

審査報告書

令和6年7月4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9月7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、本品目の非小細胞肺癌における術前・術後補助療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

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

治療切除不能な進行・再発の胃癌

治療切除不能な胆道癌

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和 6 年 5 月 17 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、治療切除不能な進行・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。

<非小細胞肺癌における術前・術後補助療法>

術前補助療法では、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。その後、術後補助療法では、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、術前補助療法は 4 回まで、術後補助療法は 13 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 7 回までとする。

<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、治療切除不能な進行・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。

＜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、二重線部は本承認申請後の令和 6 年 5 月 17 日付けで変更）

審査報告 (1)

令和 6 年 5 月 8 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 9 月 7 日
[剤形・含量]	1 パリアル（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

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

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

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

腎細胞癌における術後補助療法

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

根治切除不能な進行・再発の食道癌

治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌

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

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

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

進行又は再発の子宮頸癌

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

<悪性黒色腫>

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

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫>
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

<非小細胞肺癌における術前・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。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 4 回まで、術後補助療法は 13 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 7 回までとする。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌、進行又は再発の子宮頸癌>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

<腎細胞癌における術後補助療法>

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

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。

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

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。

＜がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌＞

レンバチニブメシル酸塩との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を3週間間隔又は1回 400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

（下線部追加）

〔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	34
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	34

〔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	治療切除不能な進行・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

NSCLC における術前及び術後補助療法に係る臨床開発として、申請者により、臨床病期 II ～ III B の周
術期の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (671 試験) が 2018 年 4 月から実施された。

米国及び EU では、671 試験を主要な試験成績としてそれぞれ 2022 年 12 月及び 2023 年 3 月に承認申
請が行われ、米国では 2023 年 10 月に「KEYTRUDA is a programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody
indicated for the treatment of patients with resectable (tumors ≥ 4 cm or node positive) NSCLC in combination with
platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as a single agent as adjuvant
treatment after surgery.」を効能・効果として、EU では 2024 年 3 月に「KEYTRUDA, in combination with
platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant
treatment, is indicated for the treatment of resectable non-small cell lung carcinoma at high risk of recurrence in
adults.」を効能・効果として承認された。

なお、2024 年 3 月時点において、本薬は NSCLC における術前及び術後補助療法に係る効能・効果に
て、42 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、671 試験への患者登録が 2018 年 5 月から開始された。

今般、671 試験を主要な試験成績として、NSCLC における術前及び術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	671 試験	III	臨床病期 II～III B の周術期の NSCLC 患者	797 ①397 ②400	術前に Chemo との併用で①本薬 200 mg 又は②プラセボを Q3W で 4 回静脈内投与、術後に①本薬 200 mg 又は②プラセボを Q3W で 13 回静脈内投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、671 試験において用いられた Chemo の用法・用量は、表 2 のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表 2 671 試験において用いられた Chemo の用法・用量の一覧

	用法・用量
CDDP/GEM	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² を第 1 日目並びに GEM 1,000 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
CDDP/PEM	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 及び PEM 500 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：671 試験＜2018 年 4 月～実施中〔データカットオフ日：2022 年 7 月 29 日及び 2023 年 7 月 10 日〕＞）

臨床病期¹⁾Ⅱ～ⅢB の周術期の NSCLC 患者²⁾（目標症例数：786 例³⁾）を対象に、術前補助療法としての Chemo⁴⁾ の併用下で、本薬とプラセボの術前及び術後補助療法としての有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 25 の国又は地域、227 施設で実施された。

用法・用量は、術前補助療法期に、Chemo との併用で本薬 200 mg 又はプラセボを Q3W で 4 回静脈内投与し、術後補助療法期に、本薬 200 mg 又はプラセボを Q3W で 13 回静脈内投与することとされ⁵⁾、疾患進行、再発又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

671 試験に登録され無作為化された 797 例（本薬群 397 例、プラセボ群 400 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 39 例、プラセボ群 43 例）⁶⁾。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（本薬群 1 例、プラセボ群 1 例）を除く 795 例（本薬群 396 例、プラセボ群 399 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 39 例、プラセボ群 43 例）。

671 試験の試験計画の主な変更経緯は、以下のとおりであった。

① 主要評価項目：

671 試験の主要評価項目は、治験担当医師判定による EFS⁷⁾ 及び OS と設定された。EFS について、治験実施計画書改訂第 1 版（2018 年 4 月 11 日付け）では、イベントが発生しない患者において新規の抗悪性腫瘍剤による治療が開始された場合又は 2 回以上連続して腫瘍評価が実施されなかった場合、当該時点の直前の疾患評価日で打ち切りとする規定とされていたものの、EMA の PFS/DFS に関するガイダンス（European Medicines Agency 2012; 8）に従い、当該時点の直前の疾患評価日で打ち切りとは取り扱わず、その後に観察されたイベント発生時点をイベント発生日とする規定に変更

¹⁾ AJCC/UICC 病期分類（第 8 版）

²⁾ 試験開始時点（治験実施計画書初版（2017 年 11 月 7 日付け））では、術前補助療法施行前の時点において、画像診断又は臨床診断による臨床病期ⅡB 又はⅢA の患者が対象とされていたものの、試験開始後に組入れ可能な患者を増やすことが検討され、臨床病期ⅡA 又はⅢB（T3N2、T4N2）の患者が対象に追加された（治験実施計画書改訂第 5 版（2019 年 7 月 18 日付け））。また、当該変更に伴い、臨床病期に係る層別因子はⅡB 又はⅢA からⅡ又はⅢへ変更された。なお、肺門又は縦隔リンパ節病変については病理学的な確定診断が必要とされていた（治験実施計画書初版（2017 年 11 月 7 日付け））が、原発腫瘍が T2b 又は T4 の場合、N1 リンパ節の病理学的な確定の代替として PET 画像を利用することが許容された（治験実施計画書改訂第 5 版（2019 年 7 月 18 日付け））。

³⁾ 主要評価項目とされた①RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による EFS 及び②OS について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を 0.70 と仮定し、本薬群及びプラセボ群への割付比を 1：1、有意水準（片側）を①0.01 及び②0.0148 とした場合に、①90.1%及び②90%の検出力を確保するために必要となるイベント数は①416 件及び②386 件と算出されたこと等から、観察期間等を考慮し、目標症例数は 786 例と設定された。

⁴⁾ SQ-NSCLC 患者では CDDP/GEM、NSQ-NSCLC 患者では CDDP/PEM を選択することとされた。

⁵⁾ 外科切除は、術前補助療法期の治験薬初回投与から 20 週間以内に実施することとされ、術前補助療法としての治験薬投与が 4 回未満であった場合、治験薬の最終投与後 4～8 週間以内に外科切除を実施することとされた。また、外科手術後に顕微鏡的又は肉眼的遺残病変が認められた場合は、放射線治療を実施することが許容された。術後補助療法は、外科手術後 4～12 週以内に開始することとされ、放射線治療を実施する場合、外科手術後 4～8 週以内に放射線治療を開始し、放射線治療終了後 2～4 週以内に術後補助療法を開始することとされた。

⁶⁾ 外科手術が実施された患者は本薬群 325 例及びプラセボ群 317 例、放射線治療が実施された患者は本薬群 35 例及びプラセボ群 53 例、外科手術及び放射線治療の両方が実施された患者は本薬群 18 例及びプラセボ群 35 例であった。

⁷⁾ 無作為化割付けされた日から以下の①～③のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、疾患進行以外の理由で手術が行われなかった場合又は手術後に肉眼的遺残病変が認められた場合には、RECIST ver.1.1 に基づく疾患進行又は死亡をイベントとすることとされた。

①根治手術不能となる疾患進行、②切除後の進行又は再発、及び③あらゆる理由による死亡

された（治験実施計画書改訂第3版（2018年8月27日付け））。また、EFSについて、試験開始時点では BICR 判定による評価と設定されていたが、下記の点等を踏まえ、治験担当医師判定による評価に変更された（治験実施計画書改訂第10版（2022年3月24日付け））。

- 671 試験では、治験担当医師による疾患進行の確認に基づき、画像評価の中止の判断が行われる設定であった。このため、治験担当医師が疾患進行と判定し、画像評価が中止された場合、BICR が疾患進行と判定しなかったときでも、画像評価が中止されたことに伴い BICR 判定による評価が打ち切りとなる可能性があったこと

複数の評価項目を設定することに伴う多重性の調整については、Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチ（Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20）により、副次評価項目とされた mPR 率⁸⁾ 及び pCR 率を含めた試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御されるよう調整された（図1）。

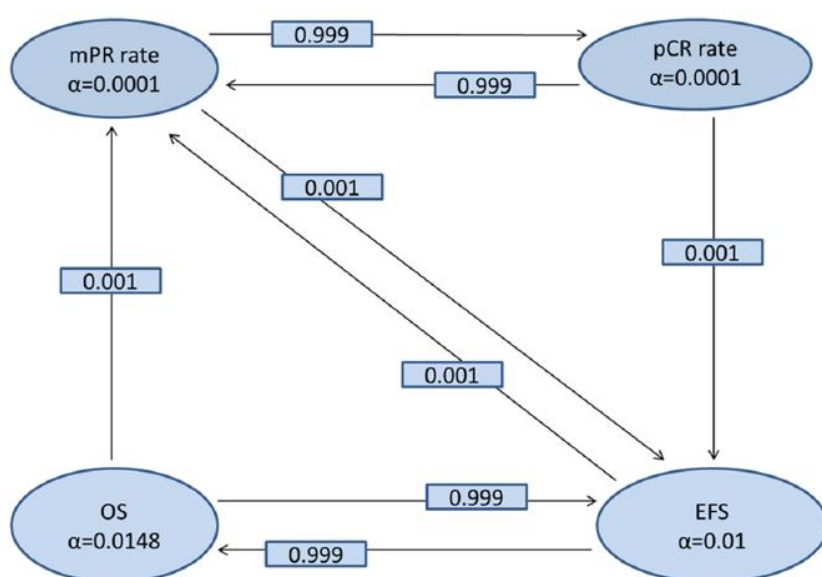


図1 pCR 率、mPR 率、EFS 及び OS に関する検定手順及び有意水準（片側）の割当て

② 解析時点：

EFS 及び OS の解析時点について、以下の変更が行われた。

試験開始時点（治験実施計画書初版（2017年11月7日付け））では、EFS について、有効性評価を目的とした1回の中間解析及び最終解析を、それぞれ約352件及び約416件のEFSに関するイベントが確認された時点で実施することとされ、OS について、有効性評価を目的とした3回の中間解析及び最終解析を、それぞれEFS の中間解析時点及び最終解析時点、並びに約 ■■■ 件及び約 ■■■ 件の OS に関するイベントが確認された時点で実施することとされていた。しかしながら、EFS について、中間解析時点の検出力を担保するため、中間解析は約326件のEFS に関するイベントが確認され、かつ最後の患者が無作為化割付けされてから約5カ月経過した時点で実施することとされた。また、OS について、盲検下の臨床データモニタリングにおいて OS に関するイベントの発現が想定よりも遅かったことから、有効性評価を目的とした4回の中間解析及び最終解析を行う計画に

