

審議結果報告書

令和6年11月5日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] キイトルーダ点滴静注100mg
[一般名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] MSD株式会社
[申請年月日] 令和6年2月29日

[審議結果]

令和6年10月30日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 6 年 10 月 15 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 2 月 29 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] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R5 薬）第 592 号、令和 5 年 12 月 22 日付け医薬薬審発 1222 第 3 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、本品目の局所進行子宮頸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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

局所進行子宮頸癌

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

（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、
令和 6 年 8 月 28 日付け又は令和 6 年 9 月 24 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。

＜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。

<局所進行子宮頸癌>

シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、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。投与期間は 24 カ月間までとする。

<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、令和 6 年 8 月 28 日付け又は令和 6 年 9 月 24 日付けで変更）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和6年9月3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2月29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

局所進行子宮頸癌

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 ヶ月間までとする。

＜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 ヶ月間までとする。

＜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。

＜局所進行子宮頸癌＞

同時化学放射線療法との併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	28

[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、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
2024年8月	非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

*1: 「根治切除不能な悪性黒色腫」から変更された、*2: 「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」から変更された、*3: 「がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌」から変更された

1.2 開発の経緯等

局所進行子宮頸癌に係る臨床開発として、申請者により、未治療の FIGO2014 進行期分類の I B2～II B 期 (リンパ節転移陽性) 又は III～IV A 期 (リンパ節転移陽性又は陰性) の局所進行子宮頸癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (A18 試験) が 2020 年 5 月から実施された。

米国及び EU では、A18 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2023 年 7 月及び 10 月に承認申請が行われ、米国では 2024 年 1 月に「KEYTRUDA, in combination with chemoradiotherapy (CRT), is indicated for the treatment of patients with FIGO 2014 Stage III-IV A cervical cancer.」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。なお、2024 年 7 月時点において、Pembro は局所進行子宮頸癌に係る効能・効果にて、15 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、A18 試験への患者の組入れが 20██年██月から開始された。

今般、A18 試験を主要な試験成績として、局所進行子宮頸癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する Pembro の一変申請が行われた。

なお、Pembro は、2023 年 12 月に「高リスクの局所進行の子宮頸癌における同時化学放射線療法」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(R5 薬) 第 592 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能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	A18 試験	III	高リスク*1 の局所進行子宮頸癌患者	1,060 ①529 ②531	CDDP を用いた CCRT*2 との併用で ①Pembro 200 mg 又は②プラセボを Q3W で 5 サイクル静脈内投与後、①Pembro 400 mg 又は②プラセボを Q6W で最大 15 サイクル静脈内投与	有効性 安全性

*1：FIGO2014 進行期分類の I B2～II B 期（リンパ節転移陽性）又は III～IV A 期（リンパ節転移陽性又は陰性）、*2：CDDP 40 mg/m² QW を 5 回又は 6 回静脈内投与の併用下で外部照射、及び外部照射終了後の小線源治療

臨床試験の概略は以下のとおりであった。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。

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 : A18 試験<2020年5月～実施中 [データカットオフ日 : 2024年1月8日] >)

未治療¹⁾のFIGO2014進行期分類のI B2～II B期(リンパ節転移陽性)又はIII～IVA期(リンパ節転移陽性又は陰性)の局所進行子宮頸癌患者²⁾(目標症例数:980例³⁾)を対象に、CDDPを用いたCCRTとの併用で、Pembroとプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む30の国又は地域、176施設で実施された。

用法・用量は、CCRT⁴⁾との併用で、Pembro 200 mg又はプラセボをQ3Wで5サイクル静脈内投与後、Pembro 400 mg又はプラセボをQ6Wで静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで若しくは最大15サイクル継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された1,060例⁵⁾(Pembro/CCRT群529例、プラセボ/CCRT群531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Pembro/CCRT群42例、プラセボ/CCRT群48例)。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかったPembro/CCRT群及びプラセボ/CCRT群の各1例を除く1,058例(Pembro/CCRT群528例、プラセボ/CCRT群530例)が安全性の解析対象とされた(うち、日本人患者はPembro/CCRT群41例、プラセボ/CCRT群48例)。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定によるPFS⁶⁾及びOSとされ、①約237件のPFSイベントが観察された時点、②約304件のPFSイベントが観察された時点、③約240件のOSイベントが発生した時点において、①1回目の中間解析(PFS及びOSの中間解析)、②2回目の中間解析(PFSの最終解析及びOSの中間解析)、③最終解析(OSの最終解析)を実施することとされた。なお、中間解析及び最終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 消費関数が用いられた。

本試験の統計解析計画の主な変更は以下のとおりであった。

① 主要評価項目 :

治験実施計画書初版(2019年11月14日付け)では、主要評価項目はBICR判定によるPFS及びOSと設定されていたが [REDACTED]、主要評価項目は治験担当医師判定によるPFS及びOSに変更された(治験実施計画書改訂第1版(2021年1月6日付け))。

② OSに係る仮定 :

¹⁾ 子宮頸癌に対する根治的手術、放射線治療又は全身療法を受けておらず、かつ免疫療法による治療歴のない患者

²⁾ 扁平上皮癌、腺扁平上皮癌及び腺癌の患者が対象とされた。

³⁾ 主要評価項目とされた①治験担当医師判定によるPFS及び②OSについて、プラセボ/CCRT群に対するPembro/CCRT群のハザード比を①0.660及び②0.671と仮定し、Pembro/CCRT群及びプラセボ/CCRT群への割付比を1:1、有意水準(片側)を0.025、各解析時点におけるイベント数を①237件及び304件、並びに②132件、182件及び240件とした場合、検出力は①95%及び②86%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980例と設定された。

⁴⁾ CDDP 40 mg/m² QWを5回又は6回静脈内投与の併用下で外部照射を行い、外部照射終了後に小線源治療を行うこととされた。外部照射及び小線源治療として、本邦及び欧米の診療ガイドラインに準拠した放射線治療が行われるよう、Radiation Manualに規定された。

⁵⁾ COVID-19等の影響によって患者登録が当初の計画より遅延し、登録された患者が試験を継続できなくなるリスクを考慮して登録患者数の追加及び登録期間の延長が行われ、目標症例数を超える例数が登録された。

⁶⁾ 無作為化された日から、①RECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定による疾患進行、②病理組織学的に確認された疾患進行又は③あらゆる原因による死亡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。

高リスクの局所進行子宮頸癌患者を対象に、CCRT との併用でデュルバルマブとプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (CALLA 試験) から得られたデータにおいて、プラセボ群の OS が本試験で仮定していた対照群の OS よりも良好であったことから、プラセボ/CCRT 群の 3 年生存率の仮定を 54% から 64.5% に変更し、プラセボ/CCRT 群に対する Pembro/CCRT 群のハザード比の仮定を 0.674 から 0.671 に変更した。また、当初は PFS 及び OS の検定それぞれに有意水準 (片側) 0.0125 を割り当て、一方の帰無仮説が棄却された場合に他方を有意水準 (片側) 0.025 で検定する計画とされていたが、想定された OS の目標イベント数が達成できないことが予想されたことから、PFS の検定における有意水準 (片側) を 0.025 とし、PFS の帰無仮説が棄却された場合に、OS の検定を実施する手順に変更された。OS の最終解析時点におけるイベント数についても、322 件から 240 件に変更された (治験実施計画書改訂第 4 版 (2022 年 11 月 8 日付け))。

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 PFS の中間解析 (2023 年 1 月 9 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、プラセボ/CCRT 群に対する Pembro/CCRT 群の優越性が検証された。

表 2 PFS の中間解析結果 (治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 1 月 9 日データカットオフ)

	Pembro/CCRT 群	プラセボ/CCRT 群
例数	529	531
イベント数 (%)	115 (21.7)	154 (29.0)
中央値 [95%CI] (月)	- [-, -]	- [-, -]
ハザード比 [95%CI] *1		0.70 [0.55, 0.89] *2
p 値 (片側) *3		0.0020

- : 推定不能、*1: 外部照射 (IMRT 又は VMAT、IMRT 又は VMAT 以外)、FIGO2014 進行期分類に基づく病期 (I B2~II B、III~IVA)、予定放射線総量 (<70 Gy、≥70 Gy) を層別因子とし、事前規定に基づき層を併合した層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した 96.56%CI は 0.70 [0.54, 0.91]、*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) 0.0172

