

審査報告書の修正表

[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7月1日

令和7年4月8日付の上記品目の審査報告書の別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
8	14	<u>334</u> 件	<u>344</u> 件
8	表 4	改訂第 <u> </u> 版 (<u>20</u> <u> </u> 年 <u> </u> 月 <u> </u> 日付け)	改訂第 <u> </u> 版 (<u>20</u> <u> </u> 年 <u> </u> 月 <u> </u> 日付け)
8	表 4	<u>334</u> 件の OS イベントが観 察された時点	<u>344</u> 件の OS イベントが観 察された時点

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和7年4月8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7月1日
[剤形・含量] 1 バイアル（4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

~~がん化学療法後に増悪した~~根治切除不能な尿路上皮癌

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

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

腎細胞癌における術後補助療法

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

根治切除不能な進行・再発の食道癌

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

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

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

~~がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌~~

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

進行又は再発の子宮頸癌

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

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

(下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 8 月 28 日付け、令和 6 年 9 月 24 日付け、令和 6 年 11 月 22 日付け又は令和 6 年 12 月 27 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、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫>

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、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 8 月 28 日付け、令和 6 年 9 月 24 日付け、令和 6 年 11 月 22 日付け又は令和 6 年 12 月 27 日付けで変更）

審査報告 (1)

令和 7 年 3 月 10 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 7 月 1 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

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

治癒切除不能な胆道癌

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

＜悪性黒色腫＞

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

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

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

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

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

＜腎細胞癌における術後補助療法＞

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

＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

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

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

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

＜がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌＞

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

＜治癒切除不能な胆道癌＞

ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	26

[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
2024 年 11 月	局所進行子宮頸癌
2024 年 12 月	進行・再発の子宮体癌*5

*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、*5：「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」から変更された

1.2 開発の経緯等

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に係る臨床開発として、申請者により、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (483 試験) が 2016 年 11 月から実施された。

米国及び EU では、483 試験を主要な試験成績としてそれぞれ 2024 年 3 月及び 2024 年 11 月に承認申請が行われ、米国では 2024 年 9 月に「KEYTRUDA, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, is indicated for the firstline treatment of adult patients with unresectable advanced or metastatic malignant pleural mesothelioma (MPM).」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、2025 年 1 月時点において、本薬は切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に係る効能・効果にて、5 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の患者を対象とした国内第 I b 相試験（A17 試験）が 2019 年 12 月から実施された。

今般、483 試験を主要な試験成績として、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」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	国内	A17 試験	I b	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者	19	CDDP/PEM との併用で本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	安全性 忍容性 有効性
	海外	483 試験	II/III	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者	第II相パート：80 ①21 ②19 ③40 第III相パート：440 ①218 ②222	① 白金製剤/PEM* ② 白金製剤/PEM*との併用で本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 ③ 本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性

*：CDDP/PEM と設定されたが、CDDP が禁忌である場合は、個別に Canadian Cancer Trials Group (CCTG) によるレビュー及び承認を受けた上で CBDCA/PEM の投与も可能とされた。また、CDDP に対する忍容性がないと判断された場合には、CDDP を CBDCA に変更可能とされた。

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

表 2 各臨床試験において用いられた治験薬の用法・用量の一覧

	用法・用量*1
CDDP/PEM	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 及び PEM 500 mg/m ² を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与（最大 6 サイクル投与*2）
CBDCA/PEM	3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC 5 又は 6 mg・min/mL 相当量及び PEM 500 mg/m ² を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与（最大 6 サイクル投与）

*1：各治験薬の投与時間は各国又は地域の添付文書、ガイドライン等を参照することとされた、*2：A17 試験では 4～6 サイクル、483 試験では最大 6 サイクル投与することとされた

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 I b 相試験（CTD 5.3.5.2.1：A17 試験＜2019 年 12 月～2022 年 9 月 [データカットオフ日：DLT に係る結果は 2021 年 6 月 22 日、その他の結果は 2022 年 9 月 21 日]＞）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者（目標症例数：18 例）を対象に、本薬/CDDP/PEM 投与の安全性、忍容性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとし、CDDP/PEM 併用下で本薬 200 mg を第 1 日目に静脈内投与することとされ、CDDP/PEM は 4～6 サイクル、本薬は疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 19 例全例に治験薬が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた。また、DLT 評価期間終了前に治験薬投与を中止した 1 例¹⁾を除く 18 例が DLT 評価対象とされた。

本薬初回投与後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。DLT は 2/18 例（Grade 3 のぶどう膜炎及び Grade 3 の倦怠感/Grade 2 の発熱/Grade 3 の低アルブミン血症各 1 例）に認められ、日本人患者において本薬/CDDP/PEM 投与の忍容性が確認された。

¹⁾ 安全性評価が完了する前に同意撤回により治験を中止したため、事前に規定された基準に基づき、DLT 評価対象から除外された。なお、当該患者に DLT に相当する有害事象は認められていない。

有効性について、mRECIST²⁾ (Ann Oncol 2004; 15: 257-60) に基づく治験担当医師判定による奏効率の結果 (2022 年 9 月 21 日データカットオフ) は表 3 のとおりであった。

表 3 最良総合効果及び奏効率
(mRECIST、治験担当医師判定、有効性の解析対象、2022 年 9 月 21 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	全体 19 例
CR	0
PR	14 (73.7)
SD	4 (21.1)
PD	0
NE	1 (5.3)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	14 (73.7 [48.8, 90.9])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、1/19 例 (5.3%) に認められ、死因は細菌性肺炎であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 483 試験<2016 年 11 月~2022 年 9 月 16 日>)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の患者 (目標症例数: 第Ⅲ相パート約 440 例³⁾、試験全体 520 例⁴⁾) を対象に、本薬/白金製剤⁵⁾/PEM 投与と白金製剤⁵⁾/PEM 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外 54 施設で実施された。

なお、本試験は、開始時点では、悪性胸膜中皮腫の患者を対象に、本薬投与、本薬/白金製剤/PEM 投与及び白金製剤/PEM 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅱ相試験として実施されたが、第Ⅱ相パートの中間解析において、本薬群の病勢コントロール率⁶⁾が本薬/白金製剤/PEM 群及び白金製剤/PEM 群を下回った⁷⁾ことから、DSMC によって本薬群への登録中止が勧告され、その後、本薬/白金製剤/PEM 投与及び白金製剤/PEM 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした第Ⅲ相パートが設定された (治験実施計画書改訂第 2 版、2018 年 4 月 11 日付け)。以下において、有効性に

²⁾ 胸膜病変について、胸部 CT の 3 つの異なるスライスにおいて 2 カ所ずつ、胸壁又は縦隔に対して垂直に腫瘍厚を測定することとされた。また、胸膜病変以外については RECIST ver.1.1 と同様に測定することとされ、胸膜病変と胸膜以外の病変の合計で最大 5 個 (各臓器につき最大 2 病変、ただし胸膜病変は一臓器の 1 病変として扱う) を標的病変として、腫瘍径和を評価することとされた。

³⁾ 主要評価項目とされた OS について、白金製剤/PEM 群に対する本薬/白金製剤/PEM 群のハザード比を 0.70 (中央値は本薬/白金製剤/PEM 群 22.9 カ月、白金製剤/PEM 群 16 カ月) と仮定し、有意水準 (両側) を 0.05、検出力を 90% とした場合に必要なイベント数は 334 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 440 例と設定された。

