 1$ の各集団において、無作為化から一定期間は 1、それ以降は集団別に設定したハザード比 ¹¹⁾	①0.65、②0.70、③0.58 又は 0.60、④0.82
有意水準（片側）を最初に割り当てた検定における検出力	①約 84%、③約 87%	①約 91%、②約 91%、③約 80 又は 73%、④約 89%

② 患者背景因子の分布

859 試験及び 062 試験の上記 (i) ~ (iii) のいずれの集団においても、投与群間で 20%以上の差が認められた患者背景因子はなかったこと等から、患者背景因子の分布が当該 2 試験の間で OS の結果に差異が生じた要因である可能性は低いと考える。

③ 後治療の実施状況

859 試験及び 062 試験における後治療の実施状況は表 8 及び表 9 のとおりであった。下記の点を踏まえると、後治療の実施状況が当該 2 試験の間で OS の結果に差異が生じた要因である可能性があると考ええる。

- 後治療を受けた患者の割合について、ITT 集団において 062 試験では本薬/化学療法群と比較してプラセボ/化学療法群で高く、また、CPS $\geq$ 10 集団において 859 試験及び 062 試験のいずれでも本薬/化学療法群と比較してプラセボ/化学療法群で高かったものの群間差は 062 試験で大きかったこと
- 本薬や化学療法歴のある切除不能な進行・再発の胃癌において OS を延長することが検証されているニボルマブ等の免疫チェックポイント阻害剤が後治療として投与された患者の割合について、上記 (i) ~ (iii) のいずれの集団においても 062 試験では本薬/化学療法群と比較してプラセボ/化学療法群で高い傾向があり、また、859 試験及び 062 試験ともに本薬/化学療法群と比較してプラセボ/化学療法群で高い場合でも群間差は 859 試験と比較して 062 試験で大きい傾向が認められたこと

表 8 後治療の実施状況 (859 試験)

	例数 (%)					
	(i) ITT 集団		(ii) 1 $\leq$ CPS<10 集団		(iii) CPS $\geq$ 10 集団	
	本薬/ 化学療法群 790 例	プラセボ/ 化学療法群 789 例	本薬/ 化学療法群 336 例	プラセボ/ 化学療法群 344 例	本薬/ 化学療法群 280 例	プラセボ/ 化学療法群 273 例
後治療を受けた患者	355 (44.9)	369 (46.8)	159 (47.3)	163 (47.4)	108 (38.6)	124 (45.4)
後治療として以下の薬剤*が 投与された患者						
ニボルマブ	31 (3.9)	33 (4.2)	12 (3.6)	11 (3.2)	12 (4.3)	16 (5.9)
本薬	11 (1.4)	20 (2.5)	4 (1.2)	3 (0.9)	4 (1.4)	10 (3.7)

*: いずれかの投与群で 2%以上の患者に投与された免疫チェックポイント阻害剤を記載した

表 9 後治療の実施状況 (062 試験)

	例数 (%)					
	(i) ITT 集団		(ii) 1 $\leq$ CPS<10 集団		(iii) CPS $\geq$ 10 集団	
	本薬/ 化学療法群 257 例	プラセボ/ 化学療法群 250 例	本薬/ 化学療法群 156 例	プラセボ/ 化学療法群 160 例	本薬/ 化学療法群 99 例	プラセボ/ 化学療法群 90 例
後治療を受けた患者	118 (45.9)	132 (52.8)	75 (48.1)	83 (51.9)	43 (43.4)	49 (54.4)
後治療として以下の薬剤*が 投与された患者						
ニボルマブ	8 (3.1)	20 (8.0)	5 (3.2)	10 (6.3)	3 (3.0)	10 (11.1)
本薬	3 (1.2)	11 (4.4)	2 (1.3)	7 (4.4)	1 (1.0)	4 (4.4)

*: いずれかの投与群で 2%以上の患者に投与された免疫チェックポイント阻害剤を記載した

以上より、プラセボ/化学療法群に対する本薬/化学療法群の統計学的に有意な OS の延長が 859 試験では示された一方で 062 試験では示されなかった要因として、当該 2 試験の間における上記①及び③の

差異が影響を及ぼした可能性があり、特に上記①の差異が大きな影響を及ぼしたと考える。したがって、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/化学療法の有効性及び安全性を 859 試験の結果に基づき評価することは可能と考え、859 試験を主要な試験成績として本一変申請を行った。

機構は、859 試験と 062 試験との間での OS の結果の差異に関する申請者の説明について一定の理解は可能であり、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臨床試験は、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（859 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。なお、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、859 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、本薬/化学療法の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、859 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

下記の理由等から、859 試験の対照群としてプラセボと化学療法（CAPOX 又は FP）との併用投与を設定することとした。

- 859 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.3.2016）において、HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として、CAPOX 及び FP は推奨されるレジメンの一つとされていたこと
- 859 試験の計画時点における国内診療ガイドライン（2018 年版）において、HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として、CAPOX は推奨されるレジメンの一つ、FP は条件付きで推奨されるレジメンの一つとされていたこと
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者において、消化管の通過障害等により抗悪性腫瘍剤の経口投与が困難な患者が一定数存在し、注射剤のみで構成される FP は当該患者に対しても投与可能と考えたこと

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

859 試験の主要評価項目とされた OS について、ITT 集団、CPS $\geq$ 1 集団及び CPS $\geq$ 10 集団のいずれにおいても、プラセボ/化学療法群に対する本薬/化学療法群の優越性が検証された（7.1.2.2 参照）。なお、

859 試験の ITT 集団における併用化学療法（CAPOX 及び FP）¹³⁾ 別のプラセボ/化学療法群に対する本薬/化学療法群の OS のハザード比 [95%CI] は、CAPOX 0.76 [0.68, 0.86] 及び FP 0.82 [0.62, 1.09] であった。

また、859 試験の日本人集団における OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 10 及び図 6～図 8 のとおりであった。

表 10 日本人集団における OS の中間解析結果（2022 年 10 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]
ITT	本薬/化学療法群	48	34 (70.8)	16.8 [11.7, 25.2]	0.71 [0.44, 1.13]
	プラセボ/化学療法群	53	40 (75.5)	13.3 [10.3, 15.8]	
CPS $\geq$ 1	本薬/化学療法群	37	28 (75.7)	15.4 [11.4, 23.0]	0.78 [0.47, 1.30]
	プラセボ/化学療法群	45	34 (75.6)	13.3 [9.9, 16.9]	
CPS $\geq$ 10	本薬/化学療法群	16	14 (87.5)	14.3 [8.6, 25.5]	0.91 [0.42, 1.95]
	プラセボ/化学療法群	20	15 (75.0)	12.9 [8.9, 23.4]	