⁸⁾ 切除された原発腫瘍及びすべてのリンパ節における残存腫瘍細胞が10%以下である患者の割合と定義

変更され、それぞれ EFS の中間解析時点及び最終解析時点、並びに約 件、約 件及び約 件の OS に関するイベントが確認された時点で実施することとされた（治験実施計画書改訂第 10 版（2022 年 3 月 24 日付け））。

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。

有効性について、主要評価項目の一つとされた治験担当医師判定による EFS の中間解析結果（2022 年 7 月 29 日データカットオフ）及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 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 3 EFS の中間解析結果（治験担当医師判定、ITT 集団、2022 年 7 月 29 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	397	400
イベント数 (%)	139 (35.0)	205 (51.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [34.1, —]	17.0 [14.3, 22.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.58 [0.46, 0.72] *2	
p 値 (片側) *3	<0.00001	

—：推定不能、*1：臨床病期（Ⅱ、Ⅲ）、TPS（50%以上、50%未満）、組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）、地域（東アジア、非東アジア）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「」、*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）0.00462

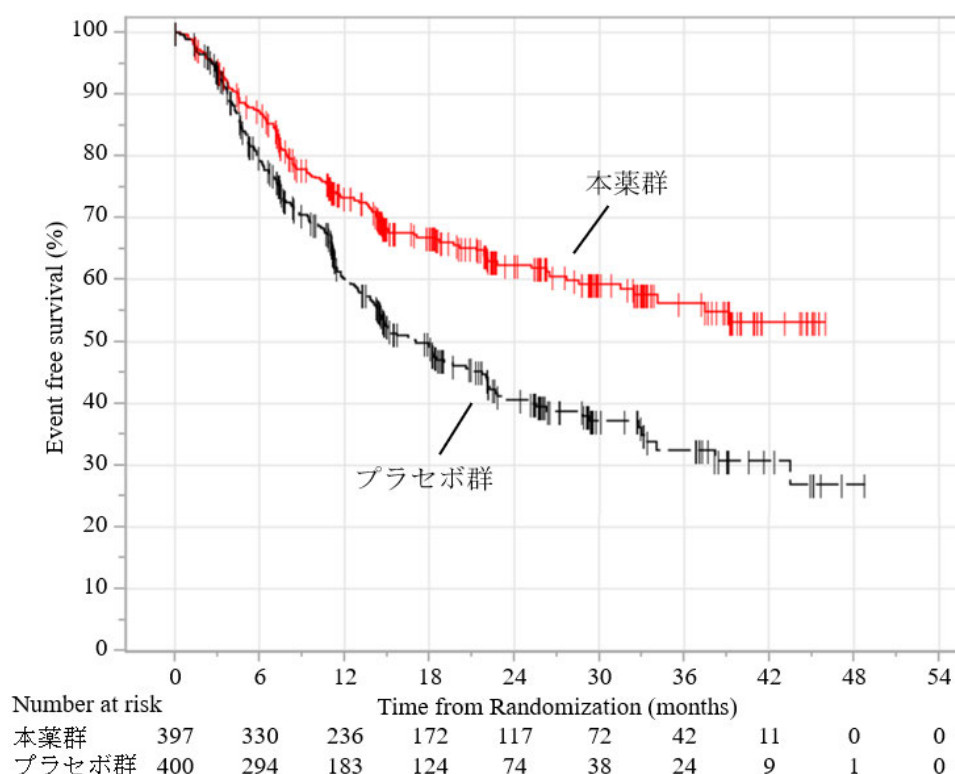


図 2 EFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験担当医師判定、ITT 集団、2022 年 7 月 29 日データカットオフ）

また、もう一つの主要評価項目とされた OS について、1 回目の中間解析（2022 年 7 月 29 日データカットオフ）の結果、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.73 [0.54, 0.99]（p 値（片側）=0.02124；層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.00093）であり、統計学的な有意差は認められなかつ

た。OS の 2 回目の中間解析（2023 年 7 月 10 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 3 のとおりであり、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 2 回目の中間解析結果（ITT 集団、2023 年 7 月 10 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	397	400
イベント数 (%)	110 (27.7)	144 (36.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	52.4 [45.7, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.72 [0.56, 0.93] *2	
p 値 (片側) *3	0.00517	

—：推定不能、*1：臨床病期（Ⅱ、Ⅲ）、TPS（50%以上、50%未満）、組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）、地域（東アジア、非東アジア）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「[,]」、*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）0.005426

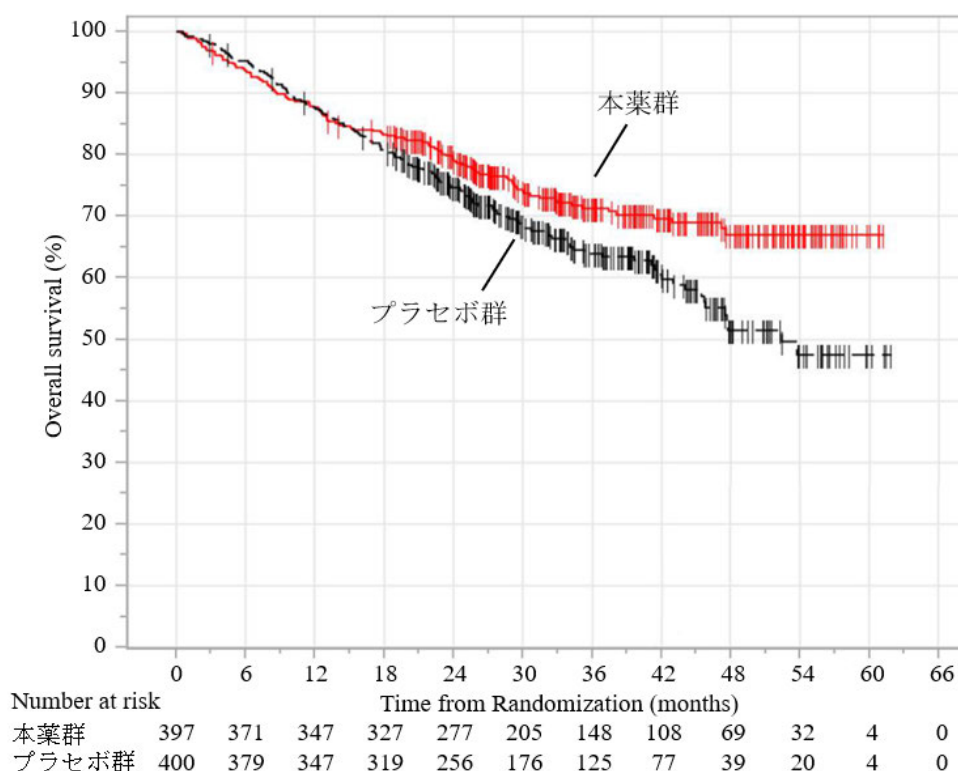


図 3 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（ITT 集団、2023 年 7 月 10 日データカットオフ）

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 26/396 例（6.6%）、プラセボ群 15/399 例（3.8%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は、本薬群 1 例、プラセボ群 1 例）。死因は、本薬群で死亡 3 例、肺塞栓症及び呼吸不全各 2 例、敗血症/肺炎、COVID-19/肺炎、肺炎、COVID-19、急性心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、動脈損傷、心房細動、COVID-19 肺炎、心停止、心肺停止、脳血管発作、状態悪化、免疫性肺疾患、肺の悪性新生物、肺出血、肺敗血症、敗血症性ショック及び心突然死各 1 例、プラセボ群で肺炎及び呼吸不全各 2 例、死亡、急性心筋梗塞、肺出血、敗血症性ショック、急性冠動脈症候群、急性腎障害、急性呼吸不全、脳出血、虚血性脳梗塞、ブドウ球菌性敗血症及び全身性感染各 1 例であった。このうち、本薬群の肺炎、心房細動、免疫性肺疾患及び心突然死各 1 例、プラセボ群の肺炎、肺出血及び急性冠動脈症候群各 1 例は、治験薬との因果関係が否定され

なかった（日本人患者における死因は、本薬群で呼吸不全 1 例、プラセボ群で肺炎 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された）。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、臨床病期Ⅱ～ⅢBの周術期の NSCLC 患者に対する本薬の有効性及び安全性については、671 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、671 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、臨床病期Ⅱ～ⅢBの周術期の NSCLC 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、671 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。

下記の点を踏まえ、671 試験における対照群では、術前補助療法期は Chemo（CDDP/GEM 又は CDDP/PEM）との併用でプラセボを投与、術後補助療法期はプラセボを投与することとした。

- 671 試験の計画時点における国内外の診療ガイドラインにおいて、臨床病期Ⅱ～ⅢBの NSCLC 患者に対する周術期治療として、術前補助療法と比較して術後補助療法がより強く推奨されていたものの、国内診療ガイドライン（2017 年版）における以下の旨の記載を踏まえると、671 試験の対象患者に対する既存治療と比較した本薬の臨床的有用性を、術前補助療法としてのプラセボと Chemo との併用投与、及び術後補助療法としてのプラセボ投与を対照として検討することは可能と考えたこと
 - 術前補助療法と術後補助療法を比較したメタアナリシスの結果から、両者について同等の有効性が示されている（J Thorac Oncol 2009; 4: 1380-8）が、術前補助療法と比較して、得られているエビデンスが多いこと等から実臨床では根治手術後に術後補助療法の適応が検討されることが多いことを踏まえ、術前補助療法より術後補助療法を推奨することとした。
- 671 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.8.2017）において、NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法の有効性がメタアナリシスにより示された旨の報告（Lancet 2014; 383: 1561-71）等に基づき、臨床病期Ⅱ～ⅢBの NSCLC 患者に対して CDDP/GEM、CDDP/PEM 等による術前補助療法が治療選択肢の一つとされていたこと
- 671 試験の計画時点における国内診療ガイドライン（2017 年版）において、上記の報告（Lancet 2014; 383: 1561-71）等に基づき、臨床病期Ⅰ～ⅢAの NSCLC 患者に対して白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法が治療選択肢の一つとされていたこと
- 術前補助療法を実施した患者に対して、推奨される術後補助療法はなかったこと

671 試験の計画改訂時点（治験実施計画書改訂第 5 版（2019 年 7 月 18 日付け））における国内診療ガ

イドライン（2018年版）において、臨床病期Ⅰ～ⅡのNSCLC患者に対して白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法は推奨されない旨の変更が加えられたものの、新たなエビデンスに基づく変更ではないことを踏まえると、臨床病期ⅡのNSCLC患者も含め、既存治療と比較した本薬の臨床的有用性を、Chemoによる術前補助療法を対照として検討することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、671試験における主要評価項目の一つとして、EFSを設定したことの適切性について、以下のように説明している。

周術期のNSCLC患者において、増悪又は再発までの期間の延長は患者の身体機能及び生活の質の維持につながることから、671試験で定義されたEFSが延長することには臨床的意義があると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

周術期のNSCLC患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、671試験の主要評価項目としてはOSのみを設定することが適切であったと考える。しかしながら、671試験の対象患者におけるEFSの延長には一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能である。したがって、NSCLCにおける術前及び術後補助療法としての本薬の有効性については、671試験において主要評価項目の一つとされたEFSの結果に加えて、もう一つの主要評価項目とされたOSの結果を確認し、総合的に評価することが適切と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、671試験の対象患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

