

審査報告書

令和8年1月6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7年3月21日
[剤形・含量] 1バイアル（4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

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

局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法

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
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 7 年 5 月 19 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、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。

<局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法>

術前補助療法では、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、放射線療法又はシスプラチンを用いた化学放射線療法との併用において、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 2 回まで、術後補助療法は 15 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 1 回まで、術後補助療法は 8 回までとする。

<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。

<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 7 年 5 月 19 日付けで変更)

審査報告 (1)

令和 7 年 11 月 13 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 7 年 3 月 21 日
[剤形・含量] 1 パリアル (4 mL) 中にペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 100 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

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

局所進行頭頸部扁平上皮癌における術前・術後補助療法

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

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

[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、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。

<局所進行頭頸部扁平上皮癌における術前・術後補助療法>

術前補助療法では、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、放射線療法又は放射線療法と化学療法との併用において、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 2 回まで、術後補助療法は 15 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 1 回まで、術後補助療法は 8 回までとする。

<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。

<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>

ゲムシタピ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	37
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	38

[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
2025年5月	切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

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

HNSCC における術前・術後補助療法に係る臨床開発として、申請者により、治療歴のない臨床病期 III～IVA の周術期の HNSCC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (689 試験) が 2018 年 12 月から実施された。

米国及び EU では、689 試験を主要な試験成績としてそれぞれ 2024 年 12 月及び 2025 年 1 月に承認申請が行われ、米国では 2025 年 6 月に「KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult patients with resectable locally advanced HNSCC whose tumors express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥ 1] as determined by an FDA-approved test, as a single agent as neoadjuvant treatment, continued as adjuvant treatment in combination with radiotherapy (RT) with or without cisplatin and then as a single agent.」を効能・効果として、EU では 2025 年

10月に「KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma as neoadjuvant treatment, continued as adjuvant treatment in combination with radiation therapy with or without concomitant cisplatin and then as monotherapy in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS \geq 1.」を効能・効果としてそれぞれ承認された。

なお、2025年10月時点において、本薬はHNSCCにおける術前・術後補助療法に係る効能・効果にて、13の国又は地域で承認されている。

本邦においては、689試験への患者登録が2019年11月から開始された。

今般、689試験を主要な試験成績として、HNSCCにおける術前・術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表1に示す臨床試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	689 試験	III	臨床病期Ⅲ～ⅣA の周術期の HNSCC 患者	714 ①363 ②351	①術前に本薬 200 mg を Q3W で 2 回静脈内投与、及び術後に放射線療法又は化学放射線療法*との併用で本薬 200 mg を Q3W で 15 回静脈内投与 ②術後に放射線療法又は化学放射線療法*	有効性 安全性

*：治験実施医療機関の病理医による評価に基づき、リンパ節外浸潤又は切除断端陽性が認められた患者を高リスク群、いずれも認められない患者を低リスク群と分類し、高リスク群は CDDP 100 mg/m² Q3W を 3 回静脈内投与の併用下で放射線療法、低リスク群は放射線単独治療

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

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：689 試験＜2018 年 12 月～実施中 [データカットオフ日：2024 年 7 月 25 日]＞）

治療歴のない¹⁾ 臨床病期²⁾ Ⅲ～ⅣA の周術期の HNSCC 患者³⁾（目標症例数：714 例⁴⁾）を対象に、本薬による術前補助療法及び本薬と標準的治療⁵⁾との併用による術後補助療法と、標準的治療による術後補助療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 24 の国又は地域、192 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群は術前補助療法期に本薬 200 mg を Q3W で 2 回静脈内投与後、術後に放射線療法又は化学放射線療法⁶⁾との併用において本薬 200 mg を Q3W で 15 回静脈内投与⁷⁾、対照群は術後に放射線療法又は化学放射線療法を実施することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

¹⁾ 試験の対象となる病変に対して放射線療法歴及び化学療法歴のない、かつ免疫療法による治療歴及び頭頸部癌に対する放射線療法歴のない患者が対象とされた。

²⁾ AJCC/UICC 病期分類（第 8 版）

³⁾ 治験担当医師により切除が可能と判断された、臨床病期Ⅲのうち T4、N0～2、M0 の p16 陽性の中咽頭癌、臨床病期Ⅲ又はⅣA の p16 陰性の中咽頭癌、並びに臨床病期Ⅲ又はⅣA の口腔、喉頭及び下咽頭癌患者が対象とされた。

⁴⁾ 有効性の解析対象集団である①CPS \geq 10 集団、②CPS \geq 1 集団及び③ITT 集団における、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による EFS について、対照群に対する本薬群のハザード比を①0.62、②0.7 及び③0.7 と仮定し、本薬群及び対照群への割付比を 1：1、有意水準（片側）0.025、イベント数を①232 例、②354 例及び③371 例とした場合の検出力は①94.9%、②91.2%及び③92.5%であったことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は①462 例、②680 例及び③714 例と設定された。

⁵⁾ リンパ節外浸潤陽性又は切除断端陽性の患者に対しては CDDP を用いた化学放射線療法、リンパ節外浸潤陰性かつ切除断端陰性の患者に対しては放射線療法

⁶⁾ 治験実施医療機関の病理医による評価に基づき、リンパ節外浸潤陽性又は切除断端陽性の患者を高リスク群、リンパ節外浸潤陰性かつ切除断端陰性の患者を低リスク群と分類し、各群について以下の治療を実施することとされた。

高リスク群：2 Gy/日、計 33 回（66 Gy）の放射線療法と同時に、21 日間を 1 サイクルとして、CDDP 100 mg/m² を第 1 日目に、3 サイクル静脈内投与する化学放射線療法

低リスク群：2 Gy/日、計 30 回（60 Gy）の放射線療法

⁷⁾ 術前補助療法は無作為割付け後 3 日以内に開始することとされた。手術は無作為割付けの 6 週間（±10 日）後に実施することとされた。術後補助療法は手術による疾患又は合併症から十分に回復した時点で開始することとされ、術後 6 週間以内の開始が推奨された。

本試験に登録され無作為化された 714 例（本薬群 363 例、対照群 351 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 24 例、対照群 22 例）⁸⁾。また、ITT 集団のうち、治験薬の投与及び手術を受けなかった 38 例（本薬群 3 例、対照群 35 例）を除く 676 例（本薬群 361 例、対照群 315 例）⁹⁾ が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 24 例、対照群 22 例）。

本試験の試験計画の主な変更経緯は、以下のとおりであった。

① 無作為割付けの層別因子：

試験開始時点（治験実施計画書改訂第 3 版（2018 年 8 月 2 日付け））では、無作為割付けの層別因子として腫瘍の原発部位（中咽頭/口腔、喉頭、下咽頭）、臨床病期（Stage III、IVA）及び HPV p16 status が設定されていたものの、以下の点等を踏まえ、HPV p16 status が層別因子から削除され、PD-L1 発現状況（TPS \geq 50%、TPS<50%）が追加された（治験実施計画書改訂第 4 版（2019 年 6 月 17 日付け））。

- HPV p16 positive である患者は少ないと予想されたこと
- 4 つの因子による層別化は無作為化における不均衡をもたらす可能性があること
- 040 試験¹⁰⁾ 及び 048 試験¹¹⁾ において、PD-L1 発現状況と本薬の有効性が関連する可能性が示唆されたこと

② 解析対象集団：

試験開始時点（治験実施計画書改訂第 3 版（2018 年 8 月 2 日付け））では、本試験における有効性の解析対象集団は ITT 集団のみと設定されていたが、040 試験及び 048 試験において、PD-L1 発現状況と本薬の有効性が関連する可能性が示唆されたことを踏まえ、CPS \geq 1 集団が追加された（治験実施計画書改訂第 4 版（2019 年 6 月 17 日付け））。その後、412 試験¹²⁾ においても PD-L1 発現状況と本薬の有効性が関連する可能性が示唆されたことを踏まえ、CPS \geq 10 集団が追加された（治験実施計画書改訂第 8 版（2023 年 9 月 7 日付け））。

③ 主要評価項目：

試験開始時点（治験実施計画書改訂第 3 版（2018 年 8 月 2 日付け））では、本試験の主要評価項目は、中央判定病理医による mPR¹³⁾ 率及び RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による EFS¹⁴⁾ と設

⁸⁾ 手術が実施された患者は本薬群 322 例及び対照群 308 例、放射線療法又は化学放射線療法が実施された患者は本薬群 275 例及び対照群 275 例であった。また、対照群では術前補助療法期の治療を設定していなかったが、2 例に誤って本薬が投与された。

⁹⁾ 対照群に割り付けられた患者 1 例に誤って本薬が投与され、当該患者は本薬群の安全性の解析対象に含められた。

¹⁰⁾ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、本薬単独投与と治験担当医師が選択した化学療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第 III 相試験（KEYNOTE-040 試験）

¹¹⁾ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、本薬単独投与又は本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/5-FU 併用投与とセツキシマブ/白金系抗悪性腫瘍剤/5-FU 併用投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第 III 相試験（KEYNOTE-048 試験）

¹²⁾ 局所進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、本薬と化学放射線療法の併用療法と化学放射線療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第 III 相試験（KEYNOTE-412 試験）

¹³⁾ 中央判定において、原発腫瘍の切除検体及び切除されたすべての所属リンパ節において、浸潤性扁平上皮癌細胞が 10% 以下であることと定義された。

¹⁴⁾ イベントが認められる前に行われた後治療の開始等にかかわらず、無作為化割付けされた日から以下の①～④のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、二次性悪性腫瘍はイベントとしないこととされた。また、イベントが認められなかった患者は、最終評価日で打ち切りとすることとされた。

①RECIST ver.1.1 に基づく画像評価での疾患進行、②根治切除が不可能となる疾患進行、③画像又は生検に基づく局所又は遠隔の疾患進行又は再発、及び④あらゆる原因による死亡

⑤ 解析時点：

試験開始時点（治験実施計画書改訂第3版（2018年8月2日付け））では3回の中間解析（mPR率の最終解析、EFS及びOSの中間解析、EFSの最終解析及びOSの中間解析）と最終解析が予定されていた。その後、上記①～④の変更に伴い、有効性評価を目的とした2回の中間解析を予定することとされ、1回目の中間解析（EFSの中間解析、mPR率の最終解析、OSの中間解析）はCPS \geq 10集団でEFSに関する207件のイベントが発生し、本試験に最後に登録され無作為化された患者が6カ月経過した時点、2回目の中間解析（EFSの最終解析、OSの中間解析）はCPS \geq 10集団でEFSに関する232件のイベントが発生し、本試験に最後に登録され無作為化された患者が22カ月経過した時点、最終解析（OSの最終解析）はCPS \geq 10集団でOSに関する201件のイベントが発生し、本試験に最後に登録され無作為化された患者が34カ月経過した時点で実施することとされた（治験実施計画書改訂第9版（2024年3月29日付け））。また、CPS \geq 10集団でEFS又はOSに関するイベントの集積が想定より遅れた場合、予定される解析時点から最大3カ月間延期できることとされた。

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 消費関数を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくBICR判定によるEFSの中間解析（2024年7月25日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表2及び図2のとおりであり、CPS \geq 10集団、CPS \geq 1集団及びITT集団において、対照群と比較して本薬群における統計学的に有意な延長が認められた。

