

審査報告書

令和6年8月16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6年1月31日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] 優先審査（令和6年2月8日付け医薬薬審発 0208 第4号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

~~がん化学療法後に増悪した~~根治切除不能な尿路上皮癌

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

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

腎細胞癌における術後補助療法

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

根治切除不能な進行・再発の食道癌

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

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

ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
進行又は再発の子宮頸癌
再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
治癒切除不能な進行・再発の胃癌
治癒切除不能な胆道癌

(取消線部削除、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、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫>

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

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

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

<腎細胞癌における術後補助療法>

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

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

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

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

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

＜がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌＞

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

＜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。

（取消線部削除、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 7 月 2 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 6 年 1 月 31 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

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

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

(取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

<悪性黒色腫>

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

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

（取消線部削除）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	50
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	50

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

Pembro 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 IgG4 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、Pembro 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
2024 年 5 月	治癒切除不能な進行・再発の胃癌 治癒切除不能な胆道癌

*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

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 投与に係る臨床開発として、海外において、米国 Seagen 社により、根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした第 I b/II 相試験 (103 試験) が 2017 年 10 月から実施された。その後、同社により、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国際共同第 III 相試験 (302 試験) が 2020 年 3 月から実施された。

米国及び EU では、302 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2023 年 11 月及び 2024 年 1 月に化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌に対する EV/Pembro 投与に係る Pembro の承認申請が行われ、米国では 2023 年 12 月に「KEYTRUDA, in combination with enfortumab vedotin, is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

また、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する Pembro 単独投与に係る臨床開発として、海外において、申請者により、化学療法歴のない CDDP 不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした第 II 相試験 (052 試験) が 2015 年 4 月から実施された。その後、申請者により、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国際共同第Ⅲ相試験（361 試験）が 2016 年 10 月から実施された。

米国では、052 試験を主要な試験成績として、2016 年 12 月に Pembro 単独投与に係る承認申請が行われ、2017 年 5 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy.」を効能・効果として迅速承認された。その後、2021 年 7 月に 052 試験の長期追跡データが提出され、2021 年 8 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy.」を効能・効果として通常承認された。

EU では、052 試験を主要な試験成績として、2017 年 2 月に Pembro 単独投与に係る承認申請が行われ、2017 年 8 月に「KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy.」を効能・効果として承認された。その後、2018 年 5 月に 361 試験の結果が提出され、2018 年 7 月に「KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumours express PD-L1 with a combined positive score (CPS) ≥ 10.」と効能・効果が変更された。

なお、2024 年 5 月時点において、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌に係る効能・効果にて、EV/Pembro 投与は 10、Pembro 単独投与は 63 の国又は地域で承認されている¹⁾。

本邦においては、361 試験及び 302 試験への患者登録が、それぞれ 2016 年 10 月及び 2021 年 7 月から開始された。

今般、302 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌（EV/Pembro 投与及び Pembro 単独投与）に係る効能・効果を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

¹⁾ Pembro の承認状況

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」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。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」として 052 試験及び 103 試験成績等が提出されたが、機構は、Pembro の PK 等に関する申請者の説明について、初回承認時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。

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	302 試験	Ⅲ	化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者	886 ①442 ②444	21 日間を 1 サイクルとして ①EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目、並びに Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与 ②GEM/CDDP 又は GEM/CBDCA*	有効性 安全性
		361 試験	Ⅲ	化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者	1,010 ①351 ②307 ③352	21 日間を 1 サイクルとして ①GEM/CDDP 又は GEM/CBDCA との併用で Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与 ②Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与 ③GEM/CDDP 又は GEM/CBDCA	有効性 安全性
	海外	103 試験	I b / II	<用量漸増コホート> 化学療法歴のない CDDP 不適応又は白金製剤を含む化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者 <コホート A 及び K> 化学療法歴のない CDDP 不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者	<用量漸増コホート> 10 <コホート A> 40 <コホート K> 151 ①77 ②74	21 日間を 1 サイクルとして <用量漸増コホート> EV 1.0 又は 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目、並びに Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与 <コホート A> EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目、並びに Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与 <コホート K> ①EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目、並びに Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与 ②EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与	忍容性 安全性 有効性
		052 試験	II	化学療法歴のない CDDP 不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者	374	21 日間を 1 サイクルとして、Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与	有効性 安全性

*：治験実施計画書改訂第 4 版（2021 年 11 月 11 日付け）において、投与完了後に疾患進行が認められない患者に対して、治験担当医師が適切と判断する場合にはアベルマブによる維持療法が可能とされた

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

表 2 各臨床試験において用いられた EV 及び Pembro 以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
GEM/CDDP	21 日間を 1 サイクルとして、GEM 1,000 mg/m ² を第 1 及び 8 日目、CDDP 70 mg/m ² を第 1 日目 ^{*1} に静脈内投与（最大 6 サイクル投与）
GEM/CBDCA	21 日間を 1 サイクルとして、GEM 1,000 mg/m ² を第 1 及び 8 日目、CBDCA AUC 4.5 又は 5 mg・min/mL 相当量 ^{*2} を第 1 日目 ^{*3} に静脈内投与（最大 6 サイクル投与）

*1：各施設の基準又は各国のガイドラインに基づき、第 2 日目に投与することも許容された、*2：各国のガイドラインに基づき、AUC 4.5 又は 5 mg・min/mL 相当量のいずれかが選択された（302 試験では AUC 4.5 mg・min/mL、361 試験では AUC 5 mg・min/mL 相当量が推奨された）、*3：361 試験では、各国のガイドラインに基づき、第 2 日目に投与することも許容された

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：302 試験＜2020 年 3 月～実施中〔データカットオフ日：2023 年 8 月 8 日〕＞）

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者²⁾（目標症例数：860 例³⁾）を対象に、EV/Pembro 投与と GEM/白金製剤投与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非盲検比較試験が、本邦を含む 25 の国又は地域、185 施設で実施された。なお、試験開始時には、EV/Pembro/白金製剤群が設定されていたものの、103 試験における EV/Pembro 投与の有効性の結果（7.1.2.1 参照）、Pembro 単独投与及び Pembro/GEM/白金製剤投与の有効性及び安全性を検討した 361 試験において主要評価項目が達成されなかったこと等を踏まえ、EV/Pembro/白金製剤群に 11 例登録された時点で当該群への患者登録は中止された（治験実施計画書改訂第 2 版（2020 年 8 月 17 日付け））。以降、302 試験に関しては、EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群について記載する。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、EV/Pembro 群では EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目、Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与、GEM/白金製剤群では GEM/CDDP 又は GEM/CBDCA のいずれか⁴⁾を、疾患進行等の治験治療中止基準に該当するまで継続することとされ、投与サイクルの上限については、EV は設定されず、Pembro は最大 35 サイクル、GEM/CDDP 及び GEM/CBDCA は最大 6 サイクルとされた。なお、試験開始後に根治切除不能な尿路上皮癌に対する化学療法後の維持療法に係る効能・効果でアベルマブが国内外で承認されたことを踏まえ、GEM/白金製剤群において、GEM/白金製剤投与完了後に疾患進行が認められない患者に対して、治験担当医師が適切と判断する場合にはアベルマブによる維持療法が可能とされ、当該内容は治験実施計画書改訂第 4 版（2021 年 11 月 11 日付け）において明記された⁵⁾。

本試験に登録され無作為化された EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群の 886 例（EV/Pembro 群 442 例、GEM/白金製剤群 444 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 EV/Pembro 群 19 例、GEM/白金製剤群 21 例）。また、ITT 集団の 886 例のうち、治験薬が投与されなかった 13 例（EV/Pembro 群 2 例、GEM/白金製剤群 11 例）を除く 873 例（EV/Pembro 群 440 例、GEM/白金製剤群 433 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は EV/Pembro 群 19 例、GEM/白金製剤群 20 例）。

なお、日本人患者の無作為化前に、日本人患者を対象に EV/Pembro 投与の忍容性等を評価することを目的とした Safety run-in が実施され、治験薬投与開始後 21 日までが DLT 評価期間とされた。その結果、組み入れられた 3 例において DLT は認められず、日本人患者に対する EV/Pembro 投与は忍容可能と判断された。

²⁾ 根治切除不能と診断された時点以前の 12 カ月間に術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

³⁾ 主要評価項目の一つとされた OS について、GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群のハザード比を 0.73、GEM/白金製剤群の中央値を 15.3 カ月と仮定し、EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群への割付比を 1：1、有意水準（両側）を 0.045、イベント数を EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で 489 件とした場合、検出力は 93%と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は 860 例と設定された。なお、もう一つの主要評価項目とされた PFS について、GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群のハザード比を 0.70、GEM/白金製剤群の中央値を 7 カ月と仮定したとき、有意水準（両側）0.005 の下、EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で 526 件のイベント発生を見込んだ場合、検出力は 90%以上と算出された。

⁴⁾ 治験実施計画書の基準に従い、GEM/CDDP 又は GEM/CBDCA のいずれかを治験担当医師が選択することとされた。

⁵⁾ 試験開始時点では、アベルマブの維持療法への移行について、PFS の打ち切りとされていたものの、PFS の打ち切りとしないうこととされた（治験実施計画書改訂第 4 版（2021 年 11 月 11 日付け））。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS 及び OS とされ、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 (302 試験)

治験実施計画書	初版 (2019 年 12 月 3 日付け)	改訂第 2 版 (2020 年 8 月 12 日付け)	改訂第 4 版 (2021 年 11 月 11 日付け)
改訂理由及び改訂内容	該当なし	- EV/Pembro/白金製剤群を削除し、有意水準の割当て、解析時期及び目標症例数を変更 361 試験等の結果に基づき、GEM/白金製剤群の OS の中央値の仮定を変更	GEM/白金製剤群において、アベルマブによる維持療法が可能であることを明確にした上で、アベルマブの国際共同第 III 相試験 (JAVELIN Bladder 100 試験) の結果を踏まえ、アベルマブによる維持療法は PFS よりも OS に大きな影響を与えると予想し、有意水準の割当て、GEM/白金製剤群の OS の中央値の仮定、解析時期及び目標症例数を変更
主要評価項目	PFS 及び OS	変更なし	変更なし
有意水準 (両側) の割当て	- PFS ➢ EV/Pembro 群と GEM/白金製剤群との比較: 0.015 ➢ EV/Pembro/白金製剤群と GEM/白金製剤群との比較: 0.005 - OS ➢ EV/Pembro 群と GEM/白金製剤群との比較: 0.025 ➢ EV/Pembro/白金製剤群と GEM/白金製剤群との比較: 0.005	- PFS ➢ EV/Pembro 群と GEM/白金製剤群との比較: 0.020 - OS ➢ EV/Pembro 群と GEM/白金製剤群との比較: 0.030	- PFS ➢ EV/Pembro 群と GEM/白金製剤群との比較: 0.005 - OS ➢ EV/Pembro 群と GEM/白金製剤群との比較: 0.045
GEM/白金製剤群 の OS の中央値 の仮定*1	12 カ月	14 カ月	15.3 カ月
解析時期	- PFS の主要解析及び OS の中間解析時期: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で PFS に関する 511 件のイベントが発生した時点*2 - OS の最終解析時期: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 495 件のイベントが発生した時点	- PFS の主要解析及び OS の中間解析時期: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で PFS に関する 438 件のイベントが発生した時点*3 - OS の最終解析時期: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 489 件のイベントが発生した時点	- PFS の主要解析及び OS の中間解析時期: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で PFS に関する 526 件のイベントが発生した時点*4 - OS の最終解析時期: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 489 件のイベントが発生した時点 (変更なし)
目標症例数	1,095 例 (各群 365 例)	760 例 (各群 380 例)	860 例 (各群 430 例)

*1: 試験期間を通じて、GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群の PFS 及び OS のハザード比の仮定 (それぞれ 0.70 及び 0.73) 並びに GEM/白金製剤群の PFS の中央値の仮定 (7 カ月) は変更されなかった、*2: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 421 件のイベントが発生した時点と見込まれた、*3: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 374 件のイベントが発生した時点と見込まれた、*4: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 356 件のイベントが発生した時点と見込まれた

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、Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチ (Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20) により、試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御されるよう調整された (図 1)。なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

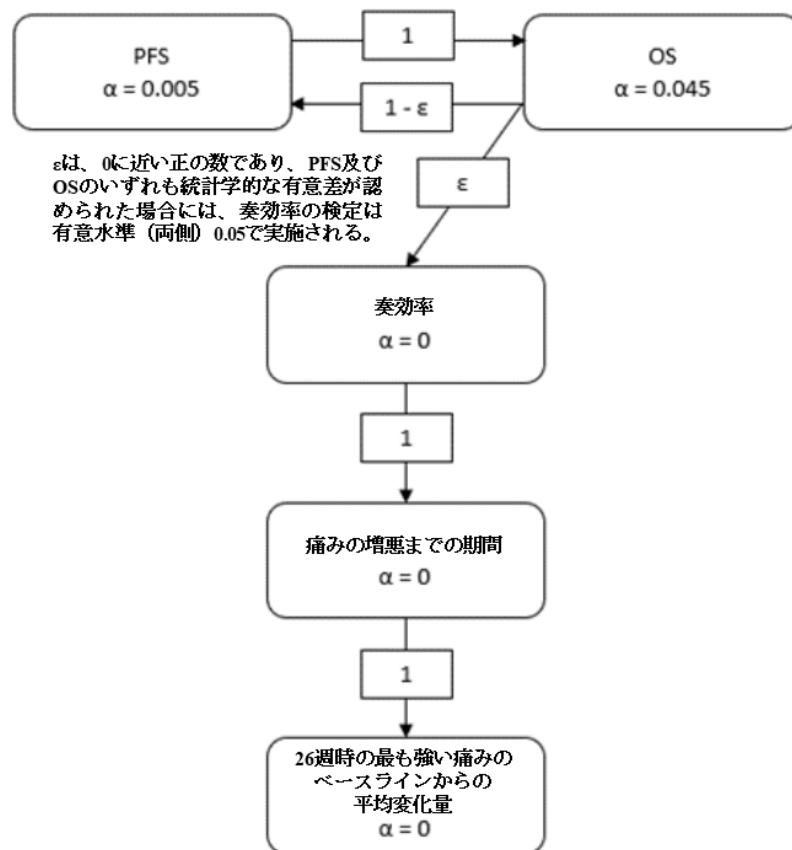


図1 複数の評価項目に関する検定手順及び有意水準（両側）の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS の主要解析（2023 年 8 月 8 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、GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群の優越性が検証された。

表 4 PFS の主要解析結果（BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ）

	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群
例数	442	444
イベント数 (%)	223 (50.5)	307 (69.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.5 [10.4, 16.6]	6.3 [6.2, 6.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.450 [0.377, 0.538] *2	
p 値 (両側) *3	<0.00001	

*1 : CDDP の適応（あり、なし）、PD-L1 発現状況（CPS<10、CPS≥10）及び肝転移の有無（あり、なし）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 99.5%CI は [0.349, 0.580]、*3 : 層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.005

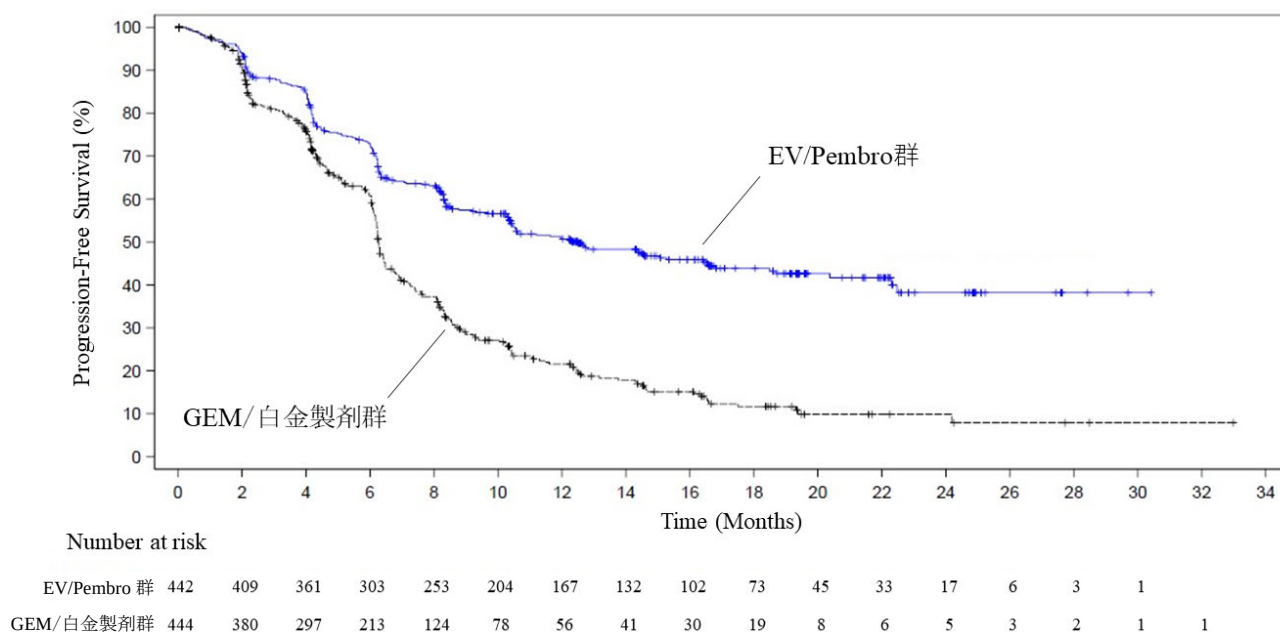


図2 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（BICR判定、ITT集団、2023年8月8日データカットオフ）