671試験において、主要評価項目の一つとされた治験担当医師判定によるEFSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された（7.1.1.1 参照）。また、EFSについて、671試験開始時点から、①打ち切りの定義が変更されたこと、及び②BICR判定による評価から、治験担当医師による評価に変更されたこと（7.1.1.1 参照）を踏まえ、EFSの感度解析を実施した。①変更前の打ち切り定義に基づく治験担当医師判定によるEFSの感度解析及び②BICR判定によるEFSの感度解析の結果、プラセボ群に対する本薬群のハザード比〔95%CI〕はそれぞれ0.58〔0.46, 0.72〕及び0.66〔0.53, 0.83〕であった。

本薬と併用された薬剤（①CDDP/GEM、②CDDP/PEM）別の部分集団におけるプラセボ群に対する本薬群のEFSの結果は表5のとおりであり、いずれの集団においても本薬の有効性が期待できる結果であった。

表 5 術前補助療法期において本薬と併用された薬剤別の EFS の中間解析結果
(治験担当医師判定、2022 年 7 月 29 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数*1	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]
CDDP/GEM	本薬群	174	66 (37.9)	— [26.3, —]	0.56 [0.41, 0.76]
	プラセボ群	175	99 (56.6)	15.1 [12.2, 21.1]	
CDDP/PEM	本薬群	222	73 (32.9)	— [32.5, —]	0.59 [0.44, 0.80]
	プラセボ群	225	105 (46.7)	19.6 [14.5, 32.8]	

—：推定不能、*1：実際に各薬剤が投与された集団（本薬群：396 例、プラセボ群：399 例）。なお、プラセボ群の 1 例は、1 サイクル目に CDDP/GEM、2～4 サイクル目に CDDP/PEM が投与され、両薬剤のプラセボ群に含めて集計された、*2：非層別 Cox 比例ハザードモデル

また、671 試験においても一つの主要評価項目とされた OS について、2 回目の中間解析（2023 年 7 月 10 日データカットオフ）の結果、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された（7.1.1.1 参照）。

671 試験の日本人集団における EFS の中間解析（2022 年 7 月 29 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 4 のとおりであった。

表 6 日本人集団における EFS の中間解析結果（治験担当医師判定、ITT 集団、2022 年 7 月 29 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	39	43
イベント数 (%)	13 (33.3)	21 (48.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	39.2 [14.4, —]	32.8 [13.6, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.66 [0.33, 1.32]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

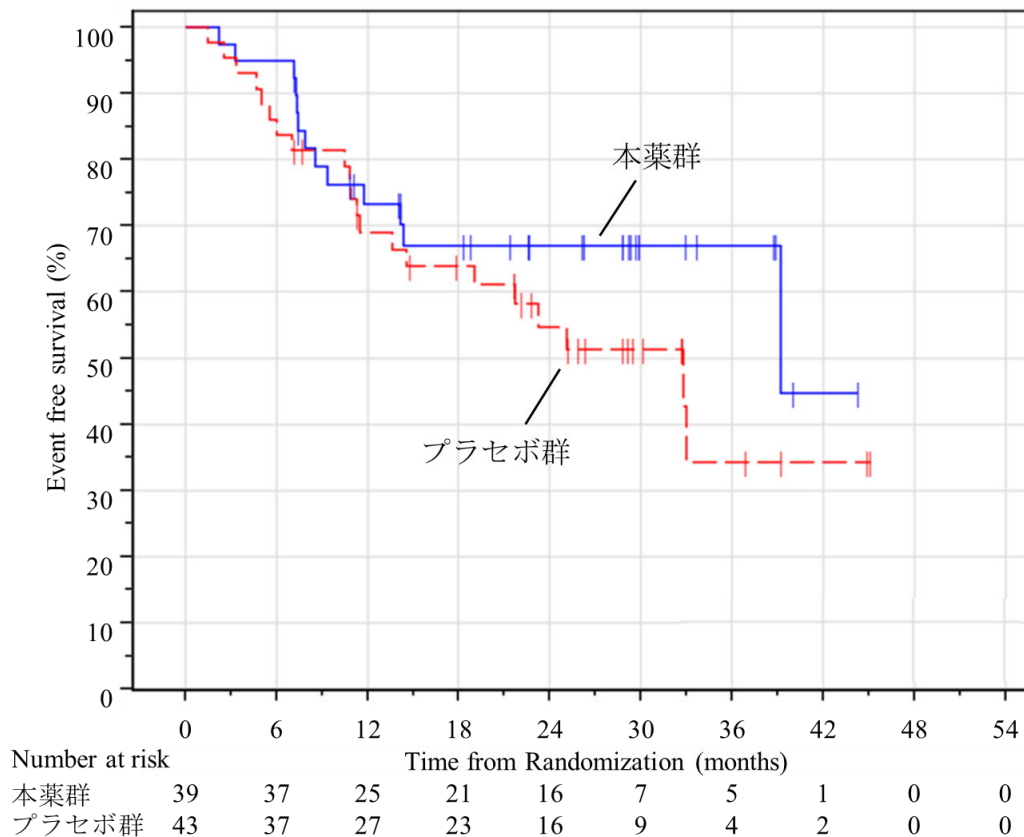


図 4 日本人患者における EFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、ITT 集団、2022 年 7 月 29 日データカットオフ)

加えて、671 試験の日本人集団における OS の 2 回目の中間解析（2023 年 7 月 10 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 5 のとおりであった。

表 7 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析結果（ITT 集団、2023 年 7 月 10 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	39	43
イベント数 (%)	8 (20.5)	10 (23.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [45.5, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.87 [0.34, 2.20]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

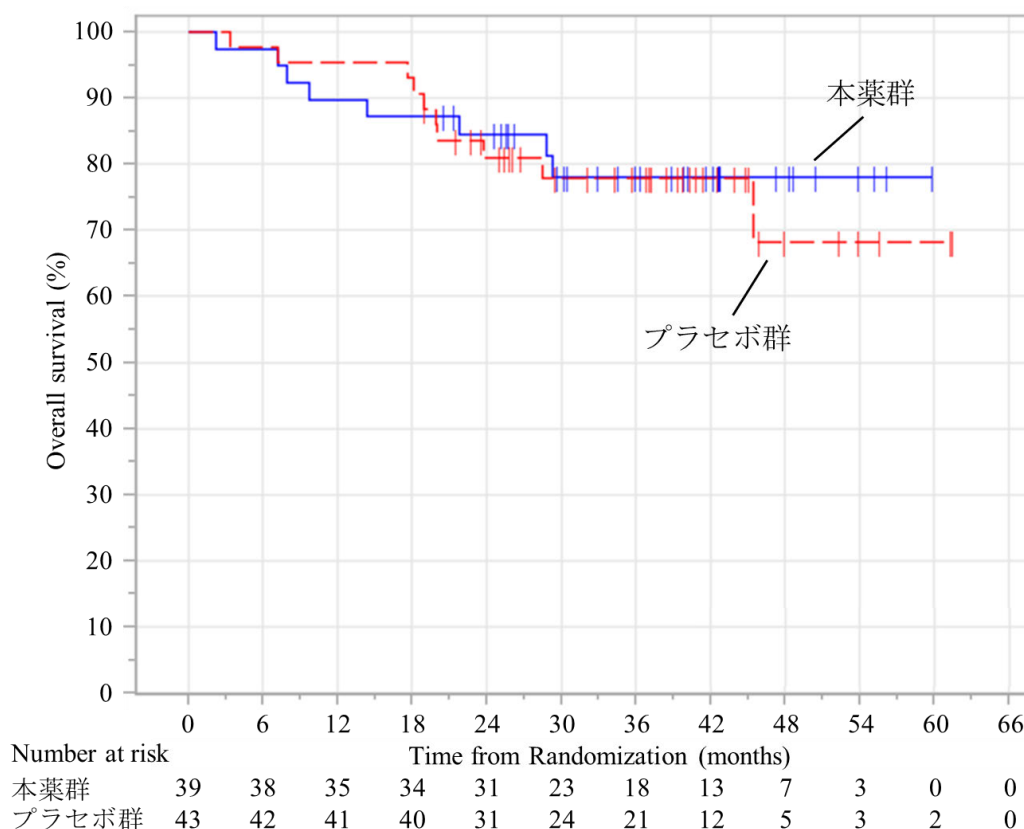


図 5 日本人患者における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

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、臨床病期Ⅱ～ⅢB の周術期の NSCLC 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 671 試験の主要評価項目の一つとされた EFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと
- EFS の解析結果について、主解析結果と打ち切りの規定の変更を考慮した感度解析結果及び BICR 判定による結果との間に明確な差異は認められなかったことから、試験途中での EFS の打ち切りの規定及び判定者の変更が本薬の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えること
- 671 試験のもう一つ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示されたこと

- 671 試験において検討された日本人の患者数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと等を踏まえると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること

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、臨床病期Ⅱ～ⅢBの周術期のNSCLC患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象⁹⁾であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、臨床病期Ⅱ～ⅢBの周術期のNSCLC患者においても本薬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、671 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

671 試験の併合期¹⁰⁾における安全性の概要は、表8のとおりであった。

表8 安全性の概要（671 試験の併合期、2023 年 7 月 10 日データカットオフ）		
	例数（%）	
	本薬群 396 例	プラセボ群 399 例
全有害事象	394 (99.5)	394 (98.7)
Grade 3 以上の有害事象	257 (64.9)	213 (53.4)
死亡に至った有害事象	26 (6.6)	15 (3.8)
重篤な有害事象	165 (41.7)	133 (33.3)
投与中止に至った有害事象*1	102 (25.8)	70 (17.5)
本薬又はプラセボ	85 (21.5)	38 (9.5)
CDDP、GEM 又は PEM	44 (11.1)	52 (13.0)
休薬に至った有害事象*1	169 (42.7)	142 (35.6)
本薬又はプラセボ	149 (37.6)	128 (32.1)
CDDP、GEM 又は PEM	120 (30.3)	105 (26.3)
減量に至った有害事象*2	55 (13.9)	43 (10.8)

*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：CDDP、GEM 又は PEM 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）

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）

¹⁰⁾ 治験薬の初回投与日から投与終了後 90 日以内に発現した重篤な事象及び治験薬の初回投与日から投与終了後 30 日以内に発現した非重篤な事象が集計された。

671 試験の併合期において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 9 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割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 9 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象
(671 試験の併合期、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬群 396 例	プラセボ群 399 例
全 Grade の有害事象*1		
疲労	125 (31.6)	101 (25.3)
呼吸困難	73 (18.4)	52 (13.0)
発疹	69 (17.4)	34 (8.5)
不眠症	51 (12.9)	26 (6.5)
甲状腺機能低下症	43 (10.9)	6 (1.5)
Grade 3 以上の有害事象*2		
貧血	39 (9.8)	28 (7.0)

*1：本薬群で発現割合が 5%以上高かった事象、*2：本薬群で発現割合が 2%以上高かった事象

671 試験の術前補助療法/手術期¹¹⁾における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要 (671 試験の術前補助療法/手術期、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 396 例	プラセボ群 399 例
全有害事象	390 (98.5)	390 (97.7)
Grade 3 以上の有害事象	236 (59.6)	201 (50.4)
死亡に至った有害事象	22 (5.6)	11 (2.8)
重篤な有害事象	134 (33.8)	116 (29.1)
投与中止に至った有害事象*1	70 (17.7)	58 (14.5)
本薬又はプラセボ	48 (12.1)	24 (6.0)
CDDP、GEM 又は PEM	44 (11.1)	52 (13.0)
休薬に至った有害事象*1	138 (34.8)	120 (30.1)
本薬又はプラセボ	117 (29.5)	104 (26.1)
CDDP、GEM 又は PEM	120 (30.3)	105 (26.3)
減量に至った有害事象*2	55 (13.9)	43 (10.8)

