

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] キイジェクト配合皮下注395mg、同配合皮下注790mg
[一 般 名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）／ベラヒアルロニダーゼ
アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申請年月日] 令和 7 年10月31日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体のうちベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] キイジェクト配合皮下注 395 mg、同配合皮下注 790 mg
[一 般 名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）/ベラヒアルロニダージェ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 10 月 31 日

令和 8 年 8 月 7 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
28	18	（脚注 <u>24</u> 、 <u>25</u> 及び <u>27</u> 参照）	（脚注 <u>25</u> 、 <u>26</u> 及び <u>28</u> 参照）

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 8 年 8 月 7 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] ①キイジェクト配合皮下注 395 mg、②同配合皮下注 790 mg
- [一 般 名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）/ベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] MSD 株式会社
- [申 請 年 月 日] 令和 7 年 10 月 31 日
- [剤 形 ・ 含 量] ①1 バイアル（2.4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）4,800 単位を含有する注射剤
- ②1 バイアル（4.8 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）9,600 単位を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品、（2）新医療用配合剤
- [本 質] <ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）>

ペムブロリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト PD-1 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、H 鎖 228 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。ペムブロリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ペムブロリズマブは、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 4 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

Pembrolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human PD-1 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, whose amino acid residue at position 228 in the H-chain is substituted by Pro. Pembrolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Pembrolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 218 amino acid residues each.

<ベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）>

ベラヒアルロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 3～433 番目に相当し、304～324 番目のアミノ酸残基がヒトヒアルロニダーゼ 1 の 302～322 番目のアミノ

酸残基に置換されている。ベラヒアルロニダーゼ アルファは、CHO 細胞により産生される。ベラヒアルロニダーゼ アルファは、431 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：53,000～61,000）である。

Berahyaluronidase Alfa is a recombinant human hyaluronidase PH-20 analog corresponding to amino acid sequence of human hyaluronidase PH-20 at positions 3 – 433, whose amino acid residues at positions 304 – 324 are substituted by amino acid residues of human hyaluronidase 1 at positions 302 – 322. Berahyaluronidase Alfa is produced in CHO cells. Berahyaluronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: 53,000 – 61,000) consisting of 431 amino acid residues.

[構造]

<ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）>

アミノ酸配列：

L 鎖

```

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL
          |
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL
          |
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
          |
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV
          |
THQGLSSPVT KSFNRGEC
  
```

H 鎖

```

QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYMYWVRQA PGQGLEWMGG
          |
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD
          |
YRFDMGFDYW GQTTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
          |
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT
          |
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT
          |
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY
          |
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
          |
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
          |
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLGK
  
```

鎖内ジスルフィド結合：実線

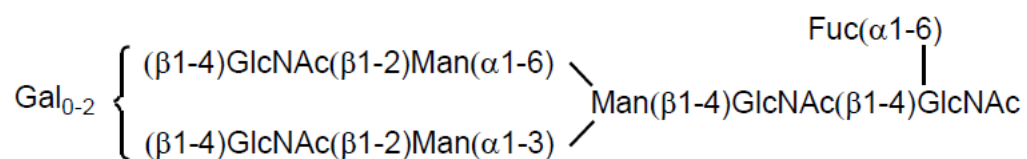
鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C218—H 鎖 C134、H 鎖 C226—H 鎖 C226、H 鎖 C229—H 鎖 C229

部分的ピログルタミン酸：H 鎖 Q1

糖鎖結合：H 鎖 N297

部分的プロセシング：H 鎖 K447

主な糖鎖構造の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

分子式 : $\text{C}_{6504}\text{H}_{10004}\text{N}_{1716}\text{O}_{2036}\text{S}_{46}$ (タンパク部分)

分子量 : 約 149,000

<ベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)>

アミノ酸配列 :



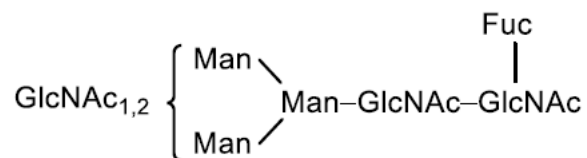
鎖内ジスルフィド結合 : 実線

糖鎖結合：N45、N129、N198、N217、N331

部分的糖鎖結合：N356

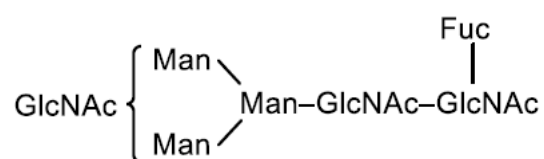
主な糖鎖構造の推定構造

N45



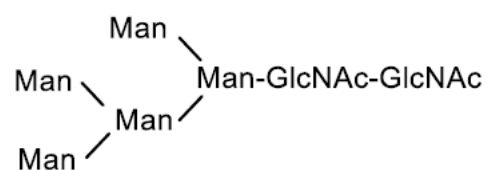
GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

N129



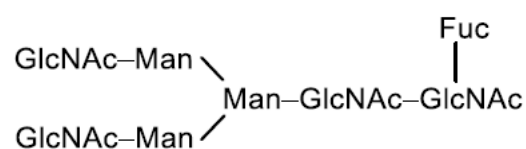
GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

N198



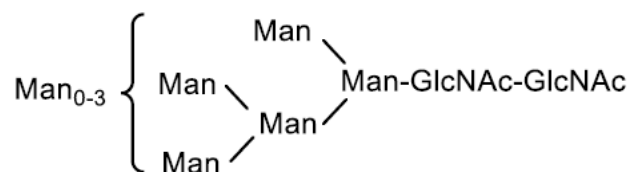
GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース

N217



GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

N331、N356



GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース

分子式：C₂₂₃₇H₃₄₀₃N₅₇₃O₆₄₇S₁₇（タンパク部分）

分子量：53,000～61,000

[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、本品目は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の静脈内投与製剤と同様の有効性が期待され、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、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体のうちペラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、原体のうちペムブロリズマブ（遺伝子組換え）は劇薬として指定済みである。