表2 EFSの中間解析結果（BICR判定、2024年7月25日データカットオフ）

	CPS \geq 10 集団		CPS \geq 1 集団		ITT 集団	
	本薬群	対照群	本薬群	対照群	本薬群	対照群
例数	234	231	347	335	363	351
イベント数 (%)	85 (36.3)	107 (46.3)	128 (36.9)	156 (46.6)	136 (37.5)	159 (45.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	59.7 [41.1, -]	26.9 [18.3, 51.5]	59.7 [37.9, -]	29.6 [19.5, 41.9]	51.8 [37.5, -]	30.4 [21.8, 50.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.66 [0.49, 0.88] *2		0.70 [0.55, 0.89] *3		0.73 [0.58, 0.92] *4	
p 値 (片側) *5	0.00217*6		0.00140*7		0.00411*8	

—：推定不能、*1：原発部位（口腔/中咽頭、喉頭、下咽頭）、臨床病期（Ⅲ、ⅣA）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97.24%CIは[0.48, 0.91]、*3：有意水準に対応した97.52%CIは[0.53, 0.92]、*4：有意水準に対応した97.6%CIは[0.56, 0.96]、*5：層別log-rank検定（層別Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、*6：有意水準（片側）0.0138、*7：有意水準（片側）0.0124、*8：有意水準（片側）0.0120

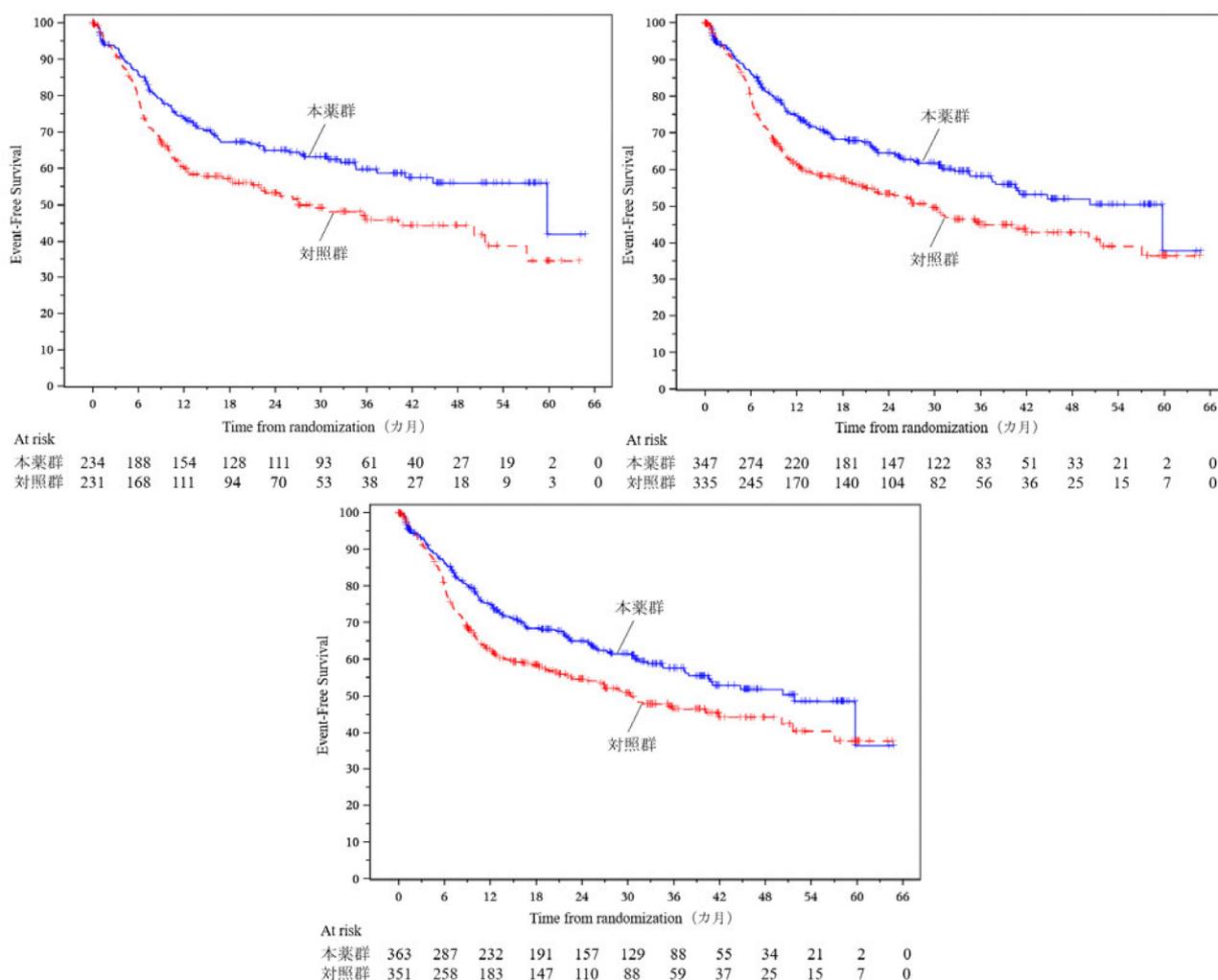


図2 EFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (BICR判定、2024年7月25日データカットオフ)
(左上図: CPS ≥ 10 集団、右上図: CPS ≥ 1 集団、下図: ITT 集団)

安全性について、本試験で実施する治療の初回実施日から治療最終実施後90日以内の死亡は、本薬群25/361例(6.9%)、対照群24/315例(7.6%)に認められた(日本人患者における死亡は認められなかった)。死因は、本薬群で死亡3例、処置後合併症及び呼吸不全各2例、肺炎/肺臓炎、肺炎、異型肺炎、COVID-19、COVID-19肺炎、心血管障害、クロストリジウム感染、播種性血管内凝固、嚥下障害、胃腸出血、高カルシウム血症、心筋梗塞、誤嚥性肺炎、肺出血、腎不全、敗血症、敗血症性ショック及び腸間膜血栓症各1例、対照群で肺炎、死亡、急性腎障害及び突然死各2例、敗血症性ショック/肺炎/多臓器機能不全症候群、COVID-19肺炎/急性呼吸不全、敗血症性ショック/急性呼吸窮迫症候群、多臓器機能不全症候群/下大静脈閉塞、敗血症性ショック、呼吸不全、COVID-19、心筋梗塞、徐脈性不整脈、脳浮腫、心停止、腭新生物、術後創感染、肺敗血症、呼吸停止及び尿路性敗血症各1例であり、うち、本薬群のCOVID-19肺炎、死亡、肺臓炎及び腎不全各1例、対照群の急性腎障害1例は、本試験で実施する治療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、臨床病期Ⅲ～ⅣAの周術期のHNSCC患者に対する本薬の有効性及び安全性については、689試験の結果に基づき評価し、日本人患者における本薬の有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和3年12月10日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号）等を踏まえ、689試験に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、臨床病期Ⅲ～ⅣAの周術期のHNSCC患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、689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、689試験における対照群では、術後補助療法として標準的治療である放射線療法又はCDDPを用いた化学放射線療法を行うこととした。なお、患者の負担を避け、利用可能な治療の実施を遅延させないために、対照群においてプラセボ投与は設定しなかった。

- 689試験の計画時点における国内外の診療ガイドライン（頭頸部癌診療ガイドライン（2018年版）、NCCNガイドライン（頭頸部癌）（v.2.2017））において、切除可能な局所進行HNSCC患者に対する周術期治療は、術後補助療法として放射線療法又はCDDPを用いた化学放射線療法が推奨されていたこと
- 手術検体の病理学的評価により再発のリスクが高いと判断された患者（リンパ節外浸潤陽性又は切除断端陽性（1mm未満））に対してCDDPを用いた化学放射線療法が推奨されており、治療開始前に放射線療法又は化学放射線療法のいずれが選択されるか判断できないこと
- 術前補助療法として標準的治療は確立していなかったこと

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、689試験における主要評価項目としてEFSを設定したことの適切性について、以下のように説明している。

周術期のHNSCC患者においてEFSが延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化、食事、嚥下、発話及び呼吸といった生理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、689試験の主要評価項目としてEFSを設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

周術期のHNSCC患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、689試験の対象患者における本薬の有効性を評価する指標としてはOSが重要と考えるものの、当該患者におけるEFS

の延長に一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能である。したがって、HNSCCにおける術前及び術後補助療法としての本薬の有効性については、689試験において主要評価項目とされたEFSの結果に加えて、副次評価項目とされたOSの結果を確認し、総合的に評価することが適切と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、689試験の対象患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

689試験において、主要評価項目とされたEFSについて、CPS \geq 10 集団、CPS \geq 1 集団及びITT 集団において、統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるEFSの延長を示した(7.1.1.1 参照)。なお、CPSは層別因子として設定されていなかったものの、CPS \geq 10 集団及びCPS \geq 1 集団のいずれにおいても群間で患者背景因子の分布は類似していたため、群間の比較可能性は担保されていると考える。

治験実施計画書改訂第4版(2019年6月17日付け)において、層別因子の1つとされていたHPV p16 statusが層別因子から削除され、PD-L1発現状況(TPS \geq 50%、TPS<50%)が新たに層別因子として追加された(7.1.1.1 参照)。変更前の層別因子を用いた層別Cox比例ハザードモデルにより求めたITT 集団におけるEFSのハザード比[95%CI]は0.73 [0.58, 0.92]であったことから、層別因子の変更が689試験の有効性の結果解釈に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、試験開始時点では、689試験における有効性の解析対象集団はITT 集団のみとされていたが、試験開始後にCPS \geq 1 集団及びCPS \geq 10 集団が解析対象集団として追加され、それに伴い目標症例数及び解析時点が変更された(7.1.1.1 参照)。試験開始時点及び各解析対象集団が追加された時点における治験実施計画書の解析計画に基づく有効性の結果¹⁶⁾は表3のとおりであり、治験実施計画書改訂第9版(2024年3月29日付け)の解析計画に基づく有効性の結果(表2)と明確な差異は認められなかったことから、解析対象集団の追加が689試験の有効性の結果解釈に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

表3 治験実施計画書改訂第3及び8版の解析計画に基づくEFSの解析結果

版	対象集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI]	ハザード比 [95%CI] *1
改訂第3版*2	ITT	本薬群	339	108 (31.9)	37.9 [34.5, -]	0.73 [0.56, 0.94]
		対照群	328	126 (38.4)	26.9 [18.4, 40.2]	
改訂第8版*3	CPS \geq 10	本薬群	234	83 (35.5)	59.7 [41.1, -]	0.63 [0.47, 0.85]
		対照群	231	107 (46.3)	26.9 [14.7, 50.1]	
	CPS \geq 1	本薬群	347	125 (36.0)	50.3 [37.9, -]	0.69 [0.54, 0.87]
		対照群	335	153 (45.7)	26.9 [18.8, 40.2]	
ITT	本薬群	363	133 (36.6)	50.3 [37.5, -]	0.72 [0.57, 0.91]	
	対照群	351	156 (44.4)	29.6 [20.9, 50.1]		

