

審査報告書

令和6年4月11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6月13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

<承認条件を付与する場合>

[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胆道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
治癒切除不能な胆道癌

(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>

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。

＜治癒切除不能な胆道癌＞

ゲムシタピン塩酸塩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。

（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6年2月20日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	キイトルーダ点滴静注 100 mg
[一般名]	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者]	MSD 株式会社
[申請年月日]	令和5年6月13日
[剤形・含量]	1 パイアル (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>治癒切除不能な胆道癌</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。

<治癒切除不能な胆道癌>

ゲムシタビン塩酸塩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。

（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	25
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	25

[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

治癒切除不能な胆道癌に係る臨床開発として、申請者により、化学療法歴のある治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (158 試験) のコホート B が 2015 年 12 月から実施された。また、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (966 試験) が 2019 年 9 月から実施された。

米国及び EU では、966 試験を主要な試験成績としてそれぞれ 2023 年 4 月及び 5 月に承認申請が行われ、米国では 2023 年 10 月に「KEYTRUDA, in combination with gemcitabine and cisplatin, is indicated for the treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC).」、EU では 2023 年 12 月に「KEYTRUDA, in combination with gemcitabine and cisplatin, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic biliary tract carcinoma in adults.」を効能・効果として承認された。

なお、2024 年 1 月時点において、本薬は治癒切除不能な胆道癌に係る効能・効果にて、7 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、158 試験のコホート B 及び 966 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。

今般、966 試験を主要な試験成績として、治癒切除不能な胆道癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	158 試験	II	<コホート B> 化学療法歴のある治癒切除不能な胆道癌患者	105	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		966 試験	III	化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者	1,069 ①533 ②536	3 週間を 1 サイクルとして、GC*との併用で ①本薬 200 mg 又は②プラセボを第 1 日目に静脈内投与	有効性 安全性

* : GEM 1,000 mg/m² 及び CDDP 25 mg/m² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与 (CDDP は最大 8 サイクル)

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、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2 : 158 試験¹⁾ コホート B <2015 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 1 月 12 日] >)

化学療法歴のある治癒切除不能な胆道癌（肝内胆管癌、肝外胆管癌及び胆嚢癌）患者（目標症例数：100 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 15 の国又は地域、44 施設で実施された。

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

本試験のコホート B に登録された 105 例のうち、本薬が投与されなかった 1 例を除く 104 例が有効性及び安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 18 例）。

有効性について、本試験のコホート B における主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率の結果（2022 年 1 月 12 日データカットオフ）は表 2 のとおりであった。

表 2 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団、IRC 判定、2022 年 1 月 12 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	全体集団 104 例
CR	0
PR	6 (5.8)
SD	17 (16.3)
PD	66 (63.5)
NE	15 (14.4)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	6 (5.8 [2.1, 12.1])

* : 正確法

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 23/104 例 (22.1%) に認められた。疾患進行による死亡 18 例を除く死因は、敗血症 2 例、死亡、誤嚥性肺炎及び腎不全各 1 例であった。このうち、腎不全 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

上記のうち、日本人患者における死亡は 2 例に認められ、いずれも疾患進行による死亡であった。

7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 : 966 試験 <2019 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 12 月 15 日] >)

化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌（肝内胆管癌、肝外胆管癌及び胆嚢癌）患者²⁾（目標症例数：1,069 例³⁾）を対象に、GC 併用下で本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 24 の国又は地域、185 施設で実施された。

¹⁾ 化学療法歴のある進行固形癌患者が対象とされ、以下の A～M のコホートから構成された。

A : 肛門癌、B : 胆道癌、C : 肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍、D : 子宮内膜癌、E : 子宮頸癌、F : 外陰癌、G : 小細胞肺癌、H : 中皮腫、I : 甲状腺癌、J : 唾液腺癌、K : MSI-High を有する進行固形癌（結腸・直腸癌を除く）、L (中国のみ) : MSI-High を有する進行固形癌、M : TMB-High を有する進行固形癌

²⁾ 術前又は術後補助療法として GEM 又は CDDP が投与された患者、及び治癒切除不能と診断された時点以前の 6 カ月間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⁾ 主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を無作為化から 2 カ月後までは 1、それ以降は 0.75 と仮定し、各投与群への割付比を 1 : 1、有意水準 (片側) を 0.025、検出力を 93% としたときに必要なイベント数は 818 件と算出されたことに基づき設定された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、GCとの併用（CDDPは最大8サイクル⁴⁾）で本薬200mg又はプラセボを第1日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与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1,069例（本薬群533例、プラセボ群536例）全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群58例、プラセボ群44例）。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬群の4例及びプラセボ群の2例を除く1,063例（本薬群529例、プラセボ群534例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群58例、プラセボ群44例）。

本試験の統計解析計画の主な変更は表3のとおりであった。

表3 統計解析計画の主な変更（966試験）

治験実施計画書	初版 (2019年6月21日付け)	改訂第2版 (2020年12月8日付け)	改訂第4版 (2021年8月26日付け)	改訂第5版 (2021年11月18日付け)
改訂理由及び改訂内容	該当なし	以下の点を考慮し、主要評価項目をOSのみとした上で、OSのハザード比に関する仮定を変更。 <ul style="list-style-type: none"> 治癒切除不能な胆道癌患者において確立した有効性の評価項目はOSであると考えたこと 化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした本薬の国際共同第III相試験（KEYNOTE-361試験）等において、 	OSに関するイベントの発生が想定よりも早いこと等を考慮し、中間解析は1回のみとした上で、十分に観察が行われた時点で中間解析及び最終解析を実施することに変更。	化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者を対象としたデュルバルマブの国際共同第III相試験（TOPAZ-1試験）において、中間解析で統計学的に有意なOSの延長が示されたこと等を考慮し、中間解析を追加。
主要評価項目	PFS及びOS	OS	変更なし	変更なし

⁴⁾ 治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした以下の臨床試験における設定、国内外の診療ガイドライン等を参考に設定された。

- ① GC投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第III相試験（ABC-02試験、N Engl J Med 2010; 362: 1273-81）において、GC投与は最大8サイクルとされた。
- ② GEMの有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第II相試験（Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57: 647-53）において、GEMは疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