*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：CDDP、GEM 又は PEM 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）

671 試験の術前補助療法/手術期において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 11 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割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、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。

¹¹⁾ 術後補助療法が実施された患者では治験薬の初回投与日から術後補助療法の初回投与前までに発現した事象、術後補助療法が実施されなかった患者では治験薬の初回投与日から投与終了後 90 日以内に発現した重篤な事象及び治験薬の初回投与日から投与終了後 30 日以内に発現した非重篤な事象が集計された。

表 11 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象
(671 試験の術前補助療法/手術期、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver. 26.0)	例数 (%)	
	本薬群 396 例	プラセボ群 399 例
全 Grade の有害事象*1		
疲労	123 (31.1)	99 (24.8)
発疹	50 (12.6)	28 (7.0)
不眠症	38 (9.6)	18 (4.5)
甲状腺機能低下症	29 (7.3)	4 (1.0)
Grade 3 以上の有害事象*2		
貧血	39 (9.8)	28 (7.0)
休薬に至った有害事象*2,3		
貧血	16 (4.0)	8 (2.0)

*1：本薬群で発現割合が 5%以上高かった事象、*2：本薬群で発現割合が 2%以上高かった事象、

*3：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

また、671 試験の術後補助療法期¹²⁾における安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

表 12 安全性の概要 (671 試験の術後補助療法期、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 290 例	プラセボ群 267 例
全有害事象	250 (86.2)	215 (80.5)
Grade 3 以上の有害事象	63 (21.7)	37 (13.9)
死亡に至った有害事象	4 (1.4)	4 (1.5)
重篤な有害事象	45 (15.5)	28 (10.5)
投与中止に至った有害事象*	39 (13.4)	15 (5.6)
休薬に至った有害事象*	51 (17.6)	34 (12.7)

*：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

671 試験の術後補助療法期において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 13 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割合が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 13 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象
(671 試験の術後補助療法期、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver. 26.0)	例数 (%)	
	本薬群 290 例	プラセボ群 267 例
全 Grade の有害事象*		
そう痒症	31 (10.7)	11 (4.1)
甲状腺機能低下症	17 (5.9)	2 (0.7)

*：本薬群で発現割合が 5%以上高かった事象

さらに、申請者は、既承認の NSCLC に係る効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、(i) 671 試験の術前補助療法と同様に、本薬と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と 671 試験の術前補助療法/手術期の安全性プロファイルの差異、及び(ii) 671 試験の術後補助療

¹²⁾ 治験薬の初回投与日から投与終了後 90 日以内に発現した重篤な事象及び術後補助療法としての治験薬の初回投与日から投与終了後 30 日以内に発現した非重篤な事象が集計された。

法と同様に、本薬単独投与により実施された臨床試験と 671 試験の術後補助療法期の安全性プロファイルの差異について、それぞれ以下のように説明している。

(i) 術前補助療法/手術期

下記の①及び②の臨床試験における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 14 のとおりであった。

- ① 671 試験の術前補助療法/手術期¹¹⁾ (2023 年 7 月 10 日データカットオフ)
 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 (2017 年 11 月 8 日データカットオフ) 及び 407 試験 (2018 年 4 月 3 日データカットオフ) の併合)

表 14 上記①及び②の安全性の概要

	例数 (%)	
	671 試験の術前補助療法/手術期	切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を 対象とした臨床試験 (189 試験及び 407 試験の併合)
	本薬/Chemo 396 例	本薬/Chemo 683 例
全有害事象	390 (98.5)	677 (99.1)
Grade 3 以上の有害事象	236 (59.6)	466 (68.2)
死亡に至った有害事象	22 (5.6)	50 (7.3)
重篤な有害事象	134 (33.8)	315 (46.1)
投与中止に至った有害事象*	70 (17.7)	177 (25.9)
休薬に至った有害事象*	138 (34.8)	387 (56.7)
減量に至った有害事象*	55 (13.9)	131 (19.2)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした臨床試験 (189 試験及び 407 試験の併合) と比較して、671 試験の術前補助療法/手術期で発現割合が高かった有害事象は表 15 のとおりであった。なお、発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤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。

表 15 上記②と比較して上記①で発現割合の高かった有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	671 試験の術前補助療法/手術期	切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を 対象とした臨床試験 (189 試験及び 407 試験の併合)
	本薬/Chemo 396 例	本薬/Chemo 683 例
全 Grade の有害事象* ¹		
悪心	224 (56.6)	324 (47.4)
好中球数減少	172 (43.4)	35 (5.1)
便秘	149 (37.6)	205 (30.0)
白血球数減少	112 (28.3)	57 (8.3)
血小板数減少	73 (18.4)	34 (5.0)
血中クレアチニン増加	61 (15.4)	68 (10.0)
処置による疼痛	60 (15.2)	6 (0.9)
低ナトリウム血症	35 (8.8)	26 (3.8)
倦怠感	32 (8.1)	12 (1.8)
耳鳴	28 (7.1)	12 (1.8)
気胸	26 (6.6)	2 (0.3)
切開部位痛	21 (5.3)	0
Grade 3 以上の有害事象* ²		
好中球数減少	86 (21.7)	24 (3.5)
白血球数減少	23 (5.8)	19 (2.8)
血小板数減少	21 (5.3)	10 (1.5)
肺塞栓症	13 (3.3)	8 (1.2)
休薬に至った有害事象* ^{2,3}		
好中球数減少	65 (16.4)	11 (1.6)
減量に至った有害事象* ^{2,3}		
好中球数減少	21 (5.3)	4 (0.6)
血小板数減少	14 (3.5)	1 (0.1)

*1：上記①で発現割合が 5%以上高かった事象、*2：上記①で発現割合が 2%以上高かった事象、*3：いずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

（ii）術後補助療法期

下記の①～④の臨床試験における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 16 のとおりであった。

- ① 671 試験の術後補助療法期¹²⁾（2023 年 7 月 10 日データカットオフ）
- ② 化学療法歴のある PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（010 試験）（2015 年 9 月 30 日データカットオフ）
- ③ 化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（024 試験）（2016 年 5 月 9 日データカットオフ）
- ④ 化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（042 試験）（2018 年 2 月 26 日データカットオフ）

表 16 上記①～④の安全性の概要

	例数 (%)			
	①の患者 290 例	②の患者 682 例	③の患者 154 例	④の患者 636 例
全有害事象	250 (86.2)	661 (96.9)	148 (96.1)	610 (95.9)
Grade 3 以上の有害事象	63 (21.7)	314 (46.0)	82 (53.2)	318 (50.0)
死亡に至った有害事象	4 (1.4)	43 (6.3)	9 (5.8)	70 (11.0)
重篤な有害事象	45 (15.5)	246 (36.1)	68 (44.2)	259 (40.7)
本薬の投与中止に至った有害事象	39 (13.4)	54 (7.9)	14 (9.1)	122 (19.2)
本薬の休薬に至った有害事象	51 (17.6)	156 (22.9)	53 (34.4)	212 (33.3)

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした 010 試験、024 試験及び 042 試験のいずれと比較しても 671 試験の術後補助療法期で発現割合が 5%以上高かった全 Grade の有害事象、発現割合が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構は、671 試験の術前補助療法/手術期において本薬群で死亡に至った有害事象の発現割合が高かったことから、術前補助療法/手術期において、本薬投与により死亡のリスクが上昇する可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

671 試験の術前補助療法期¹³⁾における死亡は、本薬群 12/396 例 (3.0%)、プラセボ群 6/399 例 (1.5%) に認められ、死因は、本薬群で死亡及び呼吸不全各 2 例、敗血症/肺炎、COVID-19/肺炎、肺炎、急性心筋梗塞、COVID-19 肺炎、心肺停止、状態悪化及び心突然死各 1 例、プラセボ群で肺炎、死亡、急性冠動脈症候群、脳出血、肺出血及び全身性感染各 1 例であった。このうち、本薬群の肺炎及び心突然死各 1 例、プラセボ群の肺炎、急性冠動脈症候群及び肺出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

671 試験の手術期¹⁴⁾における死亡は、本薬群 10/325 例 (3.1%)、プラセボ群 5/317 例 (1.6%) に認められ、死因は、本薬群で肺塞栓症 2 例、急性呼吸窮迫症候群、動脈損傷、心停止、死亡、免疫性肺疾患、肺の悪性新生物、肺敗血症及び敗血症性ショック各 1 例、プラセボ群で敗血症性ショック、急性呼吸不全、虚血性脳梗塞、肺炎及び呼吸不全各 1 例であった。このうち、本薬群の免疫性肺疾患 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

術前補助療法/手術期における死亡について、両群ともに死因は周術期の NSCLC 患者において認められる頻度の高い事象であり、治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかったことから、術前補助療法/手術期において、本薬投与により死亡のリスクが上昇する可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

671 試験の術前補助療法/手術期において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又は併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であり、重篤な有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。また、治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。さらに、既承認の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果と比較して発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも 671 試験の本薬群とプラセボ群との間で発現割合に明確な差異はなく、本薬若しくは併用された抗悪性腫瘍剤にお

¹³⁾ 術前補助療法としての治験薬の初回投与日から手術前日まで（手術が実施されなかった場合には術後補助療法としての治験薬の初回投与前まで、手術及び術後補助療法が実施されなかった場合には治験薬の投与終了後 90 日以内）に発現した事象が集計された。

¹⁴⁾ 手術日から術後補助療法としての治験薬の初回投与前まで（術後補助療法が実施されなかった場合には、術前補助療法としての治験薬の投与終了後 90 日以内）に発現した事象が集計された。

いて既知の有害事象、又は手術に関連すると考えられる有害事象であった。なお、血液毒性に関連した有害事象については、試験間で報告された MedDRA PT に差異が認められたことを確認した¹⁵⁾。

671 試験の術後補助療法期において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象であり、重篤な有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。また、既承認の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果と比較して、重篤な有害事象等の発現割合に明確な差異は認められなかった。

以上より、引き続きがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、臨床病期Ⅱ～ⅢB の周術期の NSCLC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、671 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

671 試験の併合期¹⁰⁾における本薬群での日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 17 のとおりであった。

表 17 国内外の安全性の概要（671 試験の併合期の本薬群、2023 年 7 月 10 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	日本人患者 39 例	外国人患者 357 例
全有害事象	39 (100)	355 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	29 (74.4)	228 (63.9)
死亡に至った有害事象	1 (2.6)	25 (7.0)
重篤な有害事象	17 (43.6)	148 (41.5)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	16 (41.0)	86 (24.1)
本薬又はプラセボ	14 (35.9)	71 (19.9)
CDDP、GEM 又は PEM	4 (10.3)	40 (11.2)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	19 (48.7)	150 (42.0)
本薬又はプラセボ	19 (48.7)	130 (36.4)
CDDP、GEM 又は PEM	12 (30.8)	108 (30.3)
減量に至った有害事象 ^{*2}	6 (15.4)	49 (13.7)