⁴⁾ 第Ⅱ相パートの本薬/白金製剤/PEM 群及び白金製剤/PEM 群の症例のうち中間解析に含まれた 40 例、並びに本薬群の 40 例を含む。なお、第Ⅱ相パートの本薬/白金製剤/PEM 群及び白金製剤/PEM 群の症例のうち中間解析に含まれていない症例は第Ⅲ相パートの症例に含められた。

⁵⁾ 併用する化学療法は CDDP/PEM と設定されたが、CDDP が禁忌である場合は、個別に Canadian Cancer Trials Group (CCTG) によるレビュー及び承認を受けた上で CBDCA/PEM の投与も可能とされた。また、CDDP に対する忍容性がないと判断された場合には、CDDP を CBDCA に変更可能とされた。

⁶⁾ 最良総合効果が CR、PR 又は SD であった患者の割合

⁷⁾ 本試験の第Ⅱ相パートの中間解析における、16 週時の病勢コントロール率は、本薬群、本薬/白金製剤/PEM 群及び白金製剤/PEM 群で、それぞれ ■■■、■■■ 及び ■■■% であった。

については第Ⅲ相パートの結果を、安全性については本薬/白金製剤/PEM 群及び白金製剤/PEM 群の結果を記載する。

各治験薬の用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとし、本薬群では第 1 日目に本薬 200 mg を静脈内投与、本薬/白金製剤/PEM 群では CDDP/PEM 又は CBDCA/PEM 併用下で第 1 日目に本薬 200 mg を静脈内投与、白金製剤/PEM 群では CDDP/PEM 又は CBDCA/PEM 投与とされ、CDDP/PEM 又は CBDCA/PEM は最大 6 サイクル、本薬は疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験の第Ⅲ相パートに登録され、無作為化された 440 例⁸⁾ (本薬/白金製剤/PEM 群 222 例、白金製剤/PEM 群 218 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。安全性については、第Ⅲ相パートの ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった白金製剤/PEM 群の 7 例⁹⁾ を除く 433 例に、483 試験の第Ⅱ相パートの中間解析の対象とされ、治験薬が投与された本薬/白金製剤/PEM 群及び白金製剤/PEM 群の 40 例 (本薬/白金製剤/PEM 群 19 例、白金製剤/PEM 群 21 例) を加えた、473 例 (本薬/白金製剤/PEM 群 241 例、白金製剤/PEM 群 232 例) が解析対象とされた。

第Ⅲ相パートの主要評価項目は OS とされ、①最後の患者が無作為化されてから 11 カ月後の時点及び②334 件の OS イベントが観察された時点において、①中間解析及び②最終解析が実施されることとされた。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¹⁰⁾。

本試験の第Ⅲ相パートの統計解析計画の主な変更内容は、表 4 のとおりであった。

表 4 第Ⅲ相パートの統計解析計画の主な変更内容 (483 試験)

治験実施計画書 (作成日)	改訂第 2 版 (2018 年 4 月 11 日付け)	改訂第 1 版 (20 年 月 日付け)
変更理由	—	を想定して本試験での OS の真のハザード比、対照群の OS の中央値の仮定、及び目標症例数を変更
主要評価項目	OS (本薬/白金製剤/PEM vs. 白金製剤/PEM)	変更なし
OS のハザード比に関する仮定	(白金製剤/PEM 群の中央値は カ月)	0.70 (白金製剤/PEM 群の中央値は 16 カ月)
中間解析の実施時期	予定登録完了後、最終解析の目標 OS イベントの % が観察された時点	最後の患者が無作為化されてから 11 カ月後の時点
最終解析の実施時期	件の OS イベントが観察された時点	334 件の OS イベントが観察された時点
目標症例数	例	440 例

有効性について、第Ⅲ相パートの主要評価項目とされた OS の最終解析 (2022 年 9 月 16 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 1 のとおりであり、白金製剤/PEM 群に対する本薬/白金製剤/PEM 群の優越性が検証された。

⁸⁾ 本試験の第Ⅱ相パートにおいて組み入れられた患者のうち、第Ⅱ相パートの中間解析に含まれていない本薬/白金製剤/PEM 群及び白金製剤/PEM 群の 54 例を含む。

⁹⁾ 治験薬が投与されなかった理由は、同意撤回 6 例及び追跡不能 1 例であった。

¹⁰⁾ 中間解析及び最終解析時点の観察された情報量の割合である約 % (/334) 及び約 103% (343/334) に基づき、中間解析と最終解析時点の検定統計量間の相関係数を考慮して、最終解析時点の境界値は $\alpha=0.02047$ (片側) とされた。

表5 OSの最終解析結果 (ITT 集団、2022年9月16日データカットオフ)

	本薬/白金製剤/PEM 群	白金製剤/PEM 群
例数	222	218
イベント数 (%)	167 (75.2)	175 (80.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	17.3 [14.4, 21.3]	16.1 [13.1, 18.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.79 [0.64, 0.98] *2	
p 値 (片側) *3	0.0162	

*1: 組織型 (上皮型、非上皮型) 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 95.92%CI は [0.63, 0.99]、*3: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.0204

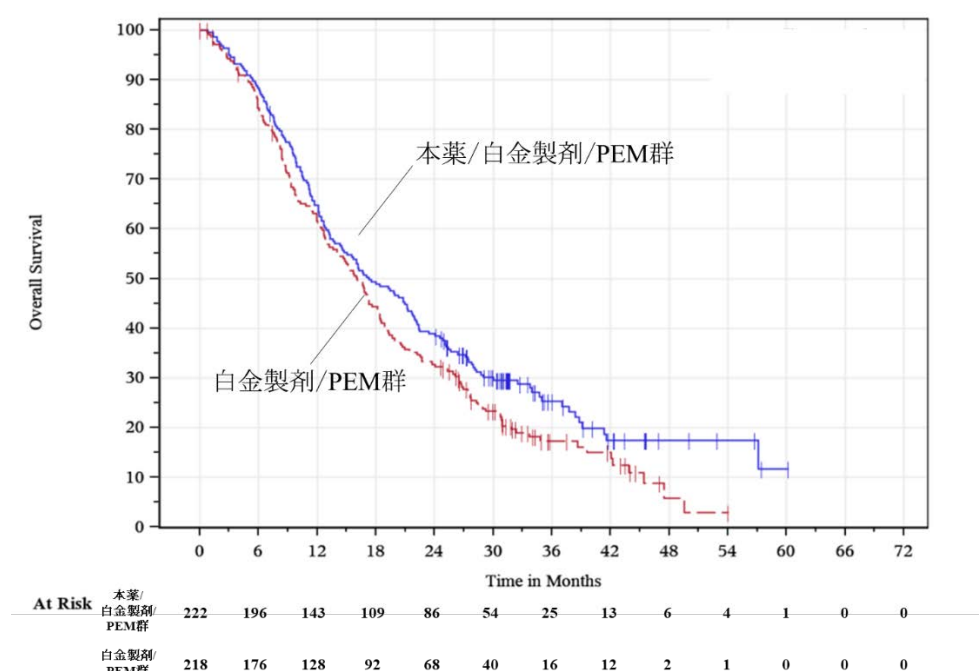


図1 OSの最終解析時のKaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2022年9月16日データカットオフ)