[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

白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌

[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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 790 mg 及び 9,600 単位を6週間間隔で皮下投与する。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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 790 mg 及び 9,600 単位を6週間間隔で皮下投与する。

〈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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 790 mg 及び 9,600 単位を6週間間隔で皮下投与する。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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 790 mg 及び 9,600 単位を6週間間隔で皮下投与する。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、白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌〉

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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 790 mg 及び 9,600 単位を6週間間隔で皮下投与する。

〈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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 790 mg 及び 9,600 単位を6週間間隔で皮下投与する。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 7 月 2 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ①キイジェクト配合皮下注 395 mg、②同配合皮下注 790 mg
[一 般 名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）/ベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 10 月 31 日
[剤形・含量] ①1 バイアル（2.4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）4,800 単位を含有する注射剤
②1 バイアル（4.8 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）9,600 単位を含有する注射剤

[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
切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌

[申請時の用法・用量]

〈悪性黒色腫〉

通常、成人には、本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 4,800 単位 (2,000 単位/mL)] を 3 週間間隔又は本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 9,600 単位 (2,000 単位/mL)] を 6 週間間隔で皮下投与する。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、本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 4,800 単位 (2,000 単位/mL)] を 3 週間間隔又は本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 9,600 単位 (2,000 単位/mL)] を 6 週間間隔で皮下投与する。

〈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、本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 4,800 単位 (2,000 単位/mL)] を 3 週間間隔又は本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 9,600 単位 (2,000 単位/mL)] を 6 週間間隔で皮下投与する。その後、術後補助療法では、本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 4,800 単位 (2,000 単位/mL)] を 3 週間間隔又は本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 9,600 単位 (2,000 単位/mL)] を 6 週間間隔で皮下投与する。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、白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 4,800 単位 (2,000 単位/mL)] を 3 週間間隔又は本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 9,600 単位 (2,000 単位/mL)] を 6 週間間隔で皮下投与する。

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

通常、成人には、本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 4,800 単位 (2,000 単位/mL)] を 3 週間間隔又は本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 9,600 単位 (2,000 単位/mL)] を 6 週間間隔で皮下投与する。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、本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 4,800 単位 (2,000 単位/mL)] を 3 週間間隔又は本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 9,600 単位 (2,000 単位/mL)] を 6 週間間隔で皮下投与する。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、本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 4,800 単位 (2,000 単位/mL)] を 3 週間間隔又は本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 9,600 単位 (2,000 単位/mL)] を 6 週間間隔で皮下投与する。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、本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 4,800 単位 (2,000 単位/mL)] を 3 週間間隔又は本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 9,600 単位 (2,000 単位/mL)] を 6 週間間隔で皮下投与する。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、本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 4,800 単位 (2,000 単位/mL)] を 3 週間

間隔又は本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 9,600 単位 (2,000 単位/mL)] を 6 週間間隔で皮下投与する。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、本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 4,800 単位 (2,000 単位/mL)] を 3 週間間隔又は本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 9,600 単位 (2,000 単位/mL)] を 6 週間間隔で皮下投与する。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、本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 4,800 単位 (2,000 単位/mL)] を 3 週間間隔又は本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 9,600 単位 (2,000 単位/mL)] を 6 週間間隔で皮下投与する。

[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	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
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	11
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	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
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	16
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	21
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	50
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	50

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

Pembro-SC は、英国医学研究会議により創製された Pembro と韓国 Alteogen 社により創製された Bera を含有する配合剤である。Pembro は、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る。また、Bera は、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する酵素であり、Bera を配合することで、大容量の薬剤を短時間で投与することが可能となり、薬剤を点滴静注した際と比較して、投与時間の短縮による患者負担の軽減等が期待できると考えられている。Pembro-SC は、Bera によりヒアルロン酸が加水分解され、皮下組織における浸透性が増加することで (J Control Release 2006; 114: 230-41 等)、分散及び浸透が促進された Pembro が 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。

なお、本邦において、Pembro-IV 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
2026 年 2 月	局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法

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

Pembro-SC の臨床開発として、申請者により、進行固形癌患者を対象とした国際共同第 I 相試験 (C18 試験) が、2021 年 9 月から実施された。その後、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (D77 試験) が、2023 年 2 月から実施された。

米国及び EU では、D77 試験を主要な試験成績として 2025 年 1 月に承認申請が行われ、米国では 2025 年 9 月に Pembro-IV の既承認の効能・効果のうち、固形癌¹⁾に係る効能・効果、EU では 2025 年 11 月に Pembro-IV の既承認の効能・効果²⁾と同一の効能・効果にて承認された³⁾。

なお、2026 年 4 月時点において、Pembro-SC は Pembro-IV と同一又は同様⁴⁾の効能・効果にて、36 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、C18 試験及び D77 試験への患者登録が、それぞれ 2021 年 9 月及び 2023 年 2 月から開始された。

今般、D77 試験を主要な試験成績として、既承認の Pembro-IV に係る効能・効果⁵⁾と同一の効能・効果及び白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌⁶⁾の効能・効果に係る Pembro-SC の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 Pembro

Pembro-SC の製造に使用する原薬は、既承認の Pembro-IV の製造に用いられる原薬と、処方、規格及び試験方法、製造所、並びに製造方法が異なる。

Pembro-SC の製造に使用する原薬の開発過程での製造方法変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、D77 試験では、変更後の製法 (申請製法) で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。

規格及び試験方法について、既承認の Pembro-IV の製造に用いられる原薬の規格及び試験方法から、確認試験 (生物活性及び荷電分布) 及び浸透圧の削除、含量規格及び pH の規格値の変更、エンドトキシンの規格値及び試験方法の変更、並びに定量法 (タンパク質濃度) の試験方法が変更されている。

貯蔵方法について、申請製法で製造された原薬の長期保存試験成績に基づき、エチレン酢酸ビニル重合体を内層とする多層構造バッグを用いて、 $-40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、12 カ月と設定された。