^{*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}: CDDP、GEM 又は PEM 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）

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 18 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割合が 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。

¹⁵⁾ 671 試験では、MedDRA PT「好中球数減少」が報告された例数は、MedDRA PT「好中球減少症」が報告された例数よりも多かった一方、189 試験及び 407 試験では、MedDRA PT「好中球数減少」が報告された例数は、MedDRA PT「好中球減少症」が報告された例数よりも少なかった。本薬/Chemo 投与による全 Grade の好中球減少症は、671 試験で 2/396 例 (0.5%)、189 試験で 110/405 例 (27.2%)、407 試験で 105/278 例 (37.8%)、Grade 3 以上の好中球減少症は 671 試験で 1/396 例 (0.3%)、189 試験で 64/405 例 (15.8%)、407 試験で 63/278 例 (22.7%) に認められた（「平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）。

表 18 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象
(671 試験の併合期の本薬群、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人患者 39 例	外国人患者 357 例
全 Grade の有害事象*1		
好中球数減少	27 (69.2)	147 (41.2)
白血球数減少	24 (61.5)	88 (24.6)
便秘	22 (56.4)	133 (37.3)
食欲減退	15 (38.5)	100 (28.0)
倦怠感	13 (33.3)	23 (6.4)
処置による疼痛	13 (33.3)	48 (13.4)
ALT 増加	11 (28.2)	48 (13.4)
創合併症	11 (28.2)	7 (2.0)
しゃっくり	8 (20.5)	19 (5.3)
湿疹	5 (12.8)	2 (0.6)
Grade 3 以上の有害事象*2		
好中球数減少	15 (38.5)	71 (19.9)
白血球数減少	5 (12.8)	18 (5.0)
食欲減退	5 (12.8)	3 (0.8)
ALT 増加	3 (7.7)	6 (1.7)
投与中止に至った有害事象*2,3		
ILD	3 (7.7)	0
休薬に至った有害事象*2,3		
白血球数減少	6 (15.4)	10 (2.8)
食欲減退	2 (5.1)	0
減量に至った有害事象*2,4		
好中球数減少	4 (10.3)	17 (4.8)

*1：日本人患者で発現割合が 10%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現割合が 5%以上高かった事象、*3：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、*4：CDDP、GEM 又は PEM 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）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象が認められたものの、本薬又は併用された抗悪性腫瘍剤において既知の有害事象、又は手術に関連すると考えられる有害事象であり、当該有害事象について、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合には明確な差異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

本一変申請において、NSCLC 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（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
切除不能な進行・再発の NSCLC NSCLC における術前・術後補助療法	- 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。 - 切除不能な進行・再発の NSCLC に本薬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。 - 臨床試験に組み入れられた患者の EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無及び病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、NSCLC に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
切除不能な進行・再発の NSCLC	- 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。 - 本薬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。 - 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。
NSCLC における術前・術後補助療法	臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の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、NSCLC の術前及び術後補助療法に係る本薬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（v.3.2024）：
 - 腫瘍径 4 cm 以上又はリンパ節転移陽性¹⁶⁾ の NSCLC の術前患者に対して、術前補助療法としての本薬/Chemo 投与が推奨される。また、完全切除後の病期Ⅱ～ⅢB（T3N2）かつ術前に本薬/Chemo 投与が実施された患者に対して、術後補助療法としての本薬投与が推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

671 試験の結果、周術期の NSCLC 患者に対する術前及び術後補助療法としての本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬は 671 試験の対象患者に対する周術期治療の治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、671 試験の対象患者は臨床病期Ⅱ～ⅢB の NSCLC 患者であり、671 試験の対象から除外された臨床病期の患者に対する術前及び術後補助療法としての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。

以上より、671 試験の対象とされた患者の臨床病期について添付文書の臨床成績の項において情報提供するとともに、既承認の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果に関連する注意の項で設

¹⁶⁾ AJCC/UICC 病期分類（第 8 版）では臨床病期Ⅱ～ⅢB に相当する。

定されている、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無に係る注意喚起を下記のように変更して注意喚起した上で、効能・効果としては既承認の「切除不能な進行・再発の NSCLC」に「NSCLC における術前・術後補助療法」を追加する。

- 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無及び病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと（現行の内容から下線部追加）。

なお、既承認の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果に関連する注意の項で設定されている、本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起は削除する。

また、申請者は、NSCLC における周術期治療としての本薬による術前及び術後補助療法の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本薬と同様の PD-1 阻害剤であるニボルマブが「NSCLC における術前補助療法」を効能・効果として承認されている（「令和 5 年 2 月 3 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」参照）ものの、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法に、術前補助療法としてニボルマブを上乗せすることにより OS の延長は示されていない一方、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法に、術前及び術後補助療法として本薬を上乗せすることにより OS の延長を示した（7.1.1.1 参照）こと等を踏まえると、ニボルマブを含む術前補助療法と比較して、本薬を含む術前及び術後補助療法が優先され则认为。また、国内診療ガイドライン（2023 年版）において、NSCLC における術後補助療法として推奨されている治療選択肢との使い分けについては、下記のように考える。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後化学療法について、671 試験で対照群とされた白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法と同程度の OS の延長が報告されており、671 試験の結果を考慮すると、本薬による術前及び術後補助療法が優先される。
- PD-L1 陽性患者に対するアテゾリズマブによる術後補助療法について、本薬による術前及び術後補助療法は OS の延長を示したこと等から、本薬による術前及び術後補助療法が優先され则认为ものの、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと、術前補助療法が実施されない患者も一定数存在することから、各治療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则认为。
- テガフル・ウラシル配合剤及び *EGFR* 遺伝子変異陽性患者に対するオシメルチニブについて、本薬による術前及び術後補助療法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こと等から、各治療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则认为。

本薬の投与対象について機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与対象についての申請者の説明を概ね了承した。ただし、効能・効果に関連する注意の項について、既承認の「切除不能な進行・再発の NSCLC」と本一変申請に係る「NSCLC における術前・術後補助療法」の間で注意喚起する内容は異なることから、それぞれ分けて設定する必要があると考える。

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、NSCLC における術前及び術後補助療法に係る効能・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。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

また、本薬の臨床的位置付けについて機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬を含む術前及び術後補助療法を、NSCLC における周術期治療の治療選択肢の一つとして医療現場に提供することは可能と考える。また、ニボルマブ以外の周術期の NSCLC 患者に対して推奨されている他の治療法と本薬との使い分けについては、申請者の説明を了承した。ただし、ニボルマブを含む術前補助療法との使い分けについて、本薬を含む術前及び術後補助療法と同様に白金系抗悪性腫瘍剤による術前補助療法との比較により臨床的有用性が示され、国内診療ガイドライン（2023 年版）において治療選択肢の一つとされていること、並びにニボルマブを含む術前補助療法と、本薬を含む術前及び術後補助療法の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、NSCLC の周術期治療において、いずれの治療法が優先されるかは現時点では不明と考える。

術前補助療法としてのみ本薬を投与したときの臨床的有用性は検討されておらず不明であるものの、類薬であるニボルマブでは術前補助療法としてのみ投与したときの臨床的有用性が確認されており、術前補助療法に加えて術後補助療法としても投与することの臨床的意義は、本薬の投与対象を選択する上で重要と考えることから、「7.R.4.2 本薬を術前補助療法に加えて術後補助療法としても投与することの臨床的意義について」の項においてさらに検討を行うこととした。

7.R.4.2 本薬を術前補助療法に加えて術後補助療法としても投与することの臨床的意義について

機構は、本薬を術前補助療法に加えて術後補助療法としても投与することの臨床的意義について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬を術前補助療法に加えて術後補助療法としても投与することの臨床的意義に係る探索的解析として、EFS の中間解析及び OS の 2 回目の中間解析について、pCR 又は mPR を達成した患者集団と達成しなかった患者集団における部分集団解析を実施した。当該結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 19 及び図 6、表 20 及び図 7 のとおりであった。

表 19 pCR 又は mPR の達成有無別の EFS の中間解析結果
(治験担当医師判定、ITT 集団、2022 年 7 月 29 日データカットオフ)

投与群		例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
pCR の達成有無別					
あり	本薬群	72	5 (6.9)	－ [－, －]	0.33 [0.09, 1.22]
	プラセボ群	16	4 (25.0)	38.2 [29.3, －]	
なし	本薬群	325	134 (41.2)	34.1 [22.1, －]	0.69 [0.55, 0.85]
	プラセボ群	384	201 (52.3)	15.2 [13.8, 19.6]	
mPR の達成有無別					
あり	本薬群	120	14 (11.7)	－ [－, －]	0.54 [0.24, 1.22]
	プラセボ群	44	10 (22.7)	－ [32.8, －]	
なし	本薬群	277	125 (45.1)	22.1 [15.0, 39.2]	0.73 [0.58, 0.92]
	プラセボ群	356	195 (54.8)	14.5 [12.0, 18.1]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