主要評価項目の一つとされたOSの中間解析（2023年8月8日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表5及び図3のとおりであり、GEM/白金製剤群に対するEV/Pembro群の優越性が検証された。

表5 OSの中間解析結果（ITT集団、2023年8月8日データカットオフ）

	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群
例数	442	444
イベント数 (%)	133 (30.1)	226 (50.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	31.5 [25.4, -]	16.1 [13.9, 18.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.468 [0.376, 0.582] *2	
p値 (両側) *3	<0.00001	

－：推定不能、*1：CDDPの適応（あり、なし）、PD-L1発現状況（CPS<10、CPS≥10）及び肝転移の有無（あり、なし）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98.452%CIは[0.357, 0.613]、*3：層別log-rank検定（Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.01548

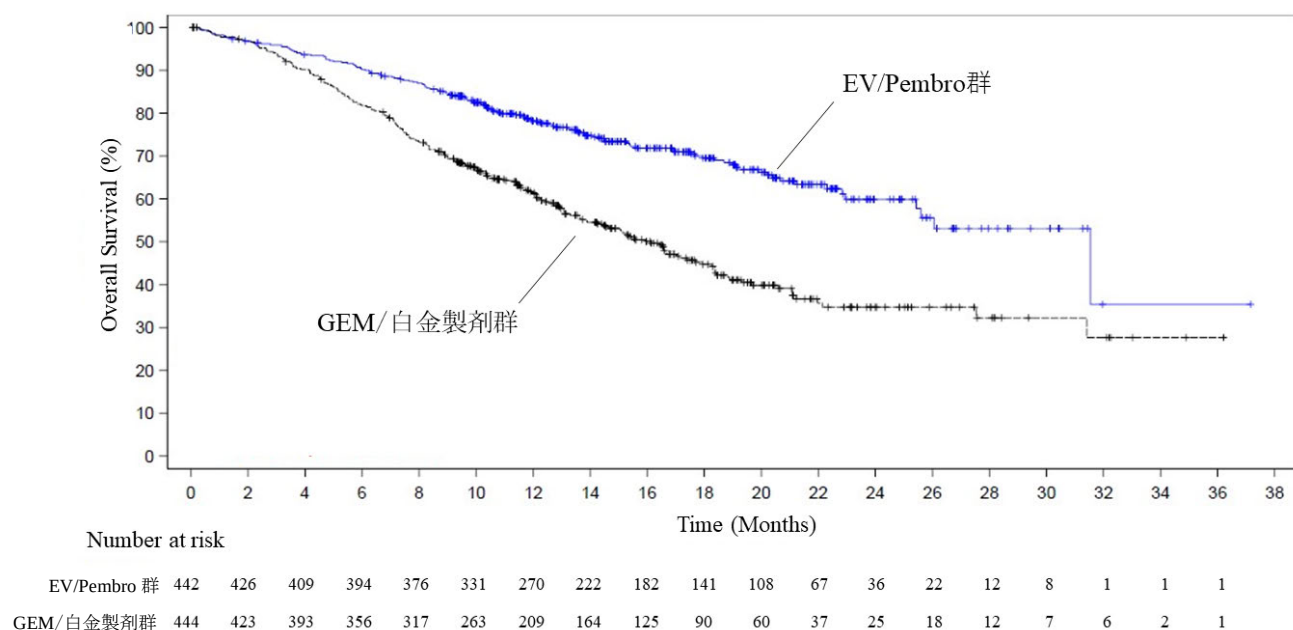


図3 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT 集団、2023年8月8日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、EV/Pembro群で28/440例(6.4%)、GEM/白金製剤群で21/433例(4.8%)に認められた。疾患進行による死亡(EV/Pembro群14例、GEM/白金製剤群9例)を除く患者の死因は、EV/Pembro群で急性呼吸不全、無力症、心停止、心不全、心肺停止、COVID-19、死亡、多臓器機能不全症候群、肺炎、誤嚥性肺炎、腎不全、呼吸不全、突然死及びその他(安楽死)各1例、GEM/白金製剤群で敗血症2例、急性右室不全、心停止、脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患、発熱性好中球減少症、全身健康状態悪化、心筋梗塞、好中球減少性敗血症、腹膜炎及びショック各1例であった。このうち、EV/Pembro群の無力症及び多臓器機能不全症候群各1例、GEM/白金製剤群の敗血症、発熱性好中球減少症、心筋梗塞及び好中球減少性敗血症各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

上記のうち、日本人患者における死亡はEV/Pembro群で1例に認められ、死因は疾患進行であった。

7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：361 試験＜2016 年 10 月～実施中〔データカットオフ日：2020 年 4 月 29 日〕＞）

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者⁶⁾（目標症例数：990 例⁷⁾）を対象に、Pembro/GEM/白金製剤投与又は Pembro 単独投与と GEM/白金製剤投与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非盲検比較試験が、本邦を含む 21 の国又は地域、172 施設で実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして以下のとおりとされ、疾患進行等の治験治療中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、投与サイクルの上限について、Pembro は最大 35 サイクル、GEM/CDDP 及び GEM/CBDCA は最大 6 サイクルとされた。

＜Pembro/GEM/白金製剤群＞

- GEM/CDDP 又は GEM/CBDCA⁸⁾ との併用で Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与

＜Pembro 単独群＞

- Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与

＜GEM/白金製剤群＞

- GEM/CDDP 又は GEM/CBDCA⁸⁾

本試験に登録され無作為化された 1,010 例（Pembro/GEM/白金製剤群 351 例、Pembro 単独群 307 例、GEM/白金製剤群 352 例）⁹⁾ 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 Pembro/GEM/白金製剤群 32 例、Pembro 単独群 27 例、GEM/白金製剤群 45 例）。また、無作為化された 1,010 例のうち、治験薬が投与されなかった 17 例（Pembro/GEM/白金製剤群 4 例、Pembro 単独群 3

⁶⁾ 根治切除不能と診断された時点以前の 12 カ月間に術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

⁷⁾ ①CPS $\geq$ 10 集団の患者の割合を ITT 集団の 50%、②GEM/白金製剤群の OS 及び PFS の中央値をそれぞれ 13.5 カ月及び 7.5 カ月、③（i）ITT 集団における GEM/白金製剤群に対する Pembro/GEM/白金製剤群の PFS、（ii）ITT 集団における GEM/白金製剤群に対する Pembro/GEM/白金製剤群の OS、（iii）CPS $\geq$ 10 集団における GEM/白金製剤群に対する Pembro 単独群の OS（優越性）及び（iv）ITT 集団における GEM/白金製剤群に対する Pembro 単独群の OS（優越性）のハザード比をそれぞれ（i）0.675、（ii）0.7、（iii）0.65 及び（iv）0.75 と仮定、④（v）CPS $\geq$ 10 集団における GEM/白金製剤群に対する Pembro 単独群の OS（非劣性）及び（vi）ITT 集団における GEM/白金製剤群に対する Pembro 単独群の OS（非劣性）のハザード比の非劣性マージンをいずれも 1.1 とし、観察期間等を考慮して 990 例と設定された。各群への割付比を 1：1：1、有意水準（片側）を ITT 集団における GEM/白金製剤群に対する Pembro/GEM/白金製剤群の PFS は 0.005、その他は 0.02 としたときの検出力は、ITT 集団における GEM/白金製剤群に対する Pembro/GEM/白金製剤群の PFS で 97%、ITT 集団における GEM/白金製剤群に対する Pembro/GEM/白金製剤群の OS で 94%、CPS $\geq$ 10 集団における GEM/白金製剤群に対する Pembro 単独群の OS（非劣性）で 95%、CPS $\geq$ 10 集団における GEM/白金製剤群に対する Pembro 単独群の OS（優越性）で 85%、ITT 集団における GEM/白金製剤群に対する Pembro 単独群の OS（非劣性）で 97%、ITT 集団における GEM/白金製剤群に対する Pembro 単独群の OS（優越性）で 81%と算出された。

⁸⁾ GEM/CDDP 又は GEM/CBDCA のいずれかを治験担当医師が選択することとされ、CDDP 不適応の場合に限り GEM/CBDCA が選択された。CDDP 不適応について、NCI-CTCAE v4.0 Grade 2 以上の末梢神経障害、NCI-CTCAE v4.0 Grade 2 以上の難聴、CrCL 30 以上 60 mL/min 未満、NYHA クラスⅢの心不全又は ECOG PS2 のうち、少なくとも 1 つに合致する場合と定義された。なお、GEM/CDDP が選択された患者について、腎機能障害等の理由で GEM/CBDCA に移行することが許容された。

⁹⁾ 20██ 年██ 月██ 日、本試験の予備的データに基づき、eDMC は CPS<10 の患者の Pembro 単独群への登録を中止するよう勧告し、以降、CPS<10 の患者は Pembro/GEM/白金製剤群又は GEM/白金製剤群のいずれかに無作為に割り付けられた。一方、CPS $\geq$ 10 の患者については引き続き Pembro/GEM/白金製剤群、Pembro 単独群又は GEM/白金製剤群のいずれかに無作為に割り付けられた。当該内容は、治験実施計画書改訂第██ 版（20██ 年██ 月██ 日付け）において明記された。

例、GEM/白金製剤群 10 例)を除く 993 例 (Pembro/GEM/白金製剤群 349 例¹⁰⁾、Pembro 単独群 302 例¹⁰⁾、GEM/白金製剤群 342 例)が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、(i) ITT 集団における Pembro/GEM/白金製剤群と GEM/白金製剤群の RECIST ver1.1 に基づく BICR 判定による PFS の比較、(ii) ITT 集団における Pembro/GEM/白金製剤群と GEM/白金製剤群の OS の比較、(iii) CPS¹¹⁾ ≥10 集団における Pembro 単独群と GEM/白金製剤群の OS の比較 (非劣性、優越性)、及び (iv) ITT 集団における Pembro 単独群と GEM/白金製剤群の OS の比較 (非劣性、優越性) とされた。

副次評価項目の一つとされた奏効率も含めた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、Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチ (Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20) により、試験全体の第一種の過誤確率 (FWER) が片側 0.025 に制御されるよう調整された (図 4)。なお、有効性評価を目的とした 2 回の中間解析が計画され、1 回目の中間解析は ITT 集団において Pembro/GEM/白金製剤群及び GEM/白金製剤群で PFS に関する 347 件のイベントが発生した時点、2 回目の中間解析は ITT 集団において Pembro/GEM/白金製剤群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 357 件のイベントが発生した時点、最終解析は以下のすべてを満たした時点で実施することとされた。

- ITT 集団においてすべての群で OS に関する 616 件のイベントが発生
- CPS ≥10 集団において Pembro 単独群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 208 件のイベントが発生
- 最後の患者の無作為化から 22 カ月が経過

中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、OS 及び PFS のいずれについても Hwang-Shih-DeCani の α 消費関数 ($\gamma = -4$) が用いられた。

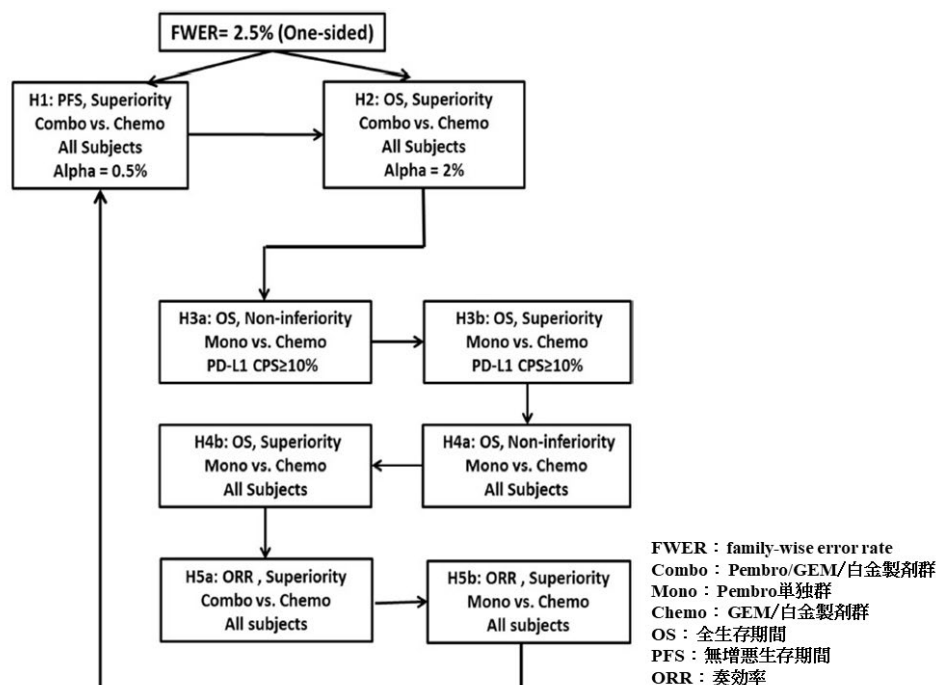


図 4 複数の評価項目に関する検定手順及び有意水準 (片側) の割当て

¹⁰⁾ ITT 集団の Pembro 単独群の 2 例について、Pembro/GEM/白金製剤群の治験薬が投与されたため、安全性解析対象集団では Pembro/GEM/白金製剤群として取り扱われた。

¹¹⁾ 「PD-L1 IHC 22C3 PharmDX 「ダコ」」 (アジレント・テクノロジー株式会社) を用いた検査により判定された。

有効性について、Pembro/GEM/白金製剤群と GEM/白金製剤群との比較において、(i) RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS 及び (ii) OS に関する最終解析 (いずれも 2020 年 4 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 5 のとおりであり、PFS 及び OS のいずれについても、GEM/白金製剤群に対する Pembro/GEM/白金製剤群の優越性は検証されず、上記 (iii) 及び (iv) の検定は実施されなかった。

表 6 PFS (BICR 判定) 及び OS の最終解析結果 (ITT 集団、2020 年 4 月 29 日データカットオフ)

評価項目	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	p 値*3 (有意水準 (片側))
PFS	Pembro/GEM/白金製剤群	351	260 (74.1)	8.3 [7.5, 8.5]	0.78 [0.65, 0.93] *2	0.0033 (0.0019)
	GEM/白金製剤群	352	230 (66.2)	7.1 [6.4, 7.9]		
OS	Pembro/GEM/白金製剤群	351	245 (69.8)	17.0 [14.5, 19.5]	0.86 [0.72, 1.02] *2	0.0407 (0.0142)
	GEM/白金製剤群	352	263 (74.7)	14.3 [12.3, 16.7]		

*1: 治験担当医師により選択された白金製剤 (CDDP、CBDCA) 及び PD-L1 発現状況 (CPS) (<10、≥10) 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、PFS が [0.60, 1.02] (99.62%CI)、OS が [0.70, 1.04] (97.16%CI)、*3: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)

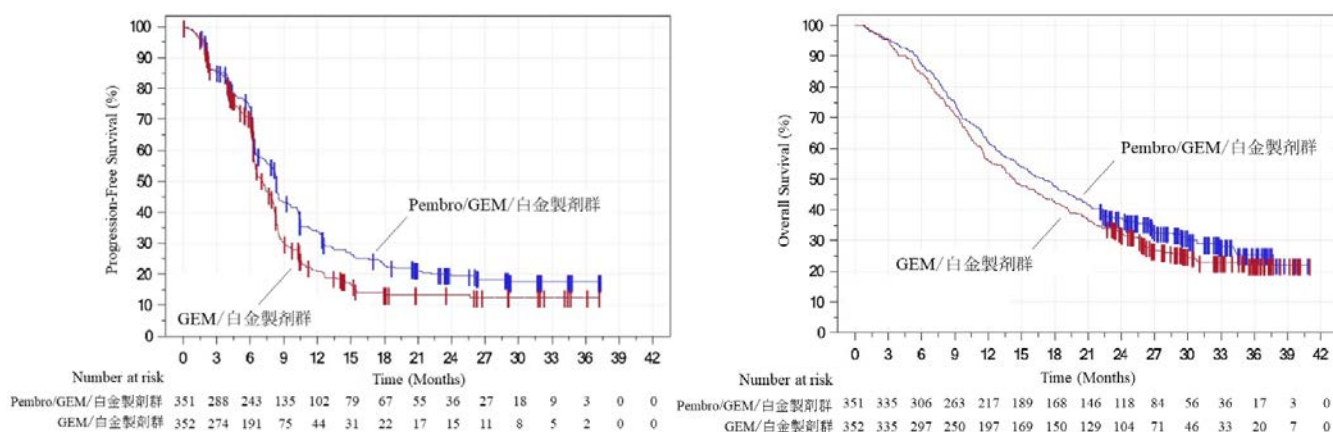


図 5 PFS (BICR 判定) 及び OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2020 年 4 月 29 日データカットオフ) (左図: PFS、右図: OS)