—: 推定不能、*1: 原発部位(口腔/中咽頭、喉頭、下咽頭)、臨床病期(III、IVA)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: ITT 集団で234件のEFSイベントが認められた時点における解析、*3: CPS \geq 10 集団でEFSイベントが176件以上認められ、最後の患者の無作為化から6カ月経過した時点における解析

また、副次評価項目の一つとされたOSの1回目の中間解析(2024年7月25日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は表4及び図3のとおりであった。CPS \geq 10 集団におけるOSについて、対照群と比較して本薬群における統計学的に有意な延長は認められず、CPS \geq 1 集団及びITT 集団の検定は実施されなかった。

¹⁶⁾ 治験実施計画書改訂第4版(2019年6月17日付け)の解析計画に基づく中間解析については、本申請の時点では試験の完全性の維持のため2024年7月25日データカットオフ以降のデータを確認することができないことから実施されなかった

表 4 OS の 1 回目の中間解析結果 (2024 年 7 月 25 日データカットオフ)

	CPS ≥ 10 集団		CPS ≥ 1 集団		ITT 集団	
	本薬群	対照群	本薬群	対照群	本薬群	対照群
例数	234	231	347	335	363	351
イベント数 (%)	73 (31.2)	89 (38.5)	106 (30.5)	128 (38.2)	113 (31.1)	131 (37.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	—	61.8 [49.2, —]	—	61.8 [49.2, —]	—	61.8 [50.1, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.72 [0.52, 0.98]		0.72 [0.56, 0.94]		0.76 [0.59, 0.98]	
p 値 (片側) *2	0.01793*3					

— : 推定不能、*1 : 原発部位 (口腔/中咽頭、喉頭、下咽頭)、臨床病期 (III、IVA) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、*3 : 有意水準 (片側) 0.0104

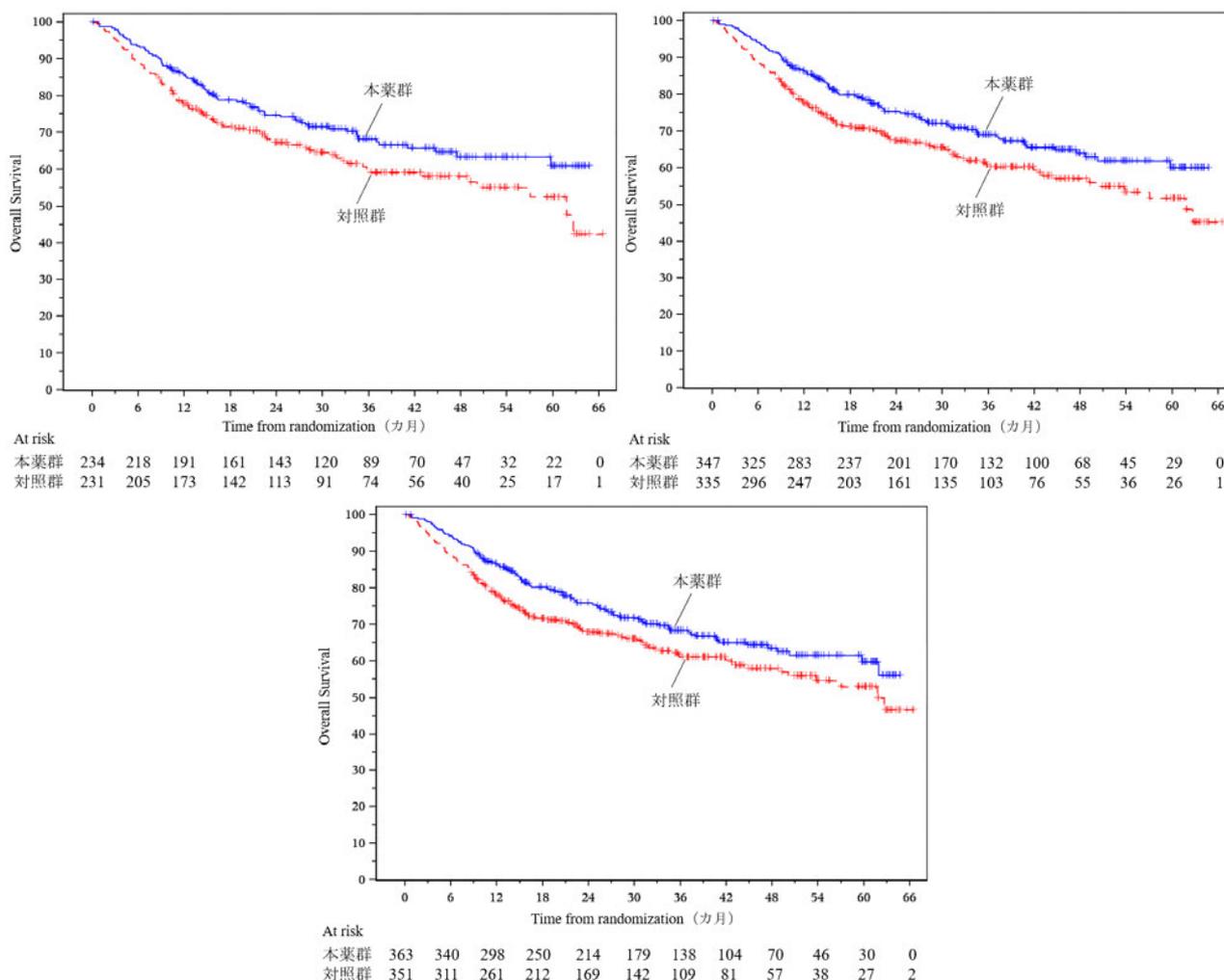


図 3 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (2024 年 7 月 25 日データカットオフ)
(左上図 : CPS ≥ 10 集団、右上図 : CPS ≥ 1 集団、下図 : ITT 集団)

また、原発部位別の EFS の中間解析の結果は表 5 のとおりであった。

表 5 原発部位別の EFS の中間解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2024 年 7 月 25 日データカットオフ)

	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
中咽頭	本薬群	35	11 (31.4)	— [21.7, —]	0.33 [0.16, 0.71]
	対照群	38	20 (52.6)	12.0 [7.4, —]	
口腔	本薬群	219	85 (38.8)	— [31.4, —]	0.73 [0.55, 0.97]
	対照群	213	103 (48.4)	28.8 [14.7, 40.2]	
喉頭	本薬群	81	27 (33.3)	59.7 [30.5, —]	0.68 [0.41, 1.14]
	対照群	73	31 (42.5)	41.9 [18.3, —]	
下咽頭	本薬群	28	13 (46.4)	44.7 [12.4, —]	2.55 [0.91, 7.17]
	対照群	26	5 (19.2)	— [—, —]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

ITT 集団において、全体集団と下咽頭癌患者集団との間で一貫性は認められなかった。その理由として、下咽頭癌の患者数が 54 例、イベント数が 18 件と限られていたこと等が考えられる。また、HNSCC において下咽頭癌と下咽頭以外を原発とする腫瘍との間に生物学的な違いはないと考えられており、局所進行 HNSCC 患者を対象に、化学放射線療法実施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国際共同第Ⅲ相試験 (412 試験) における EFS 及び OS の結果¹⁷⁾ は、原発部位による明確な差異は認められなかった。

また、申請者は、日本人集団における本薬の有効性について、以下のように説明している。

689 試験の日本人集団における EFS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 6 及び図 4 のとおりであった。

表 6 日本人集団における EFS の 1 回目の中間解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2024 年 7 月 25 日データカットオフ)

	本薬群	対照群
例数	24	22
イベント数 (%)	8 (33.3)	4 (18.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [12.4, —]	— [26.8, —]
ハザード比 [95%CI] *	2.00 [0.60, 6.64]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

¹⁷⁾ 412 試験における原発部位別の EFS 及び OS のハザード比 [95%CI] は、①中咽頭癌患者、②口腔癌患者、③喉頭癌患者及び④下咽頭癌患者で、それぞれ①0.86 [0.65, 1.14] 及び 0.84 [0.60, 1.18]、②0.84 [0.48, 1.48] 及び 0.99 [0.54, 1.81]、③0.93 [0.57, 1.52] 及び 1.07 [0.59, 1.94]、並びに④0.70 [0.43, 1.15] 及び 0.91 [0.51, 1.62] であった。

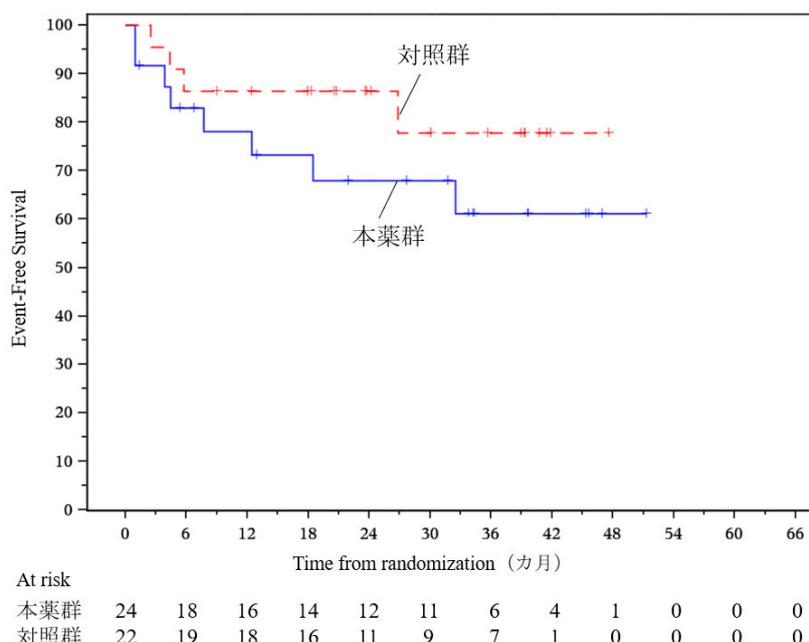


図4 日本人集団におけるEFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、ITT集団、2024年7月25日データカットオフ)

689試験でEFSの優越性が示されたITT集団において、全体集団と日本人集団との間で一貫性は認められなかった。その理由として、日本人の患者数が46例、イベント数が12例と限られていたことが考えられる。また、日本人集団における投与群間での患者背景因子の分布の不均衡がEFSの結果に影響を及ぼした可能性を考慮して実施された補足的な解析の結果は下記のとおりであった。

- 多変量Cox比例ハザードモデルを用いて、ITT集団のEFSの結果に影響を及ぼす予後因子を検討した結果、性別、年齢、地域、原発部位、臨床病期及び体重が選択された。治療群、性別、年齢、原発部位、臨床病期及び体重を共変量とした多変量Cox比例ハザードモデルに基づく、689試験の日本人集団のEFSのハザード比[95%CI]は1.57[0.42, 5.89]であった。
- 689試験の非日本人集団を対象に、性別、年齢、原発部位、臨床病期及び体重の同時分布が日本人集団と同様になるように層別ランダム抽出を実施した(反復回数:1,000回)。非日本人集団におけるEFSの未調整ハザード比[95%CI]は0.69[0.54, 0.87]であったのに対し、非日本人集団から層別ランダム抽出した集団におけるEFSの未調整ハザード比[95%範囲]は1.06[0.45, 2.66]であった。