治験実施計画書	初版 (2019年6月21日付け)	改訂第2版 (2020年12月8日付け)	改訂第4版 (2021年8月26日付け)	改訂第5版 (2021年11月18日付け)
目標症例数 (設定根拠)	788例 (①プラセボ群に対する本薬群のPFSのハザード比を■、有意水準(片側)を■、検出力を95%としたときに必要なイベント数は617件と算出されたこと、及び②プラセボ群に対する本薬群のOSのハザード比を■、有意水準(片側)を■、検出力を93%としたときに必要なイベント数は598件と算出されたこと)	1,048例 (プラセボ群に対する本薬群のOSのハザード比を無作為化から■までは1、それ以降は■と仮定し、有意水準(片側)を0.025、検出力を90%としたときに必要なイベント数は725件と算出されたこと)	1,069例 (プラセボ群に対する本薬群のOSのハザード比を無作為化から2カ月後までは1、それ以降は0.75と仮定し、有意水準(片側)を0.025、検出力を93%としたときに必要なイベント数は818件と算出されたこと)	変更なし
解析時期	中間解析 1回目(無益性評価):最初の患者の無作為化から■が経過した時点 2及び3回目:それぞれ最初の患者の無作為化から■及び■が経過した時点	1及び2回目:それぞれOSに関する500及び616件のイベントが発生した時点	OSに関する695件のイベントが発生し、かつ無作為化開始から32カ月が経過した時点	1回目:OSに関する585件のイベントが発生した時点、かつ無作為化開始から26カ月が経過した時点 2回目:OSに関する695件のイベントが発生した時点、かつ無作為化開始から32カ月が経過した時点
	最終解析 以下のいずれか遅い時点 ・最初の患者の無作為化から■が経過した時点 ・OSに関する■件のイベントが発生した時点	OSに関する725件のイベントが発生した時点	OSに関する818件のイベントが発生し、かつ無作為化開始から38カ月が経過した時点	変更なし

複数の評価項目を設定することに伴う多重性の調整については、Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチ (Stat Biopharm Res 2011; 3: 336-52) により、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御されるよう調整された (図 1)。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整については、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

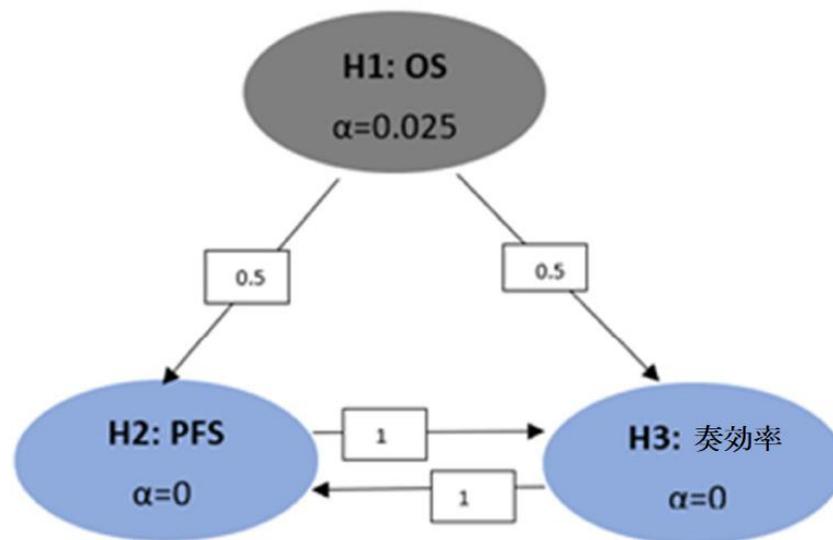


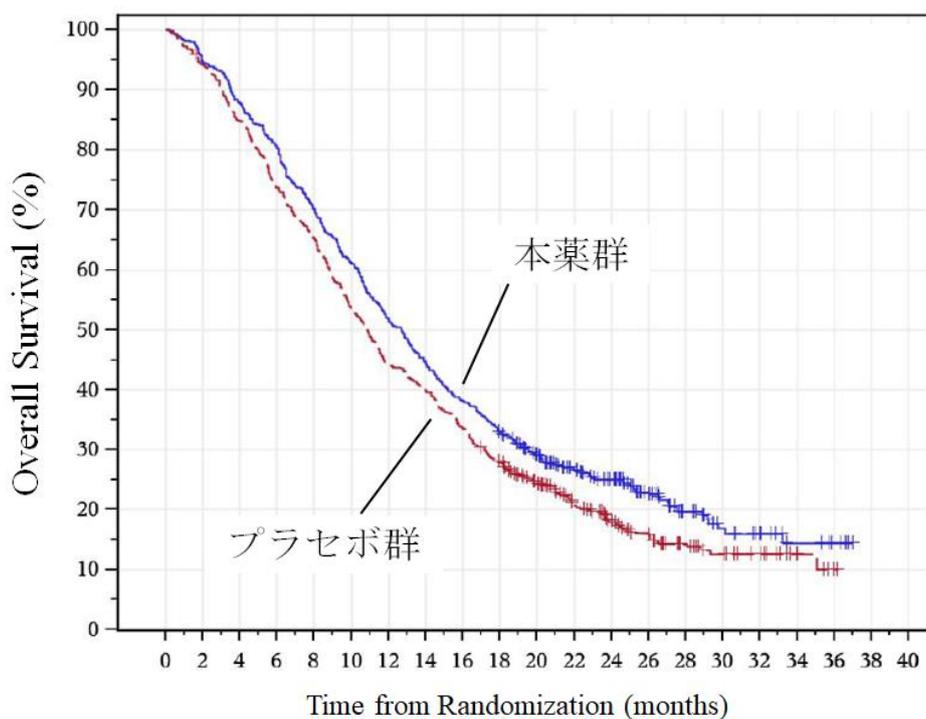
図 1 OS、PFS 及び奏効率に関する検定手順及び有意水準 (片側) の割当て