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、Pembro/GEM/白金製剤群で 61/349 例 (17.5%)、Pembro 単独群で 56/302 例 (18.5%)、GEM/白金製剤群で 18/342 例 (5.3%) に認められた (日本人患者における死亡は認められなかった)。疾患進行による死亡 (Pembro/GEM/白金製剤群 30 例、Pembro 単独群 31 例¹²⁾、GEM/白金製剤群 9 例) を除く患者の死因は、Pembro/GEM/白金製剤群で死亡 5 例、心停止 3 例、尿路性敗血症及び呼吸不全各 2 例、脳血管発作/死亡、脳血管発作、敗血症、急性腎障害、急性呼吸不全、慢性心不全、心肺停止、脳出血、自殺既遂、医療機器関連敗血症、全身健康状態悪化、間質性肺疾患、肝損傷、腎機能障害、陰嚢感染、敗血症性ショック、短腸症候群、突然死、尿路感染及び創傷感染各 1 例、Pembro 単独群で肺炎 4 例、心不全及び死亡各 3 例、心停止、多臓器機能不全症候群及び尿路性敗血症各 2 例、腹部敗血症、急性肝不全、アルコール性肝硬変、塞栓症、大腸菌性敗血症、腸骨動脈閉塞、腸閉塞、肺塞栓症及び敗血症各 1 例、GEM/白金製剤群で肺炎、心停止、尿路性敗血症、誤嚥、虚血性大腸炎、左室不全、心筋梗塞、呼吸不全及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち、Pembro/GEM/白金製剤群の心停止及び医療機器関連敗血症各 1 例、Pembro 単独

¹²⁾ 疾患進行に含まれる悪性新生物進行 1 例が、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として、治験担当医師により報告された。

群の心不全 1 例、GEM/白金製剤群の心筋梗塞及び虚血性大腸炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 103 試験<2017 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 6 月 10 日] >)

根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象に、EV/Pembro 投与の忍容性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験の用量漸増コホート¹³⁾ (目標症例数 : 9~12 例) 及びコホート A¹⁴⁾ (目標症例数 : 39 例)、並びに EV/Pembro 投与と EV 単独投与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非盲検比較試験のコホート K¹⁵⁾ (目標症例数 : 150 例) が、海外 71 施設で実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして以下のとおりとされ、疾患進行等の治験治療中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、疾患進行と判断された場合でも、治験薬の臨床的有用性及び忍容性が認められると判断されている間は Pembro の投与が許容された (最大 35 サイクル)。

<用量漸増コホート>

- EV 1.0 又は 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目、Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与

<コホート A>

- EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目、Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与

<コホート K>

- EV/Pembro 群 : EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目、Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与
- EV 単独群 : EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与

用量漸増コホート及びコホート A に登録された、それぞれ 10 例 (EV 1.0 mg/kg 群 3 例、EV 1.25 mg/kg 群 7 例) 及び 40 例の全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。用量漸増コホートの安全性の解析対象のうち、DLT 評価期間中に治験薬の投与を休薬した 1 例 (EV 1.25 mg/kg 群) を除く 9 例 (EV 1.0 mg/kg 群 3 例、EV 1.25 mg/kg 群 6 例) が DLT 評価対象とされた。治験薬投与開始後 21 日までが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT の発現は認められず、Pembro 200 mg との併用において、EV 1.25 mg/kg 投与がコホート A 及び K における推奨用量とされた。

コホート K に登録され無作為化された 151 例 (EV/Pembro 群 77 例、EV 単独群 74 例) のうち、治験薬が投与されなかった 2 例 (EV/Pembro 群及び EV 単独群各 1 例) を除く 149 例 (EV/Pembro 群 76 例、EV 単独群 73 例) が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、コホート K の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率の主要解析の結果は表 7 のとおりであった (2022 年 6 月 10 日データカットオフ)。

¹³⁾ 化学療法歴のない CDDP 不適応 (治験担当医師の判断) 又は白金製剤を含む化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者が組み入れられた。

¹⁴⁾ 化学療法歴のない CDDP 不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者が組み入れられた。CDDP 不適応について、ECOG PS 2、CrCL 30 以上 60 mL/min 未満、難聴若しくは聴覚障害、高齢又は CDDP に対する過敏症のうち、少なくとも 1 つに該当する場合と定義された。なお、根治切除不能と診断された時点以前の 12 カ月間に白金製剤を含む化学療法による術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

¹⁵⁾ 化学療法歴のない CDDP 不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者が組み入れられた。CDDP 不適応について、GFR 30 以上 60 mL/min 未満、ECOG PS 2、NCI-CTCAE v4.03 Grade 2 以上の難聴又は NYHA クラスⅢの心不全のうち、少なくとも 1 つに該当する場合と定義された。ただし、ECOG PS 2 の患者は、ヘモグロビン 10 g/dL 以上かつ GFR 50 mL/min 以上であり、NYHA クラスⅢの心不全が認められない場合に CDDP 不適応とされた。なお、根治切除不能と診断された時点以前の 12 カ月間に白金製剤を含む化学療法による術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

表 7 最良総合効果及び奏効率（コホート K）
（RECIST ver.1.1、BICR 判定、有効性解析対象集団、2022 年 6 月 10 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%）	
	EV/Pembro 群 76 例	EV 単独群 73 例
CR	8 (10.5)	3 (4.1)
PR	41 (53.9)	30 (41.1)
SD	17 (22.4)	25 (34.2)
PD	6 (7.9)	7 (9.6)
NE	3 (3.9)	5 (6.8)
NA ^{*1}	1 (1.3)	3 (4.1)
奏効（CR+PR） （奏効率 [95%CI ^{*2}]（%））	49 (64.5 [52.7, 75.1])	33 (45.2 [33.5, 57.3])

*1：ベースライン以降の治療評価が行われなかった、*2：Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増コホートで 0 例、コホート A で 2/40 例 (5.0%)、コホート K の EV/Pembro 群で 5/76 例 (6.6%)、EV 単独群で 5/73 例 (6.8%) に認められた。疾患進行による死亡（コホート K の EV/Pembro 群 2 例）を除く患者の死因は、コホート A で心停止及び多臓器機能不全症候群各 1 例、コホート K の EV/Pembro 群で肺臓炎、敗血症及び敗血症性ショック各 1 例、コホート K の EV 単独群で塞栓症、多臓器機能不全症候群、肺敗血症、呼吸不全及び敗血症各 1 例であった。このうち、コホート A の多臓器機能不全症候群 1 例、コホート K の EV/Pembro 群の肺臓炎及び敗血症各 1 例、コホート K の EV 単独群の多臓器機能不全症候群及び呼吸不全各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：052 試験＜2015 年 4 月～実施中〔データカットオフ日：2018 年 9 月 26 日〕＞）

化学療法歴のない¹⁶⁾ CDDP 不適応¹⁷⁾ の根治切除不能な尿路上皮癌患者（目標症例数：350 例）を対象に、Pembro 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、海外 77 施設で実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与することとされ、疾患進行等の治験治療中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、疾患進行と判断された場合でも、治験薬の臨床的有用性が認められ、臨床的に安定していると判断されている間は Pembro の投与が許容された（最大 35 サイクル）。

本試験に登録された 374 例のうち、治験薬が投与されなかった 4 例を除く 370 例（うち、PD-L1 陽性（CPS¹⁸⁾ ≥1）集団 282 例、PD-L1 高発現（CPS¹⁸⁾ ≥10¹⁹⁾）集団 110 例）が有効性及び安全性の解析対象とされた。

¹⁶⁾ 根治切除不能と診断された時点以前の 12 カ月間に術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

¹⁷⁾ CrCL 30 以上 60 mL/min 未満、ECOG PS 2、NCI-CTCAE v4.0 Grade 2 以上の難聴、NCI-CTCAE v4.0 Grade 2 以上の末梢神経障害又は NYHA クラスⅢの心不全のうち、少なくとも 1 つに該当する場合と定義された。

¹⁸⁾ 「PD-L1 IHC 22C3 PharmDX「ダコ」」（アジレント・テクノロジー株式会社）を用いた検査により判定された。

¹⁹⁾ 最初に組み入れられた 100 例をバイオマーカー探索集団とし、当該集団の奏効率の結果に基づき PD-L1 高発現のカットオフ（CPS<10、CPS≥10）が決定された。なお、バイオマーカー探索集団の患者は PD-L1 高発現集団には含めないこととされた。

有効性について、主要評価項目とされた全体集団、PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 1) 集団及び PD-L1 高発現 (CPS $\geq$ 10) 集団における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率の主要解析の結果は表 8 のとおりであった (2018 年 9 月 26 日データカットオフ)。

表 8 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、有効性解析対象集団、2018 年 9 月 26 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	全体集団 370 例	PD-L1 陽性* ¹ 集団 282 例	PD-L1 高発現* ² 集団 110 例
CR	33 (8.9)	30 (10.6)	22 (20.0)
PR	73 (19.7)	61 (21.6)	30 (27.3)
SD	67 (18.1)	56 (19.9)	22 (20.0)
PD	157 (42.4)	110 (39.0)	30 (27.3)
NE	9 (2.4)	5 (1.8)	0
NA* ³	31 (8.4)	20 (7.1)	6 (5.5)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI* ⁴] (%))	106 (28.6 [24.1, 33.5])	91 (32.3 [26.8, 38.1])	52 (47.3 [37.7, 57.0])

*¹: CPS $\geq$ 1、*²: CPS $\geq$ 10、*³: ベースライン以降の治療評価が行われなかった、*⁴: Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は 60/370 例 (16.2%) に認められた。疾患進行による死亡 (34 例) を除く患者の死因は、尿路性敗血症 4 例、死亡及び敗血症各 3 例、肺炎 2 例、大腸穿孔/多臓器機能不全症候群、虚血性心筋症/肺炎、慢性腎臓病/2 型糖尿病、十二指腸閉塞、医療機器関連心臓合併症、クロストリジウム・ディフィシレ感染、敗血症性ショック、筋炎、脳血管発作、急性腎障害、腎不全、誤嚥、呼吸不全及び塞栓症各 1 例であった。このうち、筋炎 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、EV/Pembro 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (302 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 EV/Pembro 投与の有効性については、「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 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「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、302 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、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して、EV/Pembro 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、302 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

302 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 (v.3.2019)、膀胱癌診療ガイドライン (2019 年版) 及び腎盂・尿管癌診療ガイドライン (2014 年版)) において、根治切除不

能な尿路上皮癌患者の一次治療として、GEM/CDDP 投与又は GEM/CBDCA 投与が推奨されていたことから、302 試験の対照群として GEM/白金製剤投与（GEM/CDDP 又は GEM/CBDCA 投与）を設定した。

なお、302 試験開始後、根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（N Engl J Med 2020; 383: 1218-30）の結果に基づき、根治切除不能な尿路上皮癌に対する化学療法後の維持療法に係る効能・効果でアベルマブが国内外で承認され、国内外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.4.2021）、膀胱癌診療ガイドライン（2021 年版）等）において、302 試験の対象患者のうち、GEM/白金製剤投与完了後に疾患進行が認められない患者に対してアベルマブ投与が推奨された。当該経緯を踏まえ、GEM/白金製剤投与完了後に疾患進行が認められない患者に対して、治験担当医師が適切と判断する場合にはアベルマブによる維持療法を行うことを可能とし、当該内容は治験実施計画書改訂第 4 版（2021 年 11 月 11 日付け）において明記した。GEM/白金製剤群において、アベルマブによる維持療法は、治験実施計画書改訂第 4 版の改訂前に治験参加に係る同意が取得された患者では 76/287 例（26.5%）、治験実施計画書改訂第 4 版の改訂後に治験参加に係る同意が取得された患者では 59/157 例（37.6%）に実施された。治験実施計画書改訂第 4 版の改訂前及び改訂後に同意が取得された患者における PFS の主要解析及び OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 6 並びに表 10 及び図 7 のとおりであり、改訂前後で明確に異なる傾向は認められず、いずれの患者集団についても ITT 集団と明確に異なる傾向は認められなかった。

表 9 治験実施計画書改訂第 4 版の改訂前及び改訂後に同意が取得された患者における PFS の主要解析結果（BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ）

	改訂前		改訂後	
	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群
例数	278	287	164	157
イベント数 (%)	149 (53.6)	206 (71.8)	74 (45.1)	101 (64.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.5 [10.3, 18.5]	6.3 [6.2, 6.8]	12.0 [8.4, —]	6.2 [5.3, 6.7]
ハザード比 [95%CI] *	0.447 [0.360, 0.557]		0.457 [0.333, 0.626]	

—：推定不能、*：CDDP の適応（あり、なし）、PD-L1 発現状況（CPS<10、CPS≥10）及び肝転移の有無（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

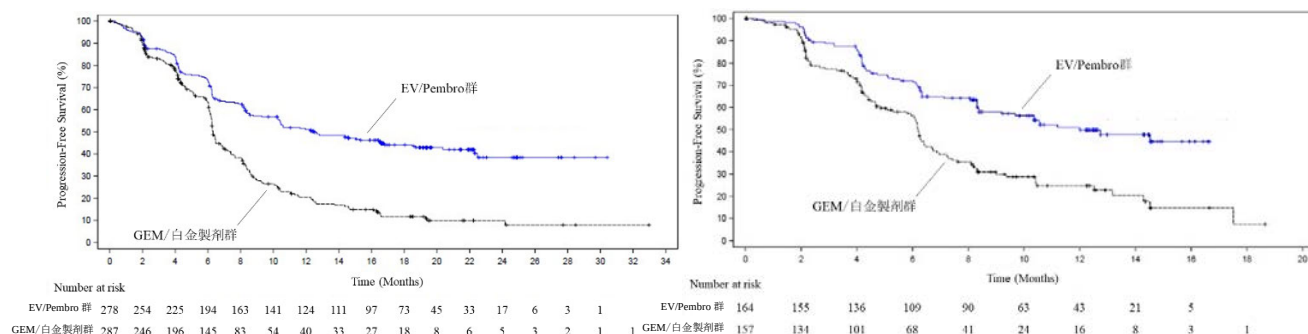


図 6 治験実施計画書改訂第 4 版の改訂前及び改訂後に同意が取得された患者における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線（BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ）
（左図：改訂前、右図：改訂後）

表 10 治験実施計画書改訂第 4 版の改訂前及び改訂後に同意が取得された患者における OS の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

	改訂前		改訂後	
	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群
例数	278	287	164	157
イベント数 (%)	103 (37.1)	174 (60.6)	30 (18.3)	52 (33.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	31.5 [25.4, -]	15.0 [12.5, 17.0]	— [—, —]	— [14.3, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.461 [0.359, 0.593]		0.503 [0.320, 0.790]	

—: 推定不能、*: CDDP の適応 (あり、なし)、PD-L1 発現状況 (CPS < 10、CPS ≥ 10) 及び肝転移の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

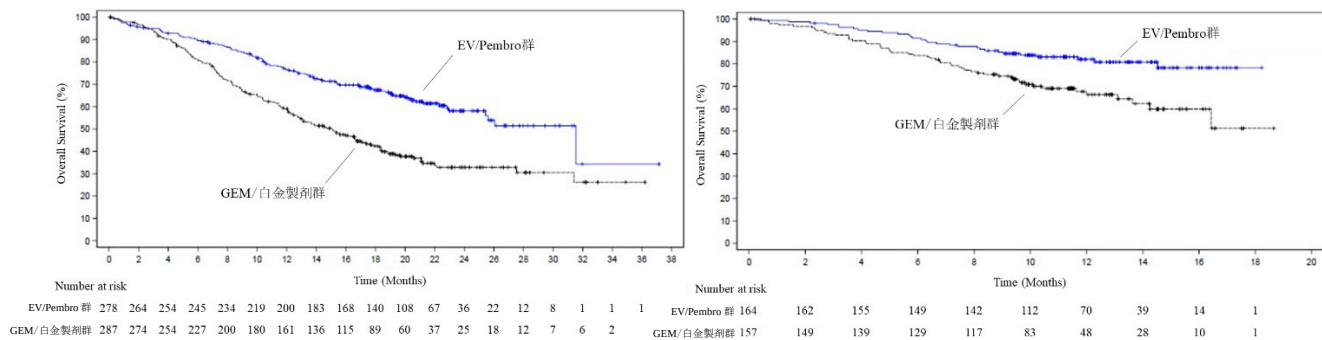


図 7 治験実施計画書改訂第 4 版の改訂前及び改訂後に同意が取得された患者における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)
(左図: 改訂前、右図: 改訂後)