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/白金製剤/PEM 群の 17/241 例 (7.1%)、白金製剤/PEM 群の 5/232 例 (2.2%) に認められた。患者の死因は、本薬/白金製剤/PEM 群で敗血症 3 例、介助自殺、心停止及び不明確な障害各 2 例、敗血症/好中球数減少¹¹⁾、死亡¹²⁾、呼吸困難、発熱性好中球減少症、中皮腫¹³⁾、心筋梗塞、胸水及び突然死各 1 例、白金製剤/PEM 群で敗血症 2 例、心筋梗塞、頭蓋内出血及び悪性新生物各 1 例であった。このうち、本薬/白金製剤/PEM 群の敗血症 2 例、心停止、敗血症/好中球数減少、呼吸困難、発熱性好中球減少症及び突然死各 1 例、白金製剤/PEM 群の敗血症及び心筋梗塞各 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、提出された評価資料のうち、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者における本薬/白金製剤/PEM 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、海外第Ⅱ/Ⅲ

¹¹⁾ 敗血症と好中球数減少のいずれも死亡に至った有害事象として報告されたが、Grade5 の事象は敗血症のみであった。

¹²⁾ 広範囲肺塞栓症 (疑い) に伴う急性呼吸窮迫による死亡

¹³⁾ 中皮腫に伴う高炭酸ガス血性呼吸不全と診断され入院後に死亡。治験担当医師により当該事象は疾患進行ではなく悪性腫瘍 (中皮腫) として報告された。

相試験（483 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における本薬/白金製剤/PEM 投与の有効性及び安全性については、483 試験と同様の患者を対象とした国内第 I b 相試験（A17 試験）を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対して、本薬/白金製剤/PEM 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、483 試験の対照群について、以下のように説明している。

483 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.3.2016）等において、483 試験の対象患者に対して CDDP/PEM 投与が category 1¹⁴⁾ として推奨されていたことから、483 試験の対照群として CDDP/PEM 投与を設定した。また、CBDCA/PEM 投与が category 2A¹⁵⁾ として推奨されていたこと等から、CDDP が禁忌である場合等に、CBDCA/PEM 投与も可能とした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、483 試験の対象患者における本薬/白金製剤/PEM 投与の有効性について、以下のように説明している。

483 試験の主要評価項目とされた OS について、白金製剤/PEM 群に対する本薬/白金製剤/PEM 群の優越性が検証された（7.1.2.1 参照）。

なお、483 試験の ITT 集団における併用化学療法（CDDP/PEM 又は CBDCA/PEM）別の部分集団における OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 2 のとおりであり、いずれの併用化学療法でも白金製剤/PEM 群と比較して本薬/白金製剤/PEM 群で改善傾向が認められたことから、併用化学療法にかかわらず本薬/白金製剤/PEM 投与の有効性は期待できると考える。

表 6 併用化学療法別の OS の最終解析結果（ITT 集団、2022 年 9 月 16 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]
CDDP/PEM*2	本薬/白金製剤/PEM 群	126	96 (76.2)	16.0 [12.9, 21.2]	0.84
	白金製剤/PEM 群	127	106 (83.5)	16.8 [12.7, 20.4]	[0.64, 1.11]
CBDCA/PEM	本薬/白金製剤/PEM 群	96	71 (74.0)	20.1 [13.2, 25.1]	0.78
	白金製剤/PEM 群	84	68 (81.0)	15.4 [12.4, 18.2]	[0.56, 1.09]
CDDP/PEM から CBDCA/PEM に変更	本薬/白金製剤/PEM 群	32	22 (68.8)	22.2 [12.7, 38.8]	0.63
	白金製剤/PEM 群	27	22 (81.5)	17.0 [12.3, 20.4]	[0.35, 1.16]

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：CDDP/PEM で開始した患者集団

¹⁴⁾ 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。

¹⁵⁾ 比較的低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。

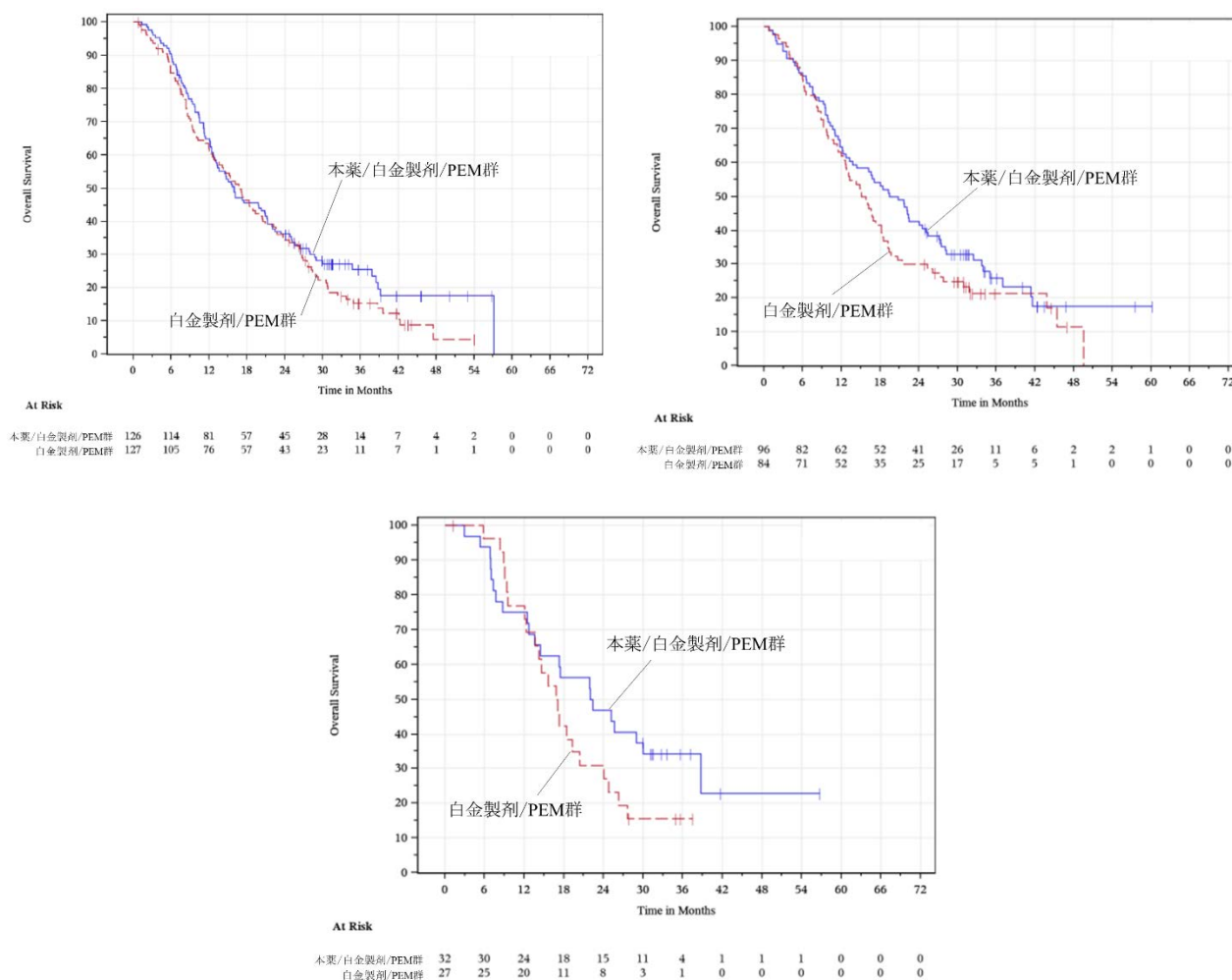


図2 併用化学療法別のOSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT 集団、2022年9月16日データカットオフ)