有効性について、主要評価項目とされた OS の 1 及び 2 回目の中間解析が、それぞれ 589 及び 730 件の OS に関するイベントが発生した時点（それぞれ 2021 年 12 月 15 日及び 2022 年 5 月 25 日データカットオフ）で実施され、IDMC によって試験の継続が勧告された。OS の最終解析（2022 年 12 月 15 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 4 及び図 2 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 4 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2022 年 12 月 15 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	533	536
イベント数 (%)	414 (77.7)	443 (82.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.7 [11.5, 13.6]	10.9 [9.9, 11.6]
ハザード比 [95%CI] *1		0.83 [0.72, 0.95] *2
p 値 (片側) *3		0.0034

*1：地域（アジア、アジア以外）、疾患進展（局所進行、遠隔転移あり）、原発部位（胆嚢、肝内胆管、肝外胆管）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 96%CI は [0.72, 0.96]、*3：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.02



Number at risk

本薬群 533 505 469 430 374 326 275 238 204 175 142 108 88 56 35 21 16 8 5 0 0

プラセボ群 536 504 454 394 349 287 236 213 181 148 115 81 59 43 28 20 14 7 1 0 0

図 2 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2022 年 12 月 15 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、本薬群 68/529 例 (12.9%)、プラセボ群 89/534 例 (16.7%) に認められた。疾患進行による死亡（本薬群 37 例、プラセボ群 40 例）を除く患者の死因は、本薬群で肺炎 4 例、死亡及び敗血症各 3 例、胆道感染及び安楽死各 2 例、腹部膿

瘍、腹部感染、COVID-19、心停止、胆管炎、真菌性敗血症、胃腸出血、下気道感染、悪性新生物進行⁵⁾、心筋梗塞、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、誤嚥性肺炎、ウイルス性肺炎、肺臓炎、肺塞栓症、敗血症性ショック及び出血性ショック各1例、プラセボ群で敗血症6例、死亡5例、COVID-19 4例、肺塞栓症及び脳梗塞各3例、急性腎障害、COVID-19 肺炎、肝膿瘍及び上部消化管出血各2例、安楽死、敗血症性ショック、急性心筋梗塞、胆道性敗血症、脳出血、大脳静脈洞血栓症、感染性胆管炎、胆嚢炎、下痢、肝感染、肝腎症候群、イレウス、肺膿瘍、食道静脈瘤出血、肺炎球菌性敗血症、アシネトバクター性肺炎、細菌性肺炎、処置後合併症、呼吸不全及び特発性細菌性腹膜炎各1例であった。このうち、本薬群の胆管炎、下気道感染、心筋梗塞、ウイルス性肺炎、敗血症性ショック、腹部膿瘍、悪性新生物進行及び肺臓炎各1例、プラセボ群の敗血症、上部消化管出血及び肝腎症候群各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

上記のうち、日本人患者における死亡は本薬群3例、プラセボ群1例に認められた。疾患進行による死亡（本薬群1例）を除く患者の死因は、本薬群で心停止及び肺臓炎各1例、プラセボ群で脳出血1例であった。このうち、本薬群の肺臓炎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

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臨床試験は、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（966 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、966 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、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者に対して、本薬/GC 投与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、966 試験の対照群としてプラセボと GC との併用投与を設定した理由について、以下のよう

に説明している。

治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした ABC-02 試験⁶⁾等の結果に基づき、966 試験の計画時点における国内外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（肝胆道癌）（v.2.2019）、ESMO ガイドライン（2016年版）、国内診療ガイドライン（改訂第3版））において、966 試験の対象患者に対して GC 投与が推奨されていたことから、対照群としてプラセボと GC との併用投与を設定した。

⁵⁾ 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として治験担当医師より報告されたことから、疾患進行による死亡例として集計されなかった。

⁶⁾ 治癒切除不能な胆道癌患者を対象に、GC 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（N Engl J Med 2010; 362: 1273-81）

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

966 試験の主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.2 参照)。

申請者は、原発部位別の本薬/GC 投与の有効性について、以下のように説明している。

966 試験における原発部位別の部分集団における OS の結果は表 5 のとおりであり、原発部位が肝外胆管及び胆嚢の患者集団では本薬/GC 投与の有効性が全体集団と異なる傾向が認められた。しかしながら、国内外の診療ガイドラインにおいて胆道癌の薬物療法は原発部位にかかわらず同様とされていること、本薬/GC 投与の有効性に影響を及ぼすと考えられる腫瘍生物学的な背景が原発部位により異なることを示す明確なデータはないこと等を踏まえると、当該部分集団解析の結果は原発部位が肝外胆管及び胆嚢の患者に対する本薬/GC 投与の有効性を否定するものではないと考える。

表 5 原発部位別の部分集団における OS の解析結果 (2022 年 12 月 15 日データカットオフ)

原発部位	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *1	交互作用の p 値*2
肝内胆管	本薬群	320	234 (73.1)	14.0 [12.4, 15.2]	0.75 [0.63, 0.90]	0.1893
	プラセボ群	313	256 (81.8)	11.5 [10.2, 13.1]		
肝外胆管	本薬群	98	78 (79.6)	12.9 [10.2, 15.4]	0.94 [0.69, 1.29]	
	プラセボ群	105	83 (79.0)	13.0 [9.6, 16.3]		
胆嚢	本薬群	115	102 (88.7)	9.2 [7.5, 10.5]	0.96 [0.73, 1.26]	
	プラセボ群	118	104 (88.1)	9.3 [8.0, 10.6]		

*1: 地域 (アジア、アジア以外)、疾患進展 (局所進行、遠隔転移あり) 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、②原発部位及び③投与群と原発部位との交互作用を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデル (層別因子は*1 と同一)

また、申請者は、日本人患者における本薬/GC 投与の有効性について、以下のように説明している。

日本人集団における OS の最終解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 3 のとおりであった。

表 6 日本人集団における OS の最終解析結果 (2022 年 12 月 15 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	58	44
イベント数 (%)	45 (77.6)	36 (81.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.0 [8.5, 14.2]	12.3 [9.9, 18.1]
ハザード比 [95%CI] *	1.08 [0.70, 1.68]	