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

申請者は、302 試験における主要評価項目及び当該試験の対象患者における EV/Pembro 投与の有効性について、以下のように説明している。

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者において PFS を延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化、身体機能の低下等を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考え、また、当該患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、302 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定した。

302 試験において、主要評価項目とされた PFS 及び OS について、いずれも GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

また、302 試験の日本人集団における PFS の主要解析及び OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 11 及び図 8 並びに表 12 及び図 9 のとおりであった。

表 11 日本人集団における PFS の主要解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群
例数	19	21
イベント数 (%)	7 (36.8)	13 (61.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [6.1, —]	6.3 [2.2, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.417 [0.164, 1.061]	

—: 推定不能、*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

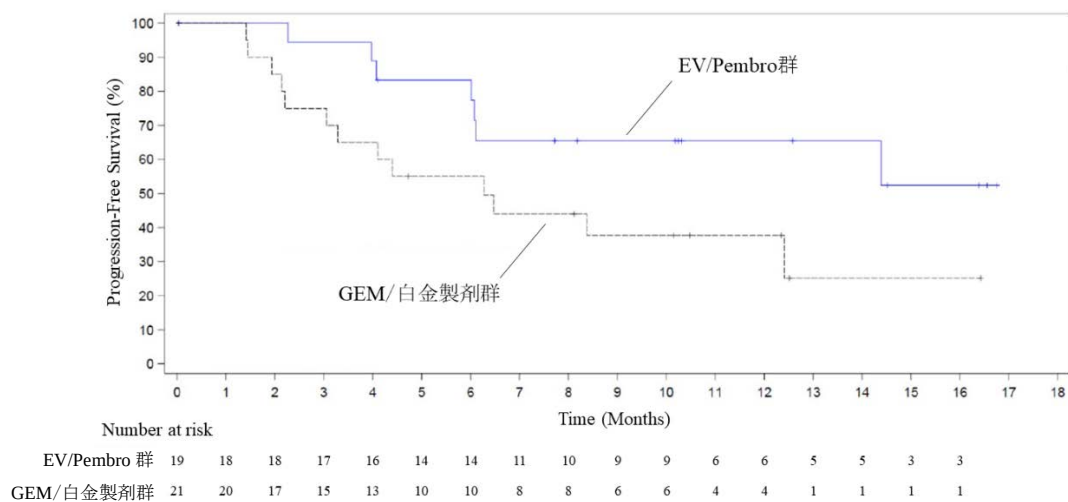


図 8 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

表 12 日本人集団における OS の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群
例数	19	21
イベント数 (%)	5 (26.3)	5 (23.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [13.2, —]	— [11.6, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.971 [0.281, 3.357]	

—: 推定不能、*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

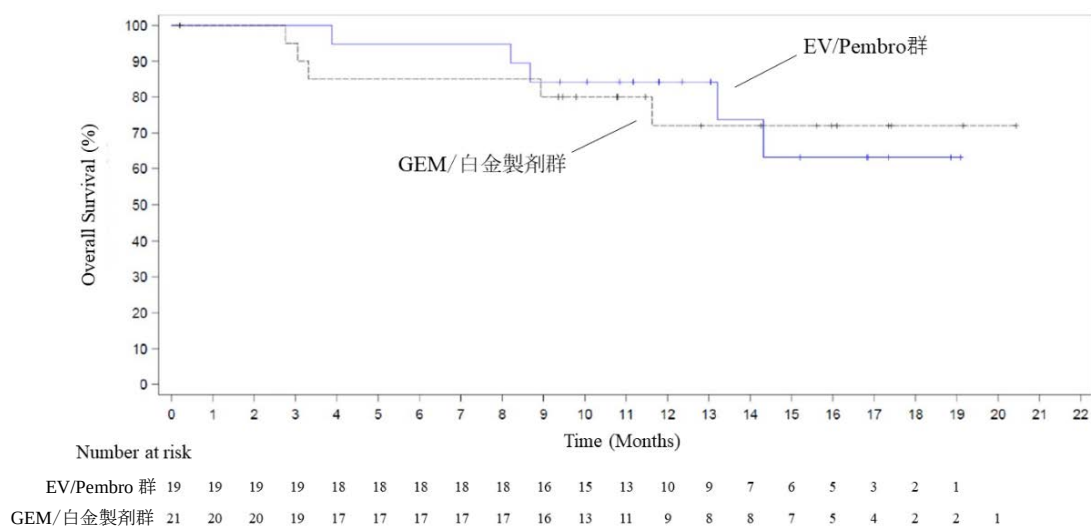


図 9 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 投与の有効性は示されたと判断した。

- 302 試験の主要評価項目の一つとされた OS について、GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群の優越性が検証されたこと

- 302 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者における EV/Pembro 投与の有効性を評価することには限界があるものの、以下の点等を考慮すると、日本人患者においても EV/Pembro 投与の有効性は期待できると考えること
 - 302 試験の主要評価項目の一つとされた PFS の結果について、日本人集団と全体集団の結果に明確に異なる傾向は認められなかったこと
 - 302 試験の主要評価項目の一つとされた OS の結果について、日本人集団において GEM/白金製剤群と比較して EV/Pembro 群で明らかに短縮する傾向は認められなかったこと
 - EV 及び Pembro の薬物動態並びに根治切除不能な尿路上皮癌患者の診断及び治療体系について、明確な国内外差は認められていないこと

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 投与時に特に注意を要する有害事象は、①EV 及び②Pembro の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされたそれぞれの事象²⁰⁾であると判断した。また、機構は、EV/Pembro 投与にあたっては、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、患者の観察、有害事象の管理、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、EV 及び Pembro の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 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、302 試験において認められた安全性情報を基に、EV/Pembro 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。

302 試験における安全性の概要は表 13 のとおりであった。また、GEM/白金製剤群と比較して EV/Pembro 群で発現割合が高かった有害事象は表 14 のとおりであった。なお、GEM/白金製剤群と比較して EV/Pembro 群で発現割合が 1%以上高かった死亡に至った有害事象、3%以上高かった重篤な有害事象及び 10%以上高かった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。

²⁰⁾ ①EV：重度の皮膚障害、高血糖、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、腎機能障害、ILD、infusion reaction 及び肝機能障害（「令和 3 年 8 月 17 日付け審査報告書 パドセブ点滴静注用 30 mg」参照）

②Pembro：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 6 年 4 月 11 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照）

表 13 安全性の概要 (302 試験、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	EV/Pembro 群 440 例	GEM/白金製剤群 433 例
全有害事象	439 (99.8)	427 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	321 (73.0)	341 (78.8)
死亡に至った有害事象	19 (4.3)	14 (3.2)
重篤な有害事象	220 (50.0)	169 (39.0)
投与中止に至った有害事象*1	175 (39.8)	93 (21.5)
EV	153 (34.8)	—
Pembro	117 (26.6)	—
休薬に至った有害事象*1	347 (78.9)	279 (64.4)
EV	319 (72.5)	—
Pembro	268 (60.9)	—
減量に至った有害事象*2	184 (41.8)	177 (40.9)

—: 該当なし、*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: EV 又は GEM 若しくは白金製剤のいずれかの減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

表 14 GEM/白金製剤群と比較して EV/Pembro 群で発現割合が高かった有害事象
(302 試験、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver. 26.0)	例数 (%)	
	EV/Pembro 群 440 例	GEM/白金製剤群 433 例
全有害事象*1		
末梢性感覚ニューロパチー	229 (52.0)	44 (10.2)
そう痒症	182 (41.4)	29 (6.7)
下痢	166 (37.7)	69 (15.9)
脱毛症	152 (34.5)	34 (7.9)
斑状丘疹状皮疹	146 (33.2)	15 (3.5)
体重減少	145 (33.0)	38 (8.8)
味覚不全	93 (21.1)	37 (8.5)
皮膚乾燥	76 (17.3)	6 (1.4)
高血糖	72 (16.4)	11 (2.5)
ドライアイ	50 (11.4)	5 (1.2)
Grade 3 以上の有害事象*2		
斑状丘疹状皮疹	36 (8.2)	0
高血糖	32 (7.3)	3 (0.7)
投与中止に至った有害事象*3,4		
末梢性感覚ニューロパチー	49 (11.1)	1 (0.2)
休薬に至った有害事象*2,4		
末梢性感覚ニューロパチー	79 (18.0)	1 (0.2)
COVID-19	51 (11.6)	9 (2.1)
斑状丘疹状皮疹	43 (9.8)	0
下痢	27 (6.1)	2 (0.5)
減量に至った有害事象*2,5		
末梢性感覚ニューロパチー	38 (8.6)	2 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	26 (5.9)	0

*1: EV/Pembro 群で発現割合が 10%以上高かった事象、*2: EV/Pembro 群で発現割合が 5%以上高かった事象、*3: EV/Pembro 群で発現割合が 3%以上高かった事象、*4: 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、*5: EV 又は GEM 若しくは白金製剤のいずれかの減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

また、申請者は、根治切除不能な尿路上皮癌患者等を対象として、EV/Pembro 投与、EV 単独投与又は Pembro 単独投与により実施された臨床試験の併合 (表 15) における解析結果に基づき、EV 単独投与及び Pembro 単独投与と EV/Pembro 投与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。

表 15 安全性併合解析対象集団の概要

併合解析対象集団	対象の臨床試験	用法・用量
EV/Pembro 併合集団	①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国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）の EV/Pembro 群及び Safety run in ②根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（103 試験）の用量漸増コホート（EV 1.25 mg/kg 群）、コホート A 及びコホート K（EV/Pembro 群）	21 日間を 1 サイクルとして、EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目、Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与
EV 単独併合集団	①根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（103 試験）のコホート K（EV 単独群） ②進行固形癌患者等を対象とした海外第Ⅰ相試験（101 試験）の 1.25 mg/kg 群 ③化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（102 試験）の 1.25 mg/kg 群 ④化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（201 試験） ⑤化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（301 試験）の EV 群 ⑥化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（203 試験）	21 日間を 1 サイクルとして、EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与 28 日間を 1 サイクルとして、EV 1.25 mg/kg を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与
Pembro 単独併合集団	①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国際共同第Ⅲ相試験（361 試験）の Pembro 単独群 ②化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（045 試験）の Pembro 群 ③化学療法歴のない CDDP 不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（052 試験）	21 日間を 1 サイクルとして、Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与

EV/Pembro 併合集団、EV 単独併合集団及び Pembro 単独併合集団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。また、EV 単独併合集団及び Pembro 単独併合集団のいずれと比較しても EV/Pembro 併合集団で発現割合が高かった有害事象は表 17 のとおりであった。なお、EV 単独併合集団及び Pembro 単独併合集団のいずれと比較しても EV/Pembro 併合集団で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。EV 単独併合集団及び Pembro 単独併合集団のいずれと比較しても EV/Pembro 併合集団で COVID-19 の発現割合が高かったものの、EV/Pembro 併合集団で認められた COVID-19 はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 16 各集団における安全性の概要

	例数 (%)		
	EV/Pembro 併合集団 564 例	EV 単独併合集団 793 例	Pembro 単独併合集団 938 例
全有害事象	563 (99.8)	786 (99.1)	900 (95.9)
Grade 3 以上の有害事象	425 (75.4)	564 (71.1)	573 (61.1)
死亡に至った有害事象	26 (4.6)	56 (7.1)	65 (6.9)
重篤な有害事象	281 (49.8)	363 (45.8)	441 (47.0)
投与中止に至った有害事象*1	238 (42.2)	166 (20.9)	137 (14.6)
休薬に至った有害事象*1	448 (79.4)	495 (62.4)	276 (29.4)
減量に至った有害事象*2	239 (42.4)	301 (38.0)	—

—：該当なし、*1：EV 又は Pembro の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：EV の減量に至った有害事象（Pembro の減量は不可とされた）

表 17 EV 単独併合集団及び Pembro 単独併合集団のいずれと比較しても
EV/Pembro 併合集団で発現割合が高かった有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	EV/Pembro 併合集団 564 例	EV 単独併合集団 793 例	Pembro 単独併合集団 938 例
全有害事象*1			
末梢性感覚ニューロパチー	301 (53.4)	305 (38.5)	9 (1.0)
体重減少	203 (36.0)	200 (25.2)	107 (11.4)
斑状丘疹状皮膚疹	203 (36.0)	187 (23.6)	30 (3.2)
COVID-19	75 (13.3)	15 (1.9)	0
Grade 3 以上の有害事象*2			
斑状丘疹状皮膚疹	54 (9.6)	43 (5.4)	1 (0.1)
体重減少	22 (3.9)	7 (0.9)	5 (0.5)
中止に至った有害事象*3,4			
末梢性感覚ニューロパチー	69 (12.2)	38 (4.8)	0
休薬に至った有害事象*3,4			
末梢性感覚ニューロパチー	112 (19.9)	117 (14.8)	0
斑状丘疹状皮膚疹	57 (10.1)	32 (4.0)	2 (0.2)
COVID-19	57 (10.1)	10 (1.3)	0
下痢	34 (6.0)	22 (2.8)	19 (2.0)
好中球減少症	26 (4.6)	15 (1.9)	1 (0.1)
肺臓炎	23 (4.1)	4 (0.5)	14 (1.5)
斑状皮膚疹	13 (2.3)	2 (0.3)	0
減量に至った有害事象*3,5			
斑状丘疹状皮膚疹	36 (6.4)	33 (4.2)	—

—：該当なし、*1：EV/Pembro 併合集団で発現割合が 10%以上高かった事象、*2：EV/Pembro 併合集団で発現割合が 3%以上高かった事象、*3：EV/Pembro 併合集団で発現割合が 2%以上高かった事象、*4：EV 又は Pembro の投与中止又は休薬に至った有害事象、*5：EV の減量に至った有害事象（Pembro 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。

302 試験において、GEM/白金製剤群と比較して EV/Pembro 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 EV 又は Pembro において既知の有害事象であった。また、EV 単独投与及び Pembro 単独投与と比較して EV/Pembro 投与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 EV 又は Pembro において既知の有害事象であったこと等を考慮すると、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、患者の観察、有害事象の管理、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、EV 及び Pembro の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 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、302 試験において認められた安全性情報を基に、EV/Pembro 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。

302 試験の EV/Pembro 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 18 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割合が高かった有害事象は表 19 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 0.5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 18 安全性の概要 (302 試験の EV/Pembro 群、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者	外国人患者
	19 例	421 例
全有害事象	19 (100)	420 (99.8)
Grade 3 以上の有害事象	14 (73.7)	307 (72.9)
死亡に至った有害事象	0	19 (4.5)
重篤な有害事象	10 (52.6)	210 (49.9)
投与中止に至った有害事象*1	5 (26.3)	170 (40.4)
EV	2 (10.5)	151 (35.9)
Pembro	5 (26.3)	112 (26.6)
休薬に至った有害事象*1	16 (84.2)	331 (78.6)
EV	16 (84.2)	303 (72.0)
Pembro	11 (57.9)	257 (61.0)
減量に至った有害事象*2	10 (52.6)	174 (41.3)

*1：EV 又は Pembro の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：EV の減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

表 19 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*1有害事象
(302 試験の EV/Pembro 群、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver. 26.0)	例数 (%)	
	日本人患者	外国人患者
	19 例	421 例
全有害事象		
末梢性感覚ニューロパチー	12 (63.2)	217 (51.5)
脱毛症	10 (52.6)	142 (33.7)
体重減少	10 (52.6)	135 (32.1)
味覚不全	9 (47.4)	84 (20.0)
発熱	7 (36.8)	70 (16.6)
嘔吐	5 (26.3)	46 (10.9)
倦怠感	5 (26.3)	9 (2.1)
肝機能異常	4 (21.1)	5 (1.2)
皮膚色素過剰	3 (15.8)	21 (5.0)
転倒	3 (15.8)	18 (4.3)
水疱性皮膚炎	3 (15.8)	14 (3.3)
低アルブミン血症	3 (15.8)	13 (3.1)
ILD	3 (15.8)	2 (0.5)
発熱性好中球減少症	2 (10.5)	2 (0.5)
起立性低血圧	2 (10.5)	2 (0.5)
低亜鉛血症	2 (10.5)	0
Grade 3 以上の有害事象		
食欲減退	3 (15.8)	5 (1.2)
発熱性好中球減少症	2 (10.5)	2 (0.5)
ILD	2 (10.5)	2 (0.5)
低アルブミン血症	2 (10.5)	0
重篤な有害事象		
食欲減退	3 (15.8)	5 (1.2)
発熱性好中球減少症	2 (10.5)	2 (0.5)
ILD	2 (10.5)	2 (0.5)
投与中止に至った有害事象*2		
ILD	2 (10.5)	1 (0.2)
休薬に至った有害事象*2		
ILD	2 (10.5)	1 (0.2)
減量に至った有害事象*3		
末梢性感覚ニューロパチー	4 (21.1)	34 (8.1)