(左上図：CDDP/PEM 集団、右上図：CBDCA/PEM 集団、下図：CDDP/PEM から CBDCA/PEM に変更した集団)

また、申請者は、日本人患者に対する本薬/白金製剤/PEM 投与の有効性について、以下のように説明している。

483 試験と同様の患者を対象に、本薬/CDDP/PEM 投与の忍容性、安全性及び有効性を検討することを目的とした A17 試験において、mRECIST に基づく BICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 73.7 [48.8, 90.9] (データカットオフ日：2021年6月22日) であり、483 試験の本薬/白金製剤/PEM 群及び白金製剤/PEM 群における mRECIST に基づく BICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) がそれぞれ [■, ■] 及び [■, ■] (データカットオフ日：2022年9月16日)¹⁶⁾であることを考慮すると、日本人の化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対しても本薬/CDDP/PEM 投与の有効性は期待できると考える。

また、日本人の悪性胸膜中皮腫患者を対象に本薬/CBDCA/PEM 投与をした臨床試験成績は得られていないものの、下記の点等も考慮すると、日本人患者においても本薬/CBDCA/PEM 投与の有効性が期待されると考える。

¹⁶⁾ 483 試験において本薬/CDDP/PEM 及び CDDP/PEM が投与された患者集団における mRECIST に基づく BICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) はそれぞれ [■, ■] 及び [■, ■] (データカットオフ日：2022年9月16日)であった。

- 483 試験の結果から、併用化学療法にかかわらず本薬/白金製剤/PEM 投与の有効性は期待できると考えること
- 483 試験と同様に、本薬/CBDCA/PEM 投与が行われた切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（189 試験）等において、日本人と外国人で一貫した本薬/CBDCA/PEM 投与の有効性の結果が得られたこと（Cancer Sci 2021; 112: 3255-65 等）

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。A17 試験において検討された日本人の患者数は限られていたこと、仮説検定に基づいた有効性の評価が計画されていなかったこと等を踏まえると、A17 試験の結果に基づき日本人患者に対する本薬/白金製剤/PEM 投与の有効性を評価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も考慮すると、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対する本薬/白金製剤/PEM 投与の有効性は示されたと判断した。

- 悪性胸膜中皮腫患者の診断及び治療体系について、明確な国内外差はないこと
- 本薬の PK について、明確な国内外差はないと考えること
- 本薬の既承認の効能・効果において、本薬/CDDP/PEM 投与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 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）

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、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対する本薬/白金製剤/PEM 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¹⁷⁾であると判断した。

また、機構は、本薬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、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、本薬及び併用する化学療法の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者においても本薬/白金製剤/PEM 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、483 試験及び A17 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/白金製剤/PEM 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。

483 試験及び A17 試験における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

¹⁷⁾ 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 11 月 15 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」等参照）。なお、本薬の「使用上の注意」の改訂について（令和 7 年 1 月 29 日付け医薬安発 0129 第 1 号）を踏まえ、膵外分泌機能不全が RMP における安全性検討事項に重要な特定されたリスクとして追加される予定である。

表 7 483 試験及び A17 試験の安全性の概要

	例数 (%)		A17 試験 19 例
	483 試験		
	本薬/白金製剤/PEM 群 241 例	白金製剤/PEM 群 232 例	
全有害事象	232 (96.3)	212 (91.4)	19 (100)
Grade 3 以上の有害事象	106 (44.0)	70 (30.2)	14 (73.7)
死亡に至った有害事象	17 (7.1)	5 (2.2)	1 (5.3)
重篤な有害事象	97 (40.2)	44 (19.0)	7 (36.8)
投与中止に至った有害事象*1	83 (34.4)	40 (17.2)	6 (31.6)
本薬	51 (21.2)	—	4 (21.1)
白金製剤又は PEM	59 (24.5)	40 (17.2)	5 (26.3)
休薬に至った有害事象*1	92 (38.2)	41 (17.7)	14 (73.7)
本薬	88 (36.5)	—	14 (73.7)
白金製剤又は PEM	61 (25.3)	41 (17.7)	10 (52.6)
減量に至った有害事象*2	31 (12.9)	24 (10.3)	3 (15.8)

データカットオフ日：483 試験（2022 年 9 月 16 日）、A17 試験（2022 年 9 月 21 日）

—：該当なし、*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：白金製剤又は PEM のいずれかの減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

また、483 試験において、白金製剤/PEM 群と比較して本薬/白金製剤/PEM 群で発現割合が一定以上高かった有害事象は、表 8 のとおりであった。なお、白金製剤/PEM 群と比較して本薬/白金製剤/PEM 群で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 8 白金製剤/PEM 群と比較して本薬/白金製剤/PEM 群で発現割合が一定以上高かった有害事象*1
(483 試験、2022 年 9 月 16 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬/白金製剤/PEM 群 241 例	白金製剤/PEM 群 232 例
全有害事象		
下痢	74 (30.7)	34 (14.7)
嘔吐	63 (26.1)	37 (15.9)
発熱	54 (22.4)	22 (9.5)
そう痒症	40 (16.6)	11 (4.7)
関節痛	27 (11.2)	2 (0.9)
Grade 3 以上の有害事象		
発熱性好中球減少症	14 (5.8)	3 (1.3)
悪心	10 (4.1)	3 (1.3)
肺炎	10 (4.1)	4 (1.7)
貧血	7 (2.9)	0
敗血症	7 (2.9)	2 (0.9)
重篤な有害事象		
発熱性好中球減少症	12 (5.0)	3 (1.3)
下痢	8 (3.3)	3 (1.3)
肺臓炎	8 (3.3)	0
貧血	7 (2.9)	0
敗血症	7 (2.9)	2 (0.9)
血小板数減少	6 (2.5)	1 (0.4)
嘔吐	5 (2.1)	0
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象*2		
肺臓炎	8 (3.3)	0
急性腎障害	6 (2.5)	1 (0.4)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象		
発熱	10 (4.1)	0
下痢	8 (3.3)	3 (1.3)
発熱性好中球減少症	7 (2.9)	1 (0.4)

*1：全有害事象は 10%以上、それ以外の有害事象は 2%以上高かった事象を記載した、*2：治験薬の投与中止に至った有害事象について、副作用又は重篤な有害事象（因果関係を問わない）が認められた患者のみで治験薬の投与中止の情報が収集された