¹⁾ 悪性黒色腫、NSCLC、悪性胸膜中皮腫、頭頸部癌、尿路上皮癌、MSI-High を有する固形癌、MSI-High を有する結腸・直腸癌、胃癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、胆道癌、メルケル細胞癌、腎細胞癌、子宮体癌、TMB-High を有する固形癌、有棘細胞癌及び乳癌

²⁾ 悪性黒色腫、NSCLC、悪性胸膜中皮腫、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、頭頸部癌、腎細胞癌、MSI-High を有する結腸・直腸癌、MSI-High を有する固形癌、食道癌、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、胃癌及び胆道癌

³⁾ その後、米国では、①689 試験、②905 試験及び③B96 試験を主要な試験成績として、それぞれ①2025 年 7 月に頭頸部癌に対する術前・術後補助療法、②2025 年 10 月に膀胱癌及び③2025 年 10 月に卵巣癌に係る効能・効果を追加する承認申請が行われ、それぞれ①2025 年 10 月、②2025 年 11 月及び③2026 年 2 月に承認された。EU では、B96 試験を主要な試験成績として、2025 年 8 月に卵巣癌に係る効能・効果を追加する承認申請が行われ、2026 年 3 月に承認された。

⁴⁾ 各国又は地域における Pembro-SC の承認効能・効果は、各国又は地域における Pembro-IV の承認効能・効果と概ね一致しているものの、米国では固形癌のみが承認されている等の差異がある。

⁵⁾ Pembro-IV の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・効果は、Pembro-SC の承認申請時点 (2025 年 10 月 31 日) では審査中であり、2026 年 2 月に承認された。

⁶⁾ Pembro-IV について、2025 年 10 月 30 日に白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌に係る効能・効果で承認申請が行われ、審査中である。

2.1.2 Bera

2.1.2.1 細胞基材の調製及び管理

UniProt のヒトヒアルロニダーゼ PH20 の 509 アミノ酸をコードする相補的 DNA を基に、①15 のアミノ酸置換、②N 末端のアミノ酸 37 個及び C 末端のアミノ酸 41 個の欠失、並びに③N 末端へのヒト血清アルブミンに由来するシグナルペプチド配列の融合を行い、Bera をコードする遺伝子断片が調製された。当該遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、Bera の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、Bera の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び LIVCA まで培養した細胞に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R2)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中又は ████████℃で保管される。MCB ████████、WCB ████████。

2.1.2.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、██████、██████ ウイルス不活化、██████、██████ろ過、██████、██████クロマトグラフィー、ウイルスろ過、██████、最終ろ過、並びに試験及び保管工程からなる。

重要工程は、生産培養、██████ ウイルス不活化、██████、██████ろ過、██████、██████クロマトグラフィー及びウイルスろ過工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.2.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び LIVCA について、純度試験が実施されている (2.1.2.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、無菌試験、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、██████試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除き、ハーベスト前の未加工/未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
ウイルス不活化	> [REDACTED]	[REDACTED]	> [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	> [REDACTED]	—*1	> [REDACTED]	> [REDACTED]
ウイルスろ過	> [REDACTED]*2	> [REDACTED]	> [REDACTED]*2	> [REDACTED]*2
総ウイルススクリアランス指数	>17.55	>6.69	>17.69	>11.13

*1：ウイルススクリアランス指数の結果が 1 未満であったため、総ウイルススクリアランスの算出には用いられなかった、

*2：ウイルスろ過工程について、[REDACTED]

2.1.2.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、D77 試験では、変更前製法で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.2.5 特性

2.1.2.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、分子量、翻訳後修飾 ([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED])、ジスルフィド結合、遊離チオール、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	吸光係数、電荷バリエーション、サイズバリエーション
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、N 結合糖鎖結合部位、[REDACTED]
生物学的性質	酵素活性

生物学的性質に関する主な検討として、ヒアルロン酸を基質とした酵素活性試験が実施され、ヒアルロニダーゼ活性が確認された。

2.1.2.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

特性解析結果 (2.1.2.5.1 参照) 等に基づき、関連物質A*、関連物質B*、関連物質C*、関連物質D*、関連物質E*、関連物質F*、関連物質G*、関連物質H* 及び 関連物質I* が目的物質関連物質とされた。サイズバリエーション及び 不純物A* が目的物質由来不純物とされた。サイズバリエーションのうち高分子量分子種は原薬の規格及び試験方法により管理される。なお、サイズバリエーションのうち低分子量分子種及び 不純物A* はこれまでの製造実績において一貫して低値であることが確認されているため、規格及び試験方法には設定されていない。

2.1.2.5.3 製造工程由来不純物

不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H* 及び 不純物I* が製造工程由来不純物とされた。なお、いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.2.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（SEC）、エンドトキシン、微生物限度、酵素活性及び定量法（紫外可視吸光測定法）が設定されている。

2.1.2.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	変更前製法	3	-70± ℃	48 カ月*1	ポリカーボネート製容器及び ポリプロピレン製スクリュウ・ キャップ*2
	申請製法			12 カ月*1	
加速試験			5± ℃	6 カ月	
苛酷試験	変更前製法		25± ℃/60%RH	6 カ月	

*1: 〇月〇日まで安定性試験継続中、*2: 申請者は

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、酵素活性の低下及びタンパク質濃度の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、ポリカーボネート製容器及びポリプロピレン製スクリー・キャップを用いて、 $-70 \pm \blacksquare^\circ\text{C}$ で保存するとき 48 カ月とされた。

2.2 製劑

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（2R サイズ又は 6R サイズ）に内容液量 2.4 mL あたり Pembro 395 mg 及び Bera 4,800 U、又は内容液量 4.8 mL あたり Pembro 790 mg 及び Bera 9,600 U を含有する注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-メチオニン、精製白糖、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、融解、処方化（プール及び混合）、バイオバーデン低減ろ過及び無菌ろ過、充填・施栓及び巻締め、並びに包装・表示・試験及び保管工程とされている。

重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で実施された製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、D77 試験では、変更前製法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（Pembro 相対力価及び Bera 酵素活性）、浸透圧、pH、純度試験（IEX、SEC、CE-SDS（非還元・還元）及び HIC）、エンドトキシン、採取容量、