*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

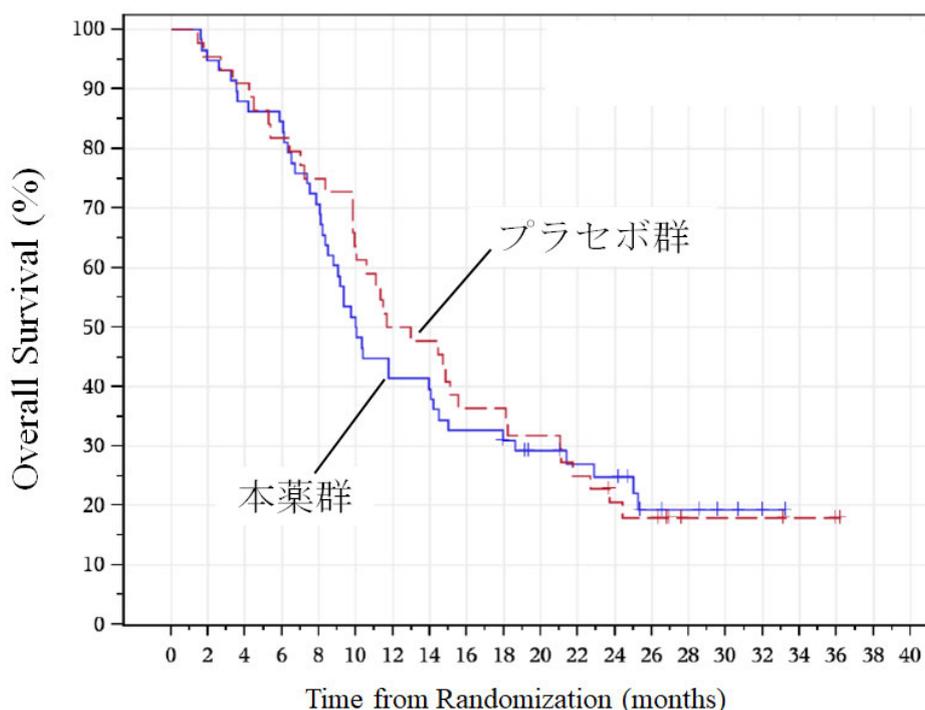


図3 日本人集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (2022 年 12 月 15 日データカットオフ)

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

- 966 試験の全体集団を対象に、多変量比例ハザードモデルを用いて OS に影響を及ぼす因子を検討した⁷⁾ 結果、「ECOG PS (0, 1 以上)」、「原発部位 (胆嚢、肝内胆管、肝外胆管)」、「肝転移 (あり、なし)」及び「BICR が RECIST ver.1.1 に基づき評価したベースライン時の腫瘍量 (中央値未満、中央値以上、不明)」が同定された。このうち、日本人集団の投与群間で分布に 10%以上の差が認められた「肝転移 (あり、なし)」及び「BICR が RECIST ver.1.1 に基づき評価したベースライン時の腫瘍量 (中央値未満、中央値以上、不明)」、並びに投与群を共変量とした非層別 Cox ハザードモデルを用いた調整解析を実施した結果、日本人集団におけるプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 1.03 [0.65, 1.63] となった。

また、966 試験の本薬群及びプラセボ群において、後治療として抗悪性腫瘍剤が投与された患者の割合は、全体集団ではそれぞれ 47.5 及び 48.7%、日本人集団ではそれぞれ 55.2 及び 68.2%であり、日本人集団では本薬群と比較してプラセボ群で高かった。なお、Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW) 法を用いて後治療の影響を考慮した OS の感度解析を実施した結果、プラセボ群に対する本薬群の OS

⁷⁾ 以下の因子について検討を行った。なお、術後療法歴、術前療法歴、放射線療法歴、及び化学療法歴については、日本人集団において該当する患者がいない又は患者数が極めて限られることから、検討の対象外とされた。投与群、性別、年齢、地域、手術歴、PD-L1 の発現状況 (CPS、カットオフ値 : 1)、PD-L1 の発現状況 (CPS、カットオフ値 : 10)、MSI、ECOG PS、原発部位、疾患進展、B 型肝炎の状態、C 型肝炎の状態、喫煙歴、飲酒歴、病期、胆道ステント留置及び胆道ドレナージ歴、966 試験への組入れ前 1 カ月間の抗菌薬の投与歴、肝転移、BICR が RECIST ver.1.1 に基づき評価したベースライン時の腫瘍量

のハザード比 [95%CI] は全体集団及び日本人集団でそれぞれ 0.84 [0.68, 1.03] 及び 1.11 [0.55, 2.68] であった。

以上より、日本人集団の投与群間で認められた患者背景因子の分布及び後治療の実施割合の不均衡が日本人集団の OS の結果に影響した可能性はあるものの、明らかな要因は特定できなかった。しかしながら、966 試験の①日本人集団と②全体集団との間で RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS (プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] : ①0.90 [0.56, 1.45] 及び②0.86 [0.75, 1.00]) 及び奏効率 (本薬群 : ①37.9%、②28.7%) の結果⁸⁾ に明確な差異は認められていないこと等も考慮すると、日本人患者においても本薬/GC 投与の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。966 試験に組み入れられた日本人の患者数は限られており、966 試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬/GC 投与の有効性を評価することには限界があると考えられるものの、上記の申請者の説明に加えて下記の点等も考慮すると、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬/GC 投与の有効性は日本人患者を含めて示されたと判断した。

- 本薬の PK 並びに胆道癌の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと
- 本薬の既承認の効能・効果において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと (「令和 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)

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、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬/GC 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⁹⁾ であると判断した。また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬/GC 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、966 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/GC 投与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。

⁸⁾ OS の 1 回目の中間解析時点における結果。966 試験における PFS 及び奏効率の解析は、プラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な OS の延長が示された場合に実施することとされ、当該 OS の延長が示された時点 (1 回目若しくは 2 回目の中間解析又は最終解析) にかかわらず OS の 1 回目の中間解析時点におけるデータに基づき実施することとされた。

⁹⁾ 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)

966 試験における安全性の概要は表 7 のとおりであった。また、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象は表 8 のとおりであった。なお、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 7 安全性の概要 (966 試験、2022 年 12 月 15 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 529 例	プラセボ群 534 例
全有害事象	524 (99.1)	532 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	451 (85.3)	449 (84.1)
死亡に至った有害事象	31 (5.9)	49 (9.2)
重篤な有害事象	276 (52.2)	263 (49.3)
投与中止に至った有害事象*1	138 (26.1)	122 (22.8)
本薬又はプラセボ	77 (14.6)	66 (12.4)
GEM 又は CDDP	124 (23.4)	113 (21.2)
休薬に至った有害事象*1	379 (71.6)	380 (71.2)
本薬又はプラセボ	291 (55.0)	310 (58.1)
GEM 又は CDDP	362 (68.4)	371 (69.5)
減量に至った有害事象*2	199 (37.6)	201 (37.6)