また、A17 試験において一定以上の発現が認められた有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 発現割合が一定以上の有害事象*
(A17 試験、2022 年 9 月 21 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)
19 例	
全有害事象	
悪心	16 (84.2)
便秘	13 (68.4)
貧血	11 (57.9)
下痢	10 (52.6)
倦怠感	9 (47.4)
白血球数減少	7 (36.8)
味覚不全	7 (36.8)
好中球減少症	6 (31.6)
発疹	6 (31.6)
Grade 3 以上の有害事象	
貧血	8 (42.1)
好中球数減少	4 (21.1)
好中球減少症	3 (15.8)
白血球数減少	2 (10.5)
発熱性好中球減少症	2 (10.5)
肺臓炎	2 (10.5)
細菌性肺炎	2 (10.5)
重篤な有害事象	
細菌性肺炎	2 (10.5)
肺臓炎	2 (10.5)
本薬の投与中止に至った有害事象	
肺臓炎	2 (10.5)
本薬の休薬に至った有害事象	
肺臓炎	4 (21.1)
好中球減少症	3 (15.8)
倦怠感	2 (10.5)
血中クレアチニン増加	2 (10.5)
好中球数減少	2 (10.5)

*：全有害事象は 30%以上、それ以外の有害事象は 10%以上の事象を記載した

また、申請者は、既承認の効能・効果のうち、483 試験と同様に、本薬/白金製剤/PEM 投与が行われた以下の臨床試験と 483 試験の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

- 臨床病期 II～IIIB の周術期の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (671 試験) の術前補助療法/手術期
- 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (189 試験)

483 試験、671 試験及び 189 試験の本薬/白金製剤/PEM 群における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 10 のとおりであった。

表 10 483 試験、671 試験及び 189 試験の安全性の概要 (本薬/白金製剤/PEM 投与例)

	例数 (%)		
	483 試験 241 例	671 試験 222 例	189 試験 405 例
全有害事象	232 (96.3)	218 (98.2)	404 (99.8)
Grade 3 以上の有害事象	106 (44.0)	121 (54.5)	272 (67.2)
死亡に至った有害事象	17 (7.1)	9 (4.1)	27 (6.7)
重篤な有害事象	97 (40.2)	74 (33.3)	202 (49.9)
本薬の投与中止に至った有害事象*	51 (21.2)	25 (11.3)	82 (20.2)
本薬の休薬に至った有害事象	88 (36.5)	60 (27.0)	213 (52.6)

データカットオフ日：483 試験（2022 年 9 月 16 日）、671 試験（2023 年 7 月 10 日）、189 試験（2017 年 11 月 8 日）

*：483 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象について、副作用又は重篤な有害事象（因果関係を問わない）が認められた患者のみで治験薬の投与中止の情報が収集された

671 試験及び 189 試験の本薬/白金製剤/PEM 群のいずれと比較しても、483 試験の本薬/白金製剤/PEM 群で発現割合が一定以上高かった有害事象は表 11 のとおりであった。671 試験及び 189 試験の本薬/白金製剤/PEM 群と比較して、483 試験の本薬/白金製剤/PEM 群で発現割合が高かった有害事象が認められたものの、大部分は Grade 2 以下であり、Grade 3 以上の事象についても本薬の休薬等により管理可能であった。671 試験及び 189 試験の本薬/白金製剤/PEM 群と比較して、483 試験の本薬/白金製剤/PEM 群で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。671 試験及び 189 試験の本薬/白金製剤/PEM 群と比較して、483 試験の本薬/白金製剤/PEM 群で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、483 試験の対象患者に対して本薬/白金製剤/PEM 投与することによる新たな安全性上の懸念はないと考える。

表 11 671 試験及び 189 試験と比較して 483 試験で発現割合が一定以上高かった有害事象*
(本薬/白金製剤/PEM 投与例)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	483 試験 241 例	671 試験 222 例	189 試験 405 例
全有害事象			
疲労	148 (61.4)	79 (35.6)	165 (40.7)
斑状丘疹状皮疹	42 (17.4)	5 (2.3)	8 (2.0)
Grade 3 以上の有害事象			
塞栓症	10 (4.1)	1 (0.5)	3 (0.7)
腹痛	6 (2.5)	0	1 (0.2)
重篤な有害事象			
血小板数減少	6 (2.5)	0	1 (0.2)
本薬の休薬に至った有害事象			
発熱	10 (4.1)	2 (0.9)	8 (2.0)

データカットオフ日：483 試験（2022 年 9 月 16 日）、671 試験（2023 年 7 月 10 日）、189 試験（2017 年 11 月 8 日）

*：全有害事象は 15%以上、それ以外の有害事象は 2%以上高かった有害事象を記載

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

483 試験において、白金製剤/PEM 群と比較して本薬/白金製剤/PEM 群で発現割合の高かった有害事象は、本薬/白金製剤/PEM 投与時に注意する必要があるものの、いずれも既知の有害事象であり、本薬の休薬等により管理可能であった。また、483 試験において、既承認の効能・効果である臨床病期Ⅱ～ⅢB の周術期の NSCLC を対象とした 671 試験及び切除不能な進行・再発の NSCLC を対象とした 189 試験と比較して、重篤な有害事象等の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかった。

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、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、本薬及び併用する化学療法の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者においても本薬/白金製剤/PEM投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、A17 試験及び 483 試験において認められた安全性情報等を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

A17 試験の日本人患者及び 483 試験において本薬/CDDP/PEM が投与された外国人患者の安全性の概要は表 12 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 13 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 12 安全性の概要 (A17 試験及び 483 試験の本薬/CDDP/PEM 投与例)

	例数 (%)	
	A17 試験 日本人患者 19 例	483 試験 外国人患者 108 例
全有害事象	19 (100)	105 (97.2)
Grade 3 以上の有害事象	14 (73.7)	45 (41.7)
死亡に至った有害事象	1 (5.3)	6 (5.6)
重篤な有害事象	7 (36.8)	38 (35.2)
本薬の投与中止に至った有害事象*	4 (21.1)	19 (17.6)
本薬の休薬に至った有害事象	14 (73.7)	40 (37.0)

データカットオフ日：A17 試験 (2022 年 9 月 21 日)、483 試験 (2022 年 9 月 16 日)

*：483 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象について、副作用又は重篤な有害事象 (因果関係を問わない) が認められた患者のみで治験薬の投与中止の情報が収集された

表 13 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*
(A17 試験及び 483 試験の本薬/CDDP/PEM 投与例)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人患者 19 例	外国人患者 108 例
全有害事象		
悪心	16 (84.2)	63 (58.3)
便秘	13 (68.4)	31 (28.7)
貧血	11 (57.9)	3 (2.8)
下痢	10 (52.6)	34 (31.5)
倦怠感	9 (47.4)	0
味覚不全	7 (36.8)	11 (10.2)
白血球数減少	7 (36.8)	0
好中球減少症	6 (31.6)	0
発疹	6 (31.6)	1 (0.9)
しゃっくり	5 (26.3)	5 (4.6)
低ナトリウム血症	4 (21.1)	0
好中球数減少	4 (21.1)	1 (0.9)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	8 (42.1)	3 (2.8)
好中球数減少	4 (21.1)	1 (0.9)
好中球減少症	3 (15.8)	0
細菌性肺炎	2 (10.5)	0
白血球数減少	2 (10.5)	0
重篤な有害事象		
細菌性肺炎	2 (10.5)	0
本薬の休薬に至った有害事象		
肺臓炎	4 (21.1)	2 (1.9)
好中球減少症	3 (15.8)	0
好中球数減少	2 (10.5)	0
血中クレアチニン増加	2 (10.5)	0
倦怠感	2 (10.5)	0