製剤の主要な安定性試験は表4及び表5のとおりである。

	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法 ^{*1}	4	5±3℃	12 カ月 ^{*2}	ガラスバイアル及び
加速試験	申請製法 ^{*1}	4	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験	申請製法 ^{*1}	4	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	
光安定性試験	申請製法 ^{*1}	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		クロロブ チルエラストマーゴ ム栓

	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	変更前製法*1	3	5±3℃	36 カ月	ガラスバイアル及び [redacted]
	申請製法*2	1		12 カ月*3	
加速試験	変更前製法*1	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	[redacted] [redacted] [redacted]
	申請製法*2	1			
苛酷試験	変更前製法*1	3	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	[redacted] クロロブ チルエラストマーゴ ム栓
	申請製法*2	1			
光安定性試験	申請製法*2	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

790 mg 製剤に係る加速試験では、IEX における XXXXXXXXXX の増加、XXXXXXXXXX の減少及び XXXXXXXXXX の減少傾向、SEC における XXXXXXXXXX の減少傾向及び XXXXXXXXXX の増加傾向、CE-SDS（非還元）における XXXXXXXXXX の減少傾向及び XXXXXXXXXX の増加傾向、HIC における XXXXXXXXXX の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

10

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる Pembro-SC の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.2.5.2 及び 2.1.2.5.3 参照）。

- CQA の特定：

原薬及び製剤の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：凝集体、不溶性微粒子、不溶性異物、断片体、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、バイオバーデン、エンドトキシン、無菌、外来性ウイルス、含量、力価（Pembro 相対力価、Bera 酵素活性）、容器完全性、採取容量、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、pH、外観、浸透圧、XXXXXXXXXX

- 工程の特性解析：

リスクアセスメント及び工程特性解析に基づき、各工程パラメータの重要度分類及び許容範囲の設定が行われた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

本申請においては、Bera の「非臨床薬理試験に関する資料」が提出された。なお、Pembro の「非臨床薬理試験に関する資料」は、Pembro-IV の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。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ヒアルロニダーゼ活性（CTD 4.2.1.1.2）

Bera 及び Vor のヒアルロニダーゼ活性が、ヒアルロン酸の分解により生じる N-アセチル-D-グルコサミンを指標とした比色法により検討された。その結果、Bera 及び Vor のヒアルロニダーゼ活性のパラメータ（ K_M 、 k_{cat} 及び k_{cat}/K_M ）は表 6 のとおりであった。

表 6 Bera 及び Vor のヒアルロニダーゼ活性

	K_M ($\mu\text{mol/L}$)	k_{cat} (1/s)	k_{cat}/K_M
Bera	1.030	121.7	118.2
Vor	1.028	65.7	63.9

n=3（個別の測定値を併合して 1 つの値を算出）

3.1.2 拡散促進作用（CTD 4.2.1.1.3）

Bera 及びトリパンブルー色素液を皮内投与したヌードマウス（6 例/群）を用いて、Bera による拡散吸収促進作用が、色素の拡散面積を指標に検討された。その結果、色素の拡散面積は表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7 色素拡散面積 (Bera とトリパンプブルー色素を同時投与)

	トリパンプブルー色素投与後の経過時間			
	0 分	2.5 分	5 分	20 分
	色素浸透面積 (mm ²)			
溶媒対照*	30.7±2.1	74.5±3.8	94.9±8.5	110.4±4.9
Bera 100 U/mL	29.6±2.0	63.2±3.1	81.3±4.9	102.7±3.9
Bera 500 U/mL	35.0±0.9	76.3±3.7	91.4±4.6	125.5±7.3
Bera 5,000 U/mL	31.9±1.2	87.7±4.2	107.8±6.9	145.6±5.1

n=6、平均値±標準誤差、*: 20 mmol/L ヒスチジン及び 145 mmol/L 塩化ナトリウム

表 8 色素拡散面積 (Bera 投与後にトリパンプブルー色素を投与)

	溶媒又は Bera 投与からトリパンプブルー色素投与までの経過時間	トリパンプブルー色素投与後の経過時間			
		0 分	2.5 分	5 分	20 分
		色素浸透面積 (mm ²)			
溶媒対照*	1 分	49.3±1.3	53.7±1.9	59.0±2.7	70.1±5.4
Bera 100 U/mL	1 分	56.6±3.3	98.5±3.5	118.0±2.5	147.8±5.3
	20 分	56.6±2.4	98.8±5.0	107.7±4.5	123.1±4.9
	4 時間	49.3±2.7	90.8±4.8	102.4±6.1	119.3±5.8
	24 時間	41.3±1.6	76.0±3.0	90.9±5.1	106.1±5.0
	48 時間	36.6±1.9	67.9±4.2	78.0±5.1	97.2±7.0

n=6、平均値±標準誤差、*: 20 mmol/L ヒスチジン及び 145 mmol/L 塩化ナトリウム

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 心血管系及び中枢神経系に及ぼす影響

ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間反復 SC 投与毒性試験において、Bera 投与による心電図及び一般状態に対する影響が検討された。その結果、Bera 投与による影響は認められなかった (5.2 参照)。

3.2.2 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3)

ラット (8 例/群) を用いて、Bera 0.04、0.2 又は 2 mg/kg を単回 SC 投与した際の 1 回換気量、呼吸数及び分時呼吸量に対する影響が検討された。その結果、Bera 投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、Bera の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 Pembro-SC の作用機序及び有効性について

申請者は、Pembro-SC の作用機序について、以下のように説明している。

Pembro は、PD-1 の細胞外領域に結合し、PD-1 と PD-L1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の活性化を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている (「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照)。

Bera は、結合組織のヒアルロン酸を加水分解することにより (3.1.1 参照)、皮下に投与された薬剤の浸透及び分散を促進すると考えられる (3.1.2 参照)。