以上より、日本人集団における投与群間での予後因子の分布の不均衡が、日本人集団のEFSの結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、臨床病期Ⅲ～ⅣAの切除可能なHNSCCの術前患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 689試験の主要評価項目とされたEFSについて、CPS \geq 10集団、CPS \geq 1集団及びITT集団のいずれにおいても対照群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められ、かつ得られたEFSの延長効果の大きさは臨床的に意義があると考えられること

- 689 試験の副次評価項目の一つとされた OS について、対照群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと
- 689 試験に組み入れられた下咽頭癌患者数及びイベント数は限られており、下咽頭癌患者の結果を基に、下咽頭癌患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、以下の点等も考慮すると、下咽頭癌患者においても本薬の有効性は期待できると考えること
 - 頭頸部癌の診断及び治療体系について、原発部位による明確な差異はないこと
 - 局所進行 HNSCC 患者を対象とした本薬の他の臨床試験（412 試験）における有効性の結果について、原発部位による明確な差異は認められていないこと
- 689 試験に組み入れられた日本人患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の結果を基に、日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、以下の点等も考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること
 - 予後因子の分布の不均衡が日本人集団の結果に影響を及ぼしたと考えられる旨の申請者の説明について、一定の理解は可能であること
 - 本薬の薬物動態について、明確な国内外差はないと考えること
 - 頭頸部癌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
 - 既承認の効能・効果である再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌において、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（「令和元年 11 月 12 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」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、臨床病期Ⅲ～ⅣA の周術期の頭頸部癌患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象¹⁸⁾であり、臨床病期Ⅲ～ⅣA の周術期の頭頸部癌における本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、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、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、臨床病期Ⅲ～ⅣA の周術期の頭頸部癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

¹⁸⁾ 間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎・膵外分泌機能不全、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 7 年 4 月 8 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 7 月 30 日付け医薬安発 0730 第 1 号）を踏まえ、血管炎が 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。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、689 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

689 試験の併合期¹⁹⁾における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要 (689 試験の併合期、2024 年 7 月 25 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 361 例	対照群 315 例
全有害事象	348 (96.4)	305 (96.8)
Grade 3 以上の有害事象	275 (76.2)	233 (74.0)
死亡に至った有害事象	25 (6.9)	24 (7.6)
重篤な有害事象	179 (49.6)	116 (36.8)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	86 (23.8)	41 (13.0)
本薬	66 (18.3)	—
CDDP	30 (8.3)	41 (13.0)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	105 (29.1)	40 (12.7)
本薬	92 (25.5)	—
CDDP	22 (6.1)	40 (12.7)
CDDP の減量に至った有害事象 ^{*2}	15 (4.2)	9 (2.9)
放射線照射の中止に至った有害事象	8 (2.2)	4 (1.3)
放射線照射の中断に至った有害事象	28 (7.8)	24 (7.6)

—：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：本薬の減量は不可とされた

689 試験の併合期において、対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 8 のとおりであった。なお、対照群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象、並びに対照群と比較して本薬群で発現割合が 1%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。

¹⁹⁾ 689 試験で実施する治療の初回実施日から治療最終実施後 90 日以内に発現又は増悪した重篤な事象及び 689 試験で実施する治療の初回実施日から治療最終実施後 30 日以内に発現又は増悪した非重篤な事象が集計された。

表 8 対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象
(689 試験の併合期、2024 年 7 月 25 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	本薬群 361 例	対照群 315 例
全有害事象*1		
体重減少	129 (35.7)	86 (27.3)
甲状腺機能低下症	89 (24.7)	17 (5.4)
疲労	85 (23.5)	52 (16.5)
下痢	78 (21.6)	33 (10.5)
不眠症	64 (17.7)	25 (7.9)
嘔吐	59 (16.3)	32 (10.2)
ALT 増加	53 (14.7)	29 (9.2)
低ナトリウム血症	49 (13.6)	25 (7.9)
発熱	45 (12.5)	17 (5.4)
発疹	41 (11.4)	5 (1.6)
そう痒症	38 (10.5)	6 (1.9)
咳嗽	33 (9.1)	13 (4.1)
甲状腺機能亢進症	32 (8.9)	10 (3.2)
リンパ浮腫	28 (7.8)	8 (2.5)
GGT 増加	27 (7.5)	7 (2.2)
肺臓炎	19 (5.3)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
体重減少	50 (13.9)	30 (9.5)
低ナトリウム血症	28 (7.8)	16 (5.1)
GGT 増加	11 (3.0)	1 (0.3)
大腸炎	8 (2.2)	0
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象*2		
口内炎	9 (2.5)	1 (0.3)
本薬の休薬に至った有害事象*2		
口内炎	8 (2.2)	0

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

689 試験の術前補助療法/手術期²⁰⁾における安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

²⁰⁾ 術前補助療法の初回実施日又は手術日から術後補助療法の初回投与前までに発現又は増悪した事象が集計された。術後補助療法が実施されなかった患者では術前補助療法の最終投与日又は手術日から 90 日以内に発現又は増悪した重篤な事象、並びに術前補助療法の最終投与日又は手術日から 30 日以内に発現又は増悪した非重篤な事象が集計された。

表 9 安全性の概要 (689 試験の術前補助療法/手術期、2024 年 7 月 25 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 361 例	対照群 307 例
全有害事象	323 (89.5)	258 (84.0)
Grade 3 以上の有害事象	186 (51.5)	133 (43.3)
死亡に至った有害事象	11 (3.0)	11 (3.6)
重篤な有害事象	106 (29.4)	67 (21.8)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	20 (5.5)	1 (0.3)
本薬	19 (5.3)	—
CDDP ^{*2}	1 (0.3)	1 (0.3)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	19 (5.3)	0
本薬	19 (5.3)	—
CDDP ^{*2}	0	0
放射線照射の中止に至った有害事象 ^{*2}	0	0
放射線照射の中断に至った有害事象 ^{*2}	1 (0.3)	0

—：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：術前補助療法/手術期に発現した有害事象が持続している間に術後補助療法として放射線療法/化学放射線療法が開始され、術前補助療法/手術期を超えた時点で CDDP 又は放射線療法の中止、休薬又は中断に至った事象が集計された

689 試験の術前補助療法/手術期において、対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 10 のとおりであった。なお、対照群と比較して本薬群で発現割合が 2% 以上高かった重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象、並びに対照群と比較して本薬群で発現割合が 1% 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 10 対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象 (689 試験の術前補助療法/手術期、2024 年 7 月 25 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	本薬群 361 例	対照群 307 例
全有害事象 ^{*1}		
体重減少	62 (17.2)	36 (11.7)
不眠症	48 (13.3)	19 (6.2)
疲労	43 (11.9)	8 (2.6)
ALT 増加	33 (9.1)	10 (3.3)
口腔内痛	31 (8.6)	8 (2.6)
Grade 3 以上の有害事象 ^{*2}		
ALT 増加	8 (2.2)	0

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

689 試験の放射線療法/化学放射線療法併用期²¹⁾における安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

²¹⁾ 術後補助療法の初回実施日から、放射線療法/化学放射線療法の最終実施日までに発現又は増悪した非重篤な有害事象及び重篤な有害事象が集計された。

表 11 安全性の概要 (689 試験の放射線療法/化学放射線療法併用期、2024 年 7 月 25 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 274 例	対照群 275 例
全有害事象	255 (93.1)	265 (96.4)
Grade 3 以上の有害事象	148 (54.0)	151 (54.9)
死亡に至った有害事象	1 (0.4)	1 (0.4)
重篤な有害事象	44 (16.1)	37 (13.5)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	36 (13.1)	36 (13.1)
本薬	14 (5.1)	—
CDDP	25 (9.1)	36 (13.1)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	39 (14.2)	40 (14.5)
本薬	26 (9.5)	—
CDDP	21 (7.7)	40 (14.5)
CDDP の減量に至った有害事象 ^{*2}	15 (5.5)	9 (3.3)
放射線照射の中止に至った有害事象	3 (1.1)	2 (0.7)
放射線照射の中断に至った有害事象	27 (9.9)	24 (8.7)

—：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：本薬の減量は不可とされた

689 試験の放射線療法/化学放射線療法併用期において、対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 12 のとおりであった。なお、対照群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象、並びに対照群と比較して本薬群で発現割合が 1%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 12 対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象
(689 試験の放射線療法/化学放射線療法併用期、2024 年 7 月 25 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	本薬群 274 例	対照群 275 例
全有害事象 ^{*1}		
下痢	25 (9.1)	10 (3.6)
発疹	15 (5.5)	1 (0.4)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象 ^{*2}		
口内炎	8 (2.9)	1 (0.4)
本薬の休薬に至った有害事象 ^{*2}		
口内炎	7 (2.6)	—

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

また、689 試験の本薬群の術後補助療法本薬単独投与期²²⁾における安全性の概要は、表 13 のとおりであった。

²²⁾ 放射線療法/化学放射線療法の最終実施日の翌日から、術後補助療法としての本薬の最終投与後 30 日までに発現又は増悪した非重篤な有害事象及び最終投与後 90 日までに発現又は増悪した重篤な有害事象が集計された。

表 13 安全性の概要 (689 試験の術後補助療法本薬単独投与期、2024 年 7 月 25 日データカットオフ)

	本薬群 274 例
全有害事象	228 (83.2)
Grade 3 以上の有害事象	102 (37.2)
死亡に至った有害事象	12 (4.4)
重篤な有害事象	76 (27.7)
投与中止に至った有害事象*1	34 (12.4)
本薬	32 (11.7)
CDDP*2	4 (1.5)
休薬に至った有害事象*1	60 (21.9)
本薬	59 (21.5)
CDDP*3	1 (0.4)
CDDP の減量に至った有害事象*4	0
放射線照射の中止に至った有害事象*2	5 (1.8)
放射線照射の中断に至った有害事象*3	1 (0.4)

*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：放射線療法/化学放射線療法の実施日の翌日以降に発現した有害事象により、その後に予定されていた放射線療法/化学放射線療法を中止した場合には、当該有害事象は術後補助療法本薬単独投与期の有害事象として集計された、*3：CDDP の休薬及び放射線照射の中断に至った有害事象を発現した患者 1 例について、当該有害事象とは異なる理由（死因は不明であり、「死亡」として報告された）で死亡に至り、当該有害事象は術後補助療法本薬単独投与期の有害事象として集計された、*4：本薬の減量は不可とされた

さらに、申請者は、(i) 既承認の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に係る効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、689 試験の術前補助療法期と同様に本薬単独投与が実施された臨床試験と 689 試験の術前補助療法期の安全性プロファイルの差異、及び(ii) 689 試験の術後補助療法期と同様に本薬と CDDP を併用した化学放射線療法が実施された臨床試験と 689 試験の術後補助療法期の安全性プロファイルの差異について、それぞれ以下のように説明している。

(i) 術前補助療法期

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

- ① 689 試験の術前補助療法期²³⁾ (2024 年 7 月 25 日データカットオフ)
- ② 再発又は遠隔転移を有する HNSCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (048 試験 (2018 年 6 月 13 日データカットオフ))