データカットオフ日：A17 試験（2022 年 9 月 21 日）、483 試験（2022 年 9 月 16 日）

*：発現割合の差が以下に該当する事象を記載した。全有害事象は 20%以上、それ以外は 10% 以上。483 試験では、副作用又は重篤な有害事象（因果関係を問わない）が認められた患者のみで治験薬の投与中止の情報が収集された

また、A17 試験において本薬/CBDCA/PEM 投与はされていないものの、483 試験と同様に、本薬/CBDCA/PEM 投与が行われた 189 試験等において日本人患者に対する本薬/CBDCA/PEM 投与は管理可能な安全性プロファイルを示したこと（Cancer Sci 2021; 112: 3255-65 等）等を踏まえると、日本人患者においても忍容可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A17 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、本薬及び併用する化学療法の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/白金製剤/PEM 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、いずれも本薬又は併用された CDDP/PEM の既知の有害事象であったこと
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象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

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果は「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。

- 本薬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。

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、申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン¹⁸⁾における、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫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（悪性胸膜中皮腫）（v.2.2024）：
 - 本薬/白金製剤/PEM 投与は、組織型にかかわらず、悪性胸膜中皮腫に対する一次治療の治療選択肢として推奨される。

機構は、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対する本薬の臨床的位置付け及び投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした 483 試験の結果、当該患者に対する本薬/白金製剤/PEM 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）から、本薬投与は当該患者に対する一次治療の選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、483 試験において、組織型（上皮型又は非上皮型）別の OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 14 及び図 3 のとおりであり、組織型別の有効性に差異が認められたが、いずれの組織型でも白金製剤/PEM 群と比較して本薬/白金製剤/PEM 群において改善傾向が認められたことから、組織型にかかわらず本薬/白金製剤/PEM 投与の有効性は期待できると考える。なお、当該差異が認められた原因として、各組織型の臨床経過の違いが影響した可能性が考えられる。

表 14 組織型別の OS の最終解析結果（ITT 集団、2022 年 9 月 16 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]
上皮型	本薬/白金製剤/PEM 群	176	130 (73.9)	19.8 [16.0, 22.2]	0.89
	白金製剤/PEM 群	169	131 (77.5)	18.2 [16.0, 20.4]	[0.70, 1.13]
非上皮型	本薬/白金製剤/PEM 群	46	37 (80.4)	12.3 [8.7, 21.2]	0.57
	白金製剤/PEM 群	49	44 (89.8)	8.2 [5.8, 9.8]	[0.36, 0.89]

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル

¹⁸⁾ NCCN ガイドライン（悪性胸膜中皮腫）（v.2.2024）、NCI-PDQ（2024 年 4 月 24 日版）、肺癌診療ガイドライン（2024 年版）。なお、臨床腫瘍学の代表的な教科書において、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対する本薬に関する記載は認められなかった。

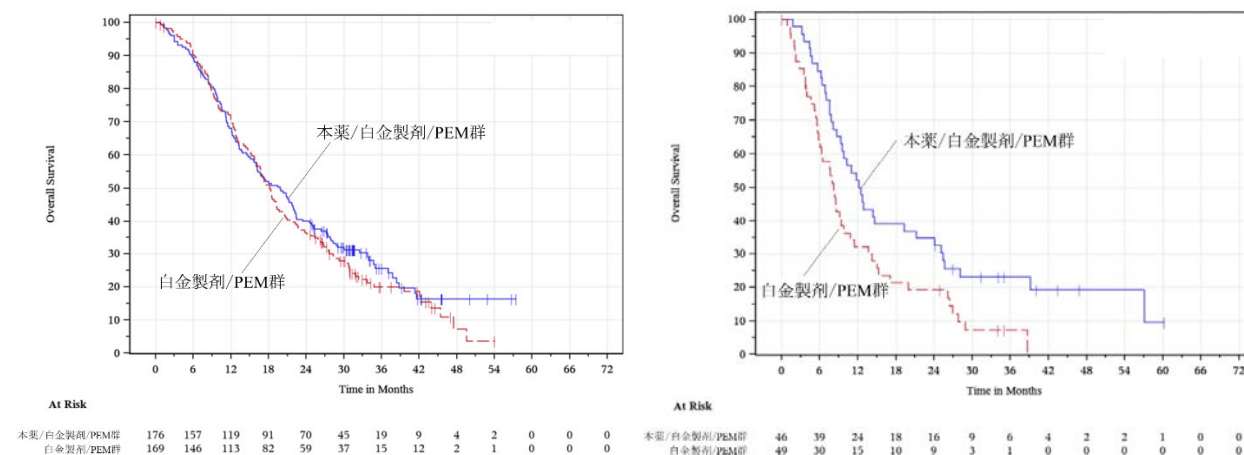


図3 組織型別のOSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2022年9月16日データカットオフ)
(左図：上皮型集団、右図：非上皮型集団)

なお、進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対する手術の補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、手術の補助療法としての本薬投与は推奨されないと考える。

国内診療ガイドラインにおいて化学療法歴のない切除不能な悪性胸膜中皮腫に対して推奨されているニボルマブ/イピリムマブ投与との使い分けについて、本薬/白金製剤/PEM投与と有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、安全性プロファイルの差異に加え、下記の点等も考慮して個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

- ニボルマブ/イピリムマブの進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CheckMate-743試験）における最良総合効果がPDであった患者の割合はニボルマブ/イピリムマブ群及び白金製剤/PEM群でそれぞれ18及び5%であり、早期に疾患進行が認められた患者の割合が白金製剤/PEM群と比較してニボルマブ/イピリムマブ群で高かった（Lancet 2021; 397: 375-86）ことから、早急な治療効果を要すると考えられる腫瘍量の多い患者や疾患に関連した症状が認められる患者に対するニボルマブ/イピリムマブ投与は懸念がある一方、483試験における最良総合効果がPDであった患者の割合は本薬/白金製剤/PEM群及び白金製剤/PEM群でそれぞれ4.1及び5%であったことを踏まえると、上記の患者では本薬/白金製剤/PEM投与がより適切な治療選択肢になると考えられること

以上より、効能・効果に関連する注意の項において本薬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旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

機構は、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。

483 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 (CPS¹⁹⁾) 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) の本薬/白金製剤/PEM 投与の①有効性及び②安全性は、それぞれ下記のとおりであった。

① 有効性:

483 試験における PD-L1 の発現状況別の OS の結果は表 15 及び図 4 のとおりであった (2022 年 9 月 16 日データカットオフ)。PD-L1 の発現状況別のいずれの集団においても白金製剤/PEM 群と比較して本薬/白金製剤/PEM 群で OS の延長傾向が認められたことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/白金製剤/PEM 投与の有効性は期待できると考える。

表 15 PD-L1 の発現状況別の OS の最終解析結果 (2022 年 9 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 (両側) *2
CPS < 1	本薬/白金製剤/PEM 群	70	49 (70.0)	22.4 [14.4, 28.0]	0.70	0.4962
	白金製剤/PEM 群	63	55 (87.3)	18.5 [13.2, 23.7]	[0.47, 1.03]	
CPS ≥ 1	本薬/白金製剤/PEM 群	131	102 (77.9)	16.2 [12.7, 20.3]	0.84	
	白金製剤/PEM 群	132	108 (81.8)	15.0 [12.0, 17.0]	[0.64, 1.10]	