SC 投与製剤は、SC 投与部位の腫脹による圧痛や硬結等を避けるために、1 回の薬液量は 2 mL 未満に制限される旨が報告されているが (Br J Cancer 2013; 109: 1556-61)、ヒアルロニダーゼと併用することにより、大容量の薬剤を短時間で SC 投与可能となること等が報告されている (Drug Deliv 2019; 26: 98-106 等)。

以上の機序を踏まえると、Bera を配合する Pembro-SC は、Pembro-IV と同程度の薬効を得るために必要な用量（約 4.8 mL）を SC 投与することが可能となり、Pembro-IV において承認されている各種悪性腫瘍（1.1 参照）に対して Pembro-IV と同様の有効性が Pembro-SC においても期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

動物における Pembro の PK は、サル等において検討された。また、動物における Bera の PK は、ヒアルロニダーゼ活性値を指標として、サル等において検討された。

サル血清中における Pembro 及びサル血漿中における Bera⁷⁾ の定量は、それぞれ ECL 法及び ELISA 法により行われた（定量下限は、それぞれ 100 及び 800 ng/mL）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 Pembro

雄性サルに Pembro 8 mg/kg を単回 IV 投与、又は Pembro 4、8、25 若しくは 50 mg/kg を単回 SC 投与し、血清中 Pembro 濃度が検討された。その結果、Pembro 8 mg/kg 単回 IV 投与時、並びに Pembro 4、8、25 及び 50 mg/kg 単回 SC 投与時における Pembro の AUC_{0-inf}（平均値±標準偏差）は、それぞれ 47,200 ± 10,300、19,800 ± 6,620、43,900 ± 13,200、144,000 ± 21,700 及び 322,000 ± 154,000 µg·h/mL であった。

4.1.1.2 Bera

雄性サルに Bera 1、3、10 又は 30 mg/kg を単回 SC 投与し、血漿中 Bera 濃度が検討された。その結果、1～10 mg/kg 投与群では血漿中 Bera 濃度の上昇は認められなかった。一方で、30 mg/kg 投与群では血漿中 Bera 濃度の上昇が認められ、投与 1 時間後において内因性ヒアルロニダーゼ⁸⁾ の約 3 倍の血漿中 Bera 濃度 (21.9 µg/mL) が検出されたものの、速やかに消失し、投与 4 時間後における血漿中 Bera 濃度は 7.96 µg/mL であった。

4.2 分布

申請者は、Bera の組織分布について、以下のように説明している。

ラットに Bera 1 mg/kg を単回 IV 投与した際の、Bera の分布容積は 34.6 mL/kg であり、ラットの体内総水分量 (688 mL/kg) より低値を示したことから、Bera の組織への移行は小さいと考える。

また、Bera の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒトに Bera を SC 投与した際の曝露は極めて限定的であること (6.2.1 参照) を考慮すると、ヒトに SC 投与された Bera が胎盤を通過し、胎児に移行する可能性は低いと考える。

4.3 代謝及び排泄

申請者は、Bera の代謝及び排泄について、以下のように説明している。

⁷⁾ ヒアルロニダーゼ活性に基づいて定量された。

⁸⁾ ベースラインのヒアルロニダーゼの平均値 (7.93 µg/mL)

Bera はタンパク製剤であり、低分子のペプチド及びアミノ酸へ分解されることにより消失すると考えることから、ICH S6 (R1) ガイドラインに基づき、Bera の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった。

また、Bera の乳汁中排泄は検討されていない。ヒトに Bera を SC 投与した際の曝露は極めて限定的であること (6.2.1 参照) を考慮すると、ヒトに SC 投与された Bera が乳汁に排泄される可能性は低いと考える。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、Pembro 及び Bera の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

Pembro-SC に関する毒性評価として、Pembro 単独の局所刺激性試験、Bera 単独の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験、並びに Pembro-SC の局所刺激性試験が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

Bera の雄ラットを用いた単回 SC 投与又は IV 投与毒性試験が実施された。その結果、急性毒性は認められず、単回 SC 投与又は IV 投与時の概略の致死量は 2 mg/kg 超であった (表 9)。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄ラット (Sprague Dawley)	SC 投与 IV 投与	0*、0.04、0.2、2	なし	>2	4.2.3.1 (参考)

*: ヒスチジン 20 mmol/L 及び塩化ナトリウム 145 mmol/L を含有する水溶液 (pH7.0±0.1)

5.2 反復投与毒性試験

Bera のラットを用いた 4 週間及び 26 週間反復 SC 投与、並びにカニクイザルを用いた 4 週間反復 SC 投与による毒性試験が実施され、その結果、毒性所見は認められなかった (表 10)。

表 10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	SC 投与	4 週	0*、0.04、0.2、2	なし	2	4.2.3.2.1
雌雄ラット (Sprague Dawley)	SC 投与	26 週+回復 4 週	0*、0.04、0.2、2	なし	2	4.2.3.2.2
雌雄カニクイザル	SC 投与	4 週+回復 2 週	0*、0.04、0.2、2	なし	2	4.2.3.2.3

*: ヒスチジン 20 mmol/L 及び塩化ナトリウム 145 mmol/L を含有する水溶液 (pH7.0±0.1)

5.3 遺伝毒性試験

Pembro-SC はタンパク製剤であり、核膜を通過せず DNA 及び他の染色体成分と直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

Pembro-SC は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

Bera のラットを用いた SC 投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた SC 投与による胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた SC 投与による出生前及び出生後の発生毒性試験が実施された（表 11）。その結果、ラットを用いた生殖発生毒性試験で毒性所見は認められなかったが、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胎児における体重の低値、頭殿長の低値、骨格変異の発生頻度高値及び内臓形態異常（肺葉の過剰分葉）が認められた。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の胚・胎児における無毒性量である 0.99 mg/kg/日（138,600 U/kg）は最大臨床投与量（9,600 U、体重 50 kg のヒトで 192 U/kg に相当）の 700 倍超であった。