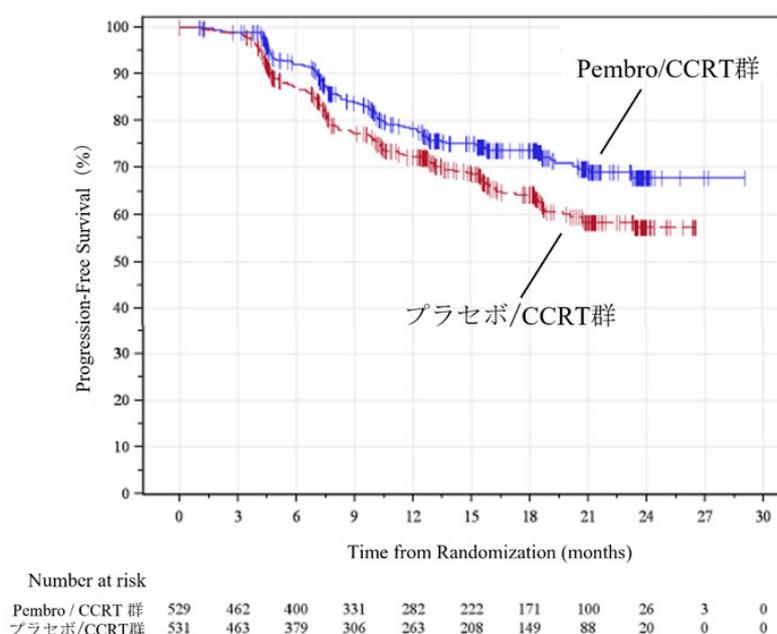


図 1 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 1 月 9 日データカットオフ)

また、もう一つの主要評価項目とされた OS の 2 回目の中間解析(2024 年 1 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 3 及び図 2 のとおりであり、プラセボ/CCRT 群に対する Pembro/CCRT 群の優越性が検証された。

表 3 OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

	Pembro/CCRT 群	プラセボ/CCRT 群
例数	529	531
イベント数 (%)	75 (14.2)	109 (20.5)
中央値 [95%CI] (月)	- [-, -]	- [-, -]
ハザード比 [95%CI] *1		0.67 [0.50, 0.90] *2
p 値 (片側) *3		0.0040

- : 推定不能、*1 : 外部照射 (IMRT 又は VMAT、IMRT 又は VMAT 以外)、FIGO2014 進行期分類に基づく病期 (I B2~II B、III~IV A)、予定放射線総量 (<70 Gy、≥70 Gy) を層別因子とし、事前規定に基づき層を併合した層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 有意水準に対応した 97.94%CI は 0.67 [0.48, 0.95]、*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) 0.01026

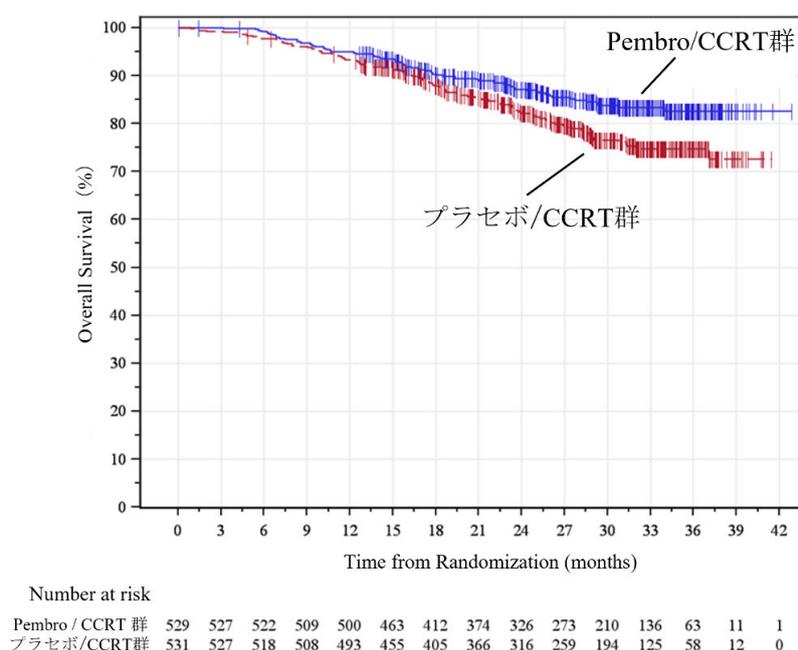


図 2 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は Pembro/CCRT 群 5/528 例 (0.9%)、プラセボ/CCRT 群 7/530 例 (1.3%) 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)。死因は、Pembro/CCRT 群で免疫性胃炎、大腸穿孔、敗血症、尿路性敗血症及び膣出血各 1 例、プラセボ/CCRT 群で死亡、膣出血、急性心筋梗塞、虫垂癌、骨髄機能不全、自殺既遂及び好中球減少性大腸炎各 1 例であった。このうち、Pembro/CCRT 群の免疫性胃炎及び大腸穿孔各 1 例、プラセボ/CCRT 群の骨髄機能不全及び好中球減少性大腸炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.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、Pembro/CCRT の有効性及び安全性については、A18 試験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、A18 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、高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対する Pembro/CCRT 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、A18 試験の対照群の設定について、以下のように説明している。

A18 試験の計画時点における国内外の診療ガイドライン(子宮頸癌治療ガイドライン(2017 年版)、NCCN ガイドライン(子宮頸癌)(v.3.2019)、ESMO ガイドライン(Ann Oncol 2017; 28: iv72-83))において、A18 試験の対象患者である、高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対する治療選択肢として、CDDP を用いた CCRT が推奨されていたことから、対照群として CDDP を用いたプラセボ/CCRT を設定した。

なお、CCRT に用いる放射線の照射方法及び総線量については、国内外の診療ガイドラインで推奨されていた放射線照射方法及び総線量が異なっていた⁷⁾ことから、A18 試験では本邦及び欧米の診療ガイドラインに準拠した放射線治療が各国で行われるよう規定した。

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、A18 試験における主要評価項目の一つとして、治験担当医師判定による PFS 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。

局所進行子宮頸癌患者における PFS の延長は、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を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えことから、A18 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

また、局所進行子宮頸癌は、画像情報に加えて臨床的な症状及び所見、生検による病理組織学的な評価等を踏まえて疾患進行が判定されることが適切と考えることから、当該情報を踏まえて判定される治験担当医師判定による PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A18 試験の対象患者における PFS 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、局所進行子宮頸癌患者に対する Pembro/CCRT の有効性については、A18 試験におい

⁷⁾ 子宮頸癌治療ガイドライン(2017 年版)及び放射線治療計画ガイドライン(2016 年版):外部照射には中央遮断を伴う 3D-CRT が、小線源治療には HDR 照射を用いた 2D-BT 又は 3D-IGBT が推奨されており、総線量としては 62~66 GyEQD2 が推奨されている。

NCCN ガイドライン(子宮頸癌)(v.3.2019):外部照射には IMRT/VMAT 又は 3D-CRT が、小線源治療には HDR 又は LDR 照射を用いた 3D-IGBT が推奨されており、総線量は 80 GyEQD2 以上が推奨されている。

ESGO/ESTRO/ESP ガイドライン(Int J Gynecol Cancer 2018; 28: 641-55):外部照射には IMRT 又は 3D-CRT が、小線源治療には HDR 又は PDR 照射を用いた 3D-IGBT が推奨されており、総線量は 85~90 GyEQD2 が推奨されている。

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 PFS 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、A18 試験の対象患者における Pembro/CCRT の有効性について、以下のように説明している。

A18 試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS 及び OS について、プラセボ/CCRT 群に対する Pembro/CCRT 群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

また、治験担当医師判定による PFS の最終解析 (2024 年 1 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 3 のとおりであり、プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 群で臨床的意義のある延長の継続が認められた。

表 4 PFS の最終解析結果 (治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

	全体集団	
	Pembro/CCRT 群	プラセボ/CCRT 群
例数	529	531
イベント数 (%)	155 (29.3)	210 (39.5)
中央値 [95%CI] (月)	- [-, -]	- [32.0, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.68 [0.56, 0.84]	

- : 推定不能、*1 : 外部照射 (IMRT 又は VMAT、IMRT 又は VMAT 以外)、FIGO2014 進行期分類に基づく病期 (I B2~II B、III~IV A)、予定放射線総量 (<70 Gy、≥70 Gy) を層別因子とし、事前規定に基づき層を併合した層別 Cox 比例ハザードモデル

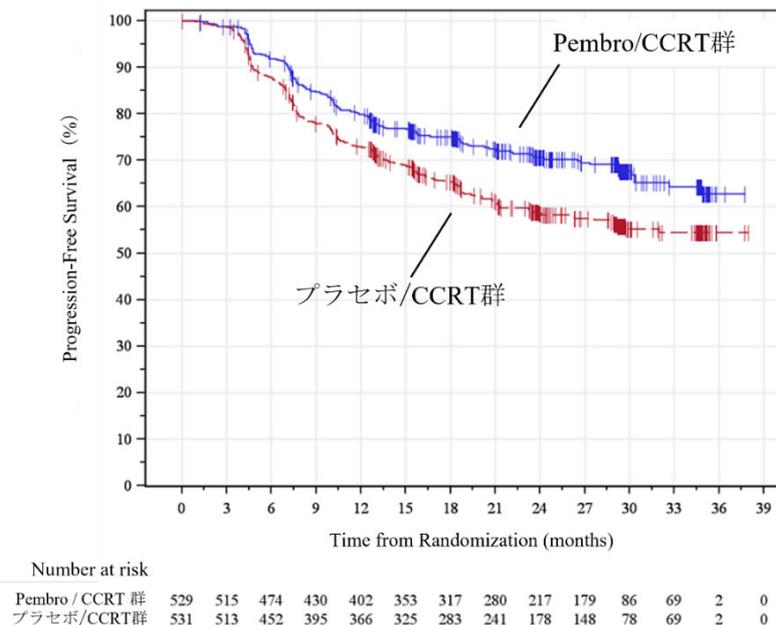


図 3 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

A18 試験の日本人集団における治験担当医師判定による PFS の中間解析 (2023 年 1 月 9 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 4 のとおりであった。

表5 日本人集団における PFS の中間解析結果 (治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 1 月 9 日データカットオフ)

	Pembro/CCRT 群	プラセボ/CCRT 群
例数	42	48
イベント数 (%)	7 (16.7)	12 (25.0)
中央値 [95%CI] (月)	— [18.7, —]	— [20.8, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.60 [0.24, 1.52]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

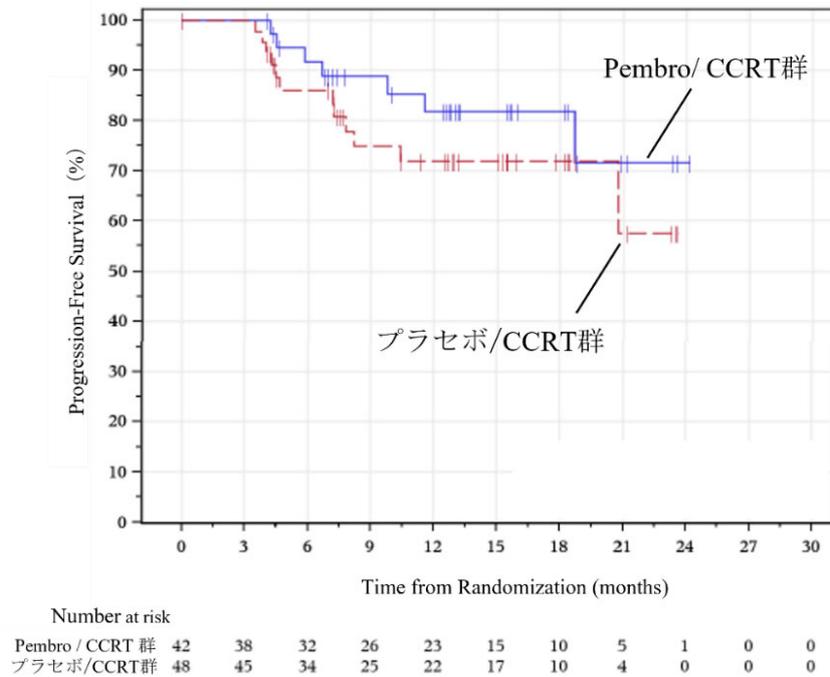


図4 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 1 月 9 日データカットオフ)

加えて、A18 試験の日本人集団における OS の 2 回目の中間解析(2024 年 1 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 6 及び図 5 のとおりであった。

表6 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

	Pembro/CCRT 群	プラセボ/CCRT 群
例数	42	48
イベント数 (%)	4 (9.5)	8 (16.7)
中央値 [95%CI] (月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.60 [0.18, 2.01]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

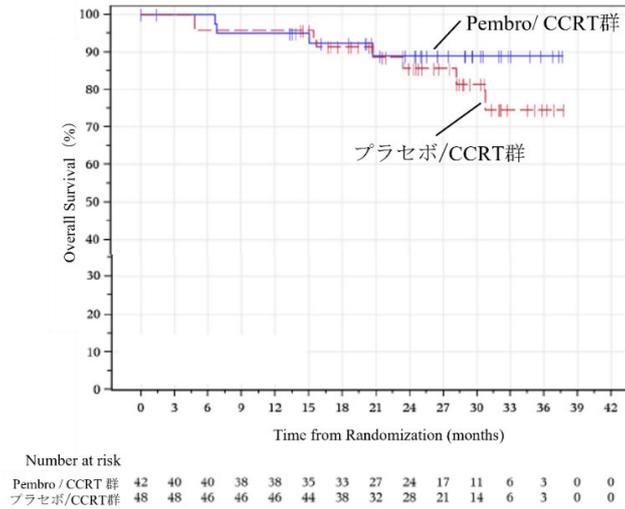


図5 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

また、申請者は、FIGO2014 進行期分類別の有効性について、以下のように説明している。

A18 試験において、探索的な位置付けの解析として実施された FIGO2014 進行期分類別 (I B2~II B 期又はIII~IVA 期) の PFS (中間解析及び最終解析) 及び OS (2 回目の中間解析) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7、表 8 及び表 9、並びに図 6、図 7 及び図 8 のとおりであり、病期にかかわらず Pembro/CCRT の有効性は期待できると考える。

表 7 FIGO2014 進行期分類別の PFS の中間解析結果 (治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 1 月 9 日データカットオフ)

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側)*2
I B2~II B	Pembro/CCRT 群	235	54 (23.0)	- [-, -]	0.91 [0.63, 1.31]	0.0729
	プラセボ/CCRT 群	227	59 (26.0)	- [-, -]		
III~IVA	Pembro/CCRT 群	294	61 (20.7)	- [-, -]	0.58 [0.42, 0.80]	
	プラセボ/CCRT 群	304	95 (31.3)	- [18.8, -]		

- : 推定不能、*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : ①投与群、②FIGO2014 進行期分類及び③投与群と FIGO2014 進行期分類との交互作用を共変量とし、外部照射 (IMRT 又は VMAT、IMRT 又は VMAT 以外) 及び予定放射線総量 (< 70 Gy、≥ 70 Gy) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

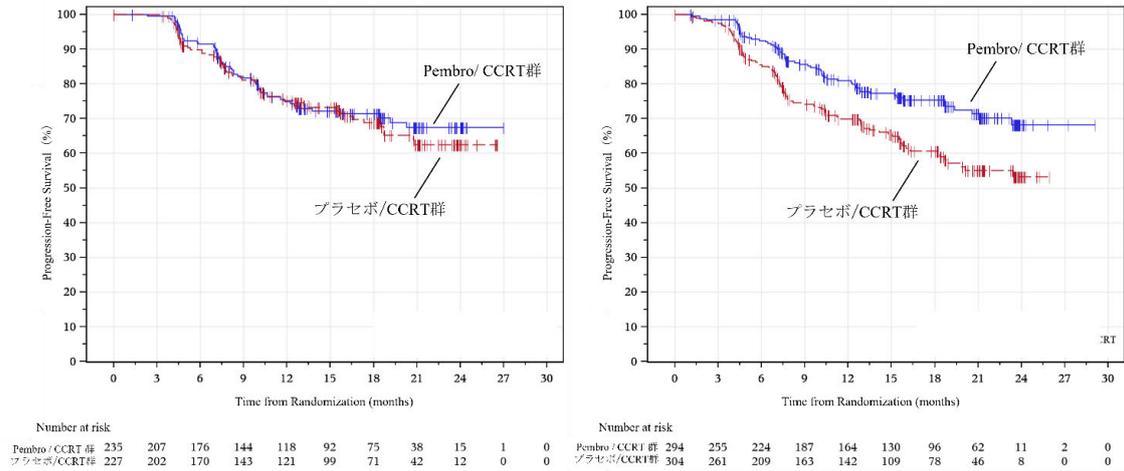


図6 FIGO2014 進行期分類別の PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 1 月 9 日データカットオフ)
(左図：I B2~II B 期集団、右図：III~IV A 期集団)

表8 FIGO2014 進行期分類別の PFS の最終解析結果
(治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側)*2
I B2~II B	Pembro/CCRT 群	233	76 (32.6)	— [—, —]	0.85 [0.62, 1.16]	0.0603
	プラセボ/CCRT 群	226	85 (37.6)	— [28.9, —]		
III~IV A	Pembro/CCRT 群	296	79 (26.7)	— [—, —]	0.57 [0.43, 0.76]	
	プラセボ/CCRT 群	305	125 (41.0)	— [26.3, —]		

— : 推定不能、*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : ①投与群、②FIGO2014 進行期分類及び③投与群と FIGO2014 進行期分類との交互作用を共変量とし、外部照射 (IMRT 又は VMAT、IMRT 又は VMAT 以外) 及び予定放射線総量 (< 70 Gy、≧70 Gy) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

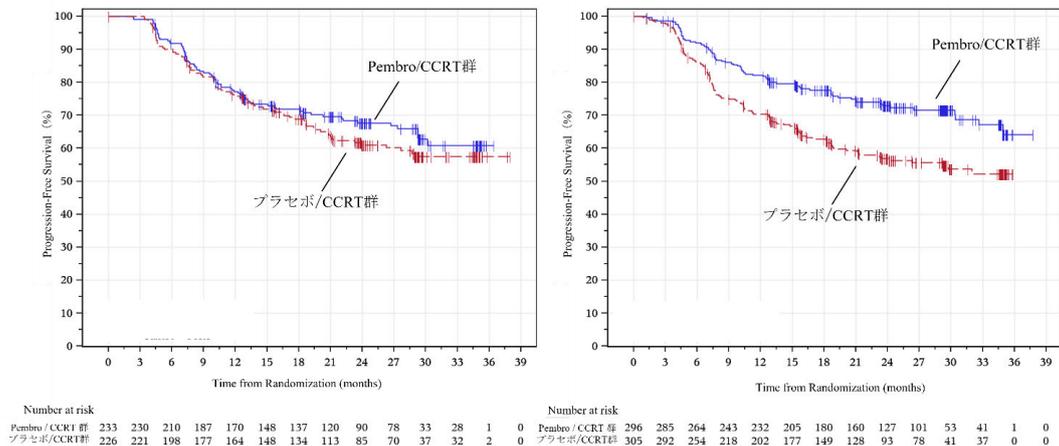


図7 FIGO2014 進行期分類別の PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)
(左図：I B2~II B 期集団、右図：III~IV A 期集団)

表9 FIGO2014 進行期分類別の OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *2
I B2～II B	Pembro/CCRT 群	233	32 (13.7)	— [—, —]	0.89 [0.55, 1.44]	0.1544
	プラセボ/CCRT 群	226	36 (15.9)	— [—, —]		
III～IVA	Pembro/CCRT 群	296	43 (14.5)	— [—, —]	0.57 [0.39, 0.83]	
	プラセボ/CCRT 群	305	73 (23.9)	— [—, —]		

— : 推定不能、*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : ①投与群、②FIGO2014 進行期分類及び③投与群と FIGO2014 進行期分類との交互作用を共変量とし、外部照射 (IMRT 又は VMAT、IMRT 又は VMAT 以外) 及び予定放射線総量 (< 70 Gy、≥ 70 Gy) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

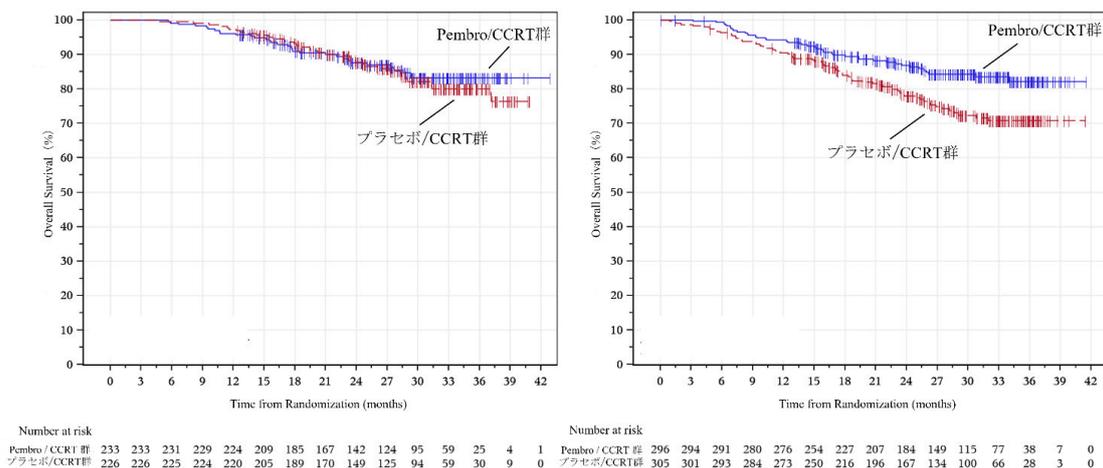


図8 FIGO2014 進行期分類別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ) (左図: I B2～II B 期集団、右図: III～IVA 期集団)

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、高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対する Pembro/CCRT の有効性は示されたと判断した。

- A18 試験の主要評価項目とされた PFS 及び OS について、プラセボ/CCRT 群に対する Pembro/CCRT 群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと
- A18 試験において検討された日本人の患者数及びイベント数は限られており、A18 試験における日本人集団の結果を基に日本人患者における Pembro/CCRT 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 Pembro/CCRT の有効性は期待できると考えること
- 以下の点から、FIGO2014 進行期分類の病期にかかわらず、Pembro/CCRT の有効性は期待できると考えること
 - FIGO2014 進行期分類 III～IVA 期の患者において、プラセボ/CCRT 群に対して Pembro/CCRT 群で臨床的に意義のある PFS 及び OS の延長が認められたこと
 - PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析の結果、FIGO2014 進行期分類 I B2～II B 期の患者においても、プラセボ/CCRT 群に対して Pembro/CCRT 群で PFS が延長する傾向が認められ、OS についても明確に短縮する傾向は認められなかったこと

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

機構は、以下に示す検討の結果、高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対する Pembro/CCRT 時に特に注意を要する有害事象は、Pembro 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事象⁸⁾であり、Pembro 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、Pembro の使用にあたっては、既知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、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、Pembro 又は CDDP の休薬等の適切な対応がなされることにより、高リスクの局所進行子宮頸癌患者において Pembro/CCRT 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、A18 試験において認められた安全性情報を基に、Pembro/CCRT 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。

A18 試験の全治療期間⁹⁾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（A18 試験、全治療期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	Pembro/CCRT 群 528 例	プラセボ/CCRT 群 530 例
全有害事象	528 (100)	526 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	413 (78.2)	371 (70.0)
死亡に至った有害事象	5 (0.9)	7 (1.3)
重篤な有害事象	172 (32.6)	151 (28.5)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	107 (20.3)	77 (14.5)
Pembro 又はプラセボ	50 (9.5)	22 (4.2)
CDDP	67 (12.7)	62 (11.7)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	302 (57.2)	252 (47.5)
Pembro 又はプラセボ	251 (47.5)	212 (40.0)
CDDP	129 (24.4)	95 (17.9)
減量に至った有害事象 ^{*2}	26 (4.9)	32 (6.0)
放射線照射の中止に至った有害事象	5 (0.9)	4 (0.8)
放射線照射の中断に至った有害事象	130 (24.6)	126 (23.8)
放射線照射線量の減量に至った有害事象	0	0

*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 の減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

A18 試験の全治療期間において、プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 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/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 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 CDDP の減量に至った有害事象は認められなかった。

⁸⁾ ILD、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、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 7 月 4 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」等参照）

⁹⁾ 治験薬の初回投与日から投与終了後①90 日以内に発現した重篤な事象及び②30 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/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 群で発現割合が高かった有害事象
(A18 試験、全治療期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	Pembro/CCRT 群 528 例	プラセボ/CCRT 群 530 例
全有害事象*1		
白血球減少症	129 (24.4)	98 (18.5)
甲状腺機能低下症	118 (22.3)	36 (6.8)
ALT 増加	115 (21.8)	87 (16.4)
AST 増加	106 (20.1)	71 (13.4)
甲状腺機能亢進症	63 (11.9)	15 (2.8)
Grade 3 以上の有害事象*2		
白血球減少症	69 (13.1)	59 (11.1)
休薬に至った有害事象*2,3		
貧血	40 (7.6)	26 (4.9)
下痢	25 (4.7)	12 (2.3)
ALT 増加	23 (4.4)	11 (2.1)
発熱	19 (3.6)	7 (1.3)

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

A18 試験の CCRT との併用期間¹⁰⁾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 (A18 試験、CCRT との併用期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	Pembro/CCRT 群 528 例	プラセボ/CCRT 群 530 例
全有害事象	521 (98.7)	522 (98.5)
Grade 3 以上の有害事象	366 (69.3)	338 (63.8)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	96 (18.2)	79 (14.9)
投与中止に至った有害事象*1	73 (13.8)	64 (12.1)
Pembro 又はプラセボ	11 (2.1)	7 (1.3)
CDDP	67 (12.7)	60 (11.3)
休薬に至った有害事象*1	206 (39.0)	172 (32.5)
Pembro 又はプラセボ	124 (23.5)	117 (22.1)
CDDP	129 (24.4)	95 (17.9)
減量に至った有害事象*2	26 (4.9)	32 (6.0)
放射線照射の中止に至った有害事象	4 (0.8)	1 (0.2)
放射線照射の中断に至った有害事象	130 (24.6)	126 (23.8)
放射線照射線量の減量に至った有害事象	0	0

*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 の減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

A18 試験の CCRT との併用期間において、プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 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/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 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 CDDP の減量に至った有害事象は認められなかった。

¹⁰⁾ CCRT に含まれるいずれかの治療の初回実施日から、CCRT に含まれる治療の最終実施日まで発現した重篤及び非重篤な事象が集計された。

表 13 プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 群で発現割合が高かった有害事象
(A18 試験、CCRT との併用期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	Pembro/CCRT 群 528 例	プラセボ/CCRT 群 530 例
全有害事象*1		
白血球減少症	124 (23.5)	89 (16.8)
Grade 3 以上の有害事象*2		
白血球減少症	69 (13.1)	57 (10.8)
休薬に至った有害事象*2,3		
貧血	36 (6.8)	22 (4.2)

*1 : Pembro/CCRT 群で発現割合が 5%以上高かった事象、*2 : Pembro/CCRT 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、A18 試験の Pembro 又はプラセボの単独投与期間¹¹⁾における安全性の概要は、表 14 のとおりであった。

表 14 安全性の概要 (A18 試験、Pembro 又はプラセボの単独投与期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	Pembro/CCRT 群 528 例	プラセボ/CCRT 群 530 例
全有害事象	494 (93.6)	473 (89.2)
Grade 3 以上の有害事象	171 (32.4)	141 (26.6)
死亡に至った有害事象	5 (0.9)	7 (1.3)
重篤な有害事象	103 (19.5)	95 (17.9)
投与中止に至った有害事象*1		
Pembro 又はプラセボ	39 (7.4)	15 (2.8)
CDDP	0	2 (0.4)
休薬に至った有害事象*1		
Pembro 又はプラセボ	180 (34.1)	133 (25.1)
CDDP	1 (0.2)	0
減量に至った有害事象*2	0	0
放射線照射の中止に至った有害事象	1 (0.2)	3 (0.6)
放射線照射の中断に至った有害事象	1 (0.2)	0
放射線照射線量の減量に至った有害事象	0	0

*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 の減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

A18 試験の Pembro 又はプラセボの単独投与期間において、プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 群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、プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 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、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び CDDP の減量に至った有害事象は認められなかった。

¹¹⁾ CCRT 終了後から A18 試験で実施する治療の最終実施後①90 日以内に発現した重篤な事象及び②30 日以内に発現した非重篤な事象が集計された。なお、CDDP 投与又は放射線照射中に発現した有害事象の処置としてこれらの治療の中止、休薬、中断又は減量に至り、当該事象の診断日が CCRT に含まれる最終実施日より後となった場合、Pembro 又はプラセボの単独投与期間中の中止、休薬、中断又は減量に至った有害事象として集計された。

表 15 プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 群で発現割合が高かった有害事象
(A18 試験、Pembro 又はプラセボの単独投与期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	Pembro/CCRT 群 528 例	プラセボ/CCRT 群 530 例
全有害事象*1		
甲状腺機能低下症	109 (20.6)	31 (5.8)
下痢	93 (17.6)	57 (10.8)
ALT 増加	85 (16.1)	59 (11.1)
AST 増加	79 (15.0)	51 (9.6)
甲状腺機能亢進症	44 (8.3)	13 (2.5)
休薬に至った有害事象*2,3		
ALT 増加	17 (3.2)	4 (0.8)
下痢	17 (3.2)	4 (0.8)

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A18 試験において、プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 群で発現割合の高かった有害事象は、いずれも Pembro の既知の有害事象であった。

以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、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、Pembro 又は CDDP の休薬等の適切な対応がなされる場合には、高リスクの局所進行子宮頸癌患者において Pembro/CCRT 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、A18 試験において認められた安全性情報を基に、Pembro/CCRT 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。

A18 試験の全治療期間⁹⁾における Pembro/CCRT 群での日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 16 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 17 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、重篤な有害事象及び CDDP の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 16 安全性の概要 (A18 試験の Pembro/CCRT 群、全治療期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 41 例	外国人患者 487 例
全有害事象	41 (100)	487 (100)
Grade 3 以上の有害事象	36 (87.8)	377 (77.4)
死亡に至った有害事象	0	5 (1.0)
重篤な有害事象	15 (36.6)	157 (32.2)
投与中止に至った有害事象*1	13 (31.7)	94 (19.3)
Pembro 又はプラセボ	5 (12.2)	45 (9.2)
CDDP	10 (24.4)	57 (11.7)
休薬に至った有害事象*1	21 (51.2)	281 (57.7)
Pembro 又はプラセボ	18 (43.9)	233 (47.8)
CDDP	8 (19.5)	121 (24.8)
減量に至った有害事象*2	2 (4.9)	24 (4.9)

*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 の減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

表 17 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
(A18 試験の Pembro/CCRT 群、全治療期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 41 例	外国人患者 487 例
全有害事象		
下痢	36 (87.8)	265 (54.4)
悪心	34 (82.9)	286 (58.7)
好中球数減少	26 (63.4)	138 (28.3)
白血球数減少	23 (56.1)	152 (31.2)
便秘	20 (48.8)	98 (20.1)
発熱	18 (43.9)	69 (14.2)
血小板数減少	17 (41.5)	101 (20.7)
食欲減退	15 (36.6)	81 (16.6)
倦怠感	14 (34.1)	7 (1.4)
リンパ球数減少	12 (29.3)	69 (14.2)
COVID-19	11 (26.8)	47 (9.7)
味覚不全	11 (26.8)	14 (2.9)
膀胱炎	10 (24.4)	29 (6.0)
末梢性浮腫	6 (14.6)	16 (3.3)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	18 (43.9)	65 (13.3)
白血球数減少	16 (39.0)	89 (18.3)
リンパ球数減少	12 (29.3)	62 (12.7)
下痢	9 (22.0)	18 (3.7)
低カリウム血症	5 (12.2)	25 (5.1)
高血圧	3 (7.3)	10 (2.1)
骨髄抑制	3 (7.3)	0
中止に至った有害事象 ^{*2}		
好中球数減少	5 (12.2)	3 (0.6)
休薬に至った有害事象 ^{*2}		
甲状腺機能低下症	3 (7.3)	3 (0.6)

*1: 全有害事象は 10%以上、それ以外は 5%以上高かった有害事象を記載した、*2: いずれかの治験薬の中止又は休薬に至った有害事象

なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高い Grade 3 以上の有害事象として、特に血球減少（好中球数減少、白血球数減少及びリンパ球数減少）が認められたものの、日本人集団の Pembro/CCRT 群とプラセボ/CCRT 群との間で発現割合に明確な差異は認められていないこと¹²⁾を考慮すると、CCRT と併用した際の Pembro の安全性に明確な国内外差は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A18 試験において検討された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、上記の申請者の説明に加えて下記の点等を考慮すると、Pembro 又は CDDP の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても Pembro/CCRT 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は、いずれも Pembro 又は CDDP における既知の有害事象であったこと

¹²⁾ ①Pembro/CCRT 群及び②プラセボ/CCRT 群における Grade 3 以上の発現割合は、それぞれ以下のとおりであった。
好中球数減少 (①43.9%、②39.6%)、白血球数減少 (①39.0%、②37.5%)、リンパ球数減少 (①29.3%、②39.6%)

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る Pembro の効能・効果は「局所進行子宮頸癌」と設定され、効能・効果に関連する注意の項は設定されていなかった。

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、効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定した上で、Pembro の効能・効果を申請どおり「局所進行子宮頸癌」と設定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、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。

7.R.4.1 Pembro の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、局所進行子宮頸癌に対する Pembro の記載内容は、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（子宮頸癌）（v.3.2024）：
 - FIGO2018 進行期分類 I B3～IVA 期の局所進行子宮頸癌に対して、CDDP を用いた CCRT が推奨され、うち FIGO2014 進行期分類Ⅲ～IVA 期の局所進行子宮頸癌には、Pembro を追加してもよい。
- NCI-PDQ（2024年7月23日版）：
 - FIGO 進行期分類 I B～IVA 期の局所進行子宮頸癌に対して、Pembro/CCRT は治療選択肢の一つである。

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

局所進行子宮頸癌患者を対象とした A18 試験の結果、Pembro/CCRT の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

リンパ節転移は局所進行子宮頸癌の明確な予後因子であることから、リンパ節転移を有する FIGO2014 進行期分類 I B2～II B 期の患者は、FIGO2014 進行期分類Ⅲ～IVA 期の患者と同様に予後不良であり、国内外のガイドラインにおいて CCRT が推奨されている。A18 試験において、FIGO2014 進行期分類別の部分集団における探索的な解析の結果、FIGO2014 進行期分類Ⅲ～IVA 期の患者のみならず、リンパ節転移を有する FIGO2014 進行期分類 I B2～II B 期の患者においても、Pembro/CCRT の有効性が期待できる結果が得られた（7.R.2.3 参照）ことから、Pembro/CCRT は A18 試験の対象とされたリンパ節転移を有する FIGO2014 進行期分類 I B2～II B 期及び FIGO2014 進行期分類Ⅲ～IVA 期のいずれの患者集団においても、治療選択肢の一つとなると考える。

さらに、A18 試験は、根治的手術歴のない患者を対象としており、術後補助療法としての Pembro/CCRT の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、A18 試験の対象が根治的手術歴のない局所進行子宮頸癌患者であった旨を添付文書の臨床成績の項において情報提供することが適切と考える。

以上より、Pembro の効能・効果を「局所進行子宮頸癌」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、A18 試験の対象とされなかった局所進行子宮頸癌患者及び子宮頸癌の術後患者における Pembro/CCRT の臨床的有用性を検討した臨床試験成績はいずれも得られていないことから、当該患者に対する Pembro/CCRT は推奨されないと考える。また、A18 試験の対象とされた高リスクの局所進行子宮頸癌患者は、FIGO2014 進行期分類に基づいて定義されたものの、現在使用されている FIGO2018 進行期分類とは異なっており、今後も FIGO 進行期分類は変更される可能性があることから、A18 試験の対象とされた高リスクの局所進行子宮頸癌患者の詳細について添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において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、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旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項を下記のとおり設定した上で、本一変申請に係る効能・効果を申請どおり「局所進行子宮頸癌」と設定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、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。

7.R.4.2 PD-L1 の発現状況別の Pembro/CCRT 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 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 Pembro/CCRT 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。
A18 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（CPS¹³）が測定可能であった患者集団における CPS 別（カットオフ値：1）の Pembro/CCRT 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：

A18 試験における PD-L1 の発現状況別の PFS 及び OS の結果は、それぞれ表 18 及び表 19 並びに図 9 及び図 10 のとおりであった（PFS：2023 年 1 月 9 日データカットオフ、OS：2024 年 1 月 8 日データカットオフ）。

表 18 PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析結果（治験担当医師判定、2023 年 1 月 9 日データカットオフ）

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *2
CPS < 1	Pembro/CCRT 群	22	4 (18.2)	— [11.3, —]	0.61	0.7108
	プラセボ/CCRT 群	28	7 (25.0)	— [10.4, —]	[0.18, 2.07]	
CPS ≥ 1	Pembro/CCRT 群	502	111 (22.1)	— [—, —]	0.72	
	プラセボ/CCRT 群	498	145 (29.1)	— [—, —]	[0.56, 0.92]	

—：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

¹³ 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

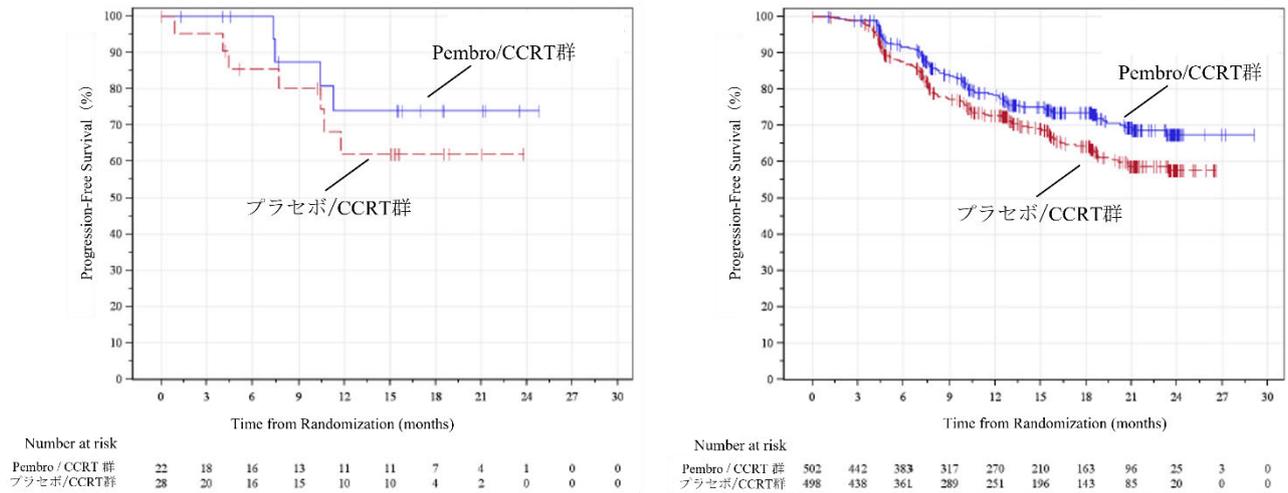


図9 PD-L1発現状況別のPFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験担当医師判定、2023年1月9日データカットオフ)
(左図：CPS<1集団、右図：CPS≥1集団)

表19 PD-L1発現状況別のOSの2回目の中間解析結果(2024年1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 (両側)*2
CPS<1	Pembro/CCRT群	22	4 (18.2)	— [34.0, —]	1.06 [0.26, 4.29]	0.4252
	プラセボ/CCRT群	28	4 (14.3)	— [29.0, —]		
CPS≥1	Pembro/CCRT群	502	71 (14.1)	— [—, —]	0.66 [0.49, 0.89]	
	プラセボ/CCRT群	498	104 (20.9)	— [—, —]		

—：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

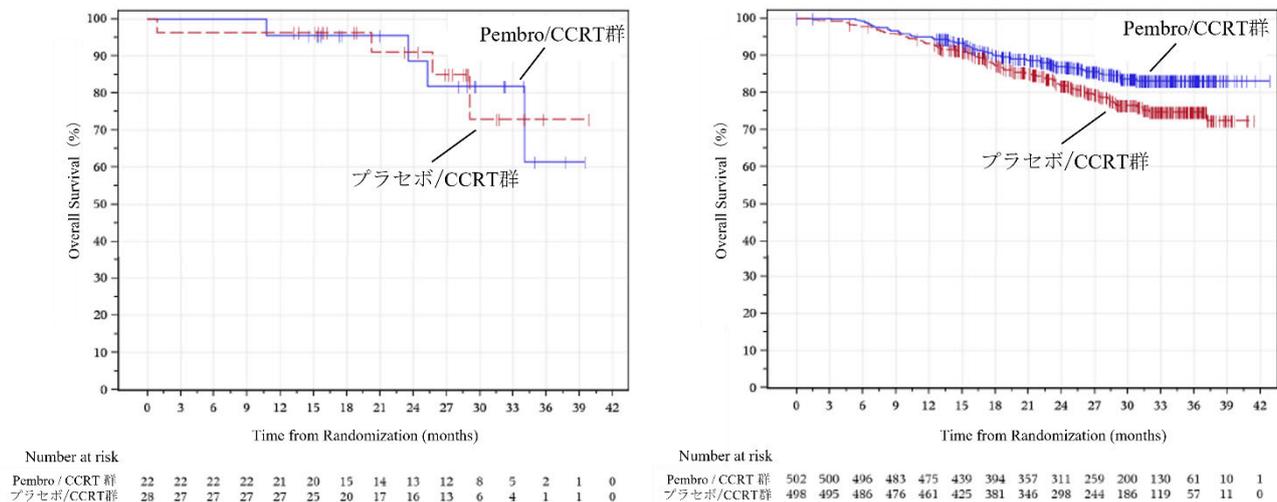


図10 PD-L1発現状況別のOSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(2024年1月8日データカットオフ)
(左図：CPS<1集団、右図：CPS≥1集団)

上記のとおり、OSの結果についてはCPS<1集団とCPS≥1集団との間で異なる傾向が認められたものの、CPS<1集団が少数例であること、当該集団においてもプラセボ/CCRT群と比較してPembro/CCRT

群において明らかに OS が短縮する傾向は認められていないこと等から、PD-L1 の発現状況が OS に関する Pembro/CCRT の効果予測因子であると結論付けることは困難と考える。