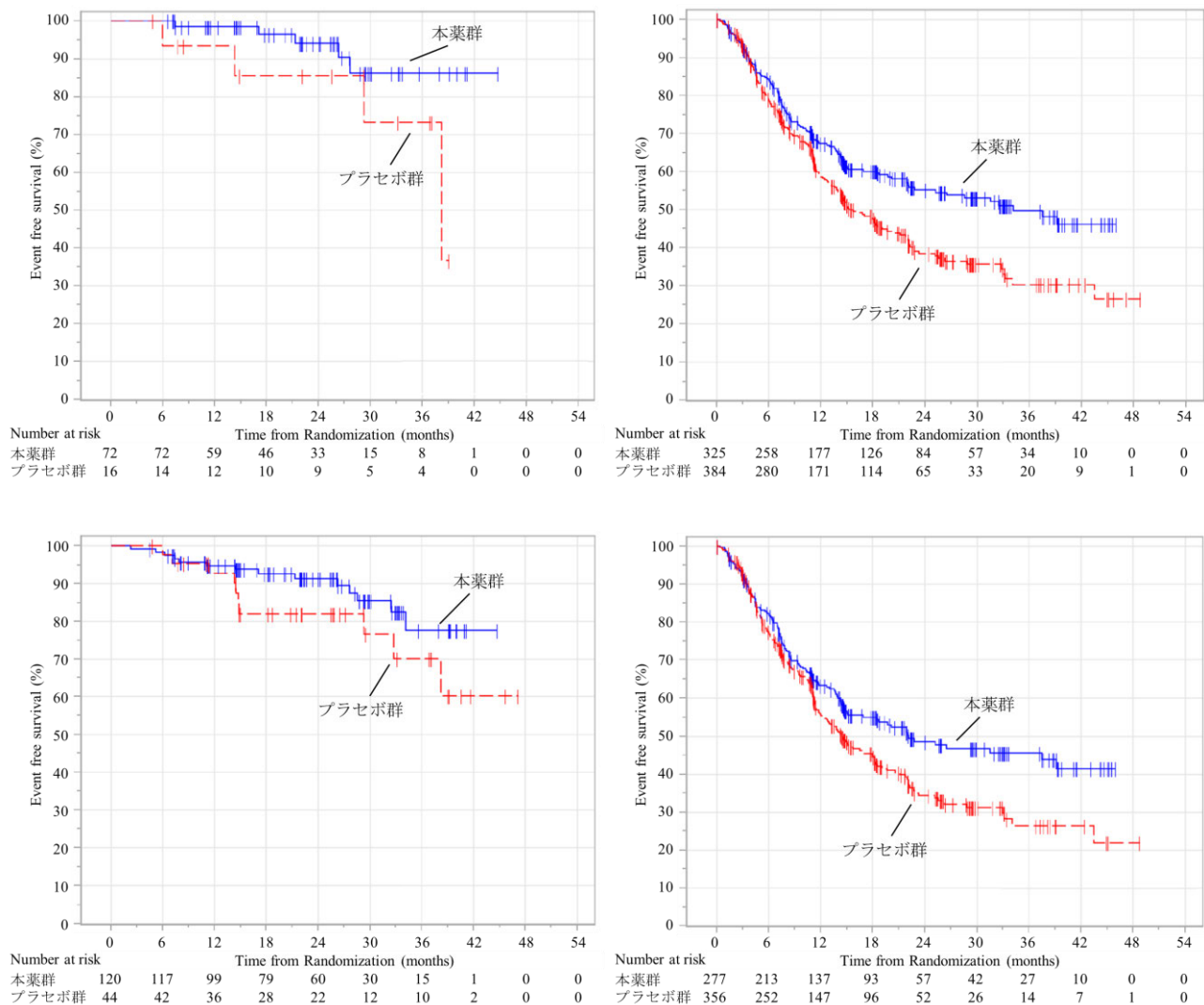


図6 pCR又はmPRの達成有無別のEFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験担当医師判定、ITT集団、2022年7月29日データカットオフ)
(左上図：pCRを達成した患者集団、右上図：pCRを達成しなかった患者集団、
左下図：mPRを達成した患者集団、右下図：mPRを達成しなかった患者集団)

表20 pCR又はmPRの達成有無別のOSの2回目の中間解析結果
(ITT集団、2023年7月10日データカットオフ)

投与群		例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
pCR の達成有無別					
あり	本薬群	72	6 (8.3)	－ [－, －]	1.66 [0.20, 13.85]
	プラセボ群	16	1 (6.3)	－ [36.9, －]	
なし	本薬群	325	104 (32.0)	－ [－, －]	0.82 [0.64, 1.05]
	プラセボ群	384	143 (37.2)	47.8 [44.1, －]	
mPR の達成有無別					
あり	本薬群	120	12 (10.0)	－ [－, －]	1.17 [0.38, 3.63]
	プラセボ群	44	4 (9.1)	－ [－, －]	
なし	本薬群	277	98 (35.4)	－ [－, －]	0.86 [0.67, 1.12]
	プラセボ群	356	140 (39.3)	45.8 [42.0, 53.7]	

—：推定不能、*：非層別Cox比例ハザードモデル

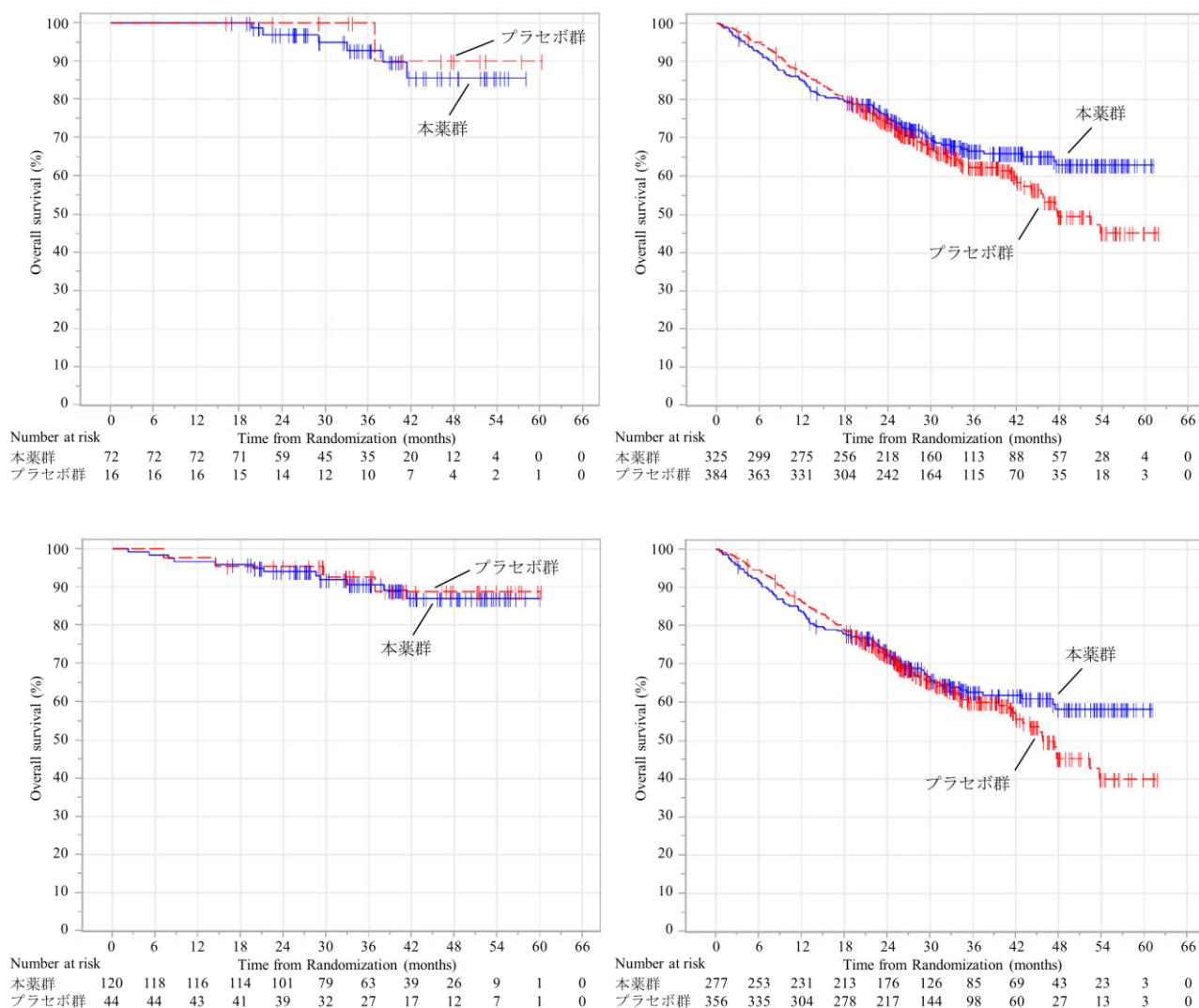


図7 pCR 又は mPR の達成有無別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)
(左上図：pCR を達成した患者集団、右上図：pCR を達成しなかった患者集団、
左下図：mPR を達成した患者集団、右下図：mPR を達成しなかった患者集団)

術前補助療法の効果が十分でないと考えられる pCR 又は mPR を達成しなかった患者集団において、観察期間が長くなるにつれ EFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線の乖離の広がり認められた。また、術前補助療法の効果が認められ pCR 又は mPR を達成した患者集団においても、プラセボ群と比較して本薬群で EFS が延長する傾向が認められた。以上より、術前補助療法による奏効の結果にかかわらず、本薬を術前補助療法に加え術後補助療法としても投与することにより、術前補助療法単独よりも治療効果が向上する可能性が示唆された。なお、pCR を達成した患者集団における OS の結果について、プラセボ群の患者数及び OS イベント数が限られており、評価には限界があると考えられる。

以上の探索的解析結果に加え、非臨床試験において、免疫チェックポイント阻害剤投与により術後に抑制された免疫応答の作用が増強される可能性が示唆されたこと (Biomed Pharmacother 2017; 89: 1235-41) を踏まえると、本薬を術前補助療法に加え術後補助療法としても投与することには意義があると考え

える。また、がん種は異なるものの、下記の点は、本薬を術前及び術後補助療法に投与する設定とすることを支持するものと考ええる。

- 切除可能な悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験において、本薬による術前及び術後補助療法は、術後補助療法単独と比較して EFS の延長を示したこと (Ann Oncol 2022; 33: S1408)
- ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本薬による術前及び術後補助療法の有効性及び安全性が確認されていること (「令和 4 年 8 月 10 日付け審査報告書「キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照)

なお、671 試験において本薬を含む術前及び術後補助療法により OS の延長が認められたことを考慮すると、術前補助療法としての本薬投与と術前及び術後補助療法としての本薬投与の比較試験を実施することは、患者からの同意取得が困難であり、患者登録及び結果が得られるまでに長期間要することから現実的ではないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

術前補助療法に加えて術後補助療法としても本薬を投与することに臨床的意義がある可能性はあると考えるものの、当該臨床的意義を検討した臨床試験成績は得られていないこと等から、当該臨床的意義について結論付けることは困難である。また、pCR 又は mPR の達成有無別の OS の結果を踏まえると、671 試験の対象患者において、本薬を術前補助療法に加え術後補助療法としても投与することの臨床的意義が異なる集団が存在する可能性もあると考える。

したがって、本薬を術前補助療法に加え術後補助療法としても投与することに明らかな意義がある患者集団に関する検討を含め、術前補助療法に加えて術後補助療法としても本薬を投与することの臨床的意義については引き続き検討すべきであり、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.4.3 PD-L1 発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、本薬が PD-1 に対する抗体医薬品であることから、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

671 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、TPS (カットオフ値 : 1 及び 50%) 別の本薬の①有効性及び②安全性は、それぞれ下記のとおりであった。

① 有効性 :

671 試験における PD-L1 発現状況別 (TPS のカットオフ値 : 1 及び 50%) の EFS の中間解析 (2022 年 7 月 29 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 21 及び図 8 のとおりであった。

表 21 PD-L1 の発現状況別の EFS の中間解析結果
(治験担当医師判定、ITT 集団、2022 年 7 月 29 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
TPS<1%	本薬群	138	63 (45.7)	26.3 [14.3, -]	0.77 [0.55, 1.07]	0.0558
	プラセボ群	151	80 (53.0)	15.7 [12.8, 19.6]		
1%≦TPS<50%	本薬群	127	44 (34.6)	- [28.6, -]	0.51 [0.34, 0.75]	
	プラセボ群	115	62 (53.9)	14.6 [11.0, 23.3]		
TPS≧50%	本薬群	132	32 (24.2)	- [-, -]	0.42 [0.28, 0.65]	
	プラセボ群	134	63 (47.0)	22.0 [14.3, -]		