表 14 安全性の概要 (689 試験、048 試験)

	例数 (%)	
	689 試験 術前補助療法期	048 試験 本薬単独投与群
	361 例	300 例
全有害事象	242 (67.0)	290 (96.7)
Grade 3 以上の有害事象	75 (20.8)	162 (54.0)
死亡に至った有害事象	4 (1.1)	25 (8.3)
重篤な有害事象	39 (10.8)	121 (40.3)
本薬の投与中止に至った有害事象	11 (3.0)	36 (12.0)
本薬の休薬に至った有害事象	10 (2.8)	92 (30.7)

²³⁾ 術前補助療法の初回実施日から、手術日の前日又は術後補助療法の初回実施日の前日（手術を実施しなかった患者）までに発現又は増悪した非重篤な有害事象及び重篤な有害事象が集計された。手術又は術後補助療法を実施しなかった患者については、術前補助療法の最終投与後 30 日までに発現又は増悪した非重篤な有害事象及び最終投与後 90 日までに発現又は増悪した重篤な有害事象が集計された。

048 試験と比較して、689 試験の術前補助療法期で発現割合が 5%以上高かった全有害事象、048 試験と比較して 689 試験で発現割合が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象、並びに 048 試験と比較して 689 試験で発現割合が 1%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。

(ii) 術後補助療法期

下記の①及び②の臨床試験における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 15 のとおりであった。

- ① 689 試験の CDDP を併用した術後補助療法期²⁴⁾ (2024 年 7 月 25 日データカットオフ)
 ② 局所進行子宮頸癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (A18 試験) (2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

表 15 安全性の概要 (689 試験、A18 試験)

	例数 (%)	
	689 試験 術後補助療法期 (CDDP 併用例のみ)	A18 試験 本薬/CCRT 群
	107 例	528 例
全有害事象	106 (99.1)	528 (100)
Grade 3 以上の有害事象	92 (86.0)	413 (78.2)
死亡に至った有害事象	6 (5.6)	5 (0.9)
重篤な有害事象	49 (45.8)	172 (32.6)
本薬の投与中止に至った有害事象	18 (16.8)	50 (9.5)
本薬の休薬に至った有害事象	31 (29.0)	251 (47.5)

A18 試験と比較して、689 試験の術後補助療法期で発現割合が高かった有害事象は表 16 のとおりであった。なお、A18 試験と比較して 689 試験で発現割合が 2%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

²⁴⁾ 術後補助療法の初回実施日から、689 試験で実施する治療の最終実施後 30 日までに発現又は増悪した非重篤な有害事象及び最終投与後 90 日までに発現又は増悪した重篤な有害事象が集計された。

表 16 A18 試験と比較して 689 試験で発現割合の高かった有害事象

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	689 試験 術後補助療法期 (CDDP 併用例のみ)	A18 試験 本薬/CCRT 群
	107 例	528 例
全有害事象*1		
放射線皮膚損傷	56 (52.3)	34 (6.4)
口内炎	55 (51.4)	12 (2.3)
便秘	35 (32.7)	118 (22.3)
体重減少	30 (28.0)	82 (15.5)
口内乾燥	26 (24.3)	9 (1.7)
味覚不全	20 (18.7)	25 (4.7)
嚥下障害	16 (15.0)	5 (0.9)
口腔カンジダ症	15 (14.0)	3 (0.6)
嚥下痛	13 (12.1)	4 (0.8)
Grade 3 以上の有害事象*2		
好中球数減少	19 (17.8)	83 (15.7)
口内炎	16 (15.0)	0
体重減少	12 (11.2)	9 (1.7)
低ナトリウム血症	11 (10.3)	8 (1.5)
低カリウム血症	9 (8.4)	30 (5.7)
急性腎障害	6 (5.6)	4 (0.8)
放射線皮膚損傷	6 (5.6)	0
悪心	5 (4.7)	8 (1.5)
高カリウム血症	3 (2.8)	2 (0.4)
血中クレアチニン増加	3 (2.8)	1 (0.2)
嚥下障害	3 (2.8)	1 (0.2)
肺炎	3 (2.8)	1 (0.2)
皮膚感染	3 (2.8)	0
死亡に至った有害事象*3		
死亡	2 (1.9)	0
重篤な有害事象*2		
急性腎障害	5 (4.7)	4 (0.8)
肺炎	3 (2.8)	1 (0.2)
本薬の休薬に至った有害事象*2		
口内炎	4 (3.7)	0

*1 : 689 試験で発現割合が 10%以上高かった事象、*2 : 689 試験で発現割合が 2%以上高かった事象、*3 : 689 試験で発現割合が 1%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

689 試験の併合期において、対照群と比較して本薬群で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象であり、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。また、既承認の局所進行子宮頸癌に係る効能・効果と比較して発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬、併用された抗悪性腫瘍剤及び放射線治療の既知の有害事象、又は手術に関連すると考えられる有害事象であった。

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、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、臨床病期Ⅲ～ⅣA の周術期の頭頸部癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、689 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

689 試験の併合期¹⁾における本薬群での日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 17 のとおりであった。

表 17 国内外の安全性の概要 (689 試験の併合期の本薬群、2024 年 7 月 25 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 24 例	外国人患者 337 例
全有害事象	24 (100)	324 (96.1)
Grade 3 以上の有害事象	20 (83.3)	255 (75.7)
死亡に至った有害事象	0	25 (7.4)
重篤な有害事象	14 (58.3)	165 (49.0)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	7 (29.2)	79 (23.4)
本薬	6 (25.0)	60 (17.8)
CDDP	1 (4.2)	29 (8.6)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	11 (45.8)	94 (27.9)
本薬	10 (41.7)	82 (24.3)
CDDP	2 (8.3)	20 (5.9)
CDDP の減量に至った有害事象 ^{*2}	1 (4.2)	14 (4.2)
放射線照射の中止に至った有害事象	0	8 (2.4)
放射線照射の中断に至った有害事象	0	28 (8.3)

*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：本薬の減量は不可とされた

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 18 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 1%以上高かった死亡に至った有害事象、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった CDDP の減量に至った有害事象、放射線照射の中止に至った有害事象、放射線照射の中断に至った有害事象は認められなかった。

表 18 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象
(689 試験の併合期の本薬群、2024 年 7 月 25 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	日本人患者 24 例	外国人患者 337 例
全有害事象*1		
放射線皮膚損傷	18 (75.0)	126 (37.4)
不眠症	13 (54.2)	51 (15.1)
便秘	12 (50.0)	85 (25.2)
味覚不全	12 (50.0)	43 (12.8)
発熱	8 (33.3)	37 (11.0)
処置による疼痛	7 (29.2)	23 (6.8)
肝機能異常	5 (20.8)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
ALT 増加	4 (16.7)	8 (2.4)
創傷感染	3 (12.5)	12 (3.6)
誤嚥性肺炎	3 (12.5)	7 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.5)	5 (1.5)
低カルシウム血症	3 (12.5)	4 (1.2)
GGT 増加	2 (8.3)	9 (2.7)
大腸炎	2 (8.3)	6 (1.8)
術後創感染	2 (8.3)	5 (1.5)
副腎機能不全	2 (8.3)	2 (0.6)
低アルブミン血症	2 (8.3)	1 (0.3)
重篤な有害事象*2		
誤嚥性肺炎	2 (8.3)	6 (1.8)
副腎機能不全	2 (8.3)	2 (0.6)
投与中止に至った有害事象*2,3		
膵炎	2 (8.3)	0
休薬に至った有害事象*2,3		
副腎機能不全	2 (8.3)	0

*1: 日本人患者で発現割合が 20% 以上高かった事象、*2: 日本人患者で発現割合が 5% 以上高かった事象、*3: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

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

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、頭頸部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について、本一変申請後に申請者により下表のように設定する旨が説明された（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
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 • 本薬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。 • 「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。
局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法	<ul style="list-style-type: none"> • 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、頭頸部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を下表のとおり設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 • 本薬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。 • 「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。
局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬の有効性は、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、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 • <u>臨床試験に組み入れられた患者の病期及び病理組織型等について、「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。</u>

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書²⁵⁾における、局所進行 HNSCC に対する本薬を含む術前及び術後補助療法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.5.2025）：

PD-L1 陽性（CPS \geq 1）の Stage III～IVA の切除可能な局所進行 HNSCC 患者に対して、本薬による術前補助療法、並びに腫瘍及び所属リンパ節の外科的切除後に、放射線療法又は術後再発高リスク患者（リンパ節外浸潤陽性又は切除断端陽性）に対しては高用量シスプラチン（100 mg/m² Q3W）を用いた化学放射線療法との併用において、本薬による術後補助療法を行うよう推奨する（category 2A²⁶⁾）。

機構は、周術期の局所進行頭頸部癌に対する本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

下記の理由から、本薬は周術期の局所進行頭頸部癌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。

²⁵⁾ NCCN ガイドライン（v.5.2025）、NCI-PDQ（2025年5月14日版）、ESMO ガイドライン（2020年版）及び国内診療ガイドライン（2025年版）

²⁶⁾ 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。

- 689 試験の結果、周術期の HNSCC 患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照)
- 689 試験の対象とされなかった頭頸部の非扁平上皮癌患者に対する本薬投与は、以下の理由等から許容されると考えること
 - 頭頸部の非扁平上皮癌は頭頸部癌全体の約 10%程度であり、標準的な治療を確立するためのエビデンスを得ることは困難であることから、医療現場において、扁平上皮癌の患者に準じた治療が行われていること (Anticancer Res 2022; 42: 3653-64 等)
 - 進行固形癌患者を対象に本薬の安全性等を検討することを目的とした海外第 I b 相試験 (028 試験) において、頭頸部の非扁平上皮癌患者に対して、一定の腫瘍縮小効果が認められていること (Am J Clin Oncol 2018; 41: 1083-8)
- 689 試験の対象とされなかった原発部位が中咽頭、口腔、喉頭及び下咽頭以外の頭頸部癌患者に対する本薬の投与は、以下の理由等から許容されると考えること
 - 再発又は遠隔転移を有する中咽頭、口腔、喉頭及び下咽頭以外の頭頸部癌患者において、一部の分子標的治療の適応がある患者を除き、中咽頭、口腔、喉頭及び下咽頭癌と同様の治療が行われていること
 - 中咽頭、口腔、喉頭及び下咽頭以外の頭頸部癌は稀であり、標準的な治療を確立するためのエビデンスを得ることは困難であること
 - 進行固形癌患者を対象に本薬の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第 I b 相試験 (028 試験) において、唾液腺癌患者に対して、一定の有効性が認められていること (Am J Clin Oncol 2018; 41: 1083-8)

また、689 試験の対象とされなかった臨床病期 I ~ II の頭頸部癌患者に対する本薬の臨床試験成績は得られていないことから、臨床病期 I ~ II の頭頸部癌患者に対する本薬投与は推奨されないと考える。

以上より、689 試験の対象とされた患者の病期、病理組織型等を添付文書の臨床成績の項において情報提供し、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、本一変申請に係る本薬の効能・効果を「局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法」と設定する。