*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：GEM 又は CDDP のいずれかの減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

表 8 プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった*1 有害事象
(966 試験、2022 年 12 月 15 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	本薬群 529 例	プラセボ群 534 例
全有害事象		
発熱	139 (26.3)	104 (19.5)
発疹	90 (17.0)	49 (9.2)
そう痒症	77 (14.6)	51 (9.6)
甲状腺機能低下症	46 (8.7)	14 (2.6)
Grade 3 以上の有害事象		
白血球数減少	61 (11.5)	47 (8.8)
重篤な有害事象		
発熱	30 (5.7)	12 (2.2)
投与中止に至った有害事象*2		
血小板数減少	19 (3.6)	4 (0.7)

*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投与中止に至った有害事象

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、966 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②～⑥）と 966 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胆道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (966 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)

上記①～⑥における有害事象の発現状況を比較した結果は表 9 のとおりであった。また、上記②～⑥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 10 のとおりであった。なお、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 9 上記①～⑥のがん種別の安全性の概要

	例数 (%)					
	①の患者 本薬/GC 529 例	②の患者 本薬/白金製剤 /PEM 等 683 例	③の患者 本薬/白金製 剤/5-FU 276 例	④の患者 本薬/PTX 等 562 例	⑤の患者 本薬/ CDDP/5-FU 370 例	⑥の患者 本薬/白金製 剤/PTX/BV 等 307 例
全有害事象	524 (99.1)	677 (99.1)	271 (98.2)	554 (98.6)	370 (100)	305 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	451 (85.3)	466 (68.2)	234 (84.8)	438 (77.9)	318 (85.9)	251 (81.8)
死亡に至った有害事象	31 (5.9)	50 (7.3)	32 (11.6)	14 (2.5)	28 (7.6)	14 (4.6)
重篤な有害事象	276 (52.2)	315 (46.1)	162 (58.7)	165 (29.4)	205 (55.4)	153 (49.8)
本薬の投与中止に至った有害事象	77 (14.6)	130 (19.0)	43 (15.6)	60 (10.7)	54 (14.6)	46 (15.0)
本薬の休薬に至った有害事象	291 (55.0)	354 (51.8)	123 (44.6)	284 (50.5)	247 (66.8)	201 (65.5)

表 10 上記②～⑥のいずれと比較しても上記①で発現率の高かった有害事象

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	①の患者 529 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
全有害事象						
好中球数減少	330 (62.4)	35 (5.1)	51 (18.5)	127 (22.6)	139 (37.6)	56 (18.2)
血小板数減少	211 (39.9)	34 (5.0)	56 (20.3)	90 (16.0)	62 (16.8)	49 (16.0)
Grade 3 以上の有害事象						
好中球数減少	257 (48.6)	24 (3.5)	31 (11.2)	101 (18.0)	89 (24.1)	40 (13.0)
血小板数減少	94 (17.8)	10 (1.5)	15 (5.4)	36 (6.4)	7 (1.9)	21 (6.8)
胆管炎	29 (5.5)	1 (0.1)	0	0	1 (0.3)	0
重篤な有害事象						
胆管炎	31 (5.9)	1 (0.1)	0	0	1 (0.3)	0

*：全有害事象は 10%以上、それ以外は 5%以上高かった有害事象を記載した

上記②～⑥のいずれと比較しても上記①で好中球数減少、血小板数減少及び胆管炎の発現率が高い傾向が認められた。しかしながら、好中球数減少及び血小板数減少については、関連する有害事象を含む発現状況は表 11 のとおりであり、上記②～⑥と比較して上記①で発現率が明らかに高い傾向は認められなかった。また、胆管炎については原疾患による影響が考えられた。

表 11 好中球数減少及び血小板数減少に関連する有害事象

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	①の患者 529 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
好中球数減少に関連する有害事象						
全有害事象	330 (62.4)	247 (36.2)	139 (50.4)	342 (60.9)	228 (61.6)	128 (41.7)
好中球数減少	330 (62.4)	35 (5.1)	51 (18.5)	127 (22.6)	139 (37.6)	56 (18.2)
好中球減少症	1 (0.2)	215 (31.5)	93 (33.7)	233 (41.5)	97 (26.2)	72 (23.5)
Grade 3 以上の有害事象	257 (48.6)	149 (21.8)	81 (29.3)	264 (47.0)	141 (38.1)	78 (25.4)
好中球数減少	257 (48.6)	24 (3.5)	31 (11.2)	101 (18.0)	89 (24.1)	40 (13.0)
好中球減少症	0	127 (18.6)	50 (18.1)	169 (30.1)	54 (14.6)	38 (12.4)
血小板数減少に関連する有害事象						
全有害事象	211 (39.9)	184 (26.9)	129 (46.7)	195 (34.7)	86 (23.2)	110 (35.8)
血小板数減少	211 (39.9)	34 (5.0)	56 (20.3)	90 (16.0)	62 (16.8)	49 (16.0)
血小板減少症	0	158 (23.1)	79 (28.6)	116 (20.6)	28 (7.6)	61 (19.9)
Grade 3 以上の有害事象	94 (17.8)	59 (8.6)	39 (14.1)	94 (16.7)	15 (4.1)	44 (14.3)
血小板数減少	94 (17.8)	10 (1.5)	15 (5.4)	36 (6.4)	7 (1.9)	21 (6.8)
血小板減少症	0	51 (7.5)	25 (9.1)	63 (11.2)	8 (2.2)	23 (7.5)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

966 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率の高かった有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果に係る臨床試験と比較して 966 試験で発現率が高かった有害事象は、いずれも併用される抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象又は原疾患に関連する有害事象であった。

以上より、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、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬/GC 投与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、966 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/GC 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