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

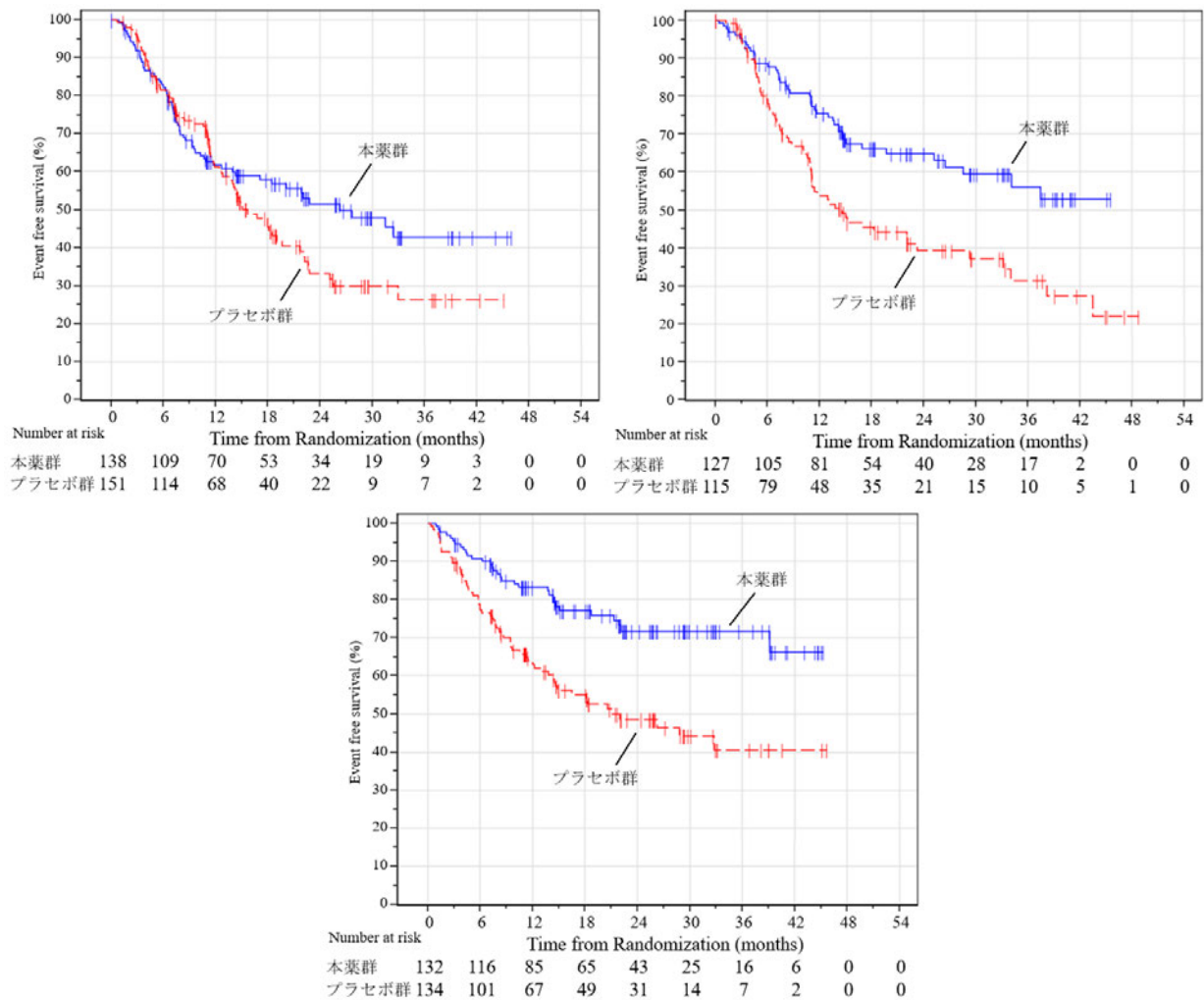


図 8 PD-L1 発現状況別の EFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、ITT 集団、2022 年 7 月 29 日データカットオフ)
(左上図：TPS < 1%、右上図：1% ≤ TPS < 50%、下図：TPS ≥ 50%)

また、PD-L1 発現状況別 (TPS のカットオフ値：1 及び 50%) の OS の 2 回目の中間解析 (2023 年 7 月 10 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 22 及び図 9 のとおりであった。

表 22 PD-L1 の発現状況別の OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 7 月 10 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
TPS<1%	本薬群	138	52 (37.7)	－ [41.4, －]	0.91 [0.63, 1.32]	0.2419
	プラセボ群	151	61 (40.4)	47.5 [36.9, 53.7]		
1%≦TPS<50%	本薬群	127	35 (27.6)	－ [－, －]	0.69 [0.44, 1.07]	
	プラセボ群	115	44 (38.3)	47.6 [41.1, －]		
TPS≧50%	本薬群	132	23 (17.4)	－ [－, －]	0.55 [0.33, 0.92]	
	プラセボ群	134	39 (29.1)	－ [－, －]		

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

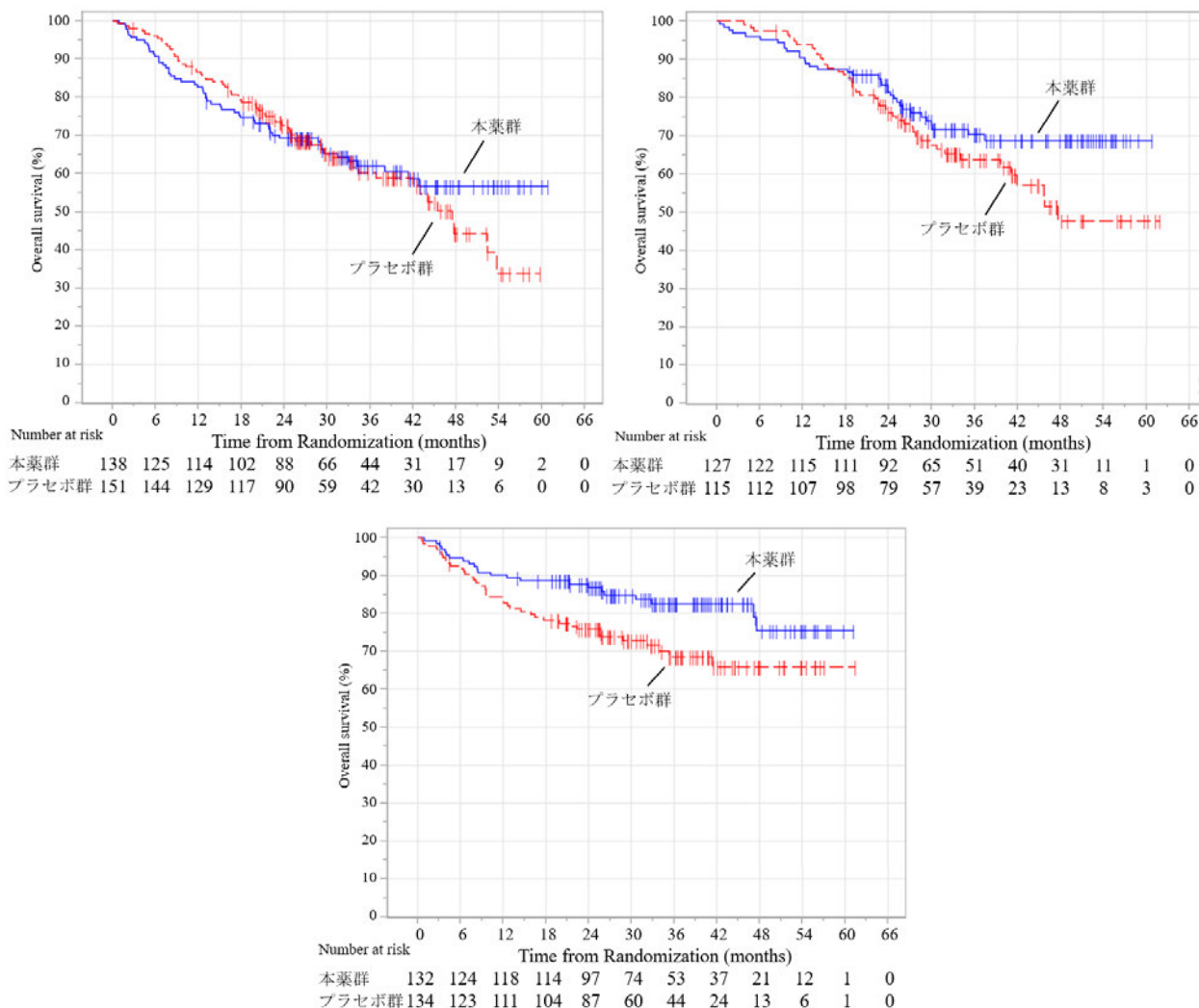


図 9 PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)
(左上図 : TPS < 1%、右上図 : 1% ≤ TPS < 50%、下図 : TPS ≥ 50%)

以上より、PD-L1 の発現割合が小さい集団でプラセボ群に対する本薬群のハザード比が大きくなる傾向が認められたものの、TPS が 1%未満の集団においても、プラセボ群と比較して本薬群における EFS の延長傾向が認められており、本薬投与により再発又は進行までの期間を一定期間延長させることには臨床的意義があると考えられること等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず、本薬の有効性は期待できると考える。

② 安全性：

671 試験の併合期の本薬群において、TPS<1%、 $1\leq\text{TPS}<50\%$ 及び $\text{TPS}\geq 50\%$ の患者集団における全 Grade の有害事象の発現割合はそれぞれ 99.3%、100%及び 99.2%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 64.5%、61.9%及び 68.2%、重篤な有害事象はそれぞれ 42.0%、36.5%及び 46.2%であった（2023 年 7 月 10 日データカットオフ）。PD-L1 の発現状況別の各集団間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかった。

上記①及び②の検討結果から、周術期の NSCLC 患者に対して、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。なお、本薬の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、NSCLC の術前及び術後補助療法に係る本薬の用法・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
〈NSCLC における術前・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 Q3W 又は 1 回 400 mg を Q6W で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、Q3W 投与の場合、術前補助療法は 4 回まで、術後補助療法は 13 回まで、Q6W 投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 7 回までとする。	〈NSCLC における術前・術後補助療法〉 - 本薬の用法及び併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 〈効能共通〉 - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について

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」、並びに以下の項に示す検討の結果、NSCLC の術前及び術後補助療法に係る本薬の用法・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
〈NSCLC における術前・術後補助療法〉 術前補助療法では、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 Q3W 又は 1 回 400 mg を Q6W で 30 分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を Q3W 又は 1 回 400 mg を Q6W で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、Q3W 投与の場合、術前補助療法は 4 回まで、術後補助療法は 13 回まで、Q6W 投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 7 回までとする。	〈NSCLC における術前・術後補助療法〉 - 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 〈効能共通〉 - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、NSCLCにおける術前及び術後補助療法に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

671 試験における本薬の用法・用量として、下記の点を踏まえ、術前補助療法として、Chemo 併用下において本薬 200 mg を Q3W で 4 回投与することと設定した。

- 試験計画時点における NCCN ガイドライン (v.8.2017) 等において、NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の有効性が示された臨床試験成績等 (N Engl J Med 2004; 350: 351-60 等) に基づき、NSCLC 患者に対して術前補助療法を行う場合の白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用療法の投与方法として、Q3W で 4 回投与することが推奨されていたこと
- 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬 200 mg Q3W と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与の安全性が確認されていたこと

また、非臨床試験において、免疫チェックポイント阻害剤投与により術後に抑制された免疫応答の作用が増強される可能性が示唆されたこと (Biomed Pharmacother 2017; 89: 1235-41) 等から、術後補助療法としても本薬を投与することとし、本薬の用法・用量は、術前補助療法と同じ本薬 200 mg を Q3W で投与と設定した。投与回数については、下記の点等を踏まえ、術前補助療法とあわせた総投与期間として約 1 年間 (17 回) となるよう、本薬の術後補助療法の投与回数を 13 回と設定した。

- 悪性黒色腫、腎細胞癌等における術後補助療法及び乳癌における周術期治療としての本薬の総投与期間は約 1 年間と設定されていること

上記の設定により実施された 671 試験において、臨床病期Ⅱ～ⅢB の周術期の NSCLC 患者に対して、術前及び術後補助療法としての本薬 200 mg Q3W 投与の臨床的有用性が示されたと考える (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。加えて、PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、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 投与が本邦において承認されている (「令和 2 年 7 月 7 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照) ことから、本一変申請に係る本薬の用法・用量について、671 試験で用いられた 200 mg Q3W 投与に加えて、400 mg を Q6W で術前及び術後にそれぞれ 2 回及び 7 回投与する用法・用量を設定した。

また、臨床病期Ⅱ～ⅢB の NSCLC の術前補助療法として、CDDP/GEM 及び CDDP/PEM 以外の他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の臨床成績の項で本薬と併用された抗悪性腫瘍剤について情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起する。

- 本薬の用法及び併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

なお、671 試験における有害事象発現時の本薬の用量調節基準については、既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、671 試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本一変申請における用法・用量に関連する注意の項の本薬投与時における休薬・中止の目安については既承認の効能・効果に対する内容と同一の設定とする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

術前補助療法としての本薬の用法・用量の設定及び 400 mg Q6W 投与を用法・用量に含めることについて、申請者の説明を了承した。671 試験において、術後補助療法とあわせた総投与期間を約 1 年間（17 回）と設定したことの根拠は明確ではないものの、671 試験の結果、周術期の NSCLC 患者に対する術前及び術後補助療法としての本薬の臨床的有用性が認められたことから、本薬の用法・用量を 671 試験の設定どおり設定することは可能と考える。ただし、671 試験において、術前補助療法としては Chemo との併用で本薬が投与されており、術前補助療法では他の抗悪性腫瘍剤との併用で本剤を投与する旨については、用法・用量において明確に設定することが適切と判断した。また、用法及び用法に関連する注意において併用する他の抗悪性腫瘍剤に係る注意喚起及び本薬投与時の休薬・中止に目安に係る注意喚起を行う旨の申請者の説明を了承した。

以上より、NSCLC における術前及び術後補助療法に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

術前補助療法では、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 Q3W 又は 1 回 400 mg を Q6W で 30 分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を Q3W 又は 1 回 400 mg を Q6W で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、Q3W 投与の場合、術前補助療法は 4 回まで、術後補助療法は 13 回まで、Q6W 投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 7 回までとする。

<用法・用量に関連する注意>

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

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、NSCLC における術前及び術後補助療法に係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。

- 671 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）
- 671 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、上記の製造販売後の検討事項に係る申請者の説明を了承した。

¹⁷⁾ 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 を有する固形癌（結腸・直腸癌以外）、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 を有する固形癌及び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 11 月時点で 5,337 例（それぞれ①349 例、②2,825 例、③129 例、④1,325 例、⑤410 例、⑥196 例、⑦70 例、⑧33 例及び⑨0 例）の調査票が回収されている。

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Ⅲ相試験（671 試験）

有害事象は本薬群で 394/396 例（99.5%）、プラセボ群で 394/399 例（98.7%）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 383/396 例（96.7%）、プラセボ群で 381/399 例（95.5%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 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割合が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 396 例		プラセボ群 399 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	394 (99.5)	257 (64.9)	394 (98.7)	213 (53.4)
血液およびリンパ系障害				
貧血	169 (42.7)	39 (9.8)	166 (41.6)	28 (7.0)
胃腸障害				
悪心	229 (57.8)	8 (2.0)	213 (53.4)	6 (1.5)
便秘	155 (39.1)	3 (0.8)	146 (36.6)	1 (0.3)
嘔吐	83 (21.0)	4 (1.0)	69 (17.3)	1 (0.3)
下痢	79 (19.9)	9 (2.3)	75 (18.8)	5 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	125 (31.6)	7 (1.8)	101 (25.3)	4 (1.0)
無力症	58 (14.6)	5 (1.3)	65 (16.3)	4 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症				
処置による疼痛	61 (15.4)	5 (1.3)	59 (14.8)	2 (0.5)
臨床検査				
好中球数減少	174 (43.9)	86 (21.7)	170 (42.6)	79 (19.8)
白血球数減少	112 (28.3)	23 (5.8)	102 (25.6)	22 (5.5)
血小板数減少	76 (19.2)	21 (5.3)	77 (19.3)	24 (6.0)
血中クレアチニン増加	69 (17.4)	5 (1.3)	60 (15.0)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	115 (29.0)	8 (2.0)	102 (25.6)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	74 (18.7)	0	60 (15.0)	1 (0.3)
呼吸困難	73 (18.4)	8 (2.0)	52 (13.0)	4 (1.0)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	69 (17.4)	3 (0.8)	34 (8.5)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 165/396 例（41.7%）、プラセボ群で 133/399 例（33.3%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 396 例		プラセボ群 399 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
重篤な有害事象	165 (41.7)	73 (18.4)	133 (33.3)	58 (14.5)
肺炎	21 (5.3)	5 (1.3)	19 (4.8)	8 (2.0)
肺塞栓症	9 (2.3)	0 (0.0)	9 (2.3)	2 (0.5)
貧血	8 (2.0)	6 (1.5)	3 (0.8)	3 (0.8)
発熱	8 (2.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)
血小板数減少	3 (0.8)	3 (0.8)	10 (2.5)	10 (2.5)

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 102/396 例 (25.8%)、プラセボ群で 70/399 例 (17.5%) に認められた。いずれかの群で 5 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 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 396 例		プラセボ群 399 例	
	全有害事象	治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象	全有害事象	治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	102 (25.8)	77 (19.4)	70 (17.5)	53 (13.3)
肺臓炎	7 (1.8)	7 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	6 (1.5)	5 (1.3)	3 (0.8)	3 (0.8)
好中球数減少	6 (1.5)	6 (1.5)	7 (1.8)	7 (1.8)
AST 増加	5 (1.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	4 (1.0)	4 (1.0)	6 (1.5)	5 (1.3)
肺炎	4 (1.0)	1 (0.3)	5 (1.3)	4 (1.0)
悪心	3 (0.8)	3 (0.8)	8 (2.0)	7 (1.8)

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の NSCLC における術前及び術後補助療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、NSCLC の周術期治療におけ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、本薬の臨床的位置付け及び製造販売後の検討事項については、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 7 月 4 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 9 月 7 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、臨床病期Ⅱ～ⅢB の周術期の NSCLC 患者を対象に、術前補助療法としての Chemo の併用下で、本薬とプラセボの術前及び術後補助療法としての有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（671 試験）において、主要評価項目とされた EFS 及び OS について、いずれもプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、臨床病期Ⅱ～ⅢB の周術期の NSCLC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象（間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球瘍、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）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、臨床病期Ⅱ～ⅢBの周術期のNSCLC患者においても本薬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、NSCLCに係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果（下線部追記）	効能・効果に関連する注意
切除不能な進行・再発のNSCLC	• 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。 • 本薬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。 • 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。
NSCLCにおける術前・術後補助療法	• 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、<u>本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u>

また、機構は、審査報告(1)の「7.R.4.2 本薬を術前補助療法に加えて術後補助療法としても投与することの臨床的意義について」の項における検討を踏まえ、本薬を術前補助療法に加え術後補助療法としても投与することの臨床的意義について結論付けることは困難であることから、術前補助療法に加えて術後補助療法としても本薬を投与することの臨床的意義については引き続き検討すべきであり、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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。また、本薬を術前補助療法に加え術後補助療法としても投与することの臨床的意義について、市販後に情報収集等を行い、新たな知見が得られた場合には、資材等を用いて医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

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、それぞれ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
〈NSCLCにおける術前・術後補助療法〉 術前補助療法では、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 Q3W 又は 1回 400 mg を Q6W で 30 分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を Q3W 又は 1回 400 mg を Q6W で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、Q3W 投与の場合、術前補助療法は 4 回まで、術後補助療法は 13 回まで、Q6W 投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 7 回までとする。	〈NSCLCにおける術前・術後補助療法〉 - 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 〈効能共通〉 - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について

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。

また、専門協議後に、申請者より、用法・用量に関連する注意の項における併用する他の抗悪性腫瘍剤に関する注意喚起について、本薬の NSCLC に係る最適使用推進ガイドラインが簡略版に切り替えられたこと¹⁸⁾等を踏まえ、NSCLC における術前・術後補助療法に係る用法・用量に関連する注意の項を以下のとおり変更する旨が説明された。

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し、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、上記の申請者の説明を了承した。

以上より、機構は、下表のように用法・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。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈NSCLCにおける術前・術後補助療法〉 術前補助療法では、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 Q3W 又は 1回 400 mg を Q6W で 30 分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を Q3W 又は 1回 400 mg を Q6W で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、Q3W 投与の場合、術前補助療法は 4 回まで、術後補助療法は 13 回まで、Q6W 投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 7 回までとする。	〈NSCLCにおける術前・術後補助療法〉 - 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。 〈効能共通〉 - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について

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、NSCLC における術前及び術後補助療法に係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低く、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

¹⁸⁾ 「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（胃癌及び胆道癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、頭頸部癌、腎細胞癌、食道癌並びに乳癌）の簡略版への切替えについて」（令和 6 年 5 月 17 日付け医薬薬審発 0517 第 5 号）

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 5 月 17 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

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

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

治癒切除不能な胆道癌

[用法・用量]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和6年5月17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。

＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞

術前補助療法では、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。その後、術後補助療法では、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、術前補助療法は4回まで、術後補助療法は13回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は7回までとする。

＜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。

＜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、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 5 月 17 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。~~

23. 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。

34. 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。

＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞

4. 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。

＜治癒切除不能な胆道癌＞

36. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 5 月 17 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、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。

＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞

2. 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。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

32. 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。また、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、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。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

43. 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。

＜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＞

54. 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。

＜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＞

65. 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。また、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し、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。

＜進行又は再発の子宮頸癌＞

76. 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＞

87. 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。

＜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＞

987. 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＞

1098. 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。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者において Grade 4 の血液毒性が発現した場合は、Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/GEM		CDDP と GEM との併用
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
Chemo		NSCLC に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む標準的な化学療法
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
DFS	disease free survival	無病生存期間
EFS	event free survival	無イベント生存期間
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mPR	major pathologic response	
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	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ	non-squamous	非扁平上皮
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	非扁平上皮非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
pCR	pathologic complete response	病理学的完全奏効
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド-1
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
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
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔

略語	英語	日本語
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
SOC	system organ class	器官別大分類
SQ	squamous	扁平上皮
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
TMB-High	high tumor mutation burden	高い腫瘍遺伝子変異量
TPS	tumor proportion score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (%)
UICC	Union for International Cancer Control	
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
オシメルチニブ		オシメルチニブメシル酸塩
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		肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編
010 試験		KEYNOTE-010 試験
024 試験		KEYNOTE-024 試験
042 試験		KEYNOTE-042 試験
189 試験		KEYNOTE-189 試験
407 試験		KEYNOTE-407 試験
671 試験		KEYNOTE-671 試験
ニボルマブ		ニボルマブ (遺伝子組換え)
白金系抗悪性腫瘍剤		カルボプラチン又は CDDP
本薬		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
本薬/Chemo		本薬と Chemo の併用