表 11 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雌雄ラット (Sprague Dawley)	SC 投与	雄: 交配前 9 週～試験終了 雌: 交配前 2 週～妊娠 7 日	0*1、2、6、18	雄: ≥6: 異常精子率の高値*2 雌: なし	雌雄: 一般毒性: 18 生殖機能: 18 初期胚発生: 18	4.2.3.5.1
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	SC 投与	妊娠 6～17 日	0*1、2、6、18	母動物: なし 胚・胎児: なし	母動物 (一般毒性): 18 胚・胎児: 18	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (New Zealand White)	SC 投与	妊娠 6～19 日	0*1、0.99、2.88、8.64	母動物: ≥2.88: 妊娠子宮重量の低値 胚・胎児: ≥2.88: 胎児体重の低値、頭殿長の低値 8.64: 骨格変異の発生頻度高値、肺葉の過剰分葉	母動物 (一般毒性): 8.64 胚・胎児: 0.99	4.2.3.5.2.4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	SC 投与	妊娠 6 日～授乳 21 日	0*1、2、6、18	母動物: なし F1 出生児: なし	母動物 (一般毒性): 18 F1 出生児の発生及び発育: 18	4.2.3.5.3

*1: ヒスチジン 20 mmol/L 及び塩化ナトリウム 145 mmol/L を含有する水溶液 (pH7.0±0.1)、*2: Bera に関連すると考えられたが、変化の程度が小さく、雄の交尾率、授胎率及び生殖能指数に影響を及ぼさなかったことから有害ではないと判断された

5.6 局所刺激性試験

Pembro のウサギを用いた単回 SC 投与による忍容性試験、Bera のミニブタを用いた単回 SC 投与による忍容性試験、及び Pembro-SC のカニクイザルを用いた 4 週間反復 SC 投与による忍容性試験が実施され、その結果、投与部位の忍容性は良好であった（表 12）。

4 週間反復 SC 投与忍容性試験で用いた Pembro-SC に含まれる Pembro 及び Bera の濃度は、臨床予定製剤に含まれる最高濃度に相当し、本試験における Pembro の曝露量は、臨床試験における定常状態の Pembro の曝露量の 3 倍又は 6 倍であった⁹⁾。

表 12 局所刺激性試験

試験の種類	投与経路	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (New Zealand White)	SC 投与	Pembro 0 ^{*1} 、390、495 mg を単回投与	なし	4.2.3.6.1
雄ミニブタ (Göttingen)	SC 投与	Bera 0 ^{*2} 、0.04、0.2、2 mg/kg を単回投与	なし	4.2.3.6.2 (参考)
雌雄 カニクイザル	SC 投与	溶媒対照 ^{*1} 又は Pembro-SC ^{*3} を週 1 回 4 週間投与 (計 4 回)	なし	4.2.3.2.4

*1 : L-ヒスチジン 10 mmol/L、7%精製白糖、0.02%ポリソルベート 80 及び L-メチオニン 10 mmol/L を含有する水溶液 (pH5.5) 、*2 : L-ヒスチジン 2.79 mg/mL、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物 0.42 mg/mL 及び塩化ナトリウム 8.47 mg/mL を含有する水溶液 (pH 7.0) 、*3 : Pembro 50 mg/kg 及び Bera 4.1 µg/kg

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、Pembro-SC の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

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

本項において、Pembro の PK パラメータは特段の記載がない限り PPK 解析 (6.2.2 参照) による推定値を記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床試験で使用された Pembro 及び Bera の SC 投与製剤として、臨床試験用製剤及び市販予定製剤があり、当該製剤を用いて Pembro 及び Bera の PK 等が検討された (表 13)。

表 13 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
臨床試験用製剤 ^{*1} (Bera 1,500 U/mL)	海外第 I 相試験 (01 試験)
臨床試験用製剤 ^{*2} (Pembro 130 及び 165 mg/mL バイアル)	海外第 I 相試験 (555 試験コホート A)
臨床試験用製剤 ^{*2} (Pembro 165 mg/mL シリンジ)	国際共同第 III 相試験 (A86 試験)
臨床試験用製剤 ^{*3} (Pembro 130 mg/mL バイアル)	国際共同第 I 相試験 (C18 試験)
市販予定製剤 ^{*3} (Pembro 165 mg/mL バイアル)	国際共同第 I 相試験 (C18 試験)、国際共同第 II 相試験 (F11 試験)、国際共同第 III 相試験 (D77 試験)

*1 : Pembro を含まない、*2 : Bera を含まない、*3 : Bera 2,000 U/mL を含む

Pembro 及び抗 Pembro 抗体の分析法に関する資料は Pembro-IV の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。

⁹⁾ Pembro-SC のカニクイザルを用いた 4 週間反復 SC 投与による忍容性試験における第 15 日目の Pembro の AUC_{0-168h} (206,000 µg・h/mL) と、D77 試験において Pembro-SC を 790 mg Q6W で SC 投与した際の定常状態の Pembro の AUC_{0-6 wks} (71,088 µg・h/mL) 又は C18 試験において Pembro-SC を 395 mg Q3W で SC 投与した際の定常状態の Pembro の AUC_{0-3 wks} (34,536 µg・h/mL) を比較した結果。

ヒト血清中における Bera の定量は ECL 法により行われた（定量下限：0.3125 ng/mL）。また、ヒト血清中における抗 Bera 抗体の検出は ECL 法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.2.1：C18 試験 第4群＜2021年9月～実施中〔データカットオフ日：2024年6月24日〕＞）

進行悪性黒色腫患者 44 例（PK 解析対象は 44 例）を対象に Pembro-SC 投与の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、Pembro-SC（Pembro 395 mg 及び Bera 4,800 U）を Q3W で SC 投与することとされた。

Pembro の PK パラメータは表 14 のとおりであった。なお、Bera はいずれの測定時点においても定量下限未満であった。

表 14 Pembro-SC 投与時における Pembro の PK パラメータ

投与日	例数	投与前濃度* ¹ (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} * ² (day)	AUC _{0-3 wks} (µg·day/mL)
第1サイクル第1日目	44	20.3 (34.2)	33.0 (40.6)	5.00 (2.00, 10.0)	546 (36.7)
第6サイクル第1日目	44	49.0 (45.8)	76.5 (39.0)	4.00 (2.00, 8.00)	1,343 (39.9)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1：第2サイクル第1日目及び第7サイクル第1日目の投与前濃度、*2：中央値（最小値，最大値）