966 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 12 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 13 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、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 12 安全性の概要 (966 試験の本薬群、2022 年 12 月 15 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 58 例	外国人患者 471 例
全有害事象	58 (100)	466 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	47 (81.0)	404 (85.8)
死亡に至った有害事象	2 (3.4)	29 (6.2)
重篤な有害事象	24 (41.4)	252 (53.5)
投与中止に至った有害事象*1	9 (15.5)	129 (27.4)
本薬又はプラセボ	7 (12.1)	70 (14.9)
GEM 又は CDDP	8 (13.8)	116 (24.6)
休薬に至った有害事象*1	46 (79.3)	333 (70.7)
本薬又はプラセボ	37 (63.8)	254 (53.9)
GEM 又は CDDP	46 (79.3)	316 (67.1)
減量に至った有害事象*2	15 (25.9)	184 (39.1)

*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：GEM 又は CDDP のいずれかの減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

表 13 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
(966 試験の本薬群、2022 年 12 月 15 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	日本人患者 58 例	外国人患者 471 例
全有害事象		
好中球数減少	43 (74.1)	287 (60.9)
白血球数減少	38 (65.5)	103 (21.9)
便秘	33 (56.9)	153 (32.5)
食欲減退	28 (48.3)	116 (24.6)
倦怠感	21 (36.2)	15 (3.2)
発疹	15 (25.9)	75 (15.9)
末梢性感覚ニューロパチー	11 (19.0)	20 (4.2)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	34 (58.6)	223 (47.3)
貧血	20 (34.5)	132 (28.0)
白血球数減少	18 (31.0)	43 (9.1)
休薬に至った有害事象*2		
好中球数減少	33 (56.9)	158 (33.5)
白血球数減少	19 (32.8)	24 (5.1)

*1：全有害事象は 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休薬に至った有害事象

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、貧血及び白血球数減少が認められたものの、日本人集団の本薬群とプラセボ群との間で発現率に明確な差異は認められていないこと¹⁰⁾を考慮すると、本薬の安全性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。

966 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

¹⁰⁾ ①本薬群及び②プラセボ群における発現率は、それぞれ以下のとおりであった。
好中球数減少 (①74.1%、②79.5%)、貧血 (①65.5%、②61.4%)、白血球数減少 (①65.5%、②65.9%)

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/GC 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象のほとんどは Grade 2 以下であり、いずれも本薬又は併用された GC 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
治癒切除不能な胆道癌	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。

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を申請どおり設定することが適切と判断した。

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、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬/GC 投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（胆道癌）（v.3.2023）
 - 治癒切除不能な胆道癌患者に対する一次治療として、本薬/GC 投与が強く推奨される。

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

化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした 966 試験の結果、本薬/GC 投与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/GC 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、胆道癌のうち、十二指腸乳頭部癌については胆道癌ではない十二指腸癌との鑑別が難しいこと等を考慮して 966 試験の対象とされておらず、十二指腸乳頭部癌患者に対する本薬/GC 投与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。しかしながら、国内外の診療ガイドライン¹¹⁾において当該患者の治療体系は胆管癌及び胆囊癌患者と同様とされていること、及び十二指腸乳頭部癌は極めて希少であり当該疾患に対する本薬/GC 投与の有効性及び安全性を検討する臨床試験を実施することは困難であることを考慮すると、十二指腸乳頭部癌患者に対しても本薬/GC 投与は許容可能と考える。

また、胆道癌に対する術後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、術後補助療法としての本薬投与は推奨されないと考える。

加えて、国内診療ガイドラインにおいて化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌に対して推奨されている①デュルバルマブ/GC 投与、②GCS 投与及び③GS 投与との使い分けについて、いずれも本薬/GC

¹¹⁾ 国内診療ガイドライン（改訂第3版）、NCCN ガイドライン（十二指腸乳頭部癌）（v.2.2023）、及び ESMO ガイドライン（2022年版）

投与と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ものの、安全性プロファイルの差異に加え、上記①及び③に関してはそれぞれ下記の点等も考慮して個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

- ① デュルバルマブ/GC 投与の有効性及び安全性が検討された TOPAZ-1 試験 (NEJM Evid 2022; 1: 1-11) では CDDP 及び GEM の投与はいずれも最大 8 サイクルとされた一方、966 試験では国内診療ガイドライン等を参考に CDDP は最大 8 サイクル、GEM は疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされたこと
- ③ 化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者における OS の延長効果について、GS 投与は GC 投与に対する非劣性が示された (Ann Oncol 2019; 30: 1950-8) 一方、本薬/GC 投与は GC 投与に対する優越性が示されたこと

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「治癒切除不能な胆道癌」と設定した。

- 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。

機構は、申請者の説明を了承した。

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/GC 投与の有効性及び安全性、並びに投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

966 試験において、「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 (CPS¹²⁾) が測定可能であった患者集団における CPS 別 (カットオフ値 : 1 及び 10) の本薬/GC 投与の①有効性及び②安全性は、それぞれ下記のとおりであった。

① 有効性

966 試験における PD-L1 の発現状況別の OS の結果は表 14 及び図 4 のとおりであった (2022 年 12 月 15 日データカットオフ)。PD-L1 の発現状況別のいずれの集団においてもプラセボ群と比較して本薬群で OS の延長傾向が認められたことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/GC 投与の有効性は期待できると考える。

¹²⁾ 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

表 14 PD-L1 の発現状況別の OS の最終解析結果 (2022 年 12 月 15 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*2
CPS < 1	本薬群	113	86 (76.1)	14.2 [12.1, 16.6]	0.85 [0.62, 1.16]	0.9189
	プラセボ群	110	87 (79.1)	13.0 [10.0, 15.5]		
1 ≤ CPS < 10	本薬群	160	125 (78.1)	12.8 [10.5, 14.5]	0.78 [0.61, 1.00]	
	プラセボ群	179	149 (83.2)	11.5 [9.6, 13.5]		
CPS ≥ 10	本薬群	203	162 (79.8)	11.0 [10.2, 12.8]	0.85 [0.68, 1.06]	
	プラセボ群	186	160 (86.0)	10.3 [8.7, 11.4]		

*1 : 地域 (アジア、アジア以外)、疾患進展 (局所進行、遠隔転移あり)、原発部位 (胆嚢、肝内胆管、肝外胆管) 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層別 Cox 比例ハザードモデル (層別因子は*1 と同一)