*1：日本人患者で発現割合が 10%以上高かった事象、*2：EV 又は Pembro の投与中止又は休薬に至った有害事象、*3：EV の減量に至った有害事象 (Pembro 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。

302 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、EV/Pembro 投与の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、EV 及び Pembro の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても EV/Pembro 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割合が高かった有害事象は、いずれも EV 又は Pembro 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割合が明らかに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

本一変申請において、Pembro の尿路上皮癌に係る効能・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
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌	• Pembro 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。 • 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、Pembro 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>なお、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する一次治療としての Pembro 単独投与は、プラチナ製剤を含む化学療法が選択できない場合のみとすること。</u> • Pembro 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。

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、Pembro の尿路上皮癌に係る効能・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（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
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌	• Pembro 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。 • 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、Pembro 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。 • Pembro 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。 • <u>白金製剤を含む化学療法の適応とならない化学療法未治療患者への Pembro 単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。</u>

7.R.4.1 EV/Pembro 及び Pembro 単独の臨床的位置付け及び投与対象について

① EV/Pembro 投与

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、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 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（膀胱癌）（v.3.2024）
 - 根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する一次治療として、EV/Pembro 投与が強く推奨される。
- ESMO ガイドライン（尿路上皮癌）（Ann Oncol 2024; 35: 485-90）
 - 根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する一次治療として、EV/Pembro 投与が強く推奨される。
- EAU ガイドライン（筋層浸潤性及び遠隔転移を有する膀胱癌並びに上部尿路上皮癌）（2024 年版）

- 根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する一次治療として、EV/Pembro 投与が強く推奨される。

申請者は、302 試験において、EV と Pembro を併用投与することとした経緯・理由について、以下のよう

に説明している。

下記の理由から、302 試験において EV と Pembro を併用投与することとした。

- 非臨床試験において、EV 又は抗 PD-1 抗体の単独投与と比較して、EV/抗 PD-1 抗体投与により、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められたこと等から、EV と Pembro との併用投与により、いずれかの薬剤の単独投与より高い抗腫瘍効果が得られると考えたこと
- 根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象に、EV/Pembro 投与の安全性及び忍容性を検討することを目的とした海外第 I b/II 相試験 (103 試験) において、EV/Pembro 投与は忍容可能であったこと (7.1.2.1 参照)

申請者は、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV と Pembro の併用意義、EV/Pembro 投与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。

302 試験の結果、EV/Pembro 投与の奏効率は、67.7% (296/437 例) であった一方で、103 試験のコホート K の EV 単独群並びに 361 試験の Pembro 単独群及び 052 試験の全体集団における Pembro 単独投与の奏効率は、それぞれ 45.2% (33/73 例) 並びに 30.3% (93/307 例) 及び 28.6% (106/370 例) であった。試験間の比較であること並びに 103 試験のコホート K 及び 052 試験の対象患者は 302 試験と異なる CDDP 不適応の患者であったことから解釈には注意が必要であるものの、上記の臨床試験成績等から、EV/Pembro 投与により、いずれの薬剤の単独投与よりも高い抗腫瘍効果が得られると考える。

また、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 302 試験の結果、EV/Pembro 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、EV/Pembro 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、302 試験の結果に加え、302 試験の GEM/白金製剤群において、維持療法としてアベルマブが投与された患者は 135/444 例 (30.4%) であり、米国におけるアベルマブによる維持療法が行われている患者の割合 (約 20~30%) (JAMA Netw Open 2023; 6: e238395 等) と同等の結果であったことを踏まえると、EV/Pembro 投与はアベルマブによる維持療法を含む GEM/白金製剤投与よりも優先して選択されると考える。

ただし、術後補助療法の対象となる尿路上皮癌患者に対して EV/Pembro 投与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 EV/Pembro 投与は推奨されないと考える。

② Pembro 単独投与

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、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する Pembro 単独投与に関する記載内容は下記のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (膀胱癌) (v.3.2024)
 - 白金製剤不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する一次治療の選択肢の一つとして、Pembro 単独投与は推奨される。

機構は、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する Pembro 単独投与の臨床的位置付け及び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。

Pembro 単独投与は欧米において化学療法歴のない白金製剤不適応の根治切除不能な尿路上皮癌に係る効能・効果で承認されている。下記の理由等を考慮すると、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者のうち、現時点における標準的治療である白金製剤を含む治療の適応とならない患者に対して、Pembro 単独投与の臨床的意義はあると考える。

- CDDP 不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした 052 試験において、海外の代表的な診療ガイドラインにおける白金製剤不適応の定義²¹⁾等に基づき、ECOG PS2 かつ①内臓転移、②腎機能障害（GFR 60 mL/min 未満）又は③80 歳以上のうち、少なくとも 1 つに該当する患者が白金製剤不適応の集団と定義され、当該集団の奏効率 [95%CI]（%）は、26.6 [19.5, 34.6]（38/143 例）、奏効持続期間²²⁾の中央値 [最小値, 最大値]（カ月）は、34.4 [2.8, 56.4] であった。当該集団に対する標準的治療は確立していないこと及び当該集団に対する治療選択肢の一つである GEM 単独投与の臨床試験成績²³⁾を考慮すると、052 試験で得られた Pembro 単独投与の結果には臨床的意義があると考えられる。
- 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 361 試験において以下の成績等が得られており、361 試験の対象患者には白金製剤に適応を有する患者が含まれていたことから解釈には注意が必要であるものの、白金製剤不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者に対しても Pembro 単独投与の臨床的有用性は期待できると考える。
 - 361 試験²⁴⁾の全体集団及び CDDP 不適応に相当する CBDCA 選択集団⁸⁾の OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 20 及び図 10 のとおりであり、いずれも GEM/白金製剤群と比較して Pembro 単独投与群で明らかに短縮する傾向は認められなかった。

表 20 361 試験における OS の最終解析結果（ITT 集団、2020 年 4 月 29 日データカットオフ）

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]
全体集団	Pembro 単独投与群	307	209 (68.1)	15.6 [12.1, 17.9]	0.92
	GEM/白金製剤群	352	263 (74.7)	14.3 [12.3, 16.7]	[0.77, 1.11] *1
CBDCA 選択集団	Pembro 単独投与群	170	115 (67.6)	14.6 [10.2, 17.9]	0.83
	GEM/白金製剤群	196	155 (79.1)	12.3 [10.0, 15.5]	[0.65, 1.06] *2

*1：治験担当医師により選択された白金製剤（CDDP、CBDCA）及び PD-L1 発現状況（CPS<10、CPS≥10）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：PD-L1 発現状況（CPS<10、CPS≥10）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

²¹⁾ EAU ガイドライン（筋層浸潤性及び遠隔転移を有する膀胱癌並びに上部尿路上皮癌）（2024 年版）では、GFR 30 mL/min 未満、ECOG PS3 以上、ECOG PS2 かつ GFR 60 mL/min 未満、NCI-CTCAE v4.03 Grade 3 以上の併存疾患のうち、少なくとも 1 つに該当する患者が白金製剤不適応と定義されている。

²²⁾ 奏効（CR 又は PR）が確定された患者において、最初に奏効（CR 又は PR）が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。

²³⁾ 化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者（白金製剤に適応を有する患者を含む）を対象に、GEM 単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした 2 つの海外第 II 相試験における奏効率 [95%CI]（%）は、それぞれ 28.0 [15, 45]（11/39 例）及び 24.3 [12, 41]（9/37 例）であった（J Clin Oncol 1997; 15: 3394-8, J Clin Oncol 1997; 15: 3441-5）。なお、GEM の用量は 1 回 1,200 mg/m² であった（本邦で承認されている用量は 1 回 1,000 mg/m²）。

²⁴⁾ 対象患者に白金製剤による治療が可能な患者も含まれる。

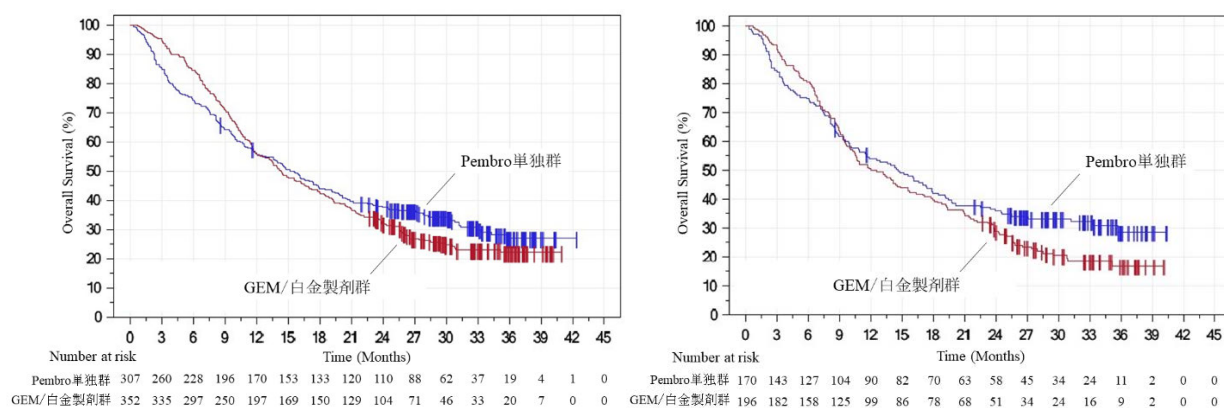


図 10 361 試験における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (2020 年 4 月 29 日データカットオフ)
(左図：ITT 集団、右図：CBDCA 集団)

- 052 試験において、全体集団と比較して PD-L1 高発現集団の奏効率は高い傾向が認められるものの、全体集団と PD-L1 陽性集団の奏効率に明確な差異は認められないこと (7.1.2.2 参照) 及び 361 試験²⁴⁾ の PD-L1 発現状況別の OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 21 及び図 11 のとおりであり、PD-L1 の発現状況別で Pembro 単独投与の有効性に明確な差異は認められなかったことに加え、既承認のがん化学療法後に増悪した尿路上皮癌において、Pembro 単独投与は PD-L1 の発現状況にかかわらず臨床的有用性が示されていること (「平成 29 年 11 月 2 日付け 審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照) を考慮すると、PD-L1 の発現状況にかかわらず、白金製剤不適応の根治切除不能な尿路上皮癌の患者に対する Pembro 単独投与の臨床的有用性は期待できると考える。

表 21 361 試験の PD-L1 発現状況別の OS の最終解析結果 (ITT 集団、2020 年 4 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* [95%CI]
CPS < 10	Pembro 単独投与群	147	104 (70.7)	13.9 [10.8, 17.9]	0.86 [0.67, 1.11]
	GEM/白金製剤群	194	156 (80.4)	13.8 [11.7, 16.3]	
CPS ≥ 10	Pembro 単独投与群	160	105 (65.6)	16.1 [13.6, 19.9]	1.01 [0.77, 1.32]
	GEM/白金製剤群	158	107 (67.7)	15.2 [11.6, 23.3]	

*：治験担当医師により選択された白金製剤 (CDDP、CBDCA) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

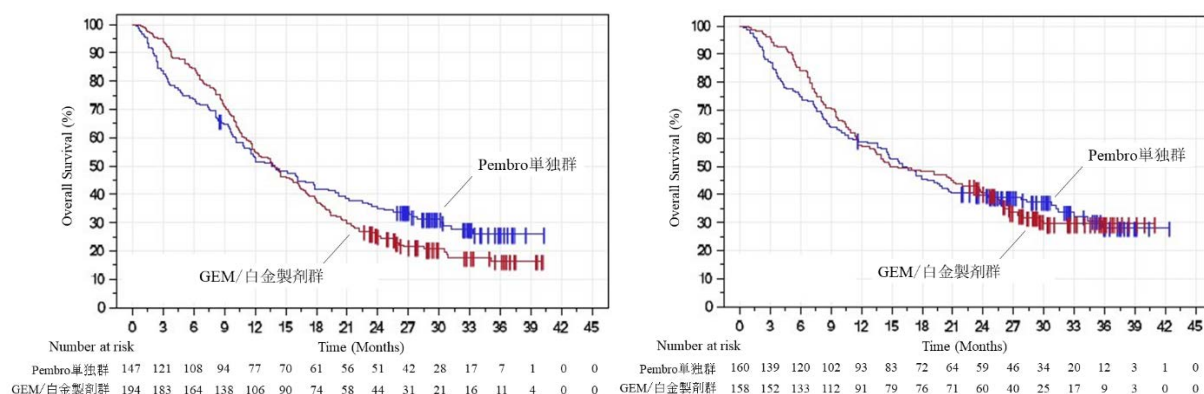


図 11 361 試験における PD-L1 発現状況別の OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (2020 年 4 月 29 日データカットオフ)
(左図：CPS < 10 集団、右図：CPS ≥ 10 集団)

- 052 試験及び 361 試験の Pembro 単独投与群と化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (045 試験) の Pembro 群の有害事象の発現状況を比較した結果は、

表 22 のとおりであり、052 試験及び 361 試験の Pembro 単独投与群と既承認の効能・効果に係る臨床試験（045 試験）との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。なお、045 試験の Pembro 群と比較して 052 試験及び 361 試験の Pembro 単独投与群で 10%以上高かった有害事象、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、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 22 安全性の概要（052 試験、361 試験及び 045 試験）

	例数（%）		
	052 試験 370 例	361 試験の Pembro 単独投与群 302 例	045 試験の Pembro 群 266 例
全有害事象	361 (97.6)	289 (95.7)	248 (93.2)
Grade 3 以上の有害事象	235 (63.5)	190 (62.9)	139 (52.3)
死亡に至った有害事象	26 (7.0)	26 (8.6)	13 (4.9)
重篤な有害事象	190 (51.4)	145 (48.0)	104 (39.1)
投与中止に至った有害事象	61 (16.5)	48 (15.9)	22 (8.3)
休薬に至った有害事象	110 (29.7)	103 (34.1)	54 (20.3)

申請者は、上記①及び②を踏まえ、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する Pembro の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定した旨を説明している（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
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌	• Pembro 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。 - 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、Pembro 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>なお、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する一次治療としての Pembro 単独投与は、プラチナ製剤を含む化学療法が選択できない場合のみとすること。</u> • Pembro 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、化学療法歴のない白金製剤不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する Pembro 単独投与の有効性を検証した試験成績は得られていないこと等から、当該患者への Pembro 単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討する必要があると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下表の旨を注意喚起した上で、効能・効果を申請ど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
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌	• Pembro 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。 • 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、Pembro 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。 • Pembro 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。 • <u>白金製剤を含む化学療法の適応とならない化学療法末治療患者への Pembro 単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。</u>

なお、化学療法歴のない白金製剤に適応を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する Pembro 単独投与に係る注意喚起については、用法・用量に関連する注意の項において設定することが適切と考える（7.R.5 参照）。

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

機構は、Pembro がヒト 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 EV/Pembro 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。

302 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（CPS）が測定可能であった患者集団における、PD-L1 発現状況別（CPS のカットオフ値：1 及び 10）の EV/Pembro 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

302 試験における PD-L1 の発現状況別の PFS の主要解析及び OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 23 及び図 12 並びに表 24 及び図 13 のとおりであった。CPS<1 の集団における症例数及びイベント数が限られることに留意が必要であるものの、PD-L1 の発現状況別の部分集団の間で GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群の有効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 EV/Pembro 投与の有効性は期待できると考える。

表 23 PD-L1 の発現状況別の PFS の主要解析結果（BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 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	EV/Pembro 群	22	11 (50.0)	10.5 [6.2, -]	0.611 [0.249, 1.497]	0.3438
	GEM/白金製剤群	18	12 (66.7)	7.4 [5.9, 10.4]		
CPS≥1	EV/Pembro 群	416	210 (50.5)	12.5 [10.4, 16.8]	0.449 [0.375, 0.539]	0.1821
	GEM/白金製剤群	421	291 (69.1)	6.3 [6.2, 6.4]		
CPS<10	EV/Pembro 群	184	105 (57.1)	10.5 [8.3, 12.7]	0.501 [0.384, 0.653]	0.1821
	GEM/白金製剤群	185	127 (68.6)	6.3 [6.1, 7.2]		
CPS≥10	EV/Pembro 群	254	116 (45.7)	18.5 [10.4, -]	0.415 [0.326, 0.529]	
	GEM/白金製剤群	254	176 (69.3)	6.2 [6.1, 6.5]		

－：推定不能、*1：CDDP の適応（あり、なし）及び肝転移の有無（あり、なし）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）