抗 Pembro 抗体は 1/44 例（2.3%）の初回投与前検体において認められ、中和抗体の発現は認められなかった。また、抗 Bera 抗体の発現はいずれの患者においても認められなかった。

6.2.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：D77 試験＜2023年2月～実施中〔データカットオフ日：2024年7月12日〕＞）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 378 例（PK 解析対象は 371 例）を対象に、化学療法との併用において、Pembro-SC 投与と Pembro-IV 投与の PK、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実施された。Pembro-SC 投与及び Pembro-IV 投与の用法・用量は以下のとおりとされた。

Pembro-SC 群：6 週間を 1 サイクルとして、Pembro-SC（Pembro 790 mg 及び Bera 9,600 U）を Q6W で 18 回 SC 投与

Pembro-IV 群：6 週間を 1 サイクルとして、Pembro-IV 400 mg を Q6W で 18 回 IV 投与

Pembro の PK パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15 Pembro-SC 投与又は Pembro-IV 投与における Pembro の PK パラメータ

投与日	投与経路	例数	投与前濃度* (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-6 wks} (µg·day/mL)
第1サイクル第1日目	SC 投与	245	19.36 (52.2)	64.9 (44.0)	1,633 (40.4)
	IV 投与	126	12.26 (50.8)	130 (20.8)	1,438 (26.2)
第3サイクル第1日目	SC 投与	202	39.23 (43.3)	99.0 (36.8)	2,798 (35.5)
	IV 投与	101	23.49 (44.2)	148 (21.6)	2,122 (27.8)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：第2サイクル第1日目及び第4サイクル第1日目の投与前濃度

Pembro-SC 投与がされた 3 例 (9 検体) において、Bera が定量下限を超えていた (0.402~3.03 ng/mL) もの、Pembro-SC 投与開始前において定量下限を超えていたことから、内因性のヒアルロニダーゼによる影響が考えられる旨を申請者は説明している。

抗 Pembro 抗体は Pembro-SC 投与群及び Pembro-IV 投与群で、それぞれ 3/211 例 (1.4%) 及び 1/114 例 (0.9%) において認められ、うち Pembro-SC 投与群の 1 例では中和抗体の発現が認められた。

抗 Bera 抗体は 3/194 例 (1.5%) において認められた。中和抗体は検討されなかった。

なお、本試験のグローバルの解析計画に基づく主要評価項目とされた、第 1 サイクルにおける Pembro の $AUC_{0-6 \text{ wks}}$ 及び第 4 サイクル 1 日目における Pembro の投与前濃度の結果 (Pembro-IV 群に対する Pembro-SC 群の幾何平均値の比) は、7.R.2.2 項に記載する。

6.2.2 PPK 解析

Pembro-IV の申請時に提出された PPK モデルについて、C18 試験及び D77 試験で得られたデータを用いて更新された。

Pembro の PK データ (469 例 (IV 投与 126 例、SC 投与 343 例)、6,116 測定時点)¹⁰⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : Pumas version 2.5.1)。なお、Pembro-SC 投与時の Pembro の PK は、一次吸収過程並びに時間依存的な消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL 及び②Vc に対する共変量として、それぞれ①アルブミン、eGFR、性別、ECOG PS、腫瘍サイズ及びビリルビン、並びに②アルブミン、性別及びがん種 (NSCLC、その他) を組み込んだ基本モデルを用いて、Pembro の Ka 及び F に対する共変量として、体重、性別、民族、投与部位、がん種及び年齢が検討された。その結果、Pembro の Ka に対する有意な共変量として、性別が選択された。申請者は、当該解析結果について、PPK 解析により推定した Pembro-SC 790 mg を Q6W で投与した時の $C_{\max}$ の分布は男性と女性で概ね重なっていた (図 1) ことから、性別が Pembro の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

¹⁰⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
年齢 : 65.0 (37.0, 87.0) 歳、体重 : 69.3 (37.0, 144) kg、アルブミン : 40.6 (13.0, 52.0) g/L、eGFR : 90.4 (32.9, 225) mL/min/1.73 m²、ビリルビン : 8.55 (1.54, 80.6) μ mol/L、腫瘍サイズ : 94.0 (10.0, 446) mm、性別 : 男性 330 例、女性 139 例、ECOG PS : 0 166 例、1 303 例、がん種 : 悪性黒色腫 32 例、NSCLC 406 例、腎細胞癌 31 例、民族 : アジア人 129 例、その他 340 例、投与部位 (SC 投与群) : 腹部 273 例、太腿 43 例、複数部位 25 例、不明 2 例

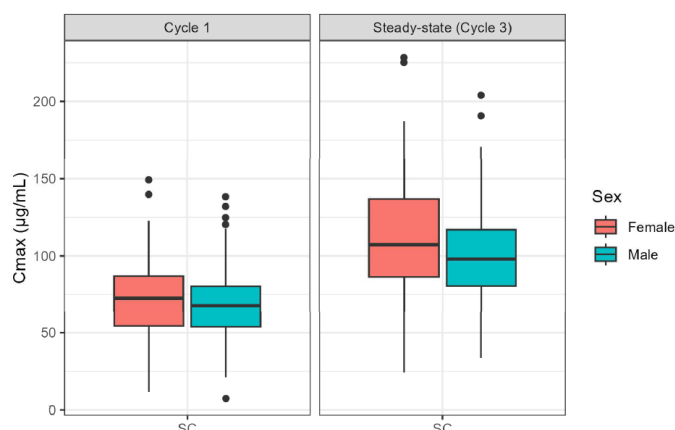


図1 Pembro-SC 790 mg を Q6W で投与した時の C_{max} の推定値
(左：第1サイクル、右：定常状態（第3サイクル）)

6.2.3 Pembro-SC 投与時における Pembro の PK の国内外差

申請者は、D77 試験において、日本人患者と外国人患者との間で Pembro の PK に明確な差異は認められなかったこと（表 16）から、Pembro-SC を投与した際の Pembro の PK に明確な国内外差はないと考える旨を説明している。

表 16 D77 試験の Pembro-SC 群における Pembro の PK パラメータ

投与日	日本人患者			外国人患者		
	例数	投与前濃度* ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-6 \text{ wks}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	例数	投与前濃度* ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-6 \text{ wks}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)
第1サイクル第1日目	18	23.10 (27.5)	1,815 (22.6)	227	19.09 (53.5)	1,620 (41.5)
第3サイクル第1日目	15	42.59 (39.1)	2,969 (29.5)	187	38.97 (43.6)	2,785 (35.9)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：第2サイクル第1日目及び第4サイクル第1日目の投与前濃度

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、Pembro-SC の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 Pembro-SC 投与時及び Pembro-IV 投与時における Pembro の PK の差異について

申請者は、Pembro-SC 投与時と Pembro-IV 投与時との間における Pembro の PK の差異について、以下のように説明している。

下記の結果を踏まえると、Pembro-SC 投与時における Pembro の曝露量は、Pembro-IV 投与時と比較して同程度以上であったことから、Pembro-SC 投与時においても、Pembro-IV 投与時と同様の有効性が期待できると考える。

<Pembro-SC Q6W 投与>

- D77 試験において、主要評価項目である第1サイクルにおける Pembro の $\text{AUC}_{0-6 \text{ wks}}$ 及び第4サイクル第1日目における Pembro の投与前濃度について、Pembro-IV 群に対する Pembro-SC 群の幾何平均値の比 [96%CI ($\text{AUC}_{0-6 \text{ wks}}$) 及び 94%CI (投与前濃度)] はそれぞれ 1.14 [1.06, 1.22] 及び 1.67 [1.52, 1.84] であり、いずれも CI の下限値が非劣性マージン (0.80) を上回った (7.1.1.3 参照)。

- PPK 解析 (6.2.2 参照) により推定された、Pembro-IV 400 mg Q6W 投与及び Pembro-SC 790 mg Q6W 投与における血清中 Pembro 濃度推移は図 2 のとおりであった。

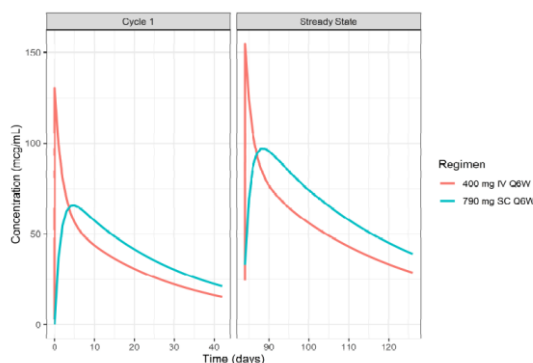


図 2 Pembro-IV 投与及び Pembro-SC 投与における血清中 Pembro 濃度推移 (推定値)

<Pembro-SC Q3W 投与>

- C18 試験の第 4 群における定常状態の Pembro の投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$) 及び $\text{AUC}_{0-6 \text{ wks}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) の実測値は、それぞれ 53.2 及び 2,961 であり、D77 試験における Pembro-SC 790 mg Q6W 投与時の曝露量 (それぞれ 39.6 及び 2,836) と比較して同程度以上であった。
- PPK 解析 (6.2.2 参照) により推定された、定常状態における Pembro の投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$) 及び $\text{AUC}_{0-3 \text{ wks}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) は、①Pembro-IV 200 mg Q3W 投与及び②Pembro-SC 395 mg Q3W 投与で、それぞれ①36.3 及び 1,130 並びに②47.8 及び 1,282 であり、Pembro-SC 投与時の Pembro の曝露量は Pembro-IV 投与時を上回った。
- PPK 解析 (6.2.2 参照) により推定された、Pembro-IV 200 mg Q3W 投与及び Pembro-SC 395 mg Q3W 投与における血清中 Pembro 濃度推移は図 3 のとおりであった。

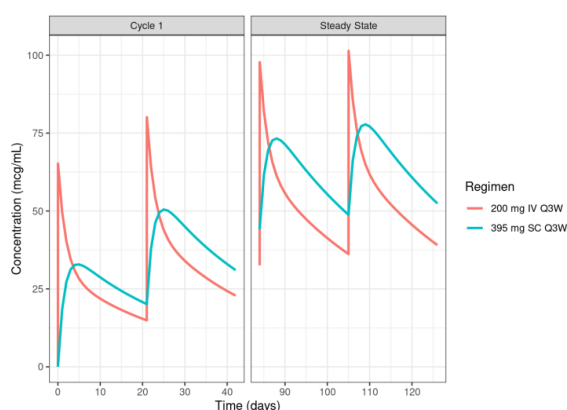


図 3 Pembro-IV 投与及び Pembro-SC 投与における血清中 Pembro 濃度推移 (推定値)

機構は、申請者の説明を了承した。なお、Pembro-IV と Pembro-SC との間における Pembro の PK の差異を踏まえた Pembro-SC の有効性及び安全性については、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項に記載する。

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及び参考資料として、表 17 に示す試験が提出された。

表 17 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 (jRCT 番 号等)	相	対象	登録例数	用法・用量の概要	主な評 価項目
評価	国際 共同	C18 試験 (jRCT2031 220507)	I	第 1 群及び第 2 群： 進行固形癌患者* ¹ 第 3 群： 進行 NSCLC 患者 第 4 群： 進行悪性黒色腫患 者	140 例 第 1 群：46 例 第 2 群：44 例 第 3 群：6 例 第 4 群：44 例	第 1 群： 6 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 第 3 サイクルに Pembro-SC 650 mg (165 mg/mL) を SC 投与、第 2 及び第 4～18 サイクルに Pembro-IV 400 mg を IV 投 与* ² 第 2 群： 6 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 第 3 サイクルに Pembro-SