

審査報告書

令和 6 年 11 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 4 月 12 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R3 薬）第 512 号、令和 3 年 3 月 11 日付け薬生薬審発 0311 第 1 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、本品目の進行・再発の子宮体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
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、
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・再発の子宮体癌、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。

（下線部追加、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、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 27 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 4 月 12 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

(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・再発の子宮体癌、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~~＞

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

（下線部追加、取消線部削除）

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	23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、英国医学研究会議により創製された、ヒト PD-1 に対する免疫グロブリン (Ig) G4 サブクラス
のヒト化モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域 (PD-L 結合領域) に結合し、PD-1 とそのリ
ガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及
びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は下表の効能・効果で承認されている。

承認年月	効能・効果
2016 年 9 月	根治切除不能な悪性黒色腫
2016 年 12 月	PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
2017 年 11 月	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
2017 年 12 月	がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
2018 年 12 月	悪性黒色腫*1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌*2 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固 形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
2019 年 12 月	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
2020 年 8 月	がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌
2021 年 8 月	治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌 PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
2021 年 11 月	根治切除不能な進行・再発の食道癌*3
2021 年 12 月	がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
2022 年 2 月	がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準 的な治療が困難な場合に限る)
2022 年 8 月	腎細胞癌における術後補助療法
2022 年 9 月	進行又は再発の子宮頸癌 ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
2023 年 6 月	再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
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
2024 年 9 月	根治切除不能な尿路上皮癌*4

*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、*4：「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」から変更された

1.2 開発の経緯等

米国 NCI 主導で化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者¹⁾を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (868
試験) が 2019 年 8 月から実施された。

米国及び EU では、868 試験を主要な試験成績としてそれぞれ 2023 年 12 月及び 2024 年 3 月に承認申
請が行われ、米国では 2024 年 6 月に「KEYTRUDA, in combination with carboplatin and paclitaxel, followed
by KEYTRUDA as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with primary advanced or recurrent
endometrial carcinoma.」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 8 月時点において、本薬は化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌に係る効能・効果に
て、6 の国又は地域で承認されている。

¹⁾ 18 歳以上で、RECIST ver.1.1 に基づく測定可能病変を有するⅢ期若しくはⅣA 期、又は測定可能病変の有無を問わな
いⅣB 期若しくは再発の子宮体癌患者 (FIGO 分類 2009 年版)。前治療として化学療法のない患者。ただし、術後補
助化学療法を受けた場合、治療終了後 12 カ月を超えて再発した患者は組入れ可能とされた。

本邦においては、868 試験への患者登録が 20 年 月 から開始された。

今般、868 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2021 年 3 月に「子宮体癌」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：（R3 薬）第 512 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。なお、国内第 I 相試験（011 試験）については、本薬の一変申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）。

表 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	国内	011 試験 (パート C)	I	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	コホート 1 : 8 コホート 2 : 6	TC(コホート 1)又は CBDCA 及び nab-PTX(コホート 2)との併用で本薬 200 mg を Q3W で 4 回静脈内投与、その後、本薬単独で静脈内投与	安全性 忍容性 PK
	国際共同	868 試験	III	化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者	810 ①404 ②406	TC との併用で、①本薬 200 mg 又は②プラセボを Q3W で 6 回静脈内投与、その後、①本薬 400 mg 又は②プラセボを Q6W*で静脈内投与	有効性 安全性

*：治験実施計画書（改訂第 5 版）以前では、維持療法期において、Q3W で静脈内投与

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 5.3.5.1.1：868 試験＜2019 年 8 月 12 日～実施中〔データカットオフ日：2022 年 12 月 6 日（pMMR 集団）、2022 年 12 月 16 日（dMMR 集団）〕）

化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者²⁾（目標症例数：810 例³⁾（pMMR 集団：590 例、dMMR 集団：220 例））を対象に、TC 併用下で本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 4 カ国、217 施設で実施された。

用法・用量は、TC（CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量及び PTX 175 mg/m²を Q3W で静脈内投与）との併用で、本薬 200 mg 又はプラセボを Q3W で 6 回静脈内投与、その後、本薬 400 mg 又はプラセボを Q6W で疾患進行又は治験中止基準に該当するまで又は最大 14 回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 810 例（本薬/TC 群 404 例（pMMR 集団 294 例、dMMR 集団 110 例）、プラセボ/TC 群 406 例（pMMR 集団 294 例、dMMR 集団 112 例））全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/TC 群 3 例、プラセボ/TC 群 4 例（いずれも pMMR 集団））。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 51 例⁴⁾（本薬/TC 群 22 例、プラセボ/TC 群 29 例）を除く 759 例（本薬/TC 群 382 例、プラセボ/TC 群 377 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/TC 群 2 例、プラセボ/TC 群 3 例）。

²⁾ 化学療法歴がなく、以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。ただし、術後補助化学療法歴のある患者の場合、治療終了後 12 カ月を超えて再発した患者は組入れ可能とされた。

- RECIST ver.1.1 に基づく測定可能病変を有する FIGO 分類（2009 年版）Ⅲ期又はⅣA 期の子宮体癌患者
- RECIST ver.1.1 に基づく測定可能病変の有無を問わない FIGO 分類（2009 年版）ⅣB 期又は再発の子宮体癌患者

³⁾ 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS について、①pMMR 集団及び②dMMR 集団において、プラセボ/TC 群に対する本薬/TC 群のハザード比をそれぞれ①0.70 及び②0.60、プラセボ/TC 群の中央値を、NRG Oncology（米国 NCI が主導する臨床試験グループ）から得られたヒストリカルデータに基づき、11.6 カ月と仮定し、有意水準（片側）を①0.0125 及び②0.0125 とした場合に、①90%及び②85%の検出力を確保するために必要となるイベント数はそれぞれ①392 件及び②168 件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 810 例（①590 例及び②220 例）と設定された。

⁴⁾ 治験薬が投与されなかった患者のうち 12 例（本薬/TC 群 5 例、プラセボ/TC 群 7 例、以下同順）はデータカットオフ日以降に 1 回目の治験薬投与が行われた。その他の患者において治験薬が投与されなかった理由は、同意撤回 15 例（6 例、9 例）、適格性に問題 10 例（5 例、5 例）、投与前に疾患進行又は悪化 4 例（2 例、2 例）、理由不明 4 例（2 例、2 例）、治験担当医師の判断 3 例（0 例、3 例）、投与前に死亡 2 例（1 例、1 例）、及び治験薬入手困難 1 例（1 例、0 例）であった。

868 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 PFS と設定され、pMMR 集団及び dMMR 集団の集団ごとに検定することとされた。集団間の多重性の調整については、最初に割り当てる有意水準を片側 0.0125 とし、一方の集団の帰無仮説が棄却された場合もう一方の集団に再配分できることとされた。

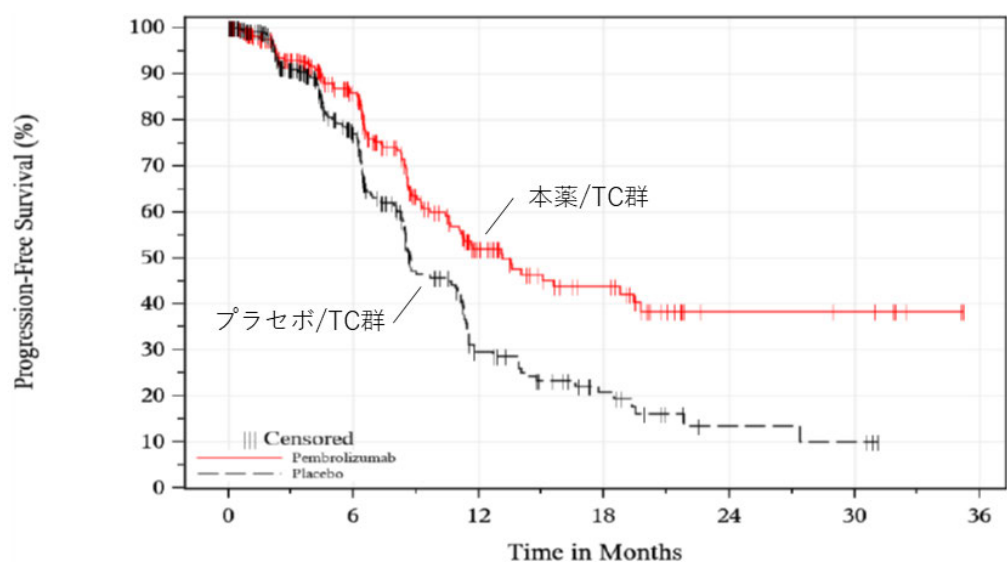
中間解析は、組入れが完了し、かつ PFS の目標イベント数の 50%以上が集積された時点で 1 回実施することとされ、pMMR 集団及び dMMR 集団それぞれの集団において個別に解析時点を判断することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

有効性について、主要評価項目とされた PFS の中間解析（2022 年 12 月 6 日（pMMR 集団）、2022 年 12 月 16 日（dMMR 集団）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、pMMR 集団及び dMMR 集団のいずれの集団においてもプラセボ/TC 群に対する本薬/TC 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、2022 年 12 月 6 日（pMMR 集団）、2022 年 12 月 16 日（dMMR 集団）データカットオフ）

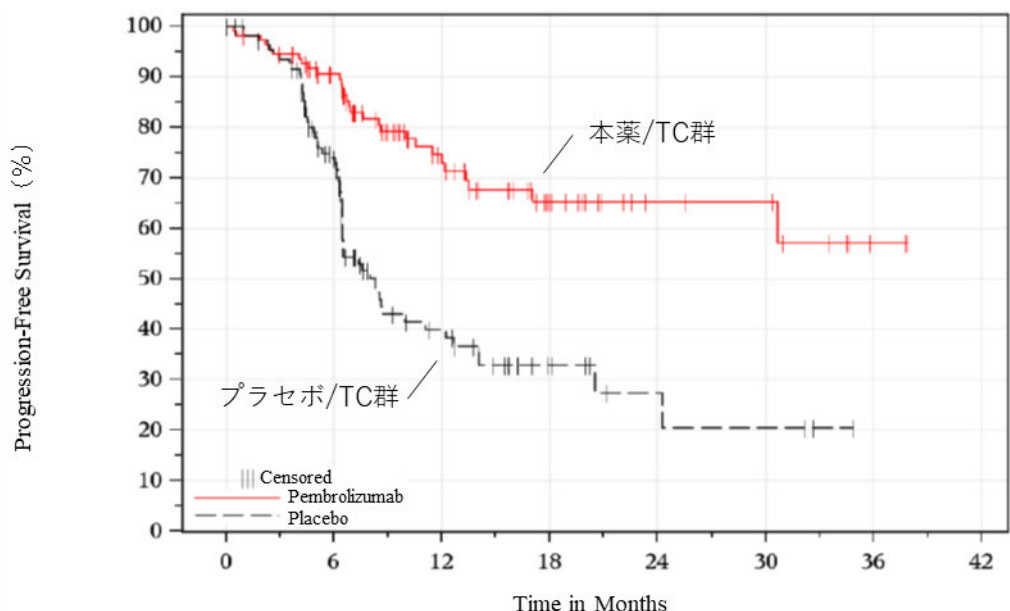
	pMMR 集団		dMMR 集団	
	本薬/TC 群	プラセボ/TC 群	本薬/TC 群	プラセボ/TC 群
例数	294	294	110	112
イベント数 (%)	95 (32.3)	138 (46.9)	29 (26.4)	60 (53.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.1 [10.6, 19.5]	8.7 [8.4, 11.0]	NR [30.7, NR]	8.3 [6.5, 12.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.57 [0.44, 0.74] *2		0.34 [0.22, 0.53] *3	
p 値 (片側) *4	<0.0001		<0.0001	
(有意水準 (片側))	(0.001162)		(0.002074)	

NR：未到達、*1：術後補助化学療法歴（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 99.7676%CI は [0.38, 0.85]、*3：有意水準に対応した 99.5852%CI は [0.18, 0.65]、*4：術後補助化学療法歴（あり、なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定



Number of Participants at Risk

Pembrolizumab	294	162	57	29	7	6	0
Placebo	294	144	36	15	4	3	0



Number of Participants at Risk

Pembrolizumab	110	85	45	24	10	9	2	0
Placebo	112	69	25	9	4	3	0	0

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、

上図：pMMR集団、2022年12月6日データカットオフ、下図：dMMR集団、2022年12月16日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、本薬/TC群で6/382例(1.6%)、プラセボ/TC群で4/377例(1.1%)に認められた（うち、日本人患者における死亡は本薬/TC群1例）。死因は、本薬/TC群でCOVID-19及び死亡各2例、心停止及び小腸閉塞各1例、プラセボ/TC群で敗血症2例、下部消化管出血及び敗血性ショック各1例であった。このうち、本薬/TC群の心停止1例⁵⁾、