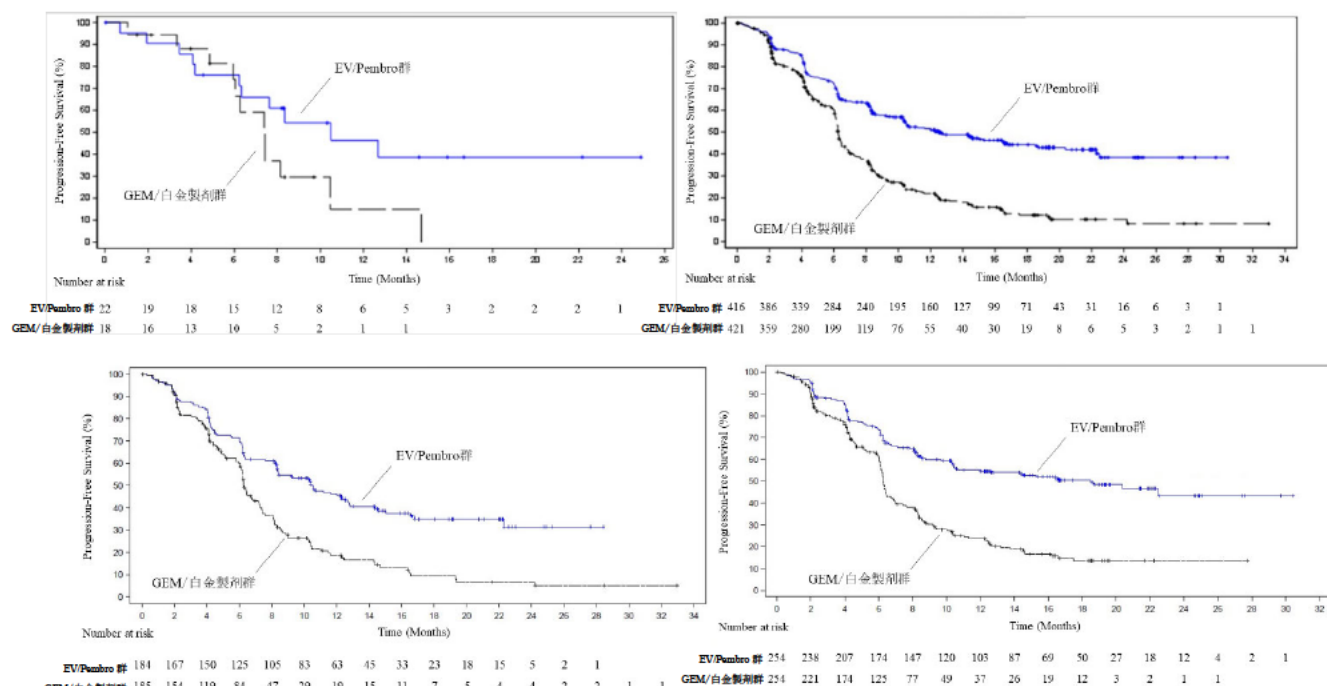


図 12 PD-L1 の発現状況別の PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線

(BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

(左上図：CPS<1 集団、右上図：CPS≥1 集団、左下図：CPS<10 集団、右下図：CPS≥10 集団)

表 24 PD-L1 の発現状況別の OS の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 8 月 8 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	EV/Pembro 群	22	5 (22.7)	— [12.6, —]	0.627 [0.183, 2.150]	0.7194
	GEM/白金製剤群	18	8 (44.4)	15.5 [14.5, —]		
CPS≥1	EV/Pembro 群	416	127 (30.5)	31.5 [25.6, —]	0.469 [0.376, 0.586]	
	GEM/白金製剤群	421	216 (51.3)	16.1 [13.3, 18.3]		
CPS<10	EV/Pembro 群	184	53 (28.8)	— [22.3, —]	0.435 [0.311, 0.609]	0.4776
	GEM/白金製剤群	185	99 (53.5)	15.5 [12.9, 17.7]		
CPS≥10	EV/Pembro 群	254	79 (31.1)	31.5 [25.4, —]	0.492 [0.368, 0.658]	
	GEM/白金製剤群	254	125 (49.2)	16.6 [13.1, 20.6]		

—：推定不能、*1：CDDP の適応（あり、なし）及び肝転移の有無（あり、なし）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）

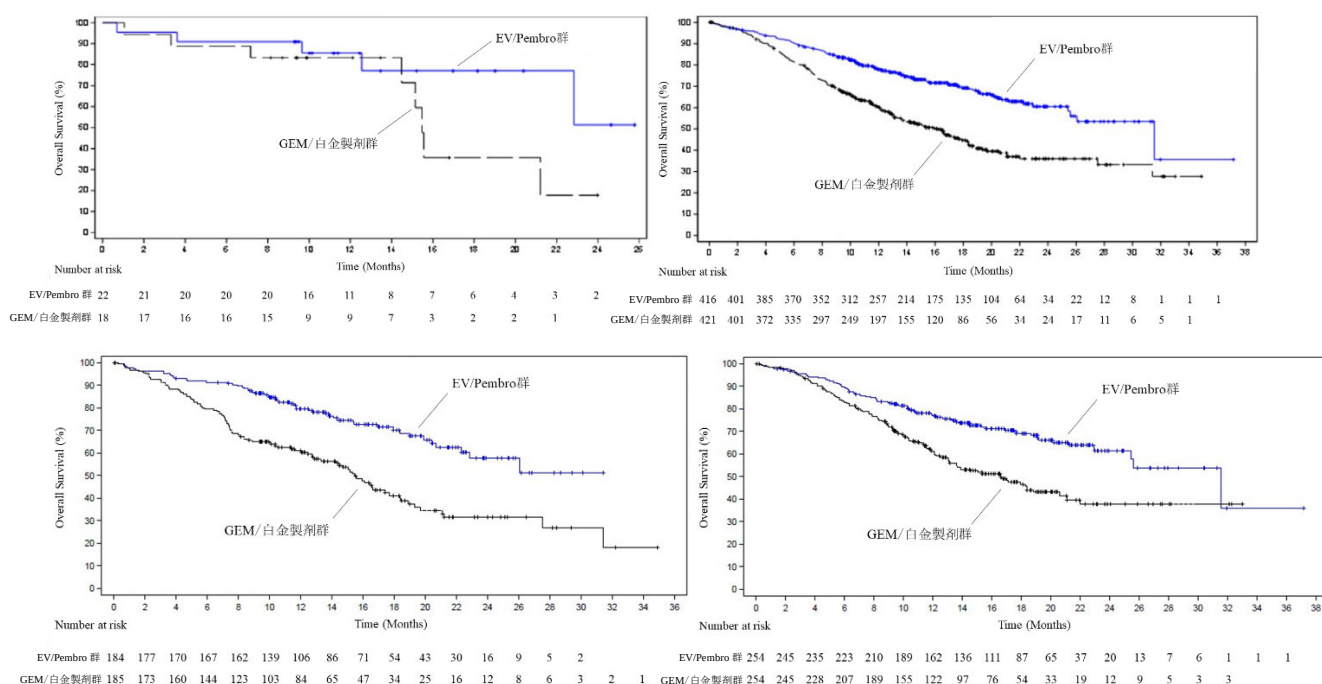


図 13 PD-L1 の発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)
(左上図 : CPS<1 集団、右上図 : CPS≥1 集団、左下図 : CPS<10 集団、右下図 : CPS≥10 集団)

② 安全性

302 試験の EV/Pembro 群における PD-L1 の発現状況別の安全性の概要は表 25 のとおりであった。CPS < 1 の集団における症例数が限られることに留意が必要であるものの、PD-L1 の発現状況別の各集団間で EV/Pembro 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 EV/Pembro 投与は忍容可能と考える。

表 25 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要 (2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	CPS<1 集団 22 例	CPS≥1 集団 414 例	CPS<10 集団 183 例	CPS≥10 集団 253 例
全有害事象	22 (100)	413 (99.8)	182 (99.5)	253 (100)
Grade 3 以上の有害事象	14 (63.6)	303 (73.2)	130 (71.0)	187 (73.9)
死亡に至った有害事象	1 (4.5)	18 (4.3)	6 (3.3)	13 (5.1)
重篤な有害事象	10 (45.5)	208 (50.2)	91 (49.7)	127 (50.2)

上記①及び②の検討結果から、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず EV/Pembro 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.4.3 Nectin-4 の発現状況別の EV/Pembro の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、EV が Nectin-4 に対する ADC であることから、Nectin-4 の発現状況別の EV/Pembro 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。

302 試験において、Nectin-4 抗体（clone M22-321b41.1）を用いて腫瘍組織検体中の Nectin-4 の発現状況が測定可能であった患者集団における Nectin-4 の発現状況（カットオフ：H スコア²⁵⁾ 150 又は 225）別の EV/Pembro 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

302 試験における Nectin-4 の発現状況別の PFS の主要解析及び OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 26 及び図 14 並びに表 27 及び図 15 のとおりであった。H スコア<150 の部分集団は症例数及びイベント数が限られることに留意が必要であるものの、Nectin-4 の発現状況別の部分集団の間で GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群の有効性に明確な差異は認められなかったことから、Nectin-4 の発現状況にかかわらず EV/Pembro 投与の有効性は期待できると考える。

表 26 Nectin-4 の発現状況別の PFS の主要解析結果
(BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

H スコア	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
< 150	EV/Pembro 群	38	19 (50.0)	10.4 [4.2, -]	0.538 [0.290, 0.998]	0.6064
	GEM/白金製剤群	50	34 (68.0)	6.2 [4.3, 6.4]		
≥ 150	EV/Pembro 群	356	182 (51.1)	12.3 [10.3, 18.5]	0.443 [0.364, 0.540]	0.0259
	GEM/白金製剤群	356	246 (69.1)	6.3 [6.2, 6.8]		
< 225	EV/Pembro 群	88	53 (60.2)	6.3 [5.6, 11.2]	0.637 [0.438, 0.926]	0.0259
	GEM/白金製剤群	106	75 (70.8)	6.2 [5.3, 6.4]		
≥ 225	EV/Pembro 群	306	148 (48.4)	14.6 [10.5, 22.5]	0.399 [0.320, 0.497]	0.0259
	GEM/白金製剤群	300	205 (68.3)	6.4 [6.2, 6.9]		

－：推定不能、*1：CDDP の適応（あり、なし）、肝転移の有無（あり、なし）及び PD-L1 発現状況（CPS<10、CPS≥10）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、②Nectin-4 の発現状況及び③投与群と Nectin-4 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）

²⁵⁾ H スコア = [1× [染色強度が+1 の細胞の割合 (%)] + 2× [染色強度が+2 の細胞の割合 (%)] + 3× [染色強度が+3 の細胞の割合 (%)]] （染色強度は、+1：わずかな染色、+2：中程度の染色、+3：強い染色と定義された）

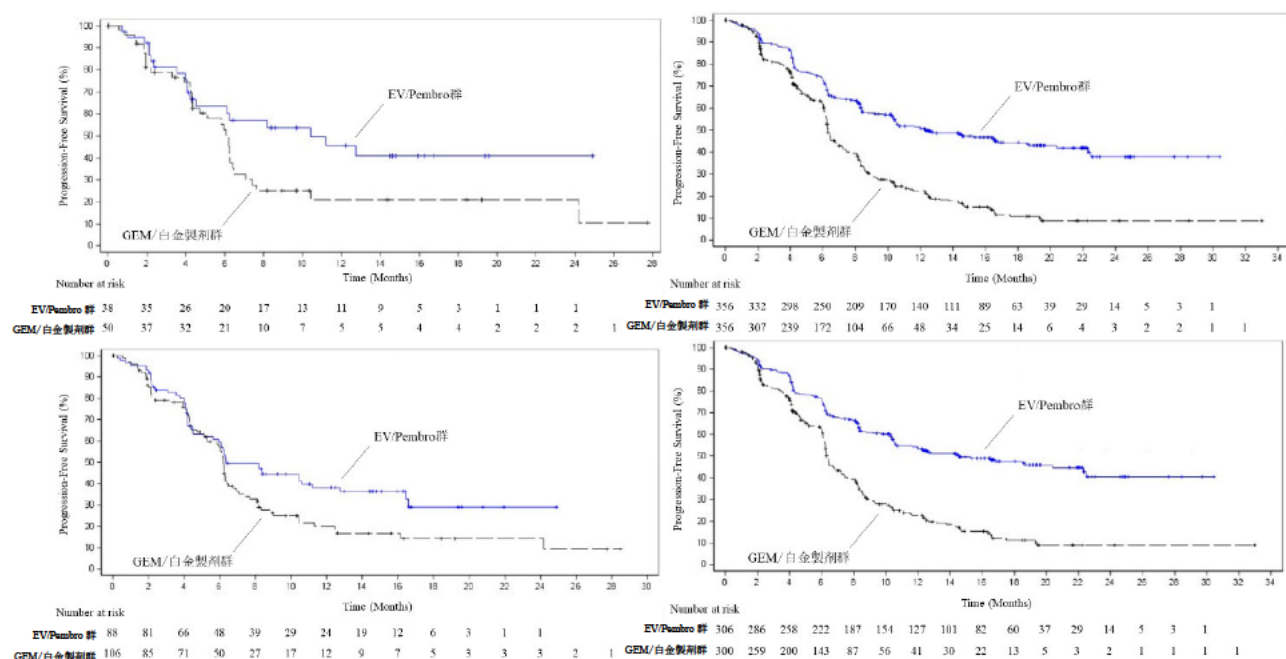


図 14 Nectin-4 の発現状況別の PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線

(BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

(左上図：H スコア<150、右上図：H スコア≥150、左下図：H スコア<225、右下図：H スコア≥225)

表 27 Nectin-4 の発現状況別の OS の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

H スコア	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
< 150	EV/Pembro 群	38	15 (39.5)	18.4 [13.6, -]	0.531 [0.268, 1.052]	0.3716
	GEM/白金製剤群	50	28 (56.0)	10.4 [8.9, 19.7]		
≥ 150	EV/Pembro 群	356	104 (29.2)	31.5 [25.4, -]	0.460 [0.359, 0.590]	0.8432
	GEM/白金製剤群	356	175 (49.2)	16.6 [14.6, 18.4]		
< 225	EV/Pembro 群	88	31 (35.2)	25.4 [17.7, -]	0.456 [0.288, 0.724]	0.8432
	GEM/白金製剤群	106	60 (56.6)	11.8 [9.4, 16.6]		
≥ 225	EV/Pembro 群	306	88 (28.8)	31.5 [25.6, -]	0.466 [0.355, 0.613]	
	GEM/白金製剤群	300	143 (47.7)	17.1 [15.1, 19.3]		

—：推定不能、*1：CDDP の適応（あり、なし）、肝転移の有無（あり、なし）及び PD-L1 発現状況 (CPS<10、CPS≥10) 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、②Nectin-4 の発現状況及び③投与群と Nectin-4 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）

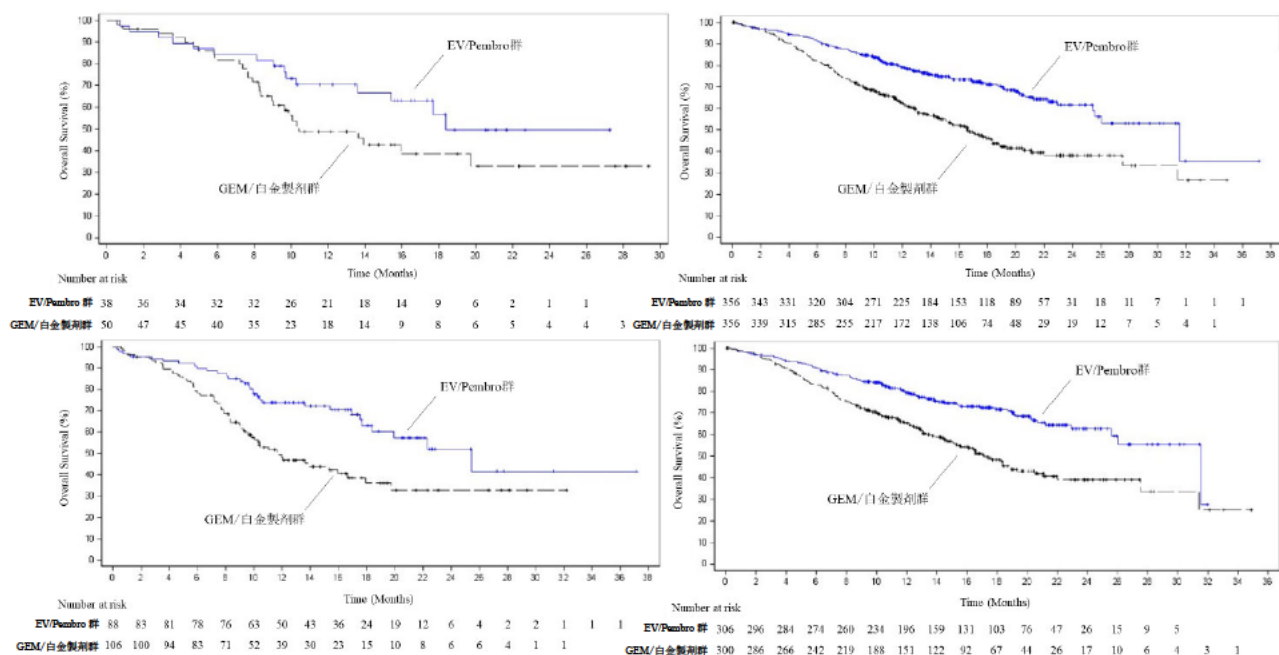


図 15 Nectin-4 の発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

(左上図：H スコア<150、右上図：H スコア≥150、左下図：H スコア<225、右下図：H スコア≥225)

② 安全性

302 試験の EV/Pembro 群における Nectin-4 の発現状況別の安全性の概要は表 28 のとおりであった。H スコア<150 の集団における症例数が限られることに留意が必要であるものの、Nectin-4 の発現状況別の各集団間で EV/Pembro 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、Nectin-4 の発現状況にかかわらず EV/Pembro 投与は忍容可能と考える。

表 28 Nectin-4 の発現状況別の安全性の概要 (2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	H スコア<150 集団 38 例	H スコア≥150 集団 356 例	H スコア<225 集団 88 例	H スコア≥225 集団 306 例
全有害事象	38 (100)	355 (99.7)	88 (100)	305 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	24 (63.2)	260 (73.0)	58 (65.9)	226 (73.9)
死亡に至った有害事象	3 (7.9)	15 (4.2)	5 (5.7)	13 (4.2)
重篤な有害事象	20 (52.6)	174 (48.9)	44 (50.0)	150 (49.0)

上記①及び②の検討結果から、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者において、Nectin-4 の発現状況にかかわらず EV/Pembro 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

本一変申請において、Pembro の尿路上皮癌に係る用法・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（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人には、Pembro 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 分かけて点滴静注する。	• 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。 • 根治切除不能な尿路上皮癌に対する一次治療として他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、EV と併用すること。 • 副作用発現時の Pembro の休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）

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、並びに以下の項に示す検討の結果、Pembro の尿路上皮癌に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、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）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人には、Pembro 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 分かけて点滴静注する。	• 他の EV 以外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。 • <u>白金製剤を含む化学療法への適応となる化学療法未治療患者に対する Pembro 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</u> • 副作用発現時の Pembro の休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）

7.R.5.1 Pembro の用法・用量について

申請者は、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌に係る Pembro の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、本一変申請に係る Pembro の申請用法・用量を設定した。

- 以下の臨床試験成績を基に設定した用法・用量で実施された 302 試験において、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 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）
 - 海外第 I b/II 相試験（103 試験）の用量漸増コホートにおいて、21 日間を 1 サイクルとして、EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目、並びに Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与した際の忍容性が確認された（7.1.2.1 参照）。
- Pembro について、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、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して、Pembro と EV 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与で臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、Pembro の用法・用量に関連する注意の項において、当該患者に対して Pembro と併用する抗悪性腫瘍剤は EV である旨を注意喚起することが適切と考える。

なお、有害事象発現時の Pembro の用量調節基準について、302 試験では既承認の効能・効果と同様の内容が設定され、EV/Pembro 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の項において、副作用発現時の Pembro の休薬・中止の目安として既承認の効能・効果と同一の内容を設定した。

以上より、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する Pembro の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人には、Pembro 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 分かけて点滴静注する。	• 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。 • <u>根治切除不能な尿路上皮癌に対する一次治療として他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、EV と併用すること。</u> • 副作用発現時の Pembro の休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）

機構が考察した内容は以下のとおりである。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、白金製剤による治療が可能な化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して Pembro 単独投与を推奨できる臨床試験成績は得られていないことから、当該患者への Pembro 単独投与は推奨されないと考える。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下表の旨を注意喚起した上で、Pembro の用法・用量を申請ど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）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人には、Pembro 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 分かけて点滴静注する。	• 他の EV 以外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。 • <u>白金製剤を含む化学療法の適応となる化学療法未治療患者に対する Pembro 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</u> • 副作用発現時の Pembro の休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）

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、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者における Pembro 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。

- 052 試験、103 試験、302 試験及び 361 試験の EV/Pembro 群及び Pembro 単独群と既承認の効能・効果における Pembro 投与との間で、Pembro 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
- 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・効果の患者を対象とした製造販売後調査²⁶⁾において、日本人患者に対する Pembro 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

²⁶⁾ 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（レンバチニブメシル酸塩との併用）、⑧TMB-High 固形癌及び⑨原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした製造販売後調査が実施されており、2024 年 3 月 31 日時点で 5,459 例（それぞれ①349 例、②2,825 例、③129 例、④1,325 例、⑤410 例、⑥196 例、⑦101 例、⑧47 例及び⑨0 例）の調査票が回収されている。

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Ⅲ相試験（302 試験）

有害事象は EV/Pembro 群で 439/440 例（99.8%）、GEM/白金製剤群で 427/433 例（98.6%）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 EV/Pembro 群で 427/440 例（97.0%）、GEM/白金製剤群で 414/433 例（95.6%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	EV/Pembro 群 440 例		GEM/白金製剤群 433 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	439 (99.8)	321 (73.0)	427 (98.6)	341 (78.8)
血液およびリンパ系障害				
貧血	108 (24.5)	31 (7.0)	267 (61.7)	148 (34.2)
好中球減少症	43 (9.8)	22 (5.0)	181 (41.8)	130 (30.0)
血小板減少症	19 (4.3)	4 (0.9)	153 (35.3)	87 (20.1)
白血球減少症	17 (3.9)	4 (0.9)	47 (10.9)	20 (4.6)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	46 (10.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	0
眼障害				
ドライアイ	50 (11.4)	0	5 (1.2)	0
胃腸障害				
下痢	166 (37.7)	21 (4.8)	69 (15.9)	6 (1.4)
便秘	116 (26.4)	0	147 (33.9)	3 (0.7)
悪心	116 (26.4)	7 (1.6)	178 (41.1)	12 (2.8)
腹痛	51 (11.6)	6 (1.4)	27 (6.2)	3 (0.7)
嘔吐	51 (11.6)	6 (1.4)	69 (15.9)	7 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	155 (35.2)	17 (3.9)	170 (39.3)	20 (4.6)
無力症	77 (17.5)	10 (2.3)	88 (20.3)	11 (2.5)
発熱	77 (17.5)	3 (0.7)	67 (15.5)	5 (1.2)
末梢性浮腫	60 (13.6)	0	48 (11.1)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	91 (20.7)	22 (5.0)	83 (19.2)	35 (8.1)
COVID-19	63 (14.3)	5 (1.1)	21 (4.8)	3 (0.7)
臨床検査				
体重減少	145 (33.0)	16 (3.6)	38 (8.8)	1 (0.2)
ALT 増加	76 (17.3)	9 (2.0)	33 (7.6)	3 (0.7)
AST 増加	69 (15.7)	8 (1.8)	27 (6.2)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	39 (8.9)	0	50 (11.5)	3 (0.7)
好中球数減少	16 (3.6)	11 (2.5)	56 (12.9)	40 (9.2)
血小板数減少	4 (0.9)	0	64 (14.8)	29 (6.7)
代謝および栄養障害				
食欲減退	145 (33.0)	8 (1.8)	112 (25.9)	8 (1.8)
高血糖	72 (16.4)	32 (7.3)	11 (2.5)	3 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	58 (13.2)	2 (0.5)	21 (4.8)	0
背部痛	53 (12.0)	4 (0.9)	34 (7.9)	2 (0.5)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	229 (52.0)	17 (3.9)	44 (10.2)	0
味覚不全	93 (21.1)	0	37 (8.5)	0
精神障害				
不眠症	45 (10.2)	1 (0.2)	24 (5.5)	0
腎および尿路障害				
血尿	58 (13.2)	7 (1.6)	39 (9.0)	10 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	58 (13.2)	6 (1.4)	51 (11.8)	5 (1.2)
咳嗽	54 (12.3)	0	23 (5.3)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	182 (41.4)	5 (1.1)	29 (6.7)	0
脱毛症	152 (34.5)	2 (0.5)	34 (7.9)	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	146 (33.2)	36 (8.2)	15 (3.5)	0
皮膚乾燥	76 (17.3)	1 (0.2)	6 (1.4)	0
斑状皮疹	44 (10.0)	8 (1.8)	6 (1.4)	0

重篤な有害事象は EV/Pembro 群で 220/440 例 (50.0%)、GEM/白金製剤群で 169/433 例 (39.0%) に認められた。いずれかの群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象は表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	EV/Pembro 群 440 例		GEM/白金製剤群 433 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
全有害事象	220 (50.0)	122 (27.7)	169 (39.0)	85 (19.6)
急性腎障害	23 (5.2)	10 (2.3)	11 (2.5)	8 (1.8)
尿路感染	16 (3.6)	1 (0.2)	31 (7.2)	4 (0.9)
下痢	14 (3.2)	10 (2.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
肺炎	10 (2.3)	2 (0.5)	5 (1.2)	1 (0.2)
発熱	9 (2.0)	4 (0.9)	10 (2.3)	4 (0.9)
血尿	7 (1.6)	0	10 (2.3)	2 (0.5)
発熱性好中球減少症	4 (0.9)	4 (0.9)	12 (2.8)	11 (2.5)
貧血	3 (0.7)	1 (0.2)	17 (3.9)	16 (3.7)
血小板減少症	0	0	13 (3.0)	13 (3.0)

投与中止に至った有害事象は EV/Pembro 群で 175/440 例 (39.8%)、GEM/白金製剤群で 93/433 例 (21.5%) に認められた。いずれかの群で 5 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で 5 例以上に認められた投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	EV/Pembro 群 440 例		GEM/白金製剤群 433 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
全有害事象	175 (39.8)	154 (35.0)	93 (21.5)	80 (18.5)
末梢性感覚ニューロパチー	49 (11.1)	47 (10.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺臓炎	9 (2.0)	9 (2.0)	0	0
斑状丘疹状皮疹	7 (1.6)	7 (1.6)	0	0
免疫性肺疾患	6 (1.4)	6 (1.4)	0	0
錯感覚	6 (1.4)	6 (1.4)	0	0
急性腎障害	5 (1.1)	4 (0.9)	10 (2.3)	8 (1.8)
下痢	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)
貧血	2 (0.5)	1 (0.2)	12 (2.8)	12 (2.8)
疲労	2 (0.5)	2 (0.5)	6 (1.4)	5 (1.2)
血小板減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (1.4)	6 (1.4)
血中クレアチニン増加	0	0	8 (1.8)	7 (1.6)
好中球減少症	0	0	7 (1.6)	7 (1.6)

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (361 試験)

有害事象は Pembro/GEM/白金製剤群で 348/349 例 (99.7%)、Pembro 単独群で 289/302 例 (95.7%)、GEM/白金製剤群で 341/342 例 (99.7%) 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 Pembro/GEM/白金製剤群で 337/349 例 (96.6%)、Pembro 単独群で 199/302 例 (65.9%)、GEM/白金製剤群で 329/342 例 (96.2%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	Pembro/GEM/ 白金製剤群 349 例		Pembro 単独群 302 例		GEM/ 白金製剤群 342 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	348 (99.7)	305 (87.4)	289 (95.7)	190 (62.9)	341 (99.7)	280 (81.9)
血液およびリンパ系障害						
貧血	234 (67.0)	120 (34.4)	79 (26.2)	31 (10.3)	222 (64.9)	138 (40.4)
好中球減少症	128 (36.7)	94 (26.9)	2 (0.7)	0	130 (38.0)	97 (28.4)
血小板減少症	92 (26.4)	47 (13.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	96 (28.1)	57 (16.7)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	35 (10.0)	2 (0.6)	30 (9.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃腸障害						
腹痛	43 (12.3)	5 (1.4)	29 (9.6)	2 (0.7)	30 (8.8)	2 (0.6)
便秘	125 (35.8)	3 (0.9)	58 (19.2)	5 (1.7)	107 (31.3)	5 (1.5)
下痢	105 (30.1)	8 (2.3)	63 (20.9)	9 (3.0)	74 (21.6)	7 (2.0)
悪心	181 (51.9)	7 (2.0)	44 (14.6)	3 (1.0)	155 (45.3)	9 (2.6)
嘔吐	92 (26.4)	9 (2.6)	33 (10.9)	2 (0.7)	75 (21.9)	10 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	84 (24.1)	11 (3.2)	42 (13.9)	8 (2.6)	84 (24.6)	11 (3.2)
疲労	147 (42.1)	11 (3.2)	78 (25.8)	7 (2.3)	122 (35.7)	13 (3.8)
末梢性浮腫	47 (13.5)	1 (0.3)	27 (8.9)	2 (0.7)	44 (12.9)	1 (0.3)
発熱	79 (22.6)	5 (1.4)	45 (14.9)	1 (0.3)	44 (12.9)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症						
尿路感染	89 (25.5)	36 (10.3)	71 (23.5)	27 (8.9)	63 (18.4)	25 (7.3)
臨床検査						
ALT 増加	54 (15.5)	6 (1.7)	20 (6.6)	2 (0.7)	21 (6.1)	2 (0.6)
AST 増加	52 (14.9)	7 (2.0)	21 (7.0)	0	20 (5.8)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	69 (19.8)	3 (0.9)	38 (12.6)	2 (0.7)	39 (11.4)	1 (0.3)
好中球数減少	78 (22.3)	57 (16.3)	2 (0.7)	0	72 (21.1)	59 (17.3)
血小板数減少	80 (22.9)	41 (11.7)	6 (2.0)	3 (1.0)	83 (24.3)	57 (16.7)
体重減少	38 (10.9)	2 (0.6)	38 (12.6)	2 (0.7)	22 (6.4)	0
白血球数減少	56 (16.0)	21 (6.0)	1 (0.3)	0	52 (15.2)	28 (8.2)
代謝および栄養障害						
食欲減退	121 (34.7)	3 (0.9)	74 (24.5)	7 (2.3)	95 (27.8)	5 (1.5)
代謝および栄養障害						
低マグネシウム血症	39 (11.2)	4 (1.1)	9 (3.0)	0	24 (7.0)	2 (0.6)
低ナトリウム血症	36 (10.3)	18 (5.2)	25 (8.3)	11 (3.6)	17 (5.0)	6 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	37 (10.6)	5 (1.4)	31 (10.3)	4 (1.3)	16 (4.7)	1 (0.3)
背部痛	50 (14.3)	3 (0.9)	38 (12.6)	4 (1.3)	19 (5.6)	0
神経系障害						
浮動性めまい	45 (12.9)	0	19 (6.3)	0	36 (10.5)	0
頭痛	43 (12.3)	0	17 (5.6)	1 (0.3)	27 (7.9)	1 (0.3)
精神障害						
不眠症	35 (10.0)	0	19 (6.3)	0	16 (4.7)	1 (0.3)
腎および尿路障害						
血尿	59 (16.9)	10 (2.9)	39 (12.9)	15 (5.0)	21 (6.1)	6 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	55 (15.8)	0	30 (9.9)	0	28 (8.2)	0
呼吸困難	56 (16.0)	3 (0.9)	34 (11.3)	6 (2.0)	36 (10.5)	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	81 (23.2)	3 (0.9)	66 (21.9)	0	17 (5.0)	0
発疹	82 (23.5)	5 (1.4)	40 (13.2)	0	24 (7.0)	2 (0.6)

重篤な有害事象は Pembro/GEM/白金製剤群で 188/349 例 (53.9%)、Pembro 単独群で 145/302 例 (48.0%)、GEM/白金製剤群で 138/342 例 (40.4%) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた重篤な有害事象は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で 3%以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	Pembro/GEM/白金製剤群 349 例		Pembro 単独群 302 例		GEM/白金製剤群 342 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	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	188 (53.9)	102 (29.2)	145 (48.0)	37 (12.3)	138 (40.4)	90 (26.3)
尿路感染	31 (8.9)	7 (2.0)	19 (6.3)	1 (0.3)	21 (6.1)	4 (1.2)
血尿	9 (2.6)	4 (1.1)	14 (4.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)
急性腎障害	17 (4.9)	8 (2.3)	13 (4.3)	2 (0.7)	9 (2.6)	5 (1.5)
尿路性敗血症	13 (3.7)	2 (0.6)	7 (2.3)	0	7 (2.0)	2 (0.6)
貧血	15 (4.3)	11 (3.2)	6 (2.0)	0	19 (5.6)	15 (4.4)
血小板数減少	11 (3.2)	10 (2.9)	1 (0.3)	0	15 (4.4)	14 (4.1)
発熱性好中球減少症	9 (2.6)	9 (2.6)	0	0	11 (3.2)	11 (3.2)
血小板減少症	12 (3.4)	10 (2.9)	0	0	10 (2.9)	10 (2.9)

投与中止に至った有害事象は Pembro/GEM/白金製剤群で 108/349 例 (30.9%)、Pembro 単独群で 48/302 例 (15.9%)、GEM/白金製剤群で 62/342 例 (18.1%) に認められた。いずれかの群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は表 34 のとおりであった。

表 34 いずれかの群で 5 例以上に認められた投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	Pembro/GEM/白金製剤群 349 例		Pembro 単独群 302 例		GEM/白金製剤群 342 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	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	108 (30.9)	78 (22.3)	48 (15.9)	25 (8.3)	62 (18.1)	56 (16.4)
急性腎障害	8 (2.3)	7 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
貧血	9 (2.6)	8 (2.3)	0	0	11 (3.2)	11 (3.2)
血中クレアチニン増加	4 (1.1)	4 (1.1)	0	0	8 (2.3)	8 (2.3)
好中球減少症	7 (2.0)	7 (2.0)	0	0	7 (2.0)	7 (2.0)
汎血球減少症	7 (2.0)	7 (2.0)	0	0	0	0
血小板数減少	6 (1.7)	6 (1.7)	0	0	5 (1.5)	4 (1.2)
血小板減少症	9 (2.6)	8 (2.3)	0	0	8 (2.3)	7 (2.0)

7.2.3 海外第 I b/II 相試験 (103 試験)

有害事象は用量漸増コホートの EV 1.0 mg/kg 群で 3/3 例 (100%)、EV 1.25 mg/kg 群で 7/7 例 (100%)、コホート A で 40/40 例 (100%)、コホート K の EV/Pembro 群で 76/76 例 (100%)、EV 単独群で 73/73 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は用量漸増コホートの EV 1.0 mg/kg 群で 3/3 例 (100%)、EV 1.25 mg/kg 群で 6/7 例 (85.7%)、コホート A で 39/40 例 (97.5%)、コホート K の EV/Pembro 群で 76/76 例 (100%)、EV 単独群で 68/73 例 (93.2%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 40%以上の有害事象は表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で発現割合が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	用量漸増コホート				コホート A (EV/Pembro)	
	EV 1.0 mg/kg 群		EV 1.25 mg/kg 群			
	3 例	7 例	40 例			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	7 (100)	6 (85.7)	40 (100)	32 (80.0)
血液およびリンパ系障害						
貧血	3 (100)	2 (66.7)	3 (42.9)	1 (14.3)	12 (30.0)	5 (12.5)
眼障害						
ドライアイ	0	0	3 (42.9)	0	9 (22.5)	0
胃腸障害						
下痢	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (57.1)	0	20 (50.0)	2 (5.0)
悪心	0	0	3 (42.9)	0	16 (40.0)	0
便秘	0	0	2 (28.6)	0	16 (40.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (85.7)	2 (28.6)	23 (57.5)	4 (10.0)
末梢性浮腫	2 (66.7)	0	5 (71.4)	0	10 (25.0)	0
感染症および寄生虫症						
尿路感染	1 (33.3)	0	3 (42.9)	0	11 (27.5)	8 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	2 (66.7)	0	0	0	6 (15.0)	1 (2.5)
臨床検査						
体重減少	0	0	2 (28.6)	0	15 (37.5)	1 (2.5)
代謝および栄養障害						
食欲減退	1 (33.3)	0	4 (57.1)	0	16 (40.0)	1 (2.5)
低アルブミン血症	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	2 (5.0)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	13 (32.5)	1 (2.5)
神経系障害						
末梢性感覚ニューロパチー	1 (33.3)	0	3 (42.9)	0	25 (62.5)	2 (5.0)
味覚不全	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	18 (45.0)	0
浮動性めまい	0	0	4 (57.1)	0	10 (25.0)	0
腎および尿路障害						
血尿	0	0	3 (42.9)	1 (14.3)	6 (15.0)	0
排尿困難	0	0	3 (42.9)	0	2 (5.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	0	0	3 (42.9)	0	9 (22.5)	1 (2.5)
咳嗽	0	0	3 (42.9)	0	4 (10.0)	0
鼻漏	0	0	3 (42.9)	0	9 (22.5)	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	24 (60.0)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (66.7)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	15 (37.5)	4 (10.0)
そう痒症	0	0	2 (28.6)	0	18 (45.0)	1 (2.5)

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	コホート K			
	EV/Pembro 群 76 例		EV 単独群 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	76 (100)	65 (85.5)	73 (100)	57 (78.1)
血液およびリンパ系障害				
貧血	22 (28.9)	12 (15.8)	18 (24.7)	8 (11.0)
眼障害				
ドライアイ	18 (23.7)	0	9 (12.3)	0
胃腸障害				
下痢	31 (40.8)	6 (7.9)	30 (41.1)	5 (6.8)
悪心	25 (32.9)	1 (1.3)	29 (39.7)	2 (2.7)
便秘	15 (19.7)	0	26 (35.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	46 (60.5)	7 (9.2)	36 (49.3)	6 (8.2)
末梢性浮腫	19 (25.0)	0	19 (26.0)	0
感染症および寄生虫症				
尿路感染	22 (28.9)	7 (9.2)	18 (24.7)	7 (9.6)
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	11 (14.5)	1 (1.3)	10 (13.7)	0
臨床検査				
体重減少	41 (53.9)	5 (6.6)	29 (39.7)	3 (4.1)
代謝および栄養障害				
食欲減退	26 (34.2)	0	39 (53.4)	1 (1.4)
低アルブミン血症	4 (5.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	14 (18.4)	1 (1.3)	14 (19.2)	1 (1.4)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	40 (52.6)	1 (1.3)	33 (45.2)	2 (2.7)
味覚不全	23 (30.3)	0	26 (35.6)	0
浮動性めまい	15 (19.7)	0	10 (13.7)	0
腎および尿路障害				
血尿	13 (17.1)	7 (9.2)	12 (16.4)	2 (2.7)
排尿困難	3 (3.9)	1 (1.3)	5 (6.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	13 (17.1)	0	9 (12.3)	0
咳嗽	13 (17.1)	0	10 (13.7)	0
鼻漏	3 (3.9)	0	4 (5.5)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	37 (48.7)	0	29 (39.7)	0
斑状丘疹状皮疹	38 (50.0)	13 (17.1)	23 (31.5)	1 (1.4)
そう痒症	30 (39.5)	3 (3.9)	23 (31.5)	1 (1.4)

重篤な有害事象は用量漸増コホートの EV 1.0 mg/kg 群で 3/3 例（100%）、EV 1.25 mg/kg 群で 5/7 例（71.4%）、コホート A で 19/40 例（47.5%）、コホート K の EV/Pembro 群で 36/76 例（47.4%）、EV 単独群で 30/73 例（41.1%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	用量漸増コホート				コホート A (EV/Pembro)	
	EV 1.0 mg/kg 群 3 例		EV 1.25 mg/kg 群 7 例		40 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	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	3 (100)	2 (66.7)	5 (71.4)	2 (28.6)	19 (47.5)	5 (12.5)
貧血	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
大腸炎	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
尿路感染	0	0	0	0	4 (10.0)	0
敗血症	0	0	0	0	1 (2.5)	0
尿路性敗血症	0	0	1 (14.3)	0	2 (5.0)	0
肺炎	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	0	1 (2.5)	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0
AST 増加	0	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0
筋炎	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
重症筋無力症	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0
譫妄	0	0	0	0	2 (5.0)	1 (2.5)
急性腎障害	0	0	1 (14.3)	0	4 (10.0)	1 (2.5)
血尿	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	1 (14.3)	0	1 (2.5)	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (2.5)	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	2 (5.0)	1 (2.5)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	コホート K			
	EV/Pembro 群 76 例		EV 単独群 73 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
全有害事象	36 (47.4)	18 (23.7)	30 (41.1)	11 (15.1)
貧血	3 (3.9)	2 (2.6)	2 (2.7)	0
下痢	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)
大腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.7)	2 (2.7)
多臓器機能不全症候群	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)
尿路感染	4 (5.3)	0	5 (6.8)	0
敗血症	3 (3.9)	1 (1.3)	3 (4.1)	0
尿路性敗血症	3 (3.9)	0	0	0
肺炎	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.4)	0
腎盂腎炎	1 (1.3)	0	2 (2.7)	1 (1.4)
AST 増加	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
高血糖	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.7)	2 (2.7)
筋炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
重症筋無力症	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
譫妄	0	0	1 (1.4)	0
急性腎障害	4 (5.3)	1 (1.3)	6 (8.2)	0
血尿	4 (5.3)	0	2 (2.7)	0
尿閉	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0
肺臓炎	4 (5.3)	4 (5.3)	1 (1.4)	1 (1.4)
誤嚥性肺炎	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)
呼吸不全	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.4)
低血圧	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0

投与中止に至った有害事象は用量漸増コホートの EV 1.0 mg/kg 群で 1/3 例 (33.3%)、EV 1.25 mg/kg 群で 1/7 例 (14.3%)、コホート A で 20/40 例 (50.0%)、コホート K の EV/Pembro 群で 38/76 例 (50.0%)、EV 単独群で 18/73 例 (24.7%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は表 37 のとおりであった。

表 37 いずれか群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	用量漸増コホート				コホート A (EV/Pembro)	
	EV 1.0 mg/kg 群 3 例		EV 1.25 mg/kg 群 7 例		40 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	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	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	20 (50.0)	19 (47.5)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	8 (20.0)	8 (20.0)
肺臓炎	0	0	0	0	2 (5.0)	2 (5.0)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	3 (7.5)	3 (7.5)
重症筋無力症	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0
無力症	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	2 (5.0)	2 (5.0)
免疫性肝炎	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	0

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	コホート K			
	EV/Pembro 群 76 例		EV 単独群 73 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
全有害事象	38 (50.0)	36 (47.4)	18 (24.7)	14 (19.2)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (11.8)	9 (11.8)	4 (5.5)	4 (5.5)
肺臓炎	4 (5.3)	4 (5.3)	1 (1.4)	1 (1.4)
斑状丘疹状皮疹	6 (7.9)	6 (7.9)	1 (1.4)	1 (1.4)
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
重症筋無力症	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
無力症	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
下痢	0	0	0	0
免疫性肝炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.4)

7.2.4 海外第Ⅱ相試験 (052 試験)

有害事象は 361/370 例 (97.6%) 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 249/370 例 (67.3%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	370 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	361 (97.6)	235 (63.5)
血液およびリンパ系障害		
貧血	77 (20.8)	29 (7.8)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	42 (11.4)	0
胃腸障害		
腹痛	47 (12.7)	4 (1.1)
便秘	90 (24.3)	4 (1.1)
下痢	85 (23.0)	6 (1.6)
悪心	79 (21.4)	5 (1.4)
嘔吐	57 (15.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	46 (12.4)	7 (1.9)
疲労	131 (35.4)	20 (5.4)
末梢性浮腫	65 (17.6)	4 (1.1)
発熱	54 (14.6)	3 (0.8)
感染症および寄生虫症		
尿路感染	91 (24.6)	41 (11.1)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	54 (14.6)	4 (1.1)
体重減少	44 (11.9)	1 (0.3)
代謝および栄養障害		
食欲減退	102 (27.6)	7 (1.9)
高血糖	37 (10.0)	8 (2.2)
低ナトリウム血症	43 (11.6)	16 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	45 (12.2)	3 (0.8)
背部痛	51 (13.8)	8 (2.2)
腎および尿路障害		
血尿	60 (16.2)	12 (3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	76 (20.5)	0
呼吸困難	51 (13.8)	5 (1.4)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	84 (22.7)	2 (0.5)
発疹	56 (15.1)	2 (0.5)

重篤な有害事象は 190/370 例 (51.4%)、投与中止に至った有害事象は 61/370 例 (16.5%) に認められた。3%以上に認められた重篤な有害事象及び 1%以上に認められた投与中止に至った有害事象は表 39 のとおりであった。

表 39 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	370 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
重篤な有害事象*1	190 (51.4)	43 (11.6)
尿路感染	26 (7.0)	0
肺炎	14 (3.8)	1 (0.3)
尿路性敗血症	14 (3.8)	0
急性腎障害	13 (3.5)	2 (0.5)
血尿	12 (3.2)	0
投与中止に至った有害事象*2	61 (16.5)	34 (9.2)
肺臓炎	6 (1.6)	6 (1.6)
大腸炎	4 (1.1)	4 (1.1)
敗血症	4 (1.1)	0
尿路性敗血症	4 (1.1)	0

*1：3%以上に認められた事象、*2：1%以上に認められた事象

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌に対する Pembro 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。Pembro は、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、Pembro 単独投与の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8月15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6年1月31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、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）において、主要評価項目とされた OS 及び RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS について、いずれも GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する EV/Pembro 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、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 投与時に特に注意を要する有害事象は、①EV 及び②Pembro の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞれ以下の事象であると判断した。

- ① 重度の皮膚障害、高血糖、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、腎機能障害、ILD、infusion reaction 及び肝機能障害
- ② 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

また、機構は、EV/Pembro 投与にあたっては、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、患者の観察、有害事象の管理、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、EV 及び Pembro の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者において EV/Pembro 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、尿路上皮癌に係る Pembro 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。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
根治切除不能な尿路上皮癌	• Pembro 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。 • 白金製剤を含む化学療法の適応とならない化学療法未治療患者への Pembro 単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、尿路上皮癌に係る Pembro 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
通常、成人には、Pembro 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 分かけて点滴静注する。	• EV 以外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。 • 白金製剤を含む化学療法の適応となる化学療法未治療患者に対する Pembro 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。 • 副作用発現時の Pembro の休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 製造販売後の検討事項について

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、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者における Pembro の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により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、機構は、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、Pembro 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、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] (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

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

~~がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌~~

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

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

腎細胞癌における術後補助療法

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

根治切除不能な進行・再発の食道癌

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

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

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

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

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

進行又は再発の子宮頸癌

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

治癒切除不能な胆道癌

[用法及び用量] (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>

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

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

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

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

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

＜腎細胞癌における術後補助療法＞

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

＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

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

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

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

＜がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌＞

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

＜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。~~

86. 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。

7. 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応とならない化学療法未治療患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

＜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）＞

98. 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。

109. 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。

110. 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。

121. 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＞

132. 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＞

143. 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。

154. 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。

165. 「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＞

176. 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。

187. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜治療切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌＞

198. 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。

2019. 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＞

2420. 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＞

2221. 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＞

2322. 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。

2423. 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。

2524. 「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）＞

2625. 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。

2726. 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。

2827. 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。

2928. 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＞

3029. 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。

3430. 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＞

3231. 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＞

3332. 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。

3433. HER2 陰性の患者に投与すること。

3534. 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＞

3635. 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、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）

＜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。

＜根治切除不能な尿路上皮癌＞

2. エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）以外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。

3. 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応となる化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

24. 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＞

35. 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＞

46. 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＞

57. 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＞

68. 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＞

79. 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＞

~~**78**~~**10.** 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＞

~~**89**~~**11.** 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	• AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍に増加した場合 • 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 10 倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	• AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合 • 肝転移がある患者では、AST 又は ALT が治療開始時に Grade 2 で、かつベースラインから 50% 以上の増加が 1 週間以上持続する場合 • 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍以上、又は 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	• Grade 2 以上の下垂体炎 • 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） • Grade 3 以上の甲状腺機能障害 • Grade 3 以上の高血糖 • 1 型糖尿病	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2 の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1 時間以内に回復する場合には、投与速度を 50%減速して再開する。
	Grade 3 以上の場合又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	• Grade 4 又は再発性の Grade 3 の副作用 • Grade 3 以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 • 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 • 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、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
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
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	盲検下独立中央画像判定機関
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19		重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）数を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EAU ガイドライン	European Association of Urology Oncology guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eDMC	external Data monitoring committee	外部データモニタリング委員会
ESMO ガイドライン	ESMO Clinical Practice Guidelines	
EV	enfortumab vedotin (genetical recombination)	エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）
EV/Pembro		EV と Pembro との併用
EV/Pembro/ 白金製剤		EV、Pembro 及び白金製剤の併用
FWER	family-wise error rate	
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GEM/CBDCA		GEM と CBDCA との併用
GEM/CDDP		GEM と CDDP との併用
GEM/白金製剤		GEM と白金製剤との併用
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NA	no assessment	評価非該当
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer	

略語	英語	日本語
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	評価不能
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
Pembro	pembrolizumab (genetical recombination)	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
Pembro/GEM/ 白金製剤		Pembro、GEM 及び白金製剤の併用
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
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
アベルマブ		アベルマブ（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
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
045 試験		KEYNOTE-045 試験
052 試験		KEYNOTE-052 試験
101 試験		EV-101 試験
102 試験		EV-102 試験
103 試験		EV-103/KEYNOTE-869 試験
201 試験		EV-201 試験
203 試験		EV-203 試験
301 試験		EV-301 試験
302 試験		EV-302/KEYNOTE-A39 試験
361 試験		KEYNOTE-361 試験
腎盂・尿管癌診療ガイドライン		腎盂・尿管癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
白金製剤		白金系抗悪性腫瘍剤
膀胱癌診療ガイドライン		膀胱癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編