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

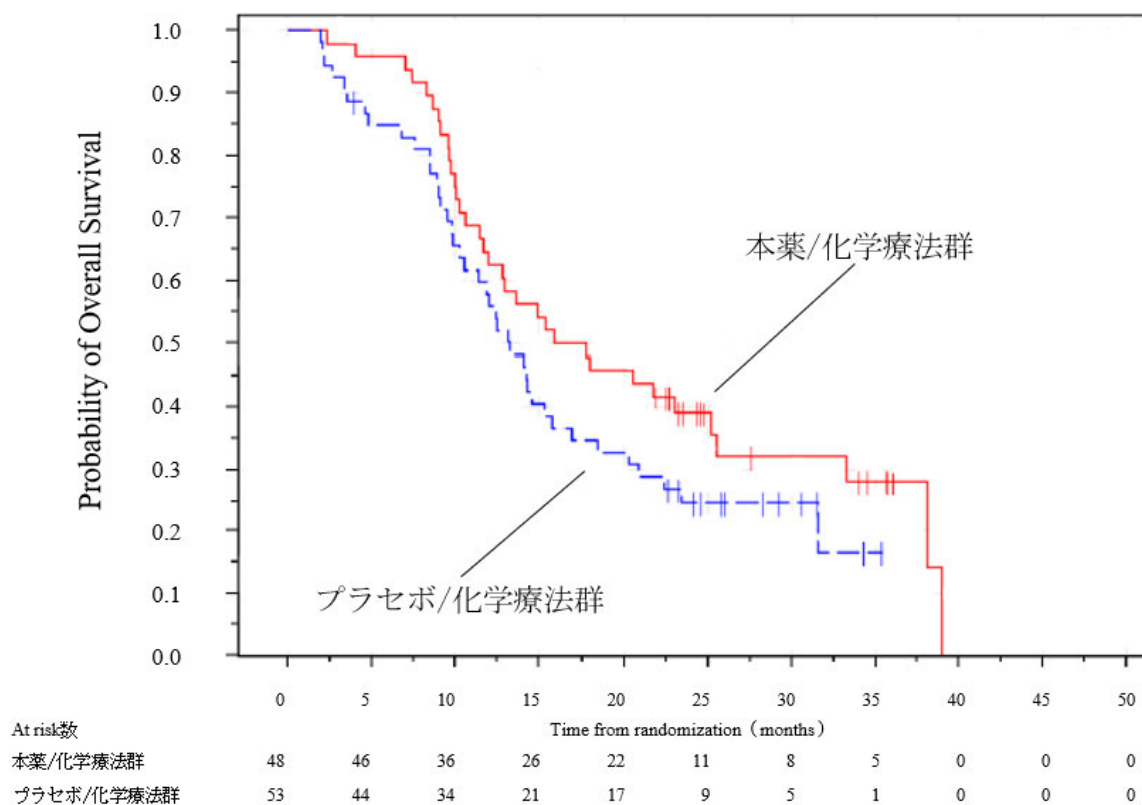


図 6 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2022 年 10 月 3 日データカットオフ)

¹³⁾ ITT 集団における併用化学療法（CAPOX 及び FP）別の患者の割合は、本薬/化学療法群で CAPOX 86.3%及び FP 13.7%（以下同順）、プラセボ/化学療法群で 86.3%及び 13.7%であった。なお、日本人集団における上記の割合は、本薬/化学療法群で 97.9%及び 2.1%、プラセボ/化学療法群で 100%及び 0%であった。

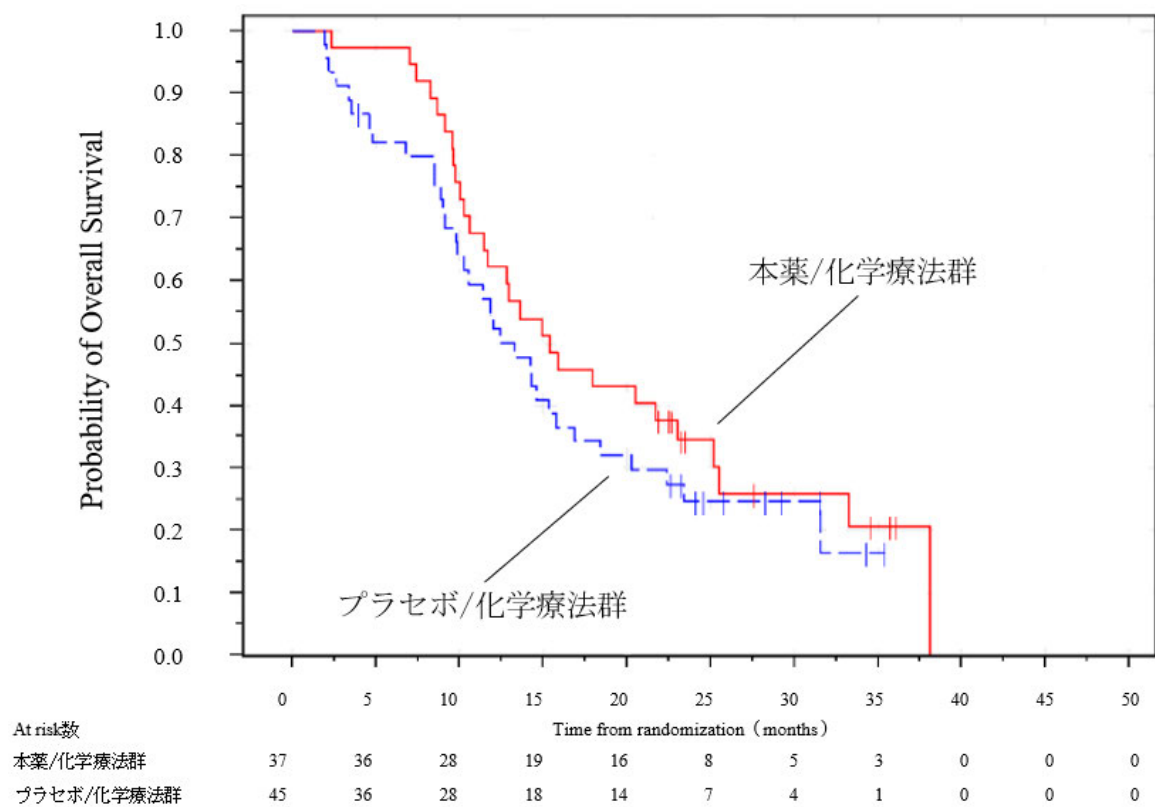


図 7 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS $\geq$ 1 集団、2022 年 10 月 3 日データカットオフ)

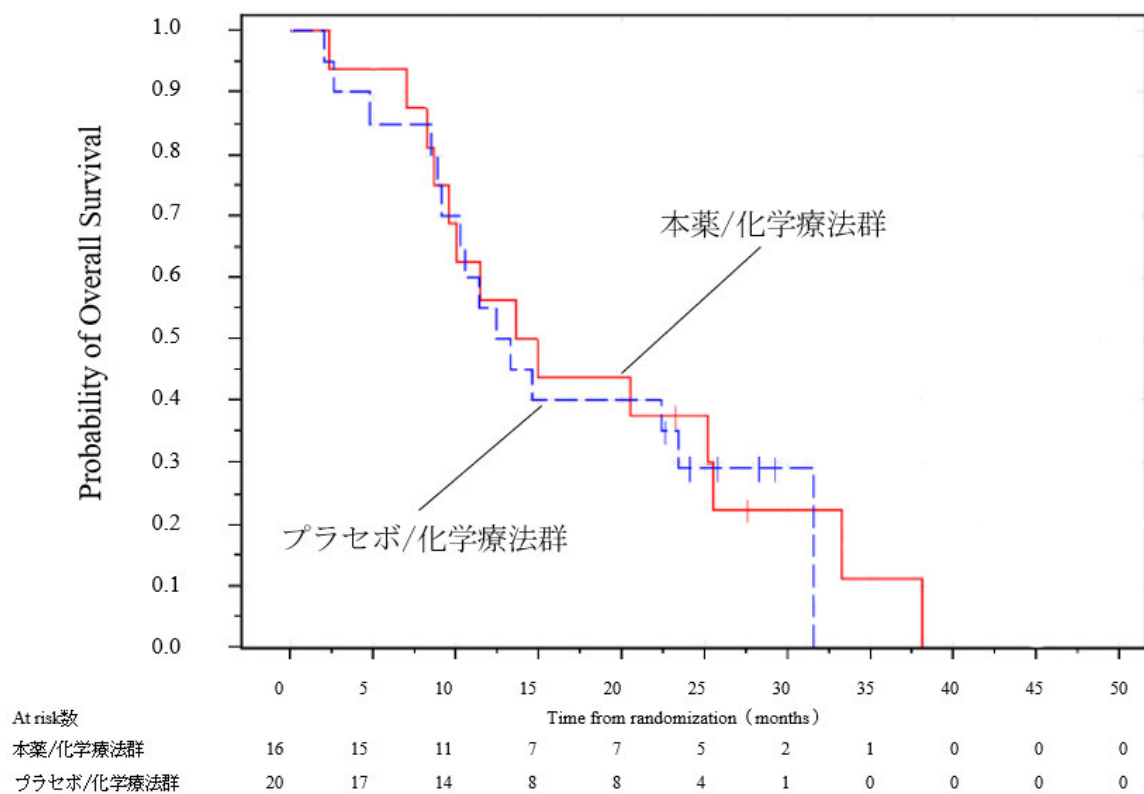


図 8 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS $\geq$ 10 集団、2022 年 10 月 3 日データカットオフ)

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、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/化学療法の有効性は示されたと判断した。

- 859 試験の主要評価項目の一つとされた ITT 集団等における OS について、プラセボ/化学療法群に対する本薬/化学療法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/化学療法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.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/化学療法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¹⁴⁾ 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場合には、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者においても本薬/化学療法は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、859 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/化学療法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。

859 試験における安全性の概要は表 11 のとおりであった。また、プラセボ/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が高かった有害事象は表 12 のとおりであった。なお、プラセボ/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

¹⁴⁾ 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 5 年 5 月 9 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」等参照）

表 11 安全性の概要 (859 試験)

	例数 (%)	
	本薬/化学療法群 785 例	プラセボ/化学療法群 787 例
全有害事象	776 (98.9)	771 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	591 (75.3)	548 (69.6)
死亡に至った有害事象	64 (8.2)	58 (7.4)
重篤な有害事象	355 (45.2)	316 (40.2)
投与中止に至った有害事象*1	257 (32.7)	204 (25.9)
本薬又はプラセボ	116 (14.8)	86 (10.9)
化学療法	237 (30.2)	197 (25.0)
休薬に至った有害事象*1	586 (74.6)	529 (67.2)
本薬又はプラセボ	506 (64.5)	421 (53.5)
化学療法	546 (69.6)	498 (63.3)
減量に至った有害事象*2	292 (37.2)	304 (38.6)

*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: 併用化学療法で用いたいずれかの治験薬の減量に至った有害事象 (本薬の減量は不可とされた)

表 12 プラセボ/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が高かった*1有害事象 (859 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	本薬/化学療法群 785 例	プラセボ/化学療法群 787 例
全有害事象		
貧血	329 (41.9)	286 (36.3)
嘔吐	264 (33.6)	210 (26.7)
AST 増加	184 (23.4)	137 (17.4)
低アルブミン血症	147 (18.7)	106 (13.5)
甲状腺機能低下症	120 (15.3)	34 (4.3)
そう痒症	65 (8.3)	21 (2.7)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	95 (12.1)	76 (9.7)
血小板数減少	56 (7.1)	39 (5.0)
低カリウム血症	50 (6.4)	31 (3.9)
重篤な有害事象		
肺炎	30 (3.8)	14 (1.8)
休薬に至った有害事象*2		
好中球数減少	123 (15.7)	108 (13.7)
AST 増加	38 (4.8)	15 (1.9)
血中ビリルビン増加	30 (3.8)	13 (1.7)
減量に至った有害事象*3		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	51 (6.5)	32 (4.1)
血小板数減少	38 (4.8)	22 (2.8)

*1: 全有害事象は 5%以上、それ以外は 2%以上高かった有害事象を記載した、*2: いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象、*3: 併用化学療法で用いたいずれかの治験薬の減量に至った有害事象 (本薬の減量は不可とされた)

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、859 試験と同様に、進行固形癌患者を対象として他の細胞傷害性抗悪性腫瘍剤との併用投与により実施された臨床試験 (下表の②～⑦) と 859 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。

①	化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（859 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	化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部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）
⑥	化学療法歴のない進行・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）
⑦	術前薬物療法期

上記①～⑦における有害事象の発現状況を比較した結果は表 13 のとおりであった。また、上記②～⑦のいずれと比較しても上記①で発現率が高かった有害事象は表 14 のとおりであった。なお、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 13 上記①～⑦のがん種別の安全性の概要

	例数 (%)						
	①の患者	②の患者	③の患者	④の患者	⑤の患者	⑥の患者	⑦の患者
	本薬/CAPOX 又は本薬/FP 785 例	本薬/白金製 剤/PEM 等 683 例	本薬/白金製 剤/5-FU 276 例	本薬/PTX 等 562 例	本薬/FP 370 例	本薬/白金製剤 /PTX/BV 等 307 例	本薬/CBDCA /PTX 等 783 例
全有害事象	776 (98.9)	677 (99.1)	271 (98.2)	554 (98.6)	370 (100)	305 (99.3)	777 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	591 (75.3)	466 (68.2)	234 (84.8)	438 (77.9)	318 (85.9)	251 (81.8)	627 (80.1)
死亡に至った有害事象	64 (8.2)	50 (7.3)	32 (11.6)	14 (2.5)	28 (7.6)	14 (4.6)	5 (0.6)
重篤な有害事象	355 (45.2)	315 (46.1)	162 (58.7)	165 (29.4)	205 (55.4)	153 (49.8)	315 (40.2)
投与中止に至った有害事象*1	257 (32.7)	177 (25.9)	85 (30.8)	115 (20.5)	90 (24.3)	115 (37.5)	205 (26.2)
休薬に至った有害事象*1	586 (74.6)	387 (56.7)	177 (64.1)	395 (70.3)	262 (70.8)	224 (73.0)	571 (72.9)
減量に至った有害事象*2	292 (37.2)	131 (19.2)	106 (38.4)	82 (14.6)	143 (38.6)	50 (16.3)	126 (16.1)

白金製剤：白金系抗悪性腫瘍剤、*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：併用化学療法で用いられたいずれかの治験薬の減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