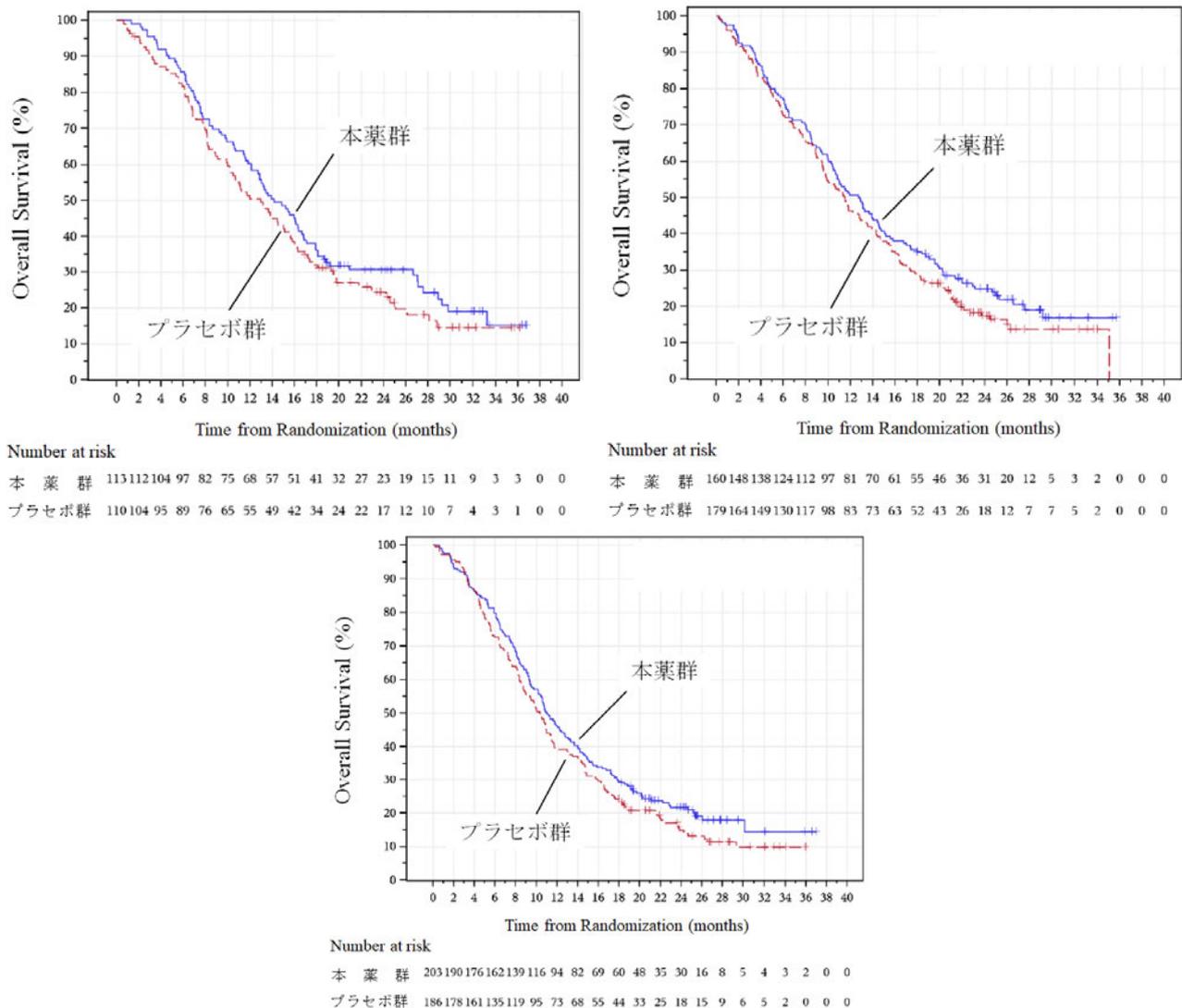


図 4 PD-L1 の発現状況別の OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (2022 年 12 月 15 日データカットオフ)
(左上図 : CPS < 1 集団、右上図 : 1 ≤ CPS < 10 集団、下図 : CPS ≥ 10 集団)

② 安全性

966 試験の本薬群における PD-L1 の発現状況別の安全性の概要は表 15 のとおりであった。PD-L1 の発現状況別の各集団間で本薬/GC 投与の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/GC 投与は忍容可能と考える。

表 15 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要 (2022 年 12 月 15 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	CPS < 1 集団 112 例	1 ≤ CPS < 10 集団 159 例	CPS ≥ 10 集団 202 例
全有害事象	112 (100)	157 (98.7)	200 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	95 (84.8)	142 (89.3)	169 (83.7)
死亡に至った有害事象	5 (4.5)	11 (6.9)	13 (6.4)
重篤な有害事象	50 (44.6)	95 (59.7)	106 (52.5)

上記①及び②の検討結果から、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/GC 投与が推奨されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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は、下表のように設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、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。	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を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者に係る本薬の用法・用量について、以下のよう説明している。

下記の点を踏まえ、本一変申請に係る本薬の用法・用量を「ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、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。」と設定した。

- 化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした 966 試験において、国内診療ガイドライン等を参考に設定した用法・用量の GC 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

また、有害事象発現時の本薬の用量調節基準について、966 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/GC 投与の臨床的有用性が示されたことから、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、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道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、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、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、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 966 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）
- 966 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¹³⁾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 国際共同第Ⅱ相試験（158 試験）コホート B

有害事象は 96/104 例（92.3%）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 57/104 例（54.8%）に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

¹³⁾ ①悪性黒色腫、②非小細胞肺癌、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（レンパ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 9 月時点で 5,326 例（それぞれ①349 例、②2,825 例、③129 例、④1,325 例、⑤410 例、⑥196 例、⑦67 例、⑧25 例及び⑨0 例）の調査票が回収されている。

表 16 発現率が 15%以上の有害事象 (158 試験のコホート B)

SOC PT (MedDRA Ver.24.1)	例数 (%)	
	104 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	96 (92.3)	57 (54.8)
血液およびリンパ系障害		
貧血	19 (18.3)	6 (5.8)
胃腸障害		
腹痛	18 (17.3)	4 (3.8)
腹水	16 (15.4)	6 (5.8)
悪心	16 (15.4)	2 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	33 (31.7)	5 (4.8)
発熱	16 (15.4)	1 (1.0)
代謝および栄養障害		
食欲減退	27 (26.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	24 (23.1)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	17 (16.3)	2 (1.9)