② 安全性：

A18 試験における PD-L1 の発現状況別の安全性の概要は表 20 のとおりであった。

表 20 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要 (2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	Pembro/CCRT 群		プラセボ/CCRT 群	
	CPS<1 集団 22 例	CPS≥1 集団 501 例	CPS<1 集団 28 例	CPS≥1 集団 497 例
全有害事象	22 (100)	501 (100)	27 (96.4)	494 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	14 (63.6)	395 (78.8)	19 (67.9)	349 (70.2)
死亡に至った有害事象	0	5 (1.0)	1 (3.6)	6 (1.2)
重篤な有害事象	2 (9.1)	168 (33.5)	9 (32.1)	140 (28.2)

Pembro/CCRT 群において、CPS<1 集団と比較して、CPS≥1 集団では Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、Pembro/CCRT 群の CPS≥1 集団における Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ/CCRT 群の CPS<1 及び CPS≥1 集団における発現割合と同程度であったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず Pembro/CCRT は忍容可能と考える。

上記①及び②の検討結果から、局所進行子宮頸癌患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず Pembro/CCRT が推奨されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る Pembro の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のとおり設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
CCRT との併用において、通常、成人には、Pembro 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。	<ul style="list-style-type: none"> 併用する CCRT は、「臨床成績」の項の内容を熟知し実施すること。 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、本一変申請に係る 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、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
CDDP を用いた CCRT との併用において、通常、成人には、Pembro 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。投与期間は 24 カ月間までとする。	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、局所進行子宮頸癌に係る Pembro の用法・用量について、以下のように説明している。

A18 試験では下記の点を踏まえ、Pembro の用法・用量として、CCRT との併用において、Pembro 200 mg を Q3W で 5 回投与した後、Pembro 400 mg を Q6W で最大 15 回（最大 105 週間（約 24 カ月間））投与すると設定した。

- 試験計画時点において、Pembro は悪性黒色腫、非小細胞肺癌等の複数のがん種において、200 mg Q3W 投与の用法・用量で承認されていたこと
- PPK モデルを利用したシミュレーション等の結果、200 mg Q3W 投与と 400 mg Q6W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられたこと
- 試験計画時点では、Pembro/CCRT の安全性データが限定的であったことから、CCRT の実施期間及び実施後の一定期間は、投与間隔の短い 200 mg Q3W 投与を設定することが適切と考えたこと
- Pembro は術前及び/又は術後補助療法として用いられる場合を除き、最大投与期間として約 24 カ月間が推奨されていること

上記の設定により実施された A18 試験において、高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対して、Pembro/CCRT の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。CCRT との併用期間における安全性が確認されたことに加えて、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 Pembro の用法・用量について、200 mg Q3W 投与及び 400 mg Q6W 投与のいずれも選択可能な用法・用量を設定した。

なお、A18 試験における有害事象発現時の Pembro 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、A18 試験の対象患者に対する Pembro 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 Pembro 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。

局所進行子宮頸癌に対して、Pembro の用法・用量を 200 mg Q3W 投与又は 400 mg Q6W 投与と設定すること、及び Pembro 投与時の休薬・中止に係る注意喚起を行う旨について、申請者の説明を了承した。

一方、Pembro と併用する CCRT として、CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤を用いた際の臨床的有用性が示された臨床試験成績は得られていないことから、局所進行子宮頸癌に対する Pembro の用法・用量として、CDDP と併用する旨を明示することが適切と判断した。また、Pembro の投与期間について、下記の点を踏まえ、用法・用量において明確にする必要があると判断した。

- A18 試験の対象患者に対して、24 カ月間を超えて Pembro を投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対して 24 カ月間を超えて Pembro を投与することを推奨する根拠は乏しいこと
- A18 試験の対象患者に対する CDDP を用いた CCRT は根治が期待できる治療であり、漫然と Pembro が投与されることを回避する必要があること

以上より、本一変申請に係る Pembro 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>

CDDP を用いた CCRT との併用において、通常、成人には、Pembro 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。投与期間は 24 カ月間までとする。

<用法・用量に関連する注意>

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 RMP（案）について

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、現時点における Pembro の RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項から変更する必要はないと判断した（表 21）。

表 21 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ILD • 大腸炎・小腸炎・重度の下痢 • 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 • 腎機能障害（尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等） • 内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害） • 1 型糖尿病 • ぶどう膜炎 • 筋炎・横紋筋融解症 • 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・脊髄炎 • 重症筋無力症 • 心筋炎 • 重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等） • 重度の胃炎 • 血球貪食症候群 • infusion reaction • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 • 結核 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembro 投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加（造血器悪性腫瘍） • 胚・胎児毒性 	<ul style="list-style-type: none"> • 設定なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
該当なし		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

A18 試験における有害事象の発現状況等を考慮すると、本一変申請に伴う特段の安全性上の懸念はないと考える。しかしながら、日本人の局所進行子宮頸癌患者に対して Pembro/CCRT 時の安全性情報は限られていること等を踏まえ、製造販売後の使用実態下における Pembro/CCRT の安全性等を検討するこ

とを目的として、当該患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象⁸⁾を設定した。

調査予定症例数及び観察期間については、上記の安全性検討事項に設定する事象の A18 試験における発現状況を考慮し、それぞれ 121 例及び 12 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、現時点で、局所進行子宮頸癌患者を対象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、通常の医薬品安全性監視活動において安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

- A18試験において、プラセボ/CCRT群と比較してPembro/CCRT群で発現割合の高かった有害事象は、いずれもPembroの既知の有害事象であったこと（7.R.3.1参照）
- A18試験において、日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、いずれもPembro又はCDDPの既知の有害事象であったこと（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¹⁴⁾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

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（A18 試験）

有害事象は Pembro/CCRT 群で 528/528 例（100%）、プラセボ/CCRT 群で 526/530 例（99.2%）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/CCRT 群で 504/528 例（95.5%）、プラセボ/CCRT 群で 504/530 例（95.1%）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 22 のとおりであった。

¹⁴⁾ 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 5 月時点で 5,405 例（それぞれ①349 例、②2,825 例、③129 例、④1,325 例、⑤410 例、⑥196 例、⑦123 例、⑧47 例及び⑨1 例）の調査票が回収されている。

表 22 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	Pembro/CCRT 群 528 例		プラセボ/CCRT 群 530 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	528 (100.0)	413 (78.2)	526 (99.2)	371 (70.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	358 (67.8)	122 (23.1)	349 (65.8)	117 (22.1)
白血球減少症	129 (24.4)	69 (13.1)	98 (18.5)	59 (11.1)
リンパ球減少症	52 (9.8)	47 (8.9)	56 (10.6)	44 (8.3)
好中球減少症	123 (23.3)	61 (11.6)	109 (20.6)	57 (10.8)
血小板減少症	80 (15.2)	10 (1.9)	68 (12.8)	6 (1.1)
内分泌障害				
甲状腺機能亢進症	63 (11.9)	2 (0.4)	15 (2.8)	0
甲状腺機能低下症	118 (22.3)	3 (0.6)	36 (6.8)	0
胃腸障害				
腹痛	78 (14.8)	5 (0.9)	82 (15.5)	7 (1.3)
便秘	118 (22.3)	1 (0.2)	124 (23.4)	2 (0.4)
下痢	301 (57.0)	27 (5.1)	298 (56.2)	25 (4.7)
悪心	320 (60.6)	8 (1.5)	338 (63.8)	10 (1.9)
嘔吐	160 (30.3)	5 (0.9)	177 (33.4)	7 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	92 (17.4)	2 (0.4)	73 (13.8)	2 (0.4)
疲労	102 (19.3)	4 (0.8)	113 (21.3)	5 (0.9)
発熱	87 (16.5)	5 (0.9)	81 (15.3)	4 (0.8)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	58 (11.0)	0	54 (10.2)	3 (0.6)
尿路感染	121 (22.9)	21 (4.0)	146 (27.5)	18 (3.4)
臨床検査				
ALT 増加	115 (21.8)	13 (2.5)	87 (16.4)	7 (1.3)
AST 増加	106 (20.1)	11 (2.1)	71 (13.4)	3 (0.6)
血中クレアチニン増加	57 (10.8)	1 (0.2)	63 (11.9)	2 (0.4)
リンパ球数減少	81 (15.3)	74 (14.0)	93 (17.5)	85 (16.0)
好中球数減少	164 (31.1)	83 (15.7)	152 (28.7)	81 (15.3)
血小板数減少	118 (22.3)	25 (4.7)	113 (21.3)	15 (2.8)
体重減少	82 (15.5)	9 (1.7)	81 (15.3)	3 (0.6)
白血球数減少	175 (33.1)	105 (19.9)	186 (35.1)	113 (21.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	96 (18.2)	3 (0.6)	106 (20.0)	2 (0.4)
低カリウム血症	116 (22.0)	30 (5.7)	92 (17.4)	20 (3.8)
低マグネシウム血症	130 (24.6)	15 (2.8)	124 (23.4)	13 (2.5)
低ナトリウム血症	59 (11.2)	8 (1.5)	59 (11.1)	10 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	61 (11.6)	2 (0.4)	65 (12.3)	0
背部痛	47 (8.9)	2 (0.4)	59 (11.1)	3 (0.6)
神経系障害				
頭痛	67 (12.7)	1 (0.2)	73 (13.8)	1 (0.2)
腎および尿路障害				
排尿困難	79 (15.0)	1 (0.2)	73 (13.8)	0
生殖系および乳房障害				
骨盤痛	52 (9.8)	4 (0.8)	68 (12.8)	7 (1.3)

重篤な有害事象は、Pembro/CCRT 群で 172 例 (32.6%)、プラセボ/CCRT 群で 151 例 (28.5%) 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 23 のとおりであった。

表 23 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.26.1)	例数 (%)			
	Pembro/CCRT 群 528例		プラセボ/CCRT 群 530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	172 (32.6)	102 (19.3)	151 (28.5)	71 (13.4)
尿路感染	17 (3.2)	5 (0.9)	14 (2.6)	2 (0.4)
貧血	16 (3.0)	15 (2.8)	13 (2.5)	7 (1.3)
発熱	14 (2.7)	9 (1.7)	10 (1.9)	5 (0.9)

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、Pembro/CCRT 群で 107 例(20.3%)、プラセボ/CCRT 群で 77 例 (14.5%) 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 24 のとおりであった。

表 24 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.26.1)	例数 (%)			
	Pembro/CCRT 群 528例		プラセボ/CCRT 群 530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	107 (20.3)	97 (18.4)	77 (14.5)	67 (12.6)
貧血	9 (1.7)	8 (1.5)	6 (1.1)	6 (1.1)
好中球減少症	9 (1.7)	9 (1.7)	6 (1.1)	6 (1.1)
好中球数減少	8 (1.5)	8 (1.5)	4 (0.8)	4 (0.8)
白血球減少症	7 (1.3)	7 (1.3)	5 (0.9)	5 (0.9)
白血球数減少	7 (1.3)	7 (1.3)	3 (0.6)	3 (0.6)
下痢	6 (1.1)	6 (1.1)	4 (0.8)	3 (0.6)
血小板減少症	6 (1.1)	6 (1.1)	3 (0.6)	3 (0.6)
血中クレアチニン増加	4 (0.8)	4 (0.8)	10 (1.9)	10 (1.9)

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、本品目の局所進行子宮頸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、局所進行子宮頸癌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、Pembro/CCRT の有効性、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 10 月 11 日

申請品目

[販 売 名] キイトルーダ点滴静注 100 mg
[一 般 名] ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 29 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、高リスクの局所進行子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (A18 試験) において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS 及び OS について、いずれもプラセボ/CCRT 群に対する Pembro/CCRT 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する Pembro/CCRT 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、高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対する Pembro/CCRT 時に特に注意を要する有害事象は、Pembro 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事象 (ILD、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)、内分泌障害 (下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腓炎、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、重度の胃炎、血球貪食症候群、infusion reaction、臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者への使用及び結核) であると判断した。

また、機構は、Pembro/CCRT 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、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も考慮した鑑別診断や管理、Pembro 又は CDDP の休薬等の適切な対応がなされることにより、高リスクの局所進行子宮頸癌患者において Pembro/CCRT 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、局所進行子宮頸癌に係る 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
局所進行子宮頸癌	<ul style="list-style-type: none"> 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、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 の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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、局所進行子宮頸癌に係る 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
CDDP を用いた CCRT との併用において、通常、成人には、Pembro 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。投与期間は 24 カ月間までとする。	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 RMP (案) 及び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 RMP (案) について」の項における検討の結果、現時点における Pembro の RMP (案) について、表 25 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 25 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項			
重要な特定されたリスク		重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ILD • 大腸炎・小腸炎・重度の下痢 • 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 • 腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、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) 	<ul style="list-style-type: none"> • 重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) • 脳炎・髄膜炎・脊髄炎 • 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、赤芽球瘡、無顆粒球症等) • 重度の胃炎 • 血球貪食症候群 • infusion reaction • 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者への使用 • 結核 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembro 投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加 (造血器悪性腫瘍) • 胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項 (今般の一変申請に係る事項)			
該当なし			

今般の一変申請において変更なし

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 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、局所進行子宮頸癌患者における 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低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における Pembro の RMP (案) について、表 26 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 26 RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 子宮体癌患者を対象とした使用成績調査 (レンバチニブメシル酸塩との併用) • TMB-High を有する固形癌患者を対象とした使用成績調査 • 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> • TMB-High を有する固形癌患者を対象とした使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資料の作成及び提供 • 患者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

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、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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は「高リスクの局所進行の子宮頸癌における同時化学放射線療法」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 5 月 17 日付け、令和 6 年 8 月 28 日付け又は令和 6 年 9 月 24 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

局所進行子宮頸癌

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、令和6年8月28日付け又は令和6年9月24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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

<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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

<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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。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。

＜局所進行子宮頸癌＞

シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、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。投与期間は 24 カ月間までとする。

＜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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 5 月 17 日付け、令和 6 年 8 月 28 日付け又は令和 6 年 9 月 24 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。~~
32. 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。
43. 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。~~
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。
111. 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>

~~43~~12. 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>

~~44~~13. 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。

~~45~~14. 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。

~~46~~15. 「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>

~~47~~16. 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。

~~48~~17. 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>

~~49~~18. 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~~19. 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>

~~24~~20. 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~~21. 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~~22. 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~~23. 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~~24. 「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~~25. 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~~26. 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~~27. 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~~28. 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~~29. 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~~30. 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。

<局所進行子宮頸癌>

31. 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。
32. 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~~3133. 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~~3234. 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~~3335. HER2 陰性の患者に投与すること。
- ~~35~~3436. 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~~3537. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]（本一変申請では変更なし、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 5 月 17 日付け、令和 6 年 8 月 28 日付け又は令和 6 年 9 月 24 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。

<根治切除不能な尿路上皮癌>

3. 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。
4. 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>

25. 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>

26. 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>

47. 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>

58. 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>

69. 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>

710. 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＞

811. 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＞

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

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> • AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~5 倍又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5~3 倍に増加した場合 • 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 10 倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満の場合 	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> • AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合 • 肝転移がある患者では、AST 又は ALT が治療開始時に Grade 2 で、かつベースラインから 50% 以上の増加が 1 週間以上持続する場合 • 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍以上、又は 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上に増加した場合 	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2 以上の下垂体炎 • 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） • Grade 3 以上の甲状腺機能障害 • Grade 3 以上の高血糖 • 1 型糖尿病 	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2 の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1 時間以内に回復する場合には、投与速度を 50% 減速して再開する。
	Grade 3 以上の場合又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4 又は再発性の Grade 3 の副作用 • Grade 3 以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 • 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 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
A18 試験		KEYNOTE-A18 試験
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	盲検下独立中央評価
CCRT	concurrent chemoradiotherapy	同時化学放射線療法
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2による感染症
CPS	combined positive score	腫瘍組織におけるPD-L1を発現した細胞（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
2D-BT	two-dimensional brachytherapy	2次元小線源治療
3D-CRT	three-dimensional conformal radiation therapy	3次元原体照射
3D-IGBT	three-dimensional image guided brachytherapy:	3次元画像誘導小線源治療
EQD2	equieffective dose in 2 Gy per fraction	2 Gy 換算等価線量
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology	
ESMO ガイドライン	Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
ESP	European Society of Pathology	
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology	
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
HDR	high-dose rate brachytherapy	高線量率小線源療法
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMRT	intensity modulated radiotherapy	強度変調放射線治療
ITT	intention-to-treat	
LDR	low-dose rate brachytherapy	低線量率小線源療法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン（子宮頸癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
OS	overall survival	全生存期間
PDR	pulsed dose rate	パルス線量率
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1

略語	英語	日本語
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
Pembro		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
Pembro/CCRT		Pembro と CCRT との併用
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
QW	quaque a week	1 週間間隔
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
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SOC	system organ class	器官別大分類
VMAT	volumetric-modulated arc therapy	強度変調回転放射線治療
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
子宮頸癌治療ガイドライン		子宮頸癌治療ガイドライン 日本婦人科腫瘍学会編
デュルバルマブ		デュルバルマブ(遺伝子組換え)
プラセボ/CCRT		プラセボと CCRT との併用
放射線治療計画ガイドライン		放射線治療計画ガイドライン 日本放射線腫瘍学会編