表 14 上記②～⑦のいずれと比較しても上記①で発現率が高かった*1有害事象

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)						
	①の患者 785 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	⑥の患者 307 例	⑦の患者 783 例
全 Grade の有害事象							
血小板数減少	209 (26.6)	34 (5.0)	56 (20.3)	90 (16.0)	62 (16.8)	49 (16.0)	76 (9.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	195 (24.8)	1 (0.1)	4 (1.4)	4 (0.7)	12 (3.2)	4 (1.3)	7 (0.9)
低アルブミン血症	147 (18.7)	16 (2.3)	23 (8.3)	19 (3.4)	35 (9.5)	16 (5.2)	25 (3.2)
血中ビリルビン増加	106 (13.5)	4 (0.6)	3 (1.1)	13 (2.3)	7 (1.9)	4 (1.3)	20 (2.6)
Grade 3 以上の有害事象							
手掌・足底発赤知覚不全症候群	24 (3.1)	0	0	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0
投与中止に至った有害事象*2							
末梢性感覚ニューロパシー	28 (3.6)	2 (0.3)	3 (1.1)	6 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.3)	5 (0.6)
休薬に至った有害事象*2							
血小板数減少	96 (12.2)	10 (1.5)	23 (8.3)	53 (9.4)	13 (3.5)	27 (8.8)	31 (4.0)
下痢	76 (9.7)	24 (3.5)	4 (1.4)	16 (2.8)	13 (3.5)	10 (3.3)	10 (1.3)
嘔吐	51 (6.5)	3 (0.4)	3 (1.1)	13 (2.3)	8 (2.2)	4 (1.3)	7 (0.9)
悪心	47 (6.0)	5 (0.7)	1 (0.4)	8 (1.4)	11 (3.0)	4 (1.3)	8 (1.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	43 (5.5)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
血中ビリルビン増加	30 (3.8)	1 (0.1)	0	5 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (0.3)
減量に至った有害事象*3							
手掌・足底発赤知覚不全症候群	51 (6.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0	0
下痢	38 (4.8)	5 (0.7)	1 (0.4)	0	7 (1.9)	0	2 (0.3)

*1：全有害事象は 5%以上、それ以外は 2%以上高かった有害事象を記載した、*2：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象、*3：併用化学療法で用いたいずれかの治験薬の減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

859 試験において、プラセボ/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象等であった。また、既承認の効能・効果に係る臨床試験と比較して 859 試験で発現率が高かった有害事象は、いずれも併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象等であった。

以上より、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場合には、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対しても本薬/化学療法は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は 859 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/化学療法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。

859 試験の本薬/化学療法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 15 のとおりであった。また、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表 16 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 15 安全性の概要（859 試験の本薬/化学療法群）

	例数 (%)	
	日本人患者 48 例	外国人患者 737 例
全有害事象	48 (100)	728 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	30 (62.5)	561 (76.1)
死亡に至った有害事象	0	64 (8.7)
重篤な有害事象	20 (41.7)	335 (45.5)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	13 (27.1)	244 (33.1)
本薬又はプラセボ	4 (8.3)	112 (15.2)
化学療法	12 (25.0)	225 (30.5)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	33 (68.8)	553 (75.0)
本薬又はプラセボ	29 (60.4)	477 (64.7)
化学療法	33 (68.8)	513 (69.6)
減量に至った有害事象 ^{*2}	21 (43.8)	271 (36.8)

^{*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}: 併用化学療法で用いたいずれかの治験薬の減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

表 16 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった*1有害事象
(859 試験の本薬/化学療法群)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	日本人患者 48 例	外国人患者 737 例
全有害事象		
末梢性感覚ニューロパチー	35 (72.9)	105 (14.2)
好中球数減少	24 (50.0)	174 (23.6)
食欲減退	22 (45.8)	209 (28.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	20 (41.7)	175 (23.7)
便秘	19 (39.6)	151 (20.5)
味覚不全	16 (33.3)	32 (4.3)
発熱	15 (31.3)	74 (10.0)
倦怠感	13 (27.1)	19 (2.6)
口内炎	10 (20.8)	47 (6.4)
発疹	9 (18.8)	63 (8.5)
しゃっくり	8 (16.7)	21 (2.8)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	8 (16.7)	69 (9.4)
投与中止に至った有害事象*2		
末梢性感覚ニューロパチー	4 (8.3)	24 (3.3)
休薬に至った有害事象*2		
好中球数減少	18 (37.5)	105 (14.2)
食欲減退	6 (12.5)	20 (2.7)
倦怠感	5 (10.4)	5 (0.7)
発熱	4 (8.3)	18 (2.4)
減量に至った有害事象*3		
好中球数減少	9 (18.8)	18 (2.4)
倦怠感	4 (8.3)	1 (0.1)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (8.3)	17 (2.3)
食欲減退	3 (6.3)	6 (0.8)

*1：全有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は 10%以上、それ以外は 5%以上高かった有害事象を記載した、*2：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、*3：併用化学療法で用いたいずれかの治験薬の減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い Grade 3 以上の有害事象として好中球数減少が認められたものの、Grade 3 以上の好中球減少症の発現率は日本人患者（0%）と比較して外国人患者（7.4%（58/785 例））で高かったことから、好中球減少に関連する有害事象としての発現率に明確な国内外差は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

859 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、上記の申請者の説明に加えて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/化学療法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のほとんどは Grade 2 以下であり、いずれも本薬又は併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であったこと
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象等の発現率が高い傾向は認められなかったこと

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・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	効能・効果に関連する注意
治癒切除不能な進行・再発の胃癌	- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 - HER2 陽性の患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。

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、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本一変申請に係る本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切と判断した。

- 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。
- HER2 陰性の患者に投与すること。
- 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.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/化学療法に関する記載はなかった。

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

化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした 859 試験の結果、本薬/化学療法の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、本薬/化学療法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。ただし、胃癌に対する手術の補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、手術の補助療法としての本薬投与は推奨されないと考える。また、859 試験では HER2 陽性の患者は除外されており、当該患者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から、当該患者に対する本薬投与は推奨されないと考える。

本薬/化学療法と化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して既承認のニボルマブ/化学療法との使い分けについては、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等から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する。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本一変申請に係る効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定した。

- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- HER2 陽性の患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、周術期治療としての本薬投与に関する注意喚起については、本邦において胃癌に対する術前補助療法は標準的な治療として確立していないことを考慮すると、

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旨を注意喚起することが適切である。また、本薬の投与対象となる患者の HER2 の発現状況に関する注意喚起については、投与対象が明確となるよう HER2 陰性の患者に対して投与する旨を注意喚起することが適切である。

以上より、本一変申請に係る効能・効果を申請どおり設定した上で、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。
- HER2 陰性の患者に投与すること。

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

機構は、本薬が 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/化学療法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。

859 試験では、「PD-L1 IHC 22C3 pharmDX「ダコ」」（アジレント・テクノロジー株式会社）を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況が測定され、CPS（カットオフ値：1 及び 10）別の本薬/化学療法の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¹⁵⁾。