*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

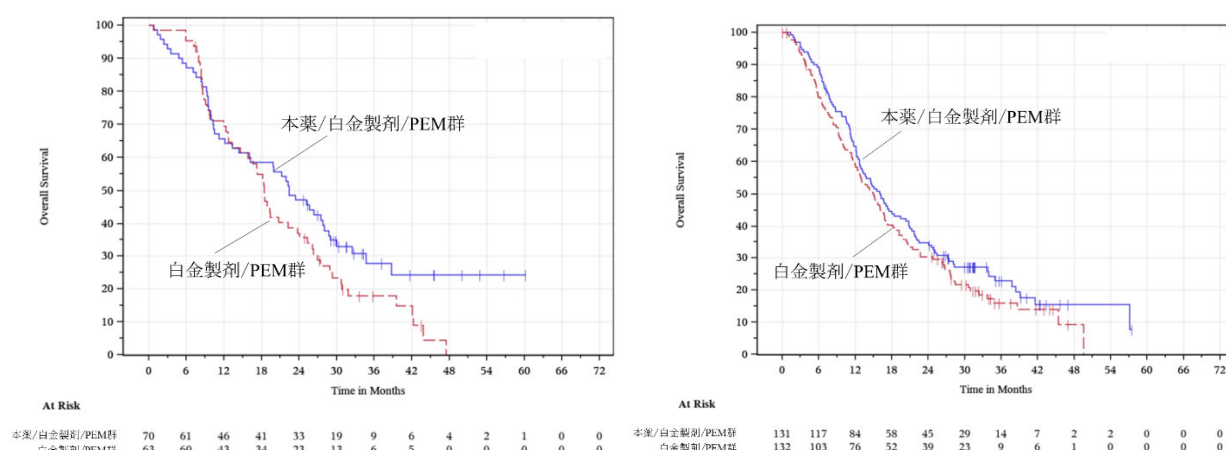


図 4 PD-L1 の発現状況別の OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (2022 年 9 月 16 日データカットオフ)
(左図: CPS < 1 集団、右図: CPS ≥ 1 集団)

② 安全性:

483 試験における PD-L1 の発現状況別の安全性の概要は表 16 のとおりであった。

¹⁹⁾ 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

表 16 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要 (2022 年 9 月 16 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	本薬/白金製剤/PEM 群		白金製剤/PEM 群	
	CPS<1 集団 70 例	CPS≥1 集団 131 例	CPS<1 集団 63 例	CPS≥1 集団 132 例
全有害事象	68 (97.1)	126 (96.2)	61 (96.8)	117 (88.6)
Grade 3 以上の有害事象	31 (44.3)	52 (39.7)	17 (27.0)	36 (27.3)
死亡に至った有害事象	6 (8.6)	8 (6.1)	1 (1.6)	2 (1.5)
重篤な有害事象	30 (42.9)	48 (36.6)	13 (20.6)	18 (13.6)

PD-L1 の発現状況と本薬/白金製剤/PEM 投与の安全性との間に明確な関連は認められなかった。

上記①及び②の検討結果から、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/白金製剤/PEM 投与が推奨され则认为る。

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
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。	- 副作用発現時の用量調節基準について（現行の内容と同一） - 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。

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、下表のとおり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
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。	- 副作用発現時の用量調節基準について（現行の内容と同一） - 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。 - カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと併用する場合、通常、成人には、3 週間間隔で、カルボプラチンは 1 回 AUC 5~6 mg・min/mL 相当量を 30 分以上かけて点滴静注し、ペメトレキセドナトリウムは 1 回 500 mg/m² を 10 分間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、483 試験では本薬は白金製剤及び PEM と併用されたこと並びに A17 試験では本薬は CDDP 及び PEM と併用されたことを添付文書の臨床成績の項に記載し、用法・用量に関連する注意の項において、当該記載の内容を熟知し、併用する抗悪性腫瘍剤を選択する旨を注意喚起した上で、

本一変申請に係る本薬の用法・用量を「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。」と設定した。

- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした 483 試験において、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対する本薬/白金製剤/PEM 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）
- A17 試験において、日本人患者における CDDP/PEM 併用下での本薬 200 mg Q3W 投与の忍容性が確認され、かつ、有効性が期待できる結果が得られたこと（7.1.1.1 及び 7.R.2 参照）
- 日本人患者における本薬/CBDCA/PEM 投与の臨床的有用性を示す試験成績は得られていないものの、日本人患者においても本薬/CBDCA/PEM 投与の有効性が期待され、かつ、忍容可能であると考えること（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、本薬 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」参照）こと

また、483 試験における有害事象発現時の本薬の用量調節基準については、既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、483 試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本一変申請における用法・用量に関連する注意の項の本薬投与時における休薬・中止の目安については既承認の効能・効果に対する内容と同一の設定とする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、483 試験において、CBDCA は CDDP が禁忌である場合等において選択可能であったことから、その旨を添付文書の臨床成績の項に記載して情報提供する必要があると判断した。

以上より、用量・用法に関連する注意の項を下記のとおり設定した上で、本一変申請に係る用法・用量を申請どおり設定することが適切と判断した。

- 副作用発現時の用量調節基準について（現行の内容と同一）
- 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。

7.R.5.2 白金製剤及び PEM の用法・用量について

申請者は、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に係る本薬/白金製剤/PEM 投与時の白金製剤及び PEM の用法・用量について、以下のように説明している。

483 試験及び A17 試験では、各国又は地域における各薬剤の添付文書の規定等に基づき、CDDP は 75 mg/m²、CBDCA は AUC 5 又は 6 mg・min/mL、PEM は 500 mg/m² をそれぞれ 3 週間間隔で投与することとされた（表 2）。したがって、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に係る本薬/白金製剤/PEM 投与時の白金製剤及び PEM の用法・用量は当該試験の設定を参考に下表のとおりとすることが適切と考える。なお、483 試験及び A17 試験では各薬剤の投与時間は添付文書等を参照することとしており、具体的な時間を規定していなかった。

薬剤	用法・用量
CDDP	1回 75 mg/m ² を3週間間隔で点滴静注
CBDCA	1回 AUC 5 又は 6 mg・min/mL 相当量を3週間間隔で点滴静注
PEM	1回 500 mg/m ² を3週間間隔で点滴静注

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

白金製剤及び PEM の用法・用量について、上記の申請者の説明を了承し、CBDCA は本邦において悪性胸膜中皮腫に係る効能・効果で承認されていないこと、及び PEM は本邦において悪性胸膜中皮腫に対して CBDCA と併用する際の用法・用量が承認されていないことから、悪性胸膜中皮腫患者に対して本薬/CBDCA/PEM 投与する際の CBDCA 及び PEM の用法・用量については、「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」（令和6年5月31日付け医薬薬審発 0531 第1号、医薬機審発 0531 第3号、医薬安発 0531 第1号）に基づき、483 試験における設定等を参考に、本薬の用法・用量に関連する注意の項において下記のように設定することが適切と判断した。

- CBDCA 及び PEM と併用する場合、通常、成人には、3 週間間隔で、CBDCA は 1 回 AUC 5～6mg・min/mL 相当量を 30 分以上かけて点滴静注し、PEM は 1 回 500 mg/m²を 10 分間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫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。