重篤な有害事象は 39/104 例 (37.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、腹痛、うっ血性心不全、脱水、ILD、肺炎、誤嚥性肺炎、肺臓炎、肺塞栓症及び敗血症各 2 例 (1.9%) であり、うち、ILD 及び肺臓炎各 2 例、うっ血性心不全及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 11 例 (10.6%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 3 例 (2.9%)、敗血症 2 例 (1.9%) であり、うち、肺臓炎 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (966 試験)

有害事象は本薬群で 524/529 例 (99.1%)、プラセボ群で 532/534 例 (99.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 493/529 例 (93.2%)、プラセボ群で 500/534 例 (93.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 (966 試験)

SOC PT (MedDRA Ver.25.1)	例数 (%)			
	本薬群 529 例		プラセボ群 534 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	524 (99.1)	451 (85.3)	532 (99.6)	449 (84.1)
血液およびリンパ系障害				
貧血	323 (61.1)	152 (28.7)	313 (58.6)	154 (28.8)
胃腸障害				
悪心	233 (44.0)	12 (2.3)	246 (46.1)	12 (2.2)
便秘	186 (35.2)	2 (0.4)	190 (35.6)	3 (0.6)
嘔吐	122 (23.1)	14 (2.6)	128 (24.0)	7 (1.3)
腹痛	92 (17.4)	10 (1.9)	122 (22.8)	19 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	187 (35.3)	26 (4.9)	172 (32.2)	22 (4.1)
発熱	139 (26.3)	12 (2.3)	104 (19.5)	5 (0.9)
臨床検査				
好中球数減少	330 (62.4)	257 (48.6)	327 (61.2)	253 (47.4)
血小板数減少	211 (39.9)	94 (17.8)	212 (39.7)	107 (20.0)
白血球数減少	141 (26.7)	61 (11.5)	127 (23.8)	47 (8.8)
ALT 増加	87 (16.4)	12 (2.3)	113 (21.2)	14 (2.6)
代謝および栄養障害				
食欲減退	144 (27.2)	7 (1.3)	155 (29.0)	15 (2.8)

重篤な有害事象は、本薬群で 276/529 例 (52.2%)、プラセボ群で 263/534 例 (49.3%) に認められた。いずれかの群で発現率が 3%以上の重篤な有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で発現率が 3%以上の重篤な有害事象 (966 試験)

SOC PT (MedDRA Ver.25.1)	例数 (%)			
	本薬群 529 例		プラセボ群 534 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	276 (52.2)	121 (22.9)	263 (49.3)	84 (15.7)
胆管炎	31 (5.9)	3 (0.6)	24 (4.5)	2 (0.4)
発熱	30 (5.7)	9 (1.7)	12 (2.2)	2 (0.4)
血小板数減少	19 (3.6)	16 (3.0)	10 (1.9)	10 (1.9)
胆道感染	17 (3.2)	1 (0.2)	18 (3.4)	0
敗血症	13 (2.5)	1 (0.2)	16 (3.0)	2 (0.4)
胆道閉塞	12 (2.3)	0	16 (3.0)	0

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 138/529 例 (26.1%)、プラセボ群で 122/534 例 (22.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 3%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で発現率が3%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 (966 試験)

SOC PT (MedDRA Ver.25.1)	例数 (%)			
	本薬群 529 例		プラセボ群 534 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	138 (26.1)	102 (19.3)	122 (22.8)	81 (15.2)
好中球数減少	19 (3.6)	19 (3.6)	16 (3.0)	15 (2.8)
血小板数減少	19 (3.6)	19 (3.6)	4 (0.7)	4 (0.7)

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) 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胆道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、治癒切除不能胆道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。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4月11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6月13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、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(966試験)において、主要評価項目とされたOSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬/GC投与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、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬/GC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、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬/GC投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 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
治癒切除不能な胆道癌	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。

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、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
ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、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。	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

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、化学療法歴のない治癒切除不能な胆道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
治癒切除不能な胆道癌

[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>

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。

<治癒切除不能な胆道癌>

ゲムシタビン塩酸塩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。

[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、二重線部は本一変申請後の令和 5 年 6 月 26 日で変更）

<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。

<治癒切除不能な胆道癌>

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。

[用法・用量に関連する注意] (本一変申請では変更なし、二重下線部は本一変申請後の令和5年6月26日付けで追加)

<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。 <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
BICR	blinded independent central review	盲検下の独立判定委員会
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2による感染症
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) 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
ESMO ガイドライン	Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
GC		GEM と CDDP との併用
GCS		GEM、CDDP 及びテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の併用
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GS		GEM とテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRC	independent review committee	独立判定委員会
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-High	high microsatellite instability	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN ガイドライン (肝胆道癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers	
NCCN ガイドライン (十二指腸乳頭部癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ampullary Adenocarcinoma	
NCCN ガイドライン (胆道癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Biliary Tract Cancers	
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	progeressive disease	進行
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1

略語	英語	日本語
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
PK	pharmacokinetics	薬物動態
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週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
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
TOPAZ-1 試験		D933AC00001 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		胆道癌診療ガイドライン 日本肝胆膵外科学会胆道癌診療ガイドライン作成委員会編
158 試験		KEYNOTE-158 試験
966 試験		KEYNOTE-966 試験
デュルバルマブ		デュルバルマブ (遺伝子組換え)
デュルバルマブ/GC		デュルバルマブと GC との併用
白金製剤		CDDP 又は CBDCA
本薬		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
本薬/CDDP/5-FU		本薬、CDDP 及び 5-FU の併用
本薬/GC		本薬と GC との併用
本薬/PTX		本薬と PTX との併用
本薬/白金製剤/5-FU		本薬、白金製剤及び 5-FU の併用
本薬/白金製剤/PEM		本薬、白金製剤及び PEM の併用
本薬/白金製剤/PTX		本薬、白金製剤及び PTX の併用
本薬/白金製剤/PTX/BV		本薬、白金製剤、PTX 及び BV の併用