⁵⁾ 51歳女性、治験薬投与開始27日目に呼吸停止の状態にて医療機関に搬送され、死亡が確認された。剖検は実施されず、死因は特定されなかった。

プラセボ/TC 群の敗血症及び敗血性ショック各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡例の死因は本薬/TC 群の心停止 1 例であり、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、本薬/TC 投与の有効性及び安全性については、868 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、868 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、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対して、本薬/TC 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、868 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、868 試験の対照群としてプラセボ/TC を設定した。

- 868 試験計画時点で、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対して、NCCN ガイドライン（v.3.2019）においては Preferred Regimen として、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2016; 27: 16-41）においては standard of care として TC が推奨されていたこと
- 868 試験計画時点で、国内診療ガイドライン（2018 年版）においては、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対して AP、TAP 及び TC が推奨され、有効性や安全性を鑑みて選択可能とされていたこと。なお、国内のデータベース研究（Curr Med Res Opin 2021; 37: 1171-8）によると、868 試験開始当時の進行・再発の子宮体癌に対する一次治療として TC が最も多く使用されていたことが示されており、868 試験の対象患者に対して AP 及び TAP よりも TC が標準的に使用されていたと考えられる。

機構は申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、868 試験の主要評価項目として 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。

化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者において PFS が延長することは、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ことから、868 試験の主要評価項目として 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。

化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることから、868 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であった。しかしながら、868 試験の対象患者における PFS の延長について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ことから、本薬/TC 投与の有効性については、868 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた PFS の結果に基づき評価することは可能と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、868 試験の主要評価項目及び当該試験の対象患者における本薬/TC 投与の有効性について、以下のように説明している。

868 試験において、pMMR 集団及び dMMR 集団のいずれでも主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS について、プラセボ/TC 群に対する本薬/TC 群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。なお、感度解析として実施された RECIST ver.1.1 に基づく BICR による PFS について、プラセボ/TC 群に対する本薬/TC 群のハザード比 [95%CI] は、pMMR 集団及び dMMR 集団でそれぞれ 0.64 [0.49, 0.85] 及び 0.45 [0.27, 0.73] であった。また、治験薬の投与を受けなかった患者が 51/810 例 (dMMR 集団：本薬/TC 群 3 例、プラセボ/TC 群 7 例、pMMR 集団：本薬/TC 群 19 例、プラセボ/TC 群 22 例) に認められたことから、これらの患者を除外した感度解析を行った結果、治験担当医師判定による PFS に基づくプラセボ/TC 群に対する本薬/TC 群のハザード比 [95%CI] は、pMMR 集団及び dMMR 集団でそれぞれ 0.58 [0.44, 0.76] 及び 0.32 [0.20, 0.51] であり、主要解析と同様の結果であったことから、非投与例による有効性評価に対する明確な影響はないと考えられた。

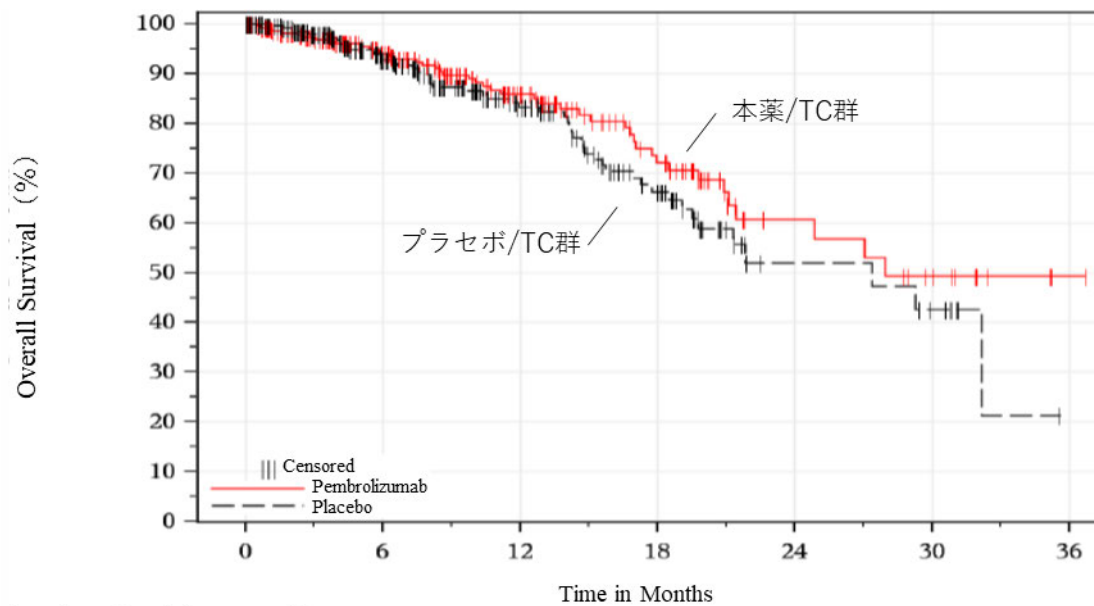
副次評価項目とされた OS の中間解析⁶⁾ の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 2 のとおりであった。

表 3 OS の中間解析結果
(ITT 集団、2022 年 12 月 6 日 (pMMR 集団)、2022 年 12 月 16 日 (dMMR 集団) データカットオフ)

	pMMR 集団		dMMR 集団	
	本薬/TC 群	プラセボ/TC 群	本薬/TC 群	プラセボ/TC 群
例数	294	294	110	112
イベント数 (%)	45 (15.3)	54 (18.4)	10 (9.1)	17 (15.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	27.96 [21.42, NR]	27.37 [19.52, NR]	NR [NR, NR]	NR [NR, NR]
ハザード比 [95%CI] *1	0.79 [0.53, 1.17]		0.55 [0.25, 1.19]	

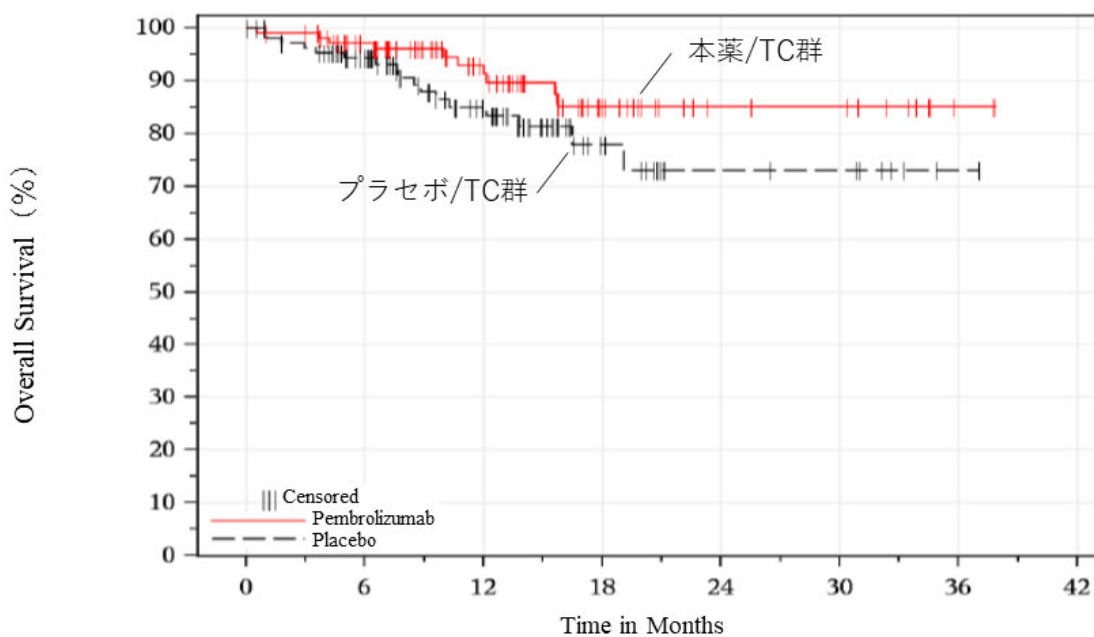
NR：未到達、*1：術後補助化学療法歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

⁶⁾ OS の解析は PFS の最終解析時点（無益性解析）及び OS の最終解析時点（有効性解析）で実施することが規定されていたが、pMMR 集団及び dMMR 集団のいずれも PFS の中間解析で優越性が検証されたため、当該 PFS の中間解析時点で OS の記述的な解析が実施された。



Number of Participants at Risk

Pembrolizumab	294	179	97	51	16	10	1
Placebo	294	174	94	46	11	7	0



Number of Participants at Risk

Pembrolizumab	110	88	55	29	12	11	2	0
Placebo	112	87	52	18	8	7	1	0

図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、
上図：pMMR集団、2022年12月6日データカットオフ、下図：dMMR集団、2022年12月16日データカットオフ)

また、日本人集団(組み入れられた患者はいずれもpMMR)におけるPFSの中間解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図3のとおりであり、PFSイベントが発生した本薬/TC群の1例は死亡(有害事象：心停止)、プラセボ/TC群の2例はいずれもPDであった。日本人患者数は7例と少な

く、当該結果に基づき日本人集団の有効性を評価することは困難であるものの、下記の点を考慮すると、日本人の化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対する本薬/TC 投与の有効性は期待できると考える。

- 進行・再発の子宮体癌患者の診断及び治療体系に国内外差はないと考えられること
- 本薬の PK に明確な国内外差は認められず、本薬の PK はがん種及び併用薬の影響を受けないこと
- 本薬は単独投与及び TC 等との併用投与で、子宮体癌を含む様々ながん種の日本人患者に対する有効性が示され、承認されていること（1.1 参照）

表 4 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、2022 年 12 月 6 日 (pMMR 集団) データカットオフ)

	pMMR 集団	
	本薬/TC 群 3 例	プラセボ/TC 群 4 例
イベント数 (%)	1 (33.3)	2 (50.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	1.2 [NR, NR]	6.8 [2.1, NR]

NR：未達

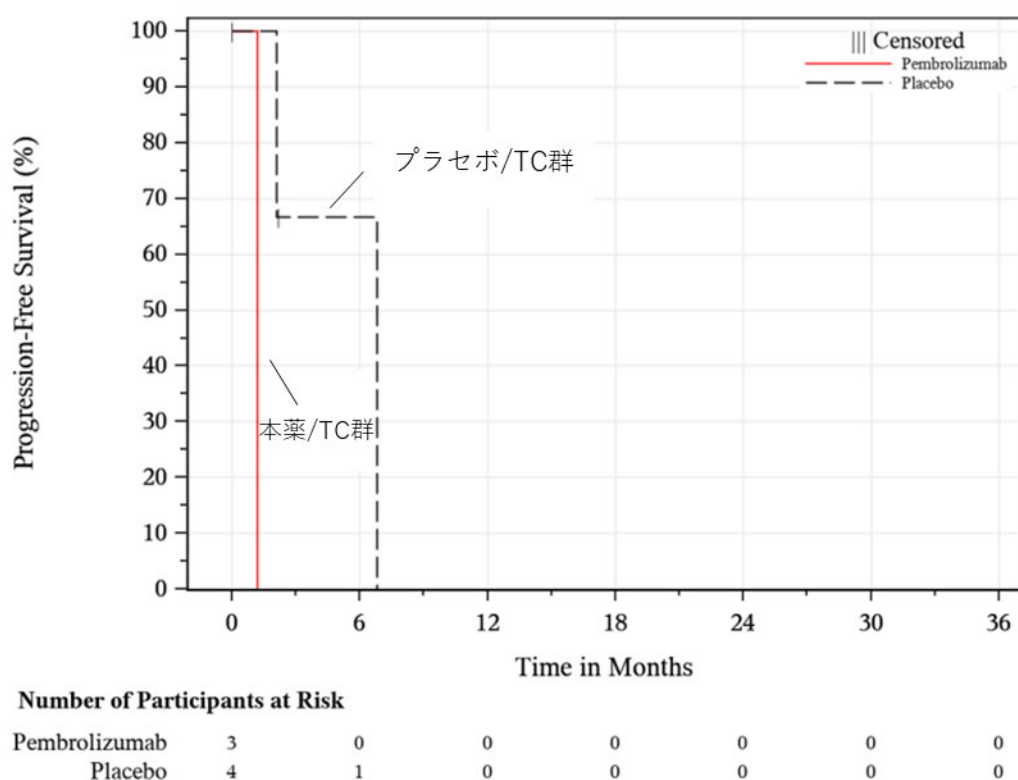


図 3 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、2022 年 12 月 6 日 (pMMR 集団) データカットオフ)

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、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対する本薬/TC 投与の有効性は示されたと判断した。

- 868 試験において、pMMR 集団及び dMMR 集団のいずれでも主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS について、プラセボ/TC 群に対する本薬/TC 群の優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果の大きさは臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと

- 868 試験において副次評価項目とされた OS の中間解析において、プラセボ/TC 群と比較して本薬/TC 群で明確に短縮する傾向は認められなかったこと
- 868 試験における日本人患者数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬/TC 投与の有効性を評価することは限界があるものの、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌を含む既承認の効能・効果に係る審査において評価した臨床試験において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（令和 3 年 11 月 16 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg 等）等を考慮すると、日本人患者においても本薬/TC 投与の有効性は期待できると考えること

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

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対する本薬/TC 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象⁷⁾と判断した。また、機構は、本薬/TC 投与にあたっては、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、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬、PTX 又は CBDCA の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対する本薬/TC 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、868 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/TC 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。

868 試験における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要*（868 試験、安全性解析対象集団、 2022 年 12 月 6 日（pMMR 集団）、2022 年 12 月 16 日（dMMR 集団）データカットオフ）		
	例数（%）	
	本薬/TC 群 382 例	プラセボ/TC 群 377 例
全有害事象	376（98.4）	375（99.5）
Grade 3 以上の有害事象	225（58.9）	174（46.2）
死亡に至った有害事象	6（1.6）	4（1.1）
重篤な有害事象	132（34.6）	73（19.4）

*：投与中止、休薬又は減量に至った有害事象の収集は規定されていなかった

868 試験において、プラセボ/TC 群と比較して本薬/TC 群で発現割合の高かった有害事象は表 6 のとおりであった。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。

⁷⁾ 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）

表 6 プラセボ/TC 群と比較して本薬/TC 群で発現割合が高かった有害事象（868 試験、安全性解析対象集団、2022 年 12 月 6 日（pMMR 集団）、2022 年 12 月 16 日（dMMR 集団）データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬/TC群 382例	プラセボ/TC群 377例
全有害事象*1		
疲労	257 (67.3)	226 (59.9)
便秘	175 (45.8)	154 (40.8)
血小板数減少	113 (29.6)	89 (23.6)
呼吸困難	87 (22.8)	65 (17.2)
嘔吐	76 (19.9)	48 (12.7)
血中クレアチニン増加	68 (17.8)	30 (8.0)
そう痒症	62 (16.2)	42 (11.1)
発疹	56 (14.7)	36 (9.5)
斑状丘疹状皮疹	50 (13.1)	19 (5.0)
AST増加	49 (12.8)	26 (6.9)
甲状腺機能低下症	47 (12.3)	14 (3.7)
発熱	30 (7.9)	10 (2.7)
Grade 3以上の有害事象*2		
貧血	59 (15.4)	38 (10.1)
血小板数減少	16 (4.2)	7 (1.9)
発熱性好中球減少症	13 (3.4)	4 (1.1)
高血糖	10 (2.6)	2 (0.5)
呼吸困難	9 (2.4)	0

*1：発現割合が5%以上高かった事象、*2：発現割合が2%以上高かった事象

また、868 試験において本薬/TC 群に組み入れられた日本人患者 2 例において、全有害事象、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象はそれぞれ 100% (2/2 例)、100% (2/2 例)、50% (1/2 例) 及び 100% (2/2 例) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

868 試験において、プラセボ/TC 群と比較して本薬/TC 群で発現割合が高い有害事象が認められたものの、新たに注意喚起が必要な事象は認められなかったこと等を考慮すると、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、本薬、PTX 又は CBDCA の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者において本薬/TC 投与は忍容可能と判断した。

また、下記の点等を踏まえると、有害事象の管理、本薬、PTX 又は CBDCA の休薬等の適切な対応によって製造販売後の安全管理がなされるのであれば、日本人患者においても本薬/TC 投与は忍容可能と判断した。

- 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと
- 他のがん種において、本薬/TC 投与について評価した臨床試験が実施されており、安全性に明確な国内外差は認められなかったこと（令和 4 年 8 月 10 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg 等）

- 既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査⁸⁾において、日本人患者に対する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、子宮体癌に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、下表のように設定されていた（現行の内容から取消線部削除）。

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切除不能な進行・再発の子宮体癌〉 - 本薬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。 - 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下表の内容を注意喚起した上で、本一変申請に係る効能・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切除不能な進行・再発の子宮体癌〉 - 本薬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。 - 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 - 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌に対する本薬に関する記載内容は、以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（v.2.2024）：
進行・再発の子宮体癌患者に対する一次治療として本薬/TC 投与は推奨される（カテゴリー1⁹⁾）。
- NCI-PDQ（February. 2024）：
進行・再発の子宮体癌患者に対する一次治療として本薬/TC 投与は推奨される（エビデンスレベル A1¹⁰⁾）。

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

⁸⁾ ①悪性黒色腫、②非小細胞肺癌、③古典的ホジキンリンパ腫、④尿路上皮癌、⑤MSI-High 固形癌、⑥腎細胞癌（アキシチニブとの併用）、⑦子宮体癌（レンパチニブメシル酸塩との併用）、⑧TMB-High 固形癌及び⑨原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした製造販売後調査が実施されており、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、⑨1 例）の調査票が回収されている。

⁹⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する

¹⁰⁾ 全生存率、総死亡率、または特定の原因による死亡率をエンドポイントとするランダム化比較試験において検証された

化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者を対象とした 868 試験の結果、主要評価項目とされた PFS についてプラセボ/TC 投与に対する本薬/TC 投与の優越性が示され、本薬/TC 投与の安全性プロファイルは管理可能であったこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬/TC 投与は 868 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。ただし、本薬では免疫の過剰活性化に伴う副作用が起りうることも踏まえると、個々の患者の状態等に応じて他の治療法が選択されることも考えられる。なお、TC 以外の AP 等の既存の治療選択肢と本薬/TC 投与の有効性及び安全性を比較した臨床試験は実施していないため、本薬/TC と TC 以外の既存の治療選択肢との臨床的位置付けについては不明である。

868 試験においては、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者のうち、切除不能な患者のみならず、手術により腫瘍を肉眼的に完全に切除できなかった患者を含め、測定可能病変を有する FIGO 分類Ⅲ期及びⅣ期の子宮体癌患者並びに測定可能病変の有無を問わない FIGO 分類ⅣB 期及び再発の子宮体癌患者を対象とした。868 試験で対象とされておらず、本薬/TC 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績が得られていない①FIGO 分類Ⅰ期及びⅡ期の患者、並びに②測定可能病変を有しない FIGO 分類Ⅲ期及びⅣ期の患者に対する本薬/TC 投与について、下記のように考える。

- ①FIGO 分類Ⅰ期及びⅡ期の患者に対する第一選択は手術であることから、これらの患者集団に対する本薬の投与は推奨されないと考える。
- ②FIGO 分類Ⅲ期及びⅣ期の患者に対する第一選択は手術ではあるものの、手術が困難な場合や術後に腫瘍が残存している場合等には、TC 等の化学療法が治療選択肢となり、米国では本薬/TC が治療選択肢の一つとして推奨されている（NCCN ガイドライン（v.2.2024））。FIGO 分類Ⅲ期及びⅣ期の患者に対する治療体系は、病期分類や測定可能病変の有無によらず同様であることから、868 試験の対象とされなかった測定可能病変を有しない FIGO 分類Ⅲ期及びⅣ期の患者に対しても、測定可能病変を有する患者と同様に本薬/TC 投与の有効性が期待でき、本薬/TC 投与は推奨されると考える。

以上より、子宮体癌に係る現行の効能・効果である「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」を「進行・再発の子宮体癌」に変更することが適切と考える。効能・効果に関連する注意の項において、「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」の承認時に設定した以下の注意喚起について、術後補助療法に対して本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないこと、臨床成績の項の内容を熟知する旨については、本申請で追加となる化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対して特に注意喚起する内容は無いものの、既承認の「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」に対しては引き続き注意喚起する必要があることから、本一変申請において変更する必要はないと考える。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は申請者の説明を概ね了承した。ただし、添付文書の臨床成績の項において、868 試験の対象とされた患者の病期等を情報提供するとともに、効能・効果に関連する注意の項において、「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」の承認時に設定された注意喚起とあわせて、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考える。

以上より、子宮体癌における効能・効果に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請のとおり「進行・再発の子宮体癌」と設定することが適切と判断した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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

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

868 試験では、「PD-L1IHC22C3pharmDx「ダコ」(アジレント・テクノロジー株式会社)を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況が測定され、CPS (カットオフ値:1%) 別の本薬の有効性及び安全性は、それぞれ下記のとおりであった。

① 有効性

868 試験における PD-L1 発現状況別 (CPS のカットオフ値:1%) の PFS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び表 8 並びに図 4 のとおりであり、pMMR 集団及び dMMR 集団において、PD-L1 の発現状況別の部分集団のいずれでも本薬/TC 群の PFS はプラセボ/TC 群より良好な結果であったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず、本薬/TC 投与の有効性は期待できると考える。

表 7 PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析結果
(治験担当医師判定、ITT 集団、pMMR 集団、2022 年 12 月 6 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2
CPS<1	本薬/TC 群	80	21 (26.3)	15.1 [11.1, NR]	0.44 [0.26, 0.75]	0.3747
	プラセボ/TC 群	83	37 (44.6)	11.0 [8.3, 11.4]		
CPS≥1	本薬/TC 群	208	71 (34.1)	13.1 [9.1, 198]	0.59 [0.43, 0.80]	
	プラセボ/TC 群	205	100 (48.8)	8.5 [8.0, 10.7]		

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

表 8 PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析結果
(治験担当医師判定、ITT 集団、dMMR 集団、2022 年 12 月 16 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2
CPS<1	本薬/TC 群	22	10 (45.5)	12.0 [6.5, NR]	0.30 [0.11, 0.83]	0.8562
	プラセボ/TC 群	14	9 (64.3)	4.9 [4.2, 9.9]		
CPS≥1	本薬/TC 群	86	18 (20.9)	NR [NR, NR]	0.27 [0.16, 0.47]	
	プラセボ/TC 群	97	51 (52.6)	8.3 [6.5, 14.1]		

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

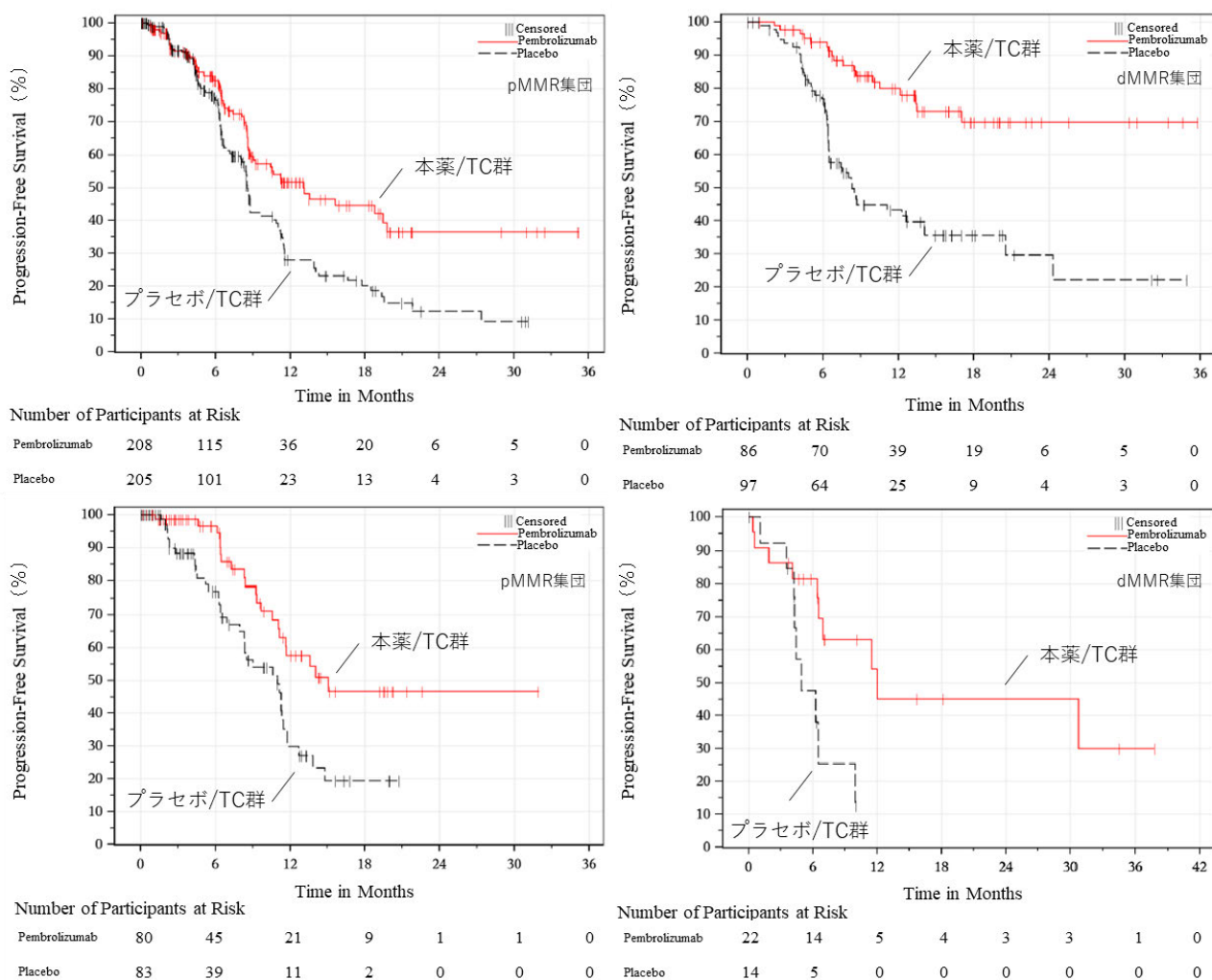


図4 PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、データカットオフ：2022 年 12 月 6 日 (pMMR 集団)、2022 年 12 月 16 日 (dMMR 集団))
(左上図：pMMR 集団の CPS ≥ 1、右上図：dMMR 集団の CPS ≥ 1、左下図：pMMR 集団の CPS < 1、
右下図：dMMR 集団の CPS < 1)

② 安全性

868 試験の本薬/TC 群において、CPS < 1% 及び CPS ≥ 1% の患者集団における有害事象の発現割合は、全 Grade の有害事象でそれぞれ 98.9% (94/95 例) 及び 98.2% (274/279 例)、Grade 3 以上の有害事象でそれぞれ 54.7% (52/95 例) 及び 59.9% (167/279 例)、死亡に至った有害事象でそれぞれ 2.1% (2/95 例) 及び 1.1% (3/279 例)、重篤な有害事象でそれぞれ 37.9% (36/95 例) 及び 33.0% (92/279 例) であった (2022 年 12 月 6 日 (pMMR 集団)、2022 年 12 月 16 日 (dMMR 集団) データカットオフ)。PD-L1 の発現状況別の各集団間で本薬/TC 投与の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず、本薬/TC 投与は忍容可能と考える。

上記①及び②の検討結果から、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対して、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/TC 投与が推奨されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた（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
〈 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 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、本薬として、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。	〈 <u>進行・再発の子宮体癌</u> 〉 - 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 〈効能共通〉 - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（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、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した（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
〈 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 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、本薬として、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。	〈 <u>進行・再発の子宮体癌</u> 〉 - 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。 <u>本薬とレンバチニブとの併用について、一次治療における有効性及び安全性は確立していない。</u> 〈効能共通〉 - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の点等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の申請用法・用量を設定した。

- 化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者を対象とした 868 試験において、進行・再発の子宮体癌患者に対する本薬/TC 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）
- PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、200 mg Q3W 投与と 400 mg Q6W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられたこと等に基づき、既承認のすべての効能・効果に対する用法・用量として 400 mg Q6W 投与が本邦で承認されている（「令和 2 年 7 月 7 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」等参照）こと

下記の点を踏まえ、化学療法歴の有無によって、進行・再発の子宮体癌患者に対して本薬と併用する抗悪性腫瘍剤が異なることから、用法・用量に関連する注意の項において、併用する抗悪性腫瘍剤について臨床成績の項の内容を熟知する旨を注意喚起することが適切と考える。

- 既承認の「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」に係る用法・用量においては、レンバチニブとの併用を規定していること
- 868 試験において、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対して、本薬と TC との併用において、臨床的有用性が確認されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）

なお、有害事象発現時の本薬の用量調節基準について、868 試験では既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、本薬/TC 投与の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意において、副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安として、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対しても既承認の内容と同一の内容を設定した。

機構が考察した内容は、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、現行の「化学療法歴のある進行・再発の子宮体癌」に係る用法・用量で規定されている本薬とレンバチニブとの併用投与について、進行・再発の子宮体癌に対する一次治療としての有効性及び安全性について確認された臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、当該併用投与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旨を注意喚起することが適切である。したがって、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、用法・用量を申請どおり設定することが適切と判断した。

- 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選択すること。
- 本薬とレンバチニブメシル酸塩との併用について、一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本薬の休薬・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

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定されることとなる。

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、本薬の RMP（案）について、現行の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した（表 9）。

表9 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
• 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 • 脾炎 • 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	• 本薬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	• 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、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、進行・再発の子宮体癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変承認後直ちに実施する必要はなく、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。

- 868 試験において、プラセボ/TC 群と比較して本薬/TC 群で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬で既知の有害事象であったこと（7.R.3.1 参照）
- 日本人患者においても、本薬、PTX 又は CBDCA の休薬等の適切な対応により、本薬/TC 投与は忍容可能と考えられること（7.R.3.2 参照）
- 本薬について、既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査¹¹⁾において、日本人患者に対する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

¹¹⁾ ①悪性黒色腫、②非小細胞肺癌、③古典的ホジキンリンパ腫、④尿路上皮癌、⑤MSI-High 固形癌、⑥腎細胞癌（アキシチニブとの併用）、⑦子宮体癌（レンパチニブメシル酸塩との併用）、⑧TMB-High 固形癌及び⑨原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした製造販売後調査が実施されており、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、⑨1 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、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集するとともに、引き続き適切な安全管理に努める必要があると判断した。

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。なお、国内第Ⅰ相試験（011 試験）成績については、本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（868 試験）

有害事象は本薬/TC 群 376/382 例（98.4%）、プラセボ/TC 群 375/377 例（99.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/TC 群 365/382 例（95.5%）、プラセボ/TC 群 358/377 例（95.0%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現割合が 20%以上の発現状況（868 試験）

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬/TC 群 382 例		プラセボ/TC 群 377 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	376 (98.4)	225 (58.9)	375 (99.5)	174 (46.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	257 (67.3)	5 (1.3)	226 (59.9)	10 (2.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	212 (55.5)	59 (15.4)	205 (54.4)	38 (10.1)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	207 (54.2)	0	213 (56.5)	0
胃腸障害				
悪心	183 (47.9)	5 (1.3)	165 (43.8)	4 (1.1)
便秘	175 (45.8)	2 (0.5)	154 (40.8)	1 (0.3)
下痢	148 (38.7)	8 (2.1)	129 (34.2)	4 (1.1)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	138 (36.1)	5 (1.3)	145 (38.5)	4 (1.1)
末梢性ニューロパチー	122 (31.9)	3 (0.8)	108 (28.6)	0
臨床検査				
白血球数減少	119 (31.2)	33 (8.6)	126 (33.4)	29 (7.7)
血小板数減少	113 (29.6)	16 (4.2)	89 (23.6)	7 (1.9)
好中球数減少	99 (25.9)	51 (13.4)	100 (26.5)	49 (13.0)
リンパ球数減少	80 (20.9)	23 (6.0)	71 (18.8)	17 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	114 (29.8)	3 (0.8)	133 (35.3)	4 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	87 (22.8)	9 (2.4)	65 (17.2)	0
代謝および栄養障害				
高血糖	82 (21.5)	10 (2.6)	67 (17.8)	2 (0.5)
食欲減退	82 (21.5)	1 (0.3)	81 (21.5)	2 (0.5)

重篤な有害事象は本薬/TC 群で 132/382 例（34.6%）、プラセボ/TC 群で 73/377 例（19.4%）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 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象 (868 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬/TC 群 382 例		プラセボ/TC 群 377 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	132 (34.6)	82 (21.5)	73 (19.4)	43 (11.4)
貧血	16 (4.2)	13 (3.4)	13 (3.4)	9 (2.4)
発熱性好中球減少症	11 (2.9)	6 (1.6)	5 (1.3)	4 (1.1)
尿路感染	8 (2.1)	3 (0.8)	6 (1.6)	0
白血球数減少	8 (2.1)	5 (1.3)	4 (1.1)	3 (0.8)
肺塞栓症	7 (1.8)	1 (0.3)	8 (2.1)	3 (0.8)

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、化学療法歴のない進行・再発の子宮体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、本薬の臨床的位置付けについては、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 11 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 4 月 12 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（868 試験）において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS について、pMMR 集団及び dMMR 集団のいずれの集団においてもプラセボ/TC 群に対する本薬/TC 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬/TC 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、進行・再発の子宮体癌患者に対する本薬/TC 投与時に特に注意を要する有害事象は、本薬の既承認の効能・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、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）であると判断した。

また、機構は、本薬/TC 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、過度の免疫反応による副作

用も考慮した有害事象の管理、本薬、PTX 又は CBDCA の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者において本薬/TC は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、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
進行・再発の子宮体癌	〈進行・再発の子宮体癌〉 - 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 - 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、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
〈進行・再発の子宮体癌〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、本薬として、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。	〈進行・再発の子宮体癌〉 - 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。 - 本薬とレンパチニブとの併用について、一次治療における有効性及び安全性は確立していない。 〈効能共通〉 - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（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、現時点における本薬の RMP（案）について、表 12 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 12 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
• 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 • 結核	• 本薬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	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
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、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はなく、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、現時点における本薬の RMP（案）について、表 13 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 13 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
• 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	• TMB-High を有する固形癌患者を対象とした使用成績調査	• 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. 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、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、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「子宮体癌」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おり、今回追加する効能・効果

に対する再審査期間は、がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌の効能・効果で承認された際に付された再審査期間の残余期間（令和 13 年 12 月 23 日まで）と設定する。

〔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、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

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、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、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 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・再発の子宮体癌、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>

~~レンパ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。

[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、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、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。
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。

~~49~~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~~22. 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~~23. 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。

＜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~~24. 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~~25. 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~~26. 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~~27. 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＞

~~302928.~~ 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。

~~343029.~~ 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＞

~~323130.~~ 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＞

~~333231.~~ 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。

~~343332.~~ HER2 陰性の患者に投与すること。

~~353433.~~ 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＞

~~363534.~~ 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＞

- ~~36~~ 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・再発の子宮体癌＞

9. 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。
10. 本剤とレンバチニブとの併用について、一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

＜進行又は再発の子宮頸癌＞

- ~~69~~11. 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＞

- ~~71~~12. 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＞

- ~~81~~13. 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＞

- ~~91~~14. 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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP		ドキソルビシン塩酸塩とシスプラチンとの併用
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央審査
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
dMMR	deficient mismatch repair	MMR 欠損
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
ESMO ガイドライン	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, and ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma	
EU	European Union	欧州連合
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
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
MMR	mismatch repair	ミスマッチ修復機能
MSI-High	high microsatellite instability	高頻度マイクロサテライト不安定性
nab-PTX		パクリタキセル（アルブミン懸濁型）
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms	
NCI	National Cancer Institute	国立がん研究所
NCI-PDQ	National Cancer Institute, Endometrial Cancer Treatment (PDQ)- Health Professional Version	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	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
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
pMMR	proficient mismatch repair	MMR 正常

PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SOC	system organ class	器官別大分類
TAP		PTX、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンの併用
TC		CBDCA と PTX との併用
TMB-High	high tumor mutation burden	高い腫瘍遺伝子変異量
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		子宮体がん治療ガイドライン、日本婦人科腫瘍学会
011 試験		KEYNOTE-011 試験
868 試験		KEYNOTE-868 試験
本薬		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬/TC		本薬と TC との併用
プラセボ/TC		プラセボと TC との併用
レンバチニブ		レンバチニブメシル酸塩