- 483 試験及び A17 試験における化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者における本薬/白金製剤/PEM 投与時の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果の患者における本薬/白金製剤/PEM 投与時の安全性プロファイルの間に明確な差異は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）
- A17 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.3.2 参照）
- 本薬について、既承認の効能・効果を対象とした製造販売後調査²⁰⁾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

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

²⁰⁾ 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 9 月時点で 5,441 例（それぞれ①349 例、②2,825 例、③129 例、④1,325 例、⑤410 例、⑥196 例、⑦144 例、⑧60 例、⑨3 例）の調査票が回収されている。

7.2.1 国内第 I b 相試験 (A17 試験)

有害事象は 19/19 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 18/19 例 (94.7%) に認められた。重篤な有害事象は 7/19 例 (36.8%) に、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 6/19 例 (31.6%) に認められた (一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は表 9 参照)。

7.2.2 海外第 II/III 相試験 (483 試験)

有害事象は本薬/白金製剤/PEM 群で 232/241 例 (96.3%)、白金製剤/PEM 群で 212/232 例 (91.4%) 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/白金製剤/PEM 群で 217/241 例 (90.0%)、白金製剤/PEM 群で 189/232 例 (81.5%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬/白金製剤/PEM 群 241 例		白金製剤/PEM 群 232 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	232 (96.3)	106 (44.0)	212 (91.4)	70 (30.2)
胃腸障害				
悪心	128 (53.1)	10 (4.1)	109 (47.0)	3 (1.3)
便秘	77 (32.0)	1 (0.4)	51 (22.0)	0
下痢	74 (30.7)	4 (1.7)	34 (14.7)	4 (1.7)
嘔吐	63 (26.1)	4 (1.7)	37 (15.9)	3 (1.3)
口内炎	54 (22.4)	1 (0.4)	42 (18.1)	2 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	148 (61.4)	18 (7.5)	141 (60.8)	18 (7.8)
発熱	54 (22.4)	0	23 (9.9)	1 (0.4)
代謝および栄養障害				
食欲減退	52 (21.6)	0	48 (20.7)	2 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	69 (28.6)	6 (2.5)	51 (22.0)	12 (5.2)
咳嗽	42 (17.4)	0	27 (11.6)	0
皮膚および皮下組織障害				
斑状丘疹状皮疹	42 (17.4)	3 (1.2)	20 (8.6)	1 (0.4)
そう痒症	40 (16.6)	0	11 (4.7)	0

重篤な有害事象は本薬/白金製剤/PEM 群で 97/241 例 (40.2%)、白金製剤/PEM 群で 44/232 例 (19.0%) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた重篤な有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で 3%以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬/白金製剤/PEM 群 241 例		白金製剤/PEM 群 232 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	97 (40.2)	67 (27.8)	44 (19.0)	19 (8.2)
発熱性好中球減少症	12 (5.0)	10 (4.1)	3 (1.3)	3 (1.3)
肺炎	10 (4.1)	3 (1.2)	5 (2.2)	1 (0.4)
下痢	8 (3.3)	7 (2.9)	3 (1.3)	2 (0.9)
肺臓炎	8 (3.3)	8 (3.3)	0	0

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/白金製剤/PEM 群で 83/241 例 (34.4%)、白金製剤/PEM 群で 40/232 例 (17.2%) に認められた。3%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本薬/白金製剤/PEM 群で疲労 14 例 (5.8%)、悪心 9 例 (3.7%) 及び肺臓炎 8 例 (3.3%)、白金製剤/PEM 群で疲労 9 例 (3.9%)、並びに悪心及び耳鳴各 7 例 (3.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、本品目の切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫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。本品目は切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫における治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また機構は、本薬/白金製剤/PEM の臨床的位置付け等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 4 月 4 日

申請品目

[販 売 名] キイトルーダ点滴静注 100 mg
[一 般 名] ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 7 月 1 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、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (483 試験) において、主要評価項目とされた OS について、白金製剤/PEM 群に対する本薬/白金製剤/PEM 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/白金製剤/PEM の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対する本薬/白金製剤/PEM 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された事象²¹⁾であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考

²¹⁾ 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 11 月 15 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」等参照)。なお、本薬の「使用上の注意」の改訂について (令和 7 年 1 月 29 日付け医薬安発 0129 第 1 号) を踏まえ、膵外分泌機能不全が RMP における安全性検討事項に重要な特定されたリスクとして追加される予定である。

慮した有害事象の管理、本薬及び併用する化学療法剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者においても本薬/白金製剤/PEM 投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を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
切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫	・ 本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を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
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。	- 副作用発現時の用量調節基準について（現行の内容と同一） - 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。 - カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと併用する場合、通常、成人には、3 週間間隔で、カルボプラチンは 1 回 AUC 5～6 mg・min/mL 相当量を 30 分以上かけて点滴静注し、ペメトレキセドナトリウムは 1 回 500 mg/m² を 10 分間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者における本剤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申請の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。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 8 月 28 日付け、令和 6 年 9 月 24 日付け、令和 6 年 11 月 22 日付け又は令和 6 年 12 月 27 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

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

[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 8 月 28 日付け、令和 6 年 9 月 24 日付け、令和 6 年 11 月 22 日付け又は令和 6 年 12 月 27 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、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

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。

[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 8 月 28 日付け、令和 6 年 9 月 24 日付け、令和 6 年 11 月 22 日付け又は令和 6 年 12 月 27 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>

112. 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>

113. 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。
114. 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。
115. 「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. 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＞

- ~~30~~28. 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~~29. 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＞

30. 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。
31. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

32. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

33. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
34. HER2 陰性の患者に投与すること。
35. 本剤の有効性は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜治癒切除不能な胆道癌＞

36. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

37. 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。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 8 月 28 日付け、令和 6 年 9 月 24 日付け又は令和 6 年 12 月 27 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に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＞

- ~~35.~~ 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＞

- ~~611.~~ 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＞

- ~~712.~~ 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。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

13. 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。
14. カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと併用する場合、通常、成人には、3 週間間隔で、カルボプラチンは 1 回 AUC 5～6 mg・min/mL 相当量を 30 分以上かけて点滴静注し、ペメトレキ

セドナトリウムは1回 500 mg/m²を10分間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

＜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＞

~~813~~15. 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＞

~~914~~16. 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
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PEM		CBDCA と PEM との併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
CI	confidence interval	信頼区間
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
CR	complete response	完全奏効
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DSMC	Data and Safety Monitoring Committee	
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮細胞増殖因子受容体
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
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Mesothelioma: Pleural	
NE	not evaluable	評価不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	疾患進行
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
PEM		ペメトレキセドナトリウム
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	悪性胸膜中皮腫向けに改変された固形がんの治療効果判定のためのガイドラインの改訂版
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	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
SD	stable disease	安定

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		肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編
A17 試験		KEYNOTE-A17 試験
189 試験		KEYNOTE-189 試験
483 試験		KEYNOTE-483 試験
671 試験		KEYNOTE-671 試験
白金製剤		CDDP 又は CBDCA
白金製剤/PEM		白金製剤と PEM との併用
本薬		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬/CDDP/PEM		本薬、CDDP 及び PEM の併用
本薬/白金製剤/PEM		本薬、白金製剤及び PEM の併用
イピリムマブ		イピリムマブ（遺伝子組換え）
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）