① 有効性

859 試験における PD-L1 の発現状況別の OS の結果は表 17 及び図 9 のとおりであった（2022 年 10 月 3 日データカットオフ）。

表 17 PD-L1 の発現状況別の OS の中間解析結果（2022 年 10 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/化学療法群	172	139 (80.8)	12.7 [11.4, 15.0]	0.94	0.0182
	プラセボ/化学療法群	172	140 (81.4)	12.2 [9.5, 14.0]	[0.74, 1.20]	
1 ≤ CPS < 10	本薬/化学療法群	336	274 (81.5)	11.0 [10.1, 12.2]	0.83	
	プラセボ/化学療法群	344	300 (87.2)	10.9 [9.9, 11.9]	[0.71, 0.98]	
CPS ≥ 10	本薬/化学療法群	280	188 (67.1)	15.7 [14.0, 19.4]	0.65	
	プラセボ/化学療法群	273	226 (82.8)	11.8 [10.3, 12.7]	[0.53, 0.79]	

*1：地域（西欧/イスラエル/北米/オーストラリア、アジア、その他）及び併用化学療法（CAPOX、FP）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 の発現状況及び③投与群と PD-L1 の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

¹⁵⁾ 本薬/化学療法群の 2 例は、CPS ≥ 1 であることは確認されたものの、1 ≤ CPS < 10 又は CPS ≥ 10 のいずれであるかは不明であったことから、CPS 別の有効性及び安全性の解析対象から除外された。

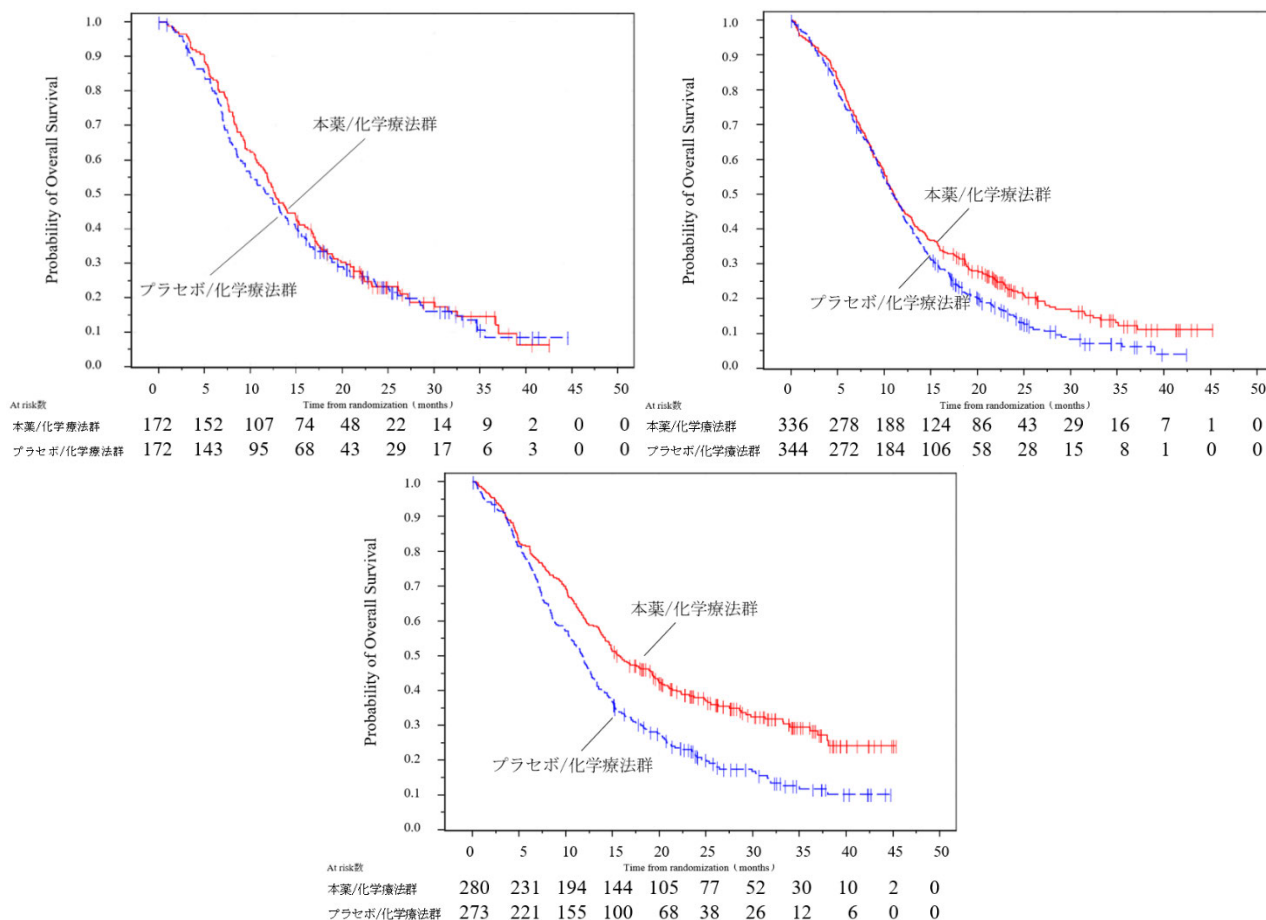


図9 PD-L1の発現状況別のOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線

(左上図：CPS<1集団、右上図：1≤CPS<10集団、下図：CPS≥10集団、2022年10月3日データカットオフ)

上記のとおり、CPS<1の集団では本薬を上乗せすることによるOSの延長効果が小さい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分布の不均衡、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。

- 胃癌患者のOSに影響を及ぼすと考えられる患者背景因子（①転移個数（3個未満、3個以上）、②肝転移（あり、なし）、③腫瘍量（中央値未満、以上）、④胃切除術歴（あり、なし）及び⑤ECOG PS（0、1））の分布の不均衡を調整したCPS<1集団におけるプラセボ/化学療法群に対する本薬/化学療法群のOSのハザード比 [95%CI] は0.84 [0.65, 1.08] であった。
- 後治療の影響を考慮した解析の結果、CPS<1集団におけるプラセボ/化学療法群に対する本薬/化学療法群のOSのハザード比 [95%CI] は0.92 [0.63, 1.34] であった。

しかしながら、CPS<1集団においても、プラセボ/化学療法群に対する本薬/化学療法群のOSのハザード比は1を下回ったこと、OSが36カ月を超える患者はプラセボ/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で多かったこと（本薬/化学療法群：7例（4.1%）、プラセボ/化学療法群：4例（2.3%））等を踏まえると、当該集団においても本薬/化学療法の有効性は期待できると考える。

② 安全性

859 試験の本薬/化学療法群における PD-L1 の発現状況別の安全性の概要は表 18 のとおりであった。PD-L1 の発現状況別の各集団間で本薬/化学療法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/化学療法は忍容可能と考える。

表 18 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要（2022 年 10 月 3 日データカットオフ）

	例数 (%)		
	CPS<1 集団	1≤CPS<10 集団	CPS≥10 集団
	本薬/化学療法群 170 例	本薬/化学療法群 333 例	本薬/化学療法群 280 例
全有害事象	169 (99.4)	326 (97.9)	279 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	127 (74.7)	247 (74.2)	215 (76.8)
死亡に至った有害事象	11 (6.5)	32 (9.6)	20 (7.1)
重篤な有害事象	62 (36.5)	154 (46.2)	137 (48.9)

上記①及び②の検討結果から、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/化学療法が推奨されると考える。ただし、PD-L1 の発現状況別の有効性については、医療現場に適切に情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CPS<1 集団では本薬を上乗せすることによる OS の延長効果が小さい傾向が認められていることに加えて、プラセボ/化学療法群と比較して本薬/化学療法群において 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.R.3.1 参照）等も考慮すると、CPS<1 の患者に対する本薬/化学療法に際しては、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、859 試験における PD-L1 の発現状況別の本薬/化学療法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.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、本一変申請後に申請者により下表のように設定する旨が説明された。

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。	- 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） - 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。

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、用法・用量を申請者が設定したとおりとした上で、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- 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）
- 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.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、859 試験における併用化学療法について添付文書の臨床成績の項に記載し、用法・用量に関連する注意の項において、当該記載の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にして併用する抗悪性腫瘍剤を選択する旨を注意喚起した上で、本一変申請に係る本薬の用法・用量を「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 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。」と設定した。

- 化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした 859 試験において、化学療法との併用で本薬 200 mg Q3W 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）
- PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、200 mg Q3W 投与と 400 mg Q6W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられたこと等に基づき、既承認のすべての効能・効果に対する用法・用量として 400 mg Q6W 投与が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」等参照）こと
- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤として推奨されるのは、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬/化学療法の臨床的有用性が示された 859 試験における併用化学療法（CAPOX 又は FP）であると考えられるものの、以下の理由等から、国内診療ガイドラインにおいて化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して推奨されているフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と白金系抗悪性腫瘍剤との併用レジメン（CAPOX、FP、XP、SOX、SP 及び FOLFOX）であれば、いずれのレジメンと本薬を併用しても同様の有効性が期待でき、安全性は許容可能と考えたこと
 - 併用化学療法として FP 及び XP が設定された 062 試験において、プラセボ/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で統計学的に有意な OS の延長は示されなかった（7.1.2.1 参照）ものの、本薬/化学療法群で OS が延長する傾向は認められたこと
 - 併用化学療法として SOX 及び SP が設定された 659 試験における OS の中央値（コホート 1（本薬/SOX）：16.9 カ月、コホート 2（本薬/SP）：17.1 カ月）は、859 試験の日本人集団の本薬/化学療法群における OS の中央値（7.R.2.2 参照）と同程度であったこと
 - 859 試験、062 試験及び 659 試験において、本薬/化学療法（CAPOX、FP、XP、SOX 又は SP）の忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと
 - 化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に本薬/FOLFOX 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ものの、①当該患者において FOLFOX と CAPOX との間で奏効率に明確な差異は認められなかった旨が報告されている（Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 589-601）こと、及び②治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした海外第 I 相試験（651 試験）において本薬/FOLFOX の忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと

また、有害事象発現時の本薬の用量調節基準について、859 試験では既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、本薬/化学療法の臨床的有用性が認められたことから、用法・用量に関連する注意において、副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安として、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対しても既承認の内容と同一の内容を設定した。

機構は、859 試験の日本人集団において併用化学療法として FP が選択された患者は本薬/化学療法群のうち 2.1% (1 例) であったことから、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌の日本人患者における本薬/FP の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

859 試験の日本人集団において FP が選択された患者に限られた理由として、CDDP は腎障害を予防するために大量の輸液が必要である一方で L-OHP では不要であること、5-FU は持続点滴静注が必要である一方でカペシタビンは経口投与が可能であること等から、FP より CAPOX が優先的に選択されたことが考えられる。しかしながら、下記の点等を考慮すると、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌の日本人患者に対しても本薬/FP の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。

- 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌の日本人患者において、859 試験における用法・用量での FP 投与は有効性が期待でき、忍容可能と考えること（「令和 6 年 2 月 13 日付け審査報告書 5-FU 注 250 mg、同注 1000 mg」参照）
- 859 試験及び 062 試験の本薬/化学療法群において、併用化学療法として FP が選択された日本人患者はそれぞれ 1 例¹⁶⁾ であったものの、最良総合効果はいずれの患者でも PR であったこと
- 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に本薬/FP の有効性及び安全性が検討された国際共同Ⅲ相試験（590 試験）において、本薬/FP の有効性及び安全性に明確な国内外差は認められなかったこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本一変申請に係る本薬の用法・用量について、上記の申請者の説明を了承した。一方で、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤として推奨されるのは、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬/化学療法の臨床的有用性が示された 859 試験における併用化学療法（CAPOX 又は FP）であることから、859 試験における併用化学療法について添付文書の臨床成績の項に記載し、用法・用量に関連する注意の項において、当該記載の内容を熟知して併用する抗悪性腫瘍剤を選択する旨を注意喚起することが適切と考える。

以上より、用法・用量を申請者が設定したとおりとした上で、用法・用量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と判断した。

- 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）
- 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.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における本薬の安全性等

¹⁶⁾ 859 試験の 1 例は消化管の通過障害の疑いがあり、062 試験の 1 例は嚥下障害を有していたことから、注射剤のみで構成される FP が選択された。

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。

- 859 試験と既承認の効能・効果に係る臨床試験との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.3.1 参照）
- 859 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.3.2 参照）
- 既承認の効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後調査¹⁷⁾において、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報からは新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国内第Ⅱb 相試験（659 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

¹⁷⁾ 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、⑥腎細胞癌（アキシチニブとの併用）、⑦子宮体癌（レンバチニブメシル酸塩との併用）、⑧TMB-High 固形癌及び⑨原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした製造販売後調査が実施されており、2023 年 8 月時点で 5,306 例（それぞれ①349 例、②2,825 例、③129 例、④1,325 例、⑤410 例、⑥196 例、⑦53 例、⑧19 例及び⑨0 例）の調査票が回収されている。

表 19 発現率が 20%以上の有害事象 (659 試験)

SOC PT (MedDRA Ver.25.0)	例数 (%)	
	100 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	100 (100)	83 (83.0)
血液およびリンパ系障害		
貧血	31 (31.0)	15 (15.0)
胃腸障害		
悪心	62 (62.0)	3 (3.0)
便秘	54 (54.0)	1 (1.0)
下痢	46 (46.0)	2 (2.0)
口内炎	33 (33.0)	0
嘔吐	24 (24.0)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	37 (37.0)	0
疲労	27 (27.0)	1 (1.0)
発熱	23 (23.0)	1 (1.0)
臨床検査		
好中球数減少	56 (56.0)	37 (37.0)
血小板数減少	40 (40.0)	9 (9.0)
AST 増加	21 (21.0)	2 (2.0)
代謝および栄養障害		
食欲減退	69 (69.0)	7 (7.0)
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパチー	65 (65.0)	2 (2.0)
味覚不全	34 (34.0)	0

重篤な有害事象は 49/100 例 (49.0%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、副腎機能不全 6 例 (6.0%)、食欲減退及び肺炎各 3 例 (3.0%) であり、うち、副腎機能不全 6 例、食欲減退 2 例、肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 20/100 (20.0%) に認められた。3 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー 5 例 (5.0%)、過敏症 3 例 (3.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (062 試験)

有害事象は本薬単独群で 242/254 例 (95.3%)、本薬/化学療法群で 244/250 例 (97.6%)、プラセボ/化学療法群で 240/244 例 (98.4%) 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単独群で 138/254 例 (54.3%)、本薬/化学療法群で 235/250 例 (94.0%)、プラセボ/化学療法群で 224/244 例 (91.8%) に認められた。本薬/化学療法群及びプラセボ/化学療法群について、いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象 (062 試験)

SOC PT (MedDRA Ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬/化学療法群 250 例		プラセボ/化学療法群 244 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	244 (97.6)	211 (84.4)	240 (98.4)	201 (82.4)
血液およびリンパ系障害				
貧血	115 (46.0)	44 (17.6)	114 (46.7)	49 (20.1)
好中球減少症	95 (38.0)	64 (25.6)	102 (41.8)	69 (28.3)
胃腸障害				
悪心	162 (64.8)	24 (9.6)	131 (53.7)	22 (9.0)
嘔吐	87 (34.8)	13 (5.2)	85 (34.8)	18 (7.4)
下痢	86 (34.4)	15 (6.0)	77 (31.6)	16 (6.6)
便秘	72 (28.8)	1 (0.4)	68 (27.9)	0
腹痛	44 (17.6)	8 (3.2)	43 (17.6)	6 (2.5)
口内炎	34 (13.6)	11 (4.4)	38 (15.6)	9 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	107 (42.8)	22 (8.8)	75 (30.7)	16 (6.6)
無力症	43 (17.2)	11 (4.4)	48 (19.7)	14 (5.7)
粘膜の炎症	42 (16.8)	11 (4.4)	36 (14.8)	16 (6.6)
臨床検査				
好中球数減少	59 (23.6)	37 (14.8)	40 (16.4)	25 (10.2)
体重減少	54 (21.6)	5 (2.0)	33 (13.5)	2 (0.8)
代謝および栄養障害				
食欲減退	93 (37.2)	15 (6.0)	92 (37.7)	18 (7.4)
低カリウム血症	35 (14.0)	15 (6.0)	43 (17.6)	24 (9.8)
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	60 (24.0)	12 (4.8)	46 (18.9)	8 (3.3)

重篤な有害事象は、本薬単独群で 93/254 例 (36.6%)、本薬/化学療法群で 122/250 (48.8%)、プラセボ/化学療法群で 117/244 例 (48.0%) に認められた。本薬/化学療法群及びプラセボ/化学療法群について、いずれかの群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象 (062 試験)

SOC PT (MedDRA Ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬/化学療法群 250 例		プラセボ/化学療法群 244 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
重篤な有害事象	122 (48.8)	73 (29.2)	117 (48.0)	71 (29.1)
貧血	12 (4.8)	10 (4.0)	10 (4.1)	9 (3.7)
発熱性好中球減少症	9 (3.6)	8 (3.2)	7 (2.9)	6 (2.5)
急性腎障害	8 (3.2)	5 (2.0)	8 (3.3)	5 (2.0)
肺塞栓症	8 (3.2)	5 (2.0)	13 (5.3)	9 (3.7)
脱水	7 (2.8)	5 (2.0)	7 (2.9)	6 (2.5)
下痢	7 (2.8)	6 (2.4)	9 (3.7)	9 (3.7)
大腸炎	6 (2.4)	6 (2.4)	0	0
肺炎	6 (2.4)	3 (1.2)	8 (3.3)	1 (0.4)
嘔吐	6 (2.4)	2 (0.8)	12 (4.9)	8 (3.3)
悪心	5 (2.0)	3 (1.2)	5 (2.0)	4 (1.6)
発熱	5 (2.0)	1 (0.4)	5 (2.0)	2 (0.8)
嚥下障害	3 (1.2)	0	5 (2.0)	0
食欲減退	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (2.0)	5 (2.0)
尿路感染	0	0	5 (2.0)	0

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬単独群で 27/254 例（10.6%）、本薬/化学療法群で 85/250 例（34.0%）、プラセボ/化学療法群で 58/244 例（23.8%）に認められた。本薬/化学療法群及びプラセボ/化学療法群について、いずれかの群で 3 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの群で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象（062 試験）

SOC PT (MedDRA Ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬/化学療法群 250 例		プラセボ/化学療法群 244 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	85 (34.0)	69 (27.6)	58 (23.8)	44 (18.0)
末梢性感覚ニューロパチー	6 (2.4)	6 (2.4)	0	0
食欲減退	5 (2.0)	5 (2.0)	3 (1.2)	3 (1.2)
悪心	5 (2.0)	5 (2.0)	1 (0.4)	0
下痢	4 (1.6)	4 (1.6)	3 (1.2)	3 (1.2)
疲労	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
急性腎障害	3 (1.2)	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)
貧血	3 (1.2)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
大腸炎	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
死亡	3 (1.2)	0	0	0
無力症	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (2.0)	3 (1.2)
好中球数減少	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.6)	4 (1.6)
血中クレアチニン増加	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.2)	3 (1.2)
好中球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.6)	3 (1.2)
発熱性好中球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.2)	3 (1.2)

7.2.3 国際共同第Ⅲ相試験（859 試験）

有害事象は本薬/化学療法群で 776/785 例（98.9%）、プラセボ/化学療法群で 771/787 例（98.0%）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/化学療法群で 751/785 例（95.7%）、プラセボ/化学療法群で 736/787 例（93.5%）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 23 のとおりであった。

表 23 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象 (859 試験)

SOC PT (MedDRA Ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬/化学療法群 785 例		プラセボ/化学療法群 787 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	776 (98.9)	591 (75.3)	771 (98.0)	548 (69.6)
血液およびリンパ系障害				
貧血	329 (41.9)	95 (12.1)	286 (36.3)	76 (9.7)
好中球減少症	147 (18.7)	58 (7.4)	142 (18.0)	68 (8.6)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	120 (15.3)	1 (0.1)	34 (4.3)	0
胃腸障害				
悪心	364 (46.4)	29 (3.7)	364 (46.3)	35 (4.4)
下痢	280 (35.7)	50 (6.4)	254 (32.3)	40 (5.1)
嘔吐	264 (33.6)	41 (5.2)	210 (26.7)	42 (5.3)
便秘	170 (21.7)	4 (0.5)	165 (21.0)	6 (0.8)
腹痛	139 (17.7)	17 (2.2)	118 (15.0)	18 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	197 (25.1)	39 (5.0)	194 (24.7)	40 (5.1)
無力症	129 (16.4)	22 (2.8)	124 (15.8)	31 (3.9)
臨床検査				
血小板数減少	209 (26.6)	56 (7.1)	188 (23.9)	39 (5.0)
好中球数減少	198 (25.2)	77 (9.8)	175 (22.2)	64 (8.1)
AST 増加	184 (23.4)	18 (2.3)	137 (17.4)	12 (1.5)
体重減少	157 (20.0)	23 (2.9)	146 (18.6)	21 (2.7)
ALT 増加	132 (16.8)	15 (1.9)	96 (12.2)	12 (1.5)
代謝および栄養障害				
食欲減退	231 (29.4)	26 (3.3)	225 (28.6)	20 (2.5)
低アルブミン血症	147 (18.7)	16 (2.0)	106 (13.5)	12 (1.5)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	157 (20.0)	10 (1.3)	175 (22.2)	26 (3.3)
末梢性感覚ニューロパチー	140 (17.8)	22 (2.8)	136 (17.3)	8 (1.0)
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	195 (24.8)	24 (3.1)	171 (21.7)	14 (1.8)

重篤な有害事象は、本薬/化学療法群で 355/785 例 (45.2%)、プラセボ/化学療法群で 316/787 例 (40.2%) に認められた。いずれかの群で 8 例以上に認められた重篤な有害事象は表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの群で 8 例以上に認められた重篤な有害事象 (859 試験)

SOC PT (MedDRA Ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬/化学療法群 785 例		プラセボ/化学療法群 787 例	
	治験薬との因果関 係が否定されな かった有害事象		治験薬との因果関 係が否定されな かった有害事象	
	全有害事象		全有害事象	
重篤な有害事象	355 (45.2)	184 (23.4)	316 (40.2)	146 (18.6)
下痢	31 (3.9)	31 (3.9)	25 (3.2)	24 (3.0)
肺炎	30 (3.8)	6 (0.8)	14 (1.8)	2 (0.3)
嘔吐	19 (2.4)	14 (1.8)	23 (2.9)	17 (2.2)
大腸炎	16 (2.0)	16 (2.0)	4 (0.5)	4 (0.5)
肺塞栓症	15 (1.9)	3 (0.4)	6 (0.8)	3 (0.4)
悪心	14 (1.8)	12 (1.5)	11 (1.4)	7 (0.9)
腹痛	12 (1.5)	1 (0.1)	9 (1.1)	1 (0.1)
急性腎障害	12 (1.5)	4 (0.5)	11 (1.4)	4 (0.5)
発熱	12 (1.5)	3 (0.4)	9 (1.1)	3 (0.4)
死亡	11 (1.4)	1 (0.1)	4 (0.5)	0
食欲減退	9 (1.1)	5 (0.6)	10 (1.3)	8 (1.0)
胃腸出血	9 (1.1)	1 (0.1)	8 (1.0)	1 (0.1)
上部消化管出血	9 (1.1)	1 (0.1)	8 (1.0)	3 (0.4)
貧血	8 (1.0)	4 (0.5)	8 (1.0)	7 (0.9)
嚥下障害	8 (1.0)	0	15 (1.9)	0
低カリウム血症	8 (1.0)	5 (0.6)	6 (0.8)	6 (0.8)
腸閉塞	8 (1.0)	2 (0.3)	6 (0.8)	0
胸水	8 (1.0)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
肺臓炎	8 (1.0)	7 (0.9)	2 (0.3)	2 (0.3)
腹水	5 (0.6)	0	9 (1.1)	0
胃閉塞	3 (0.4)	0	9 (1.1)	1 (0.1)

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/化学療法群で 257/785 例 (32.7%)、プラセボ/化学療法群で 204/787 例 (25.9%) に認められた。いずれかの群で 8 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの群で 8 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 (859 試験)

SOC PT (MedDRA Ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬/化学療法群 785 例		プラセボ/化学療法群 787 例	
	治験薬との因果関 係が否定されな かった有害事象		治験薬との因果関 係が否定されな かった有害事象	
	全有害事象		全有害事象	
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	257 (32.7)	207 (26.4)	204 (25.9)	158 (20.1)
末梢性感覚ニューロパチー	28 (3.6)	28 (3.6)	21 (2.7)	21 (2.7)
末梢性ニューロパチー	26 (3.3)	26 (3.3)	32 (4.1)	32 (4.1)
下痢	15 (1.9)	15 (1.9)	2 (0.3)	2 (0.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (1.7)	13 (1.7)	9 (1.1)	9 (1.1)
好中球数減少	12 (1.5)	12 (1.5)	6 (0.8)	6 (0.8)
血小板数減少	12 (1.5)	12 (1.5)	14 (1.8)	14 (1.8)
好中球減少症	11 (1.4)	11 (1.4)	8 (1.0)	8 (1.0)
嘔吐	9 (1.1)	9 (1.1)	5 (0.6)	4 (0.5)
疲労	8 (1.0)	7 (0.9)	2 (0.3)	2 (0.3)

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌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える。また、機構は、臨床的位置付け等については、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 6 年 2 月 9 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 5 年 5 月 12 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（859 試験）において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ/化学療法群に対する本薬/化学療法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/化学療法の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/化学療法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、腓炎、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場合には、化学療法

歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者においても本薬/化学療法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、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
治癒切除不能な進行・再発の胃癌	- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 - HER2 陰性の患者に投与すること。 - 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・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と判断した。

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。	- 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) - 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃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性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、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。

[効能・効果]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和5年6月26日付けで変更）

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

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

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

腎細胞癌における術後補助療法

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

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

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法及び用量]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和5年6月26日付けで変更）

＜悪性黒色腫＞

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

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

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。

[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5年6月26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。

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

33. 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。
34. HER2 陰性の患者に投与すること。
35. 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。

[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 5 年 6 月 26 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。

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

7. 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＞

87. 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＞

98. 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。 <u>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</u> 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
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
BICR	blinded independent central review	盲検化された中央画像判定機関
BID	bis in die	1 日 2 回
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
CAPOX		カペシタビンと L-OHP との併用
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19		重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数（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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FOLFOX		5-FU、LV 又は I-LV 並びに L-OHP の併用
FP		5-FU と CDDP との併用
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 型
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ISH	<i>in situ</i> hybridization	<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
ITT	intention-to-treat	
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
LV		ホリナート
I-LV		レボホリナート
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer	
NE	not evaluable	評価不能
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
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

略語	英語	日本語
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
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 週間に 1 回
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間に 1 回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	stable disease	安定
SOX		S-1 と L-OHP との併用
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
SP		S-1 と CDDP との併用
TMB-High	tumor mutation burden-high	高い腫瘍遺伝子変異量
XP		カペシタビンと CDDP との併用
048 試験		KEYNOTE-048 試験
059 試験		KEYNOTE-059 試験
062 試験		KEYNOTE-062 試験
189 試験		KEYNOTE-189 試験
355 試験		KEYNOTE-355 試験
407 試験		KEYNOTE-407 試験
522 試験		KEYNOTE-522 試験
590 試験		KEYNOTE-590 試験
651 試験		KEYNOTE-651 試験
659 試験		KEYNOTE-659 試験
826 試験		KEYNOTE-826 試験
859 試験		KEYNOTE-859 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
国内診療ガイドライン		胃癌治療ガイドライン 日本胃癌学会編
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
ニボルマブ/化学療法		ニボルマブと化学療法との併用
本薬		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬/FOLFOX		本薬と FOLFOX との併用
本薬/SOX		本薬と SOX との併用
本薬/SP		本薬と SP との併用
本薬/化学療法		本薬と化学療法との併用
プラセボ/化学療法		プラセボと化学療法との併用