- 「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。

なお、現行の添付文書において、「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」に係る効能・効果に関連する注意の項で設定されている、本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起は削除する。

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、効能・効果に関連する注意の項に、臨床試験に組み入れられた患者の病期、病理組織型等について、臨床成績の項の内容を熟知する旨を記載する必要があると判断した。

以上より、本一変申請に係る効能・効果を申請者の設定どおりとした上で、局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法に係る効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

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

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

「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬を含む術前補助療法及び術後補助療法を、局所進行頭頸部癌における周術期治療の治療選択肢の一つとして医療現場に提供することは可能と考える。ただし、局所進行頭頸部癌患者に術前補助療法又は術後補助療法としてのみ本薬を投与したときの臨床的有用性は検討されておらず不明であり、術前補助療法及び術後補助療法として本薬を投与することの臨床的意義は、本薬の投与対象を選択する上で重要と考えることから、「7.R.4.2 本薬を術前補助療法及び術後補助療法として投与することの臨床的意義について」の項においてさらに検討を行うこととした。

7.R.4.2 本薬を術前補助療法及び術後補助療法として投与することの臨床的意義について

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

本薬を術前補助療法及び術後補助療法として投与することの臨床的意義に係る探索的解析として、689試験のEFSの中間解析について、pCR²⁷⁾又はmPRを達成した患者集団と達成しなかった患者集団における部分集団解析を実施した。なお、対照群はpCR又はmPRを達成していない患者集団として扱った。当該解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表19及び図5のとおりであった。

表19 pCR又はmPRの達成の有無別のEFSの中間解析結果
(BICR判定、ITT集団、2024年7月25日データカットオフ)

	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *
pCRの達成有無別					
あり	本薬群	11	2 (18.2)	— [4.0, —]	—
	対照群	—	—	—	
なし	本薬群	352	134 (38.1)	50.3 [37.3, —]	0.74 [0.59, 0.93]
	対照群	351	159 (45.3)	30.4 [21.8, 50.1]	
mPRの達成有無別					
あり	本薬群	34	8 (23.5)	— [34.6, —]	—
	対照群	—	—	—	
なし	本薬群	329	128 (38.9)	50.3 [34.5, —]	0.77 [0.61, 0.97]
	対照群	351	159 (45.3)	30.4 [21.8, 50.1]	

—：推定不能、*：非層別Cox比例ハザードモデル

²⁷⁾ 中央判定において、原発腫瘍の切除検体及び切除されたすべての所属リンパ節に浸潤性扁平上皮癌細胞の残存が認められないことと定義された。

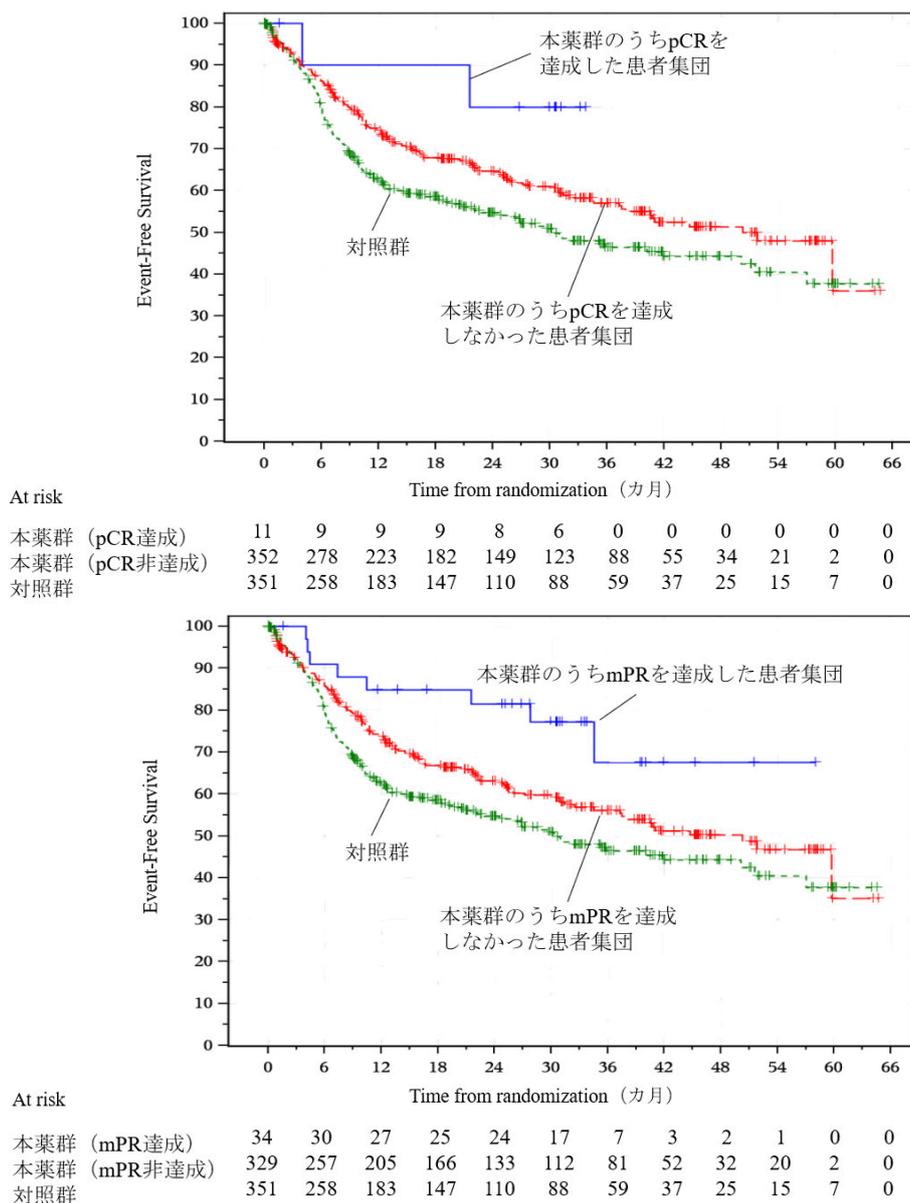


図5 EFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (BICR判定、ITT集団、2024年7月25日データカットオフ)
(上図：pCRの達成の有無別、下図：mPRの達成の有無別)

患者数及びイベント数は限られているものの、本薬による術前補助療法を受け pCR 又は mPR のいずれかを達成した患者集団では、達成しなかった患者集団と比較して EFS が延長する傾向が認められた。また、術前補助療法の効果が十分でないと考えられる pCR 又は mPR を達成しなかった患者集団においても、EFS が延長する傾向が認められた。以上より、本薬を術前補助療法に加え術後補助療法としても投与することにより、術前補助療法単独又は術後補助療法単独よりも治療効果が向上する可能性が示唆された。

なお、術前補助療法としての本薬投与と術前・術後補助療法としての本薬投与を比較することを目的とした臨床試験等は実施しておらず、実施の予定もない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

術前及び術後のいずれにおいても本薬を投与することに臨床的意義がある可能性はあると考えるものの、当該臨床的意義を検討した臨床試験成績は得られていないこと等から、当該臨床的意義について結論付けることは困難である。

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

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

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

689 試験では、「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」 (アジレント・テクノロジー株式会社) を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 発現状況が測定され、PD-L1 発現状況別 (CPS のカットオフ値: 1 及び 10) の本薬の①有効性及び②安全性は、それぞれ下記のとおりであった。

① 有効性:

689 試験における PD-L1 発現状況別 (CPS のカットオフ値: 1 及び 10) の EFS の中間解析 (2024 年 7 月 25 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 20 及び図 6 のとおりであった。

表 20 PD-L1 の発現状況別の EFS の中間解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2024 年 7 月 25 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *1	交互作用の p 値 (両側) *2
CPS < 1	本薬群	13	5 (38.5)	— [10.0, —]	2.57 [0.50, 13.36]	0.2213
	対照群	14	2 (14.3)	— [12.9, —]		
1 ≤ CPS < 10	本薬群	113	43 (38.1)	37.9 [24.8, —]	0.80 [0.53, 1.21]	
	対照群	104	49 (47.1)	30.3 [13.8, —]		
CPS ≥ 10	本薬群	234	85 (36.3)	59.7 [41.1, —]	0.66 [0.49, 0.87]	
	対照群	231	107 (46.3)	26.9 [18.3, 51.5]		

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

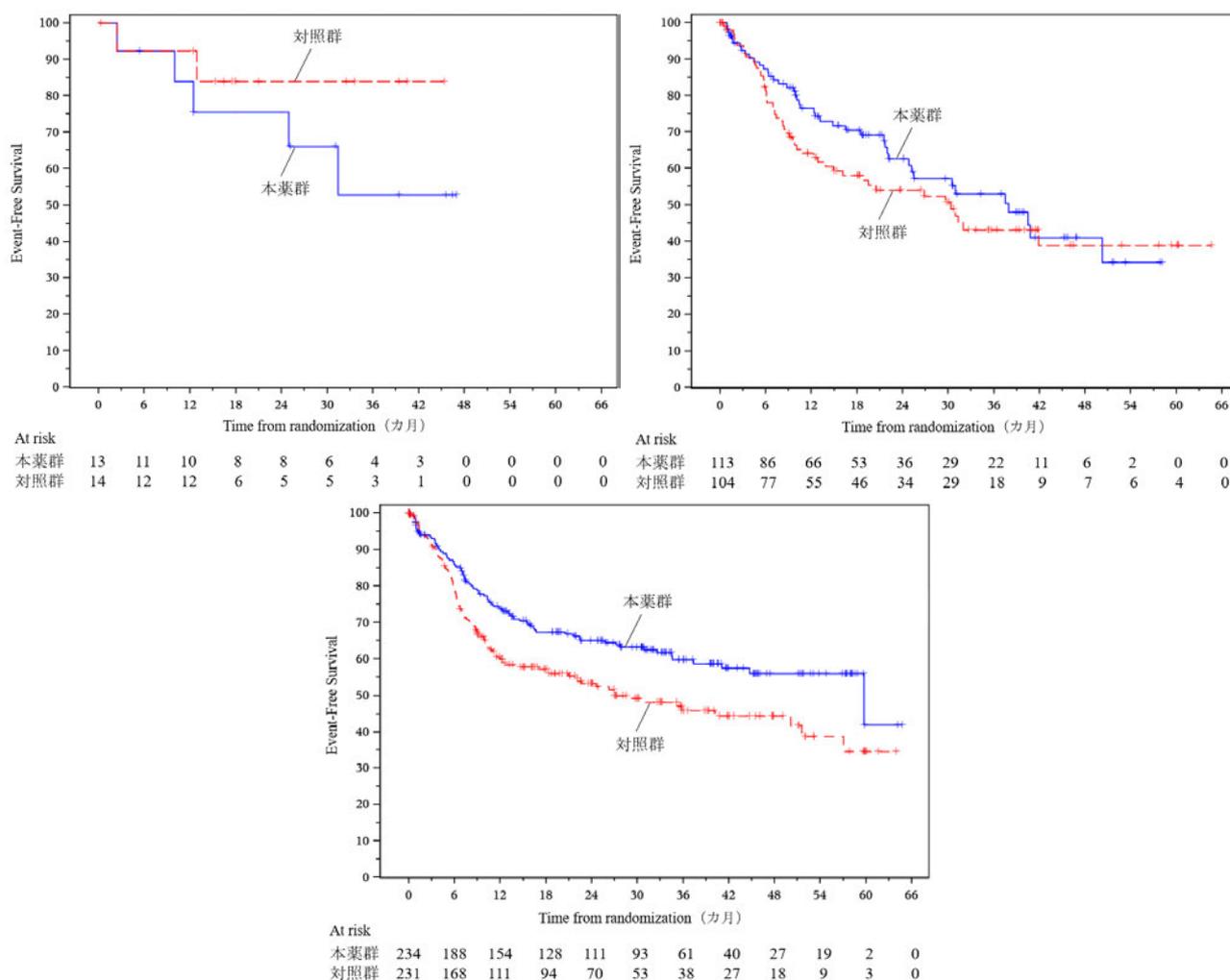


図6 PD-L1発現状況別のEFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、ITT集団、2024年7月25日データカットオフ)
(左上図：CPS<1集団、右上図：1≤CPS<10集団、下図：CPS≥10集団)

また、689試験におけるPD-L1発現状況別（CPSのカットオフ値：1及び10）のOSの1回目の中間解析（2024年7月25日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表21及び図7のとおりであった。

表21 PD-L1発現状況別のOSの1回目の中間解析結果（ITT集団、2024年7月25日データカットオフ）

PD-L1発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *1	交互作用のp値 (両側) *2
CPS<1	本薬群	13	4 (30.8)	— [24.9, —]	1.73 [0.32, 9.54]	0.5194
	対照群	14	2 (14.3)	— [—, —]		
1≤CPS<10	本薬群	113	33 (29.3)	— [48.6, —]	0.70 [0.44, 1.11]	
	対照群	104	39 (37.5)	53.8 [41.9, —]		
CPS≥10	本薬群	234	73 (31.2)	— [—, —]	0.73 [0.54, 1.00]	
	対照群	231	89 (38.5)	61.8 [49.2, —]		

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

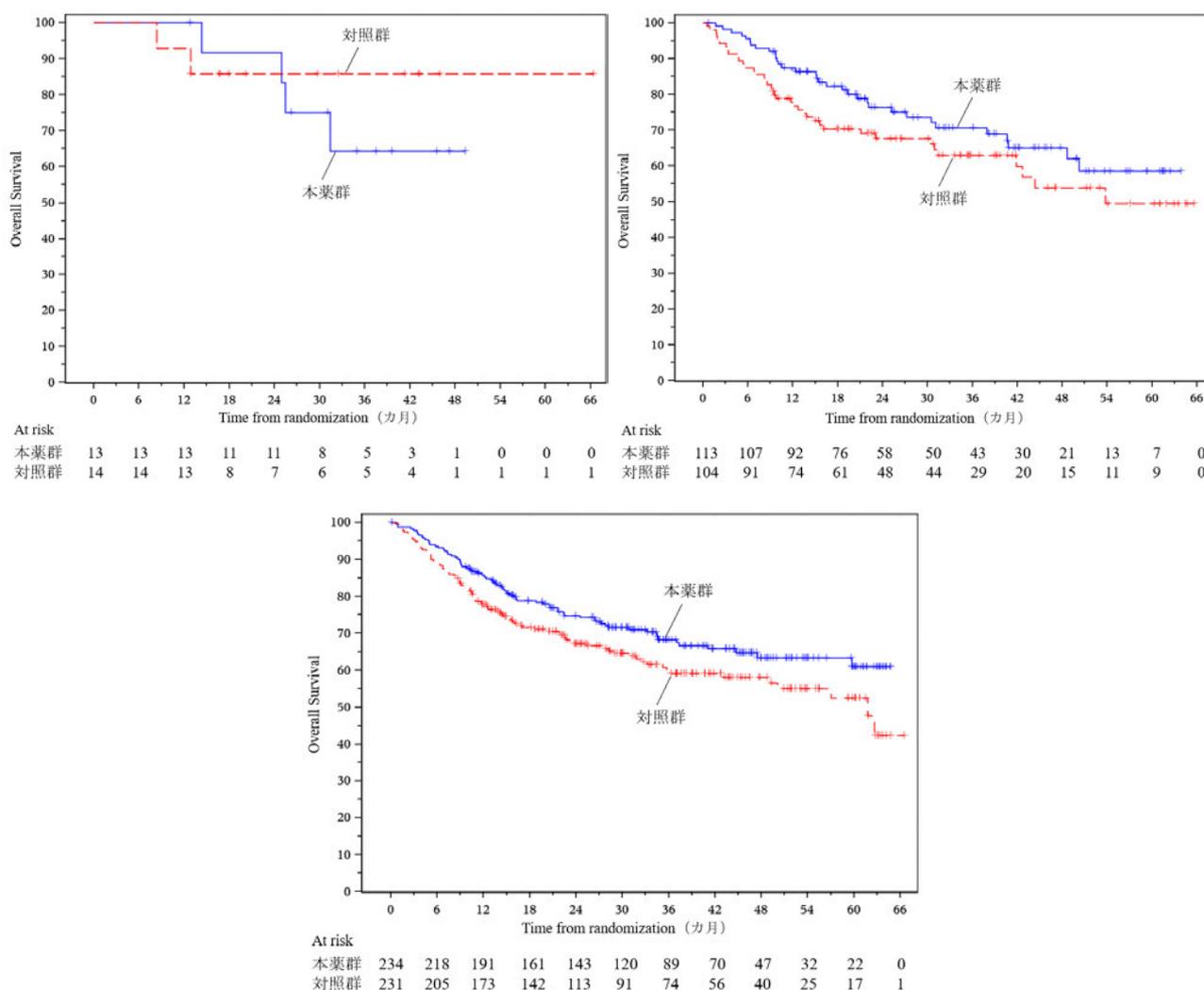


図7 PD-L1発現状況別のOSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2024年7月25日データカットオフ)
(左上図：CPS<1集団、右上図：1≤CPS<10集団、下図：CPS≥10集団)

CPS<1集団において、EFS及びOSが短縮する傾向が認められた。その理由として、患者数及びイベント数が限られていたことが考えられる。また、全体集団において特定された予後因子（EFS：性別、年齢、地域、原発部位、臨床病期及び体重、OS：性別及び体重）及び治療群を共変量とした多変量Cox比例ハザードモデルに基づく、CPS<1集団のEFS及びOSのハザード比[95%CI]は2.09[0.22, 19.7]及び1.60[0.29, 8.79]であり、予後因子の分布が影響した可能性は明確には示されなかった。しかしながら、CPS<1集団及びCPS≥1集団において、本薬群のEFS率及びOS率は概して一貫していたこと²⁸⁾、局所進行HNSCC患者を対象とした412試験でも同様に、CPS<1集団及びCPS≥1集団において、本薬群のEFS率及びOS率は概して一貫していたことを踏まえると、CPS<1集団においても本薬の術前・術後補助療法の有効性が期待できると考える。

²⁸⁾ 689試験におけるCPS<1集団及びCPS≥1集団の本薬群のEFS率（イベント数）はそれぞれ38.5%（5例）及び36.9%（128例）、OS率（イベント数）はそれぞれ30.8%（4例）及び30.5%（106例）であった。

② 安全性：

689 試験の併合期の本薬群において、 $CPS < 1$ 、 $1 \leq CPS < 10$ 及び $CPS \geq 10$ の患者集団における全 Grade の有害事象の発現割合はそれぞれ 92.3%、95.6%及び 97.0%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 76.9%、79.6%及び 74.6%、重篤な有害事象はそれぞれ 53.8%、53.1%及び 47.8%であり（2024 年 7 月 25 日データカットオフ）、PD-L1 発現状況別の各集団間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかった。

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、689 試験の $CPS < 1$ の患者における EFS 及び OS の結果や、再発又は遠隔転移を有する HNSCC 患者を対象とした 048 試験においても、 $CPS < 1$ の部分集団では 048 試験開始時点の標準的治療であるセツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与に対する本薬単独投与による延命効果が示されなかったこと²⁹⁾等を考慮すると、 $CPS < 1$ の患者に対する本薬投与については慎重に検討される必要がある。したがって、689 試験における PD-L1 発現状況別の本薬の有効性を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する注意の項で下記の内容を注意喚起することが適切と判断した。

- 本薬の有効性は、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、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

また、本薬のより適切な投与対象を選択可能となるよう、CPS 等、本薬の効果予測因子に関する情報について引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、局所進行頭頸部癌の術前及び術後補助療法に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

²⁹⁾ 048 試験における $CPS < 1$ 、 $1 \leq CPS < 20$ 及び $CPS \geq 20$ の患者集団のセツキシマブ/5-FU/白金系抗悪性腫瘍剤投与群に対する本薬単独投与群の OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 1.37 [0.86, 2.20]、0.90 [0.68, 1.18] 及び 0.61 [0.45, 0.83] であった（「令和元年 11 月 12 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉 術前補助療法では、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。その後、術後補助療法では、放射線療法又は放射線療法と化学療法との併用において、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。投与回数は、3 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 15 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 1 回まで、術後補助療法は 8 回までとする。	〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉 <ul style="list-style-type: none"> 本薬と併用する放射線療法又は放射線療法と化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。 〈効能共通〉 <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」、並びに以下の項に示す検討の結果、局所進行頭頸部癌の術前及び術後補助療法に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉 術前補助療法では、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。その後、術後補助療法では、放射線療法又はシスプラチンを用いた化学放射線療法との併用において、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。投与回数は、3 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 15 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 1 回まで、術後補助療法は 8 回までとする。	〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉 <ul style="list-style-type: none"> 本薬と併用する放射線療法又は化学放射線療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。 〈効能共通〉 <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

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

689 試験における本薬の用法・用量として、下記の点を踏まえ、術前補助療法として、本薬 200 mg を Q3W で 2 回投与することと設定した。

- 局所進行頭頸部癌における術前補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅱ相試験において、本薬 200 mg を 1 回投与した場合と比較し、本薬 200 mg を 2 回投与した場合に、約 2 倍の患者で病理学的奏効が得られたこと (Sci Immunol 2023; 8: eadf7702)
- 手術までの期間が長期化することを防ぐこと

また、非臨床試験及び臨床試験において、免疫チェックポイント阻害剤を放射線療法と併用することにより PD-L1 発現が増加すること、特に免疫チェックポイント阻害剤と放射線療法との併用が免疫チェックポイント阻害剤の単独療法と比較して効果が高いことが示唆されたこと (Cancer Immunol Res 2015; 3: 345-55 等) から、術後補助療法として放射線療法又は化学放射線療法との併用で本薬を投与することとし、本薬の用法・用量は、術前補助療法と同じ本薬 200 mg を Q3W で投与と設定した。投与回数については、下記の点等を踏まえ、術前補助療法とあわせた総投与期間として約 1 年間 (17 回) となるよう、本薬の術後補助療法の投与回数を 15 回と設定した。

- 悪性黒色腫、腎細胞癌等における術後補助療法及び乳癌、非小細胞肺癌における周術期治療としての本薬の総投与期間は約1年間と設定されていること
- 再発又は遠隔転移を有する HNSCC 患者において本薬の長期投与により効果が持続する可能性が示唆された旨が報告されていること (Br J Cancer 2018; 119: 153-9)

上記の設定により実施された 689 試験において、臨床病期Ⅲ～ⅣA の周術期の HNSCC 患者に対して、術前・術後補助療法としての本薬 200 mg Q3W 投与の臨床的有用性が示されたと考える (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。加えて、PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、200 mg Q3W 投与と 400 mg Q6W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられたこと等に基づき、既承認のすべての効能・効果に対する用法・用量として 400 mg Q6W 投与が本邦において承認されている (「令和7年5月19日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照) ことから、本一変申請に係る本薬の用法・用量について、689 試験で用いられた 200 mg Q3W 投与に加えて、400 mg を Q6W で術前及び術後にそれぞれ1回及び8回投与する用法・用量を設定した。

また、臨床病期Ⅲ～ⅣA の HNSCC の術後化学放射線療法の併用薬として、CDDP 以外の他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の臨床成績の項で本薬と併用された抗悪性腫瘍剤を情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項で下記の内容を注意喚起する。

- 本薬と併用する放射線療法又は放射線療法と化学療法は、「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。

なお、689 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設定とされ、689 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、本一変申請の用法・用量に関連する注意の項における本薬投与時の休薬・中止の目安は、既承認の効能・効果に対する内容と同一の設定とする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

術前補助療法としての本薬の用法・用量の設定及び 400 mg Q6W 投与を用法・用量に含めることについて、申請者の説明を了承した。また、689 試験において、術後補助療法とあわせた総投与期間を約1年間 (17回) と設定したことの根拠は明確ではないものの、689 試験の結果、周術期の HNSCC 患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の臨床的有用性が認められたことから、本薬の用法・用量を 689 試験どおりの設定とすることは受入れ可能と考える。ただし、689 試験の術後補助療法において、本薬と併用する化学放射線療法で用いられた化学療法は CDDP のみであったことから、術後補助療法では CDDP との併用で本薬を投与する旨については、用法・用量において明確に設定することが適切と判断した。また、用法・用量に関連する注意の項において併用する CDDP に係る注意喚起及び本薬投与時の休薬・中止の目安に係る注意喚起を行う旨の申請者の説明を了承した。

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

<用法・用量>

術前補助療法では、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、放射線

療法又はシスプラチンを用いた化学放射線療法との併用において、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 2 回まで、術後補助療法は 15 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 1 回まで、術後補助療法は 8 回までとする。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬と併用する放射線療法又は化学放射線療法は、「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。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（既承認の効能・効果に対する内容と同一）

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、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、局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法に係る本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変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旨を説明している。

- 689 試験において、対照群と比較して本薬群で発現割合の高かった有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であったこと（7.R.3.1 参照）
- 689 試験において、日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、いずれも本薬、併用された抗悪性腫瘍剤又は放射線療法の既知の有害事象であったこと（7.R.3.2 参照）
- 689 試験並びに既承認の効能・効果に係る製造販売後調査³⁰⁾及び製造販売後の使用経験において、本薬の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

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。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（689 試験）

有害事象は本薬群で 348/361 例（94.6%）、対照群で 305/315 例（96.8%）に認められ、689 試験で実施する治療との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 294/361 例（81.4%）、対照群で 258/315 例（81.9%）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 22 のとおりであった。

³⁰⁾ ①悪性黒色腫、②非小細胞肺癌、③古典的ホジキンリンパ腫、④尿路上皮癌、⑤MSI-High 固形癌、⑥腎細胞癌（アキシチニブとの併用）、⑦子宮体癌（レンバチニブメシル酸塩との併用）、⑧TMB-High 固形癌及び⑨原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした製造販売後調査が実施されており、2025 年 6 月時点で 5,474 例（それぞれ①349 例、②2,825 例、③129 例、④1,325 例、⑤410 例、⑥196 例、⑦170 例、⑧63 例及び⑨7 例）の調査票が回収されている。

表 22 いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	本薬群 361 例		対照群 315 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	348 (96.4)	275 (76.2)	305 (96.8)	233 (74.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	123 (34.1)	38 (10.5)	105 (33.3)	35 (11.1)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	89 (24.7)	0	17 (5.4)	0
胃腸障害				
口内炎	150 (41.6)	45 (12.5)	172 (54.6)	42 (13.3)
嚥下障害	105 (29.1)	44 (12.2)	100 (31.7)	34 (10.8)
便秘	97 (26.9)	1 (0.3)	70 (22.2)	1 (0.3)
悪心	88 (24.4)	7 (1.9)	87 (27.6)	9 (2.9)
口内乾燥	81 (22.4)	5 (1.4)	81 (25.7)	5 (1.6)
下痢	78 (21.6)	9 (2.5)	33 (10.5)	2 (0.6)
嘔吐	59 (16.3)	1 (0.3)	32 (10.2)	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	85 (23.5)	5 (1.4)	52 (16.5)	2 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症				
放射線皮膚損傷	144 (39.9)	15 (4.2)	151 (47.9)	18 (5.7)
臨床検査				
体重減少	129 (35.7)	50 (13.9)	86 (27.3)	30 (9.5)
リンパ球数減少	65 (18.0)	33 (9.1)	48 (15.2)	36 (11.4)
好中球数減少	44 (12.2)	20 (5.5)	61 (19.4)	37 (11.7)
白血球数減少	43 (11.9)	17 (4.7)	55 (17.5)	29 (9.2)
神経系障害				
味覚不全	55 (15.2)	0	60 (19.0)	2 (0.6)
精神障害				
不眠症	64 (17.7)	1 (0.3)	25 (7.9)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 179/361 例 (49.6%)、対照群で 116/315 例 (36.8%) に認められた。3% 以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 (本薬群 13 例 (3.6%)、対照群 18 例 (5.7%)) であり、うち対照群の 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 86/361 例 (23.8%)、対照群で 41/315 例 (13.0%) 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好中球数減少 (本薬群 7 例 (1.9%)、対照群 10 例 (3.2%)) であり、うち本薬群の 6 例及び対照群の 10 例は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、本品目の局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法の治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果については、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 8 年 1 月 5 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 7 年 3 月 21 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、臨床病期Ⅲ～ⅣA の周術期の HNSCC 患者を対象に、術前補助療法としての本薬単独投与及び術後補助療法としての放射線療法又は CDDP を用いた化学放射線療法と本薬との併用投与と、術後補助療法としての放射線療法又は CDDP を用いた化学放射線療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (689 試験) において、主要評価項目とされた EFS について、対照群に対して本薬群において統計学的に有意な延長が認められたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、臨床病期Ⅲ～ⅣA の周術期の頭頸部癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象³¹⁾ であると判断した。

³¹⁾ 間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿管間質性腎炎、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・膵外分泌機能不全、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 7 年 4 月 8 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 7 月 30 日付け医薬安発 0730 第 1 号) を踏まえ、血管炎が 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。

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慮した有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、臨床病期Ⅲ～ⅣAの周術期の頭頸部患者においても本薬投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 添付文書の臨床成績の項において、689試験の本薬群で手術に移行しなかった症例の割合を記載することが適切である。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、689試験の本薬群で手術に移行しなかった症例の割合を添付文書に追記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。

1.3 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、頭頸部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について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。(現行の内容から下線部追加、取消線部削除)

効能・効果	効能・効果に関連する注意
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 • 本薬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。 • 「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。
局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法	<ul style="list-style-type: none"> • <u>本薬の有効性は、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、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u> • <u>臨床試験に組み入れられた患者の病期及び病理組織型等について、「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。</u>

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
術前補助療法では、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。その後、術後補助療法では、放射線療法又はシスプラチンを用いた化学放射線療法との併用において、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。投与回数は、3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15回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は1回まで、術後補助療法は8回までとする。	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬と併用する放射線療法又は化学放射線療法は、「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。 • 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 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、局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法に係る本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を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7年5月19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

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

局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法

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

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 7 年 5 月 19 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、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。

<局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法>

術前補助療法では、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、放射線療法又はシスプラチンを用いた化学放射線療法との併用において、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 2 回まで、術後補助療法は 15 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 1 回まで、術後補助療法は 8 回までとする。

<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。

<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、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和7年5月19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。
3. 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。

<根治切除不能な尿路上皮癌>

6. 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）>

8. 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。

9. 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。
10. 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。
11. 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>

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

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

- ~~13. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~
1413. 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。
- ~~1414.~~ 「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。

<局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法>

15. 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。
16. 臨床試験に組み入れられた患者の病期及び病理組織型等について、「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。

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

1617. 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。
- ~~1718.~~ 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<治療切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌>

1819. 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。
1920. 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>

2021. 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>

2422. 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。

<進行・再発の子宮体癌>

2223. 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。

2324. 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）>

2425. 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。

2526. 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。

2627. 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。

2728. 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>

2829. 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。

2930. 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>

3031. 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。

3432. 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>

~~3233~~. 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>

~~3334~~. 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。~~

~~353435~~. 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。~~

3435.1 HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、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。

3435.2 HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、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。

<治癒切除不能な胆道癌>

~~363536~~. 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>

3637. 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、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 7 年 5 月 19 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>

5. 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。

<局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法>

6. 本剤と併用する放射線療法又は化学放射線療法は、「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>

67. 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>

78. 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>

89. 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>

910. 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。
1011. 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>

112. 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。

<治療切除不能な進行・再発の胃癌>

1213. 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>

1314. 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。
1415. 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>

~~1315~~16. 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>

~~1416~~17. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> • AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍に増加した場合 • 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 10 倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満の場合 	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> • AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合 • 肝転移がある患者では、AST 又は ALT が治療開始時に Grade 2 で、かつベースラインから 50%以上の増加が 1 週間以上持続する場合 • 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍以上、又は 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上に増加した場合 	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2 以上の下垂体炎 • 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） • Grade 3 以上の甲状腺機能障害 • Grade 3 以上の高血糖 • 1 型糖尿病 	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2 の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1 時間以内に回復する場合には、投与速度を 50%減速して再開する。
	Grade 3 以上の場合又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4 又は再発性の Grade 3 の副作用 • Grade 3 以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 • 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 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
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
BICR	blinded independent central review	盲検化された中央画像判定
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPS	combined positive score	腫瘍組織における総腫瘍細胞数に対する PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞 (マクロファージ及びリンパ球) の割合
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma	頭頸部扁平上皮癌
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mPR	major pathological response	病理学的奏効
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Head and Neck Cancer—Health Professional Version	
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
pCR	pathological complete response	病理学的完全奏効
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
TPS	tumor proportion score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
UICC	Union for International Cancer Control	
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請

略語	英語	日本語
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		頭頸部癌診療ガイドライン 日本頭頸部癌学会編
028 試験		KEYNOTE-028 試験
040 試験		KEYNOTE-040 試験
048 試験		KEYNOTE-048 試験
412 試験		KEYNOTE-412 試験
689 試験		KEYNOTE-689 試験
A18 試験		KEYNOTE-A18 試験
セツキシマブ		セツキシマブ (遺伝子組換え)
白金系抗悪性腫瘍剤		カルボプラチン又はシスプラチン
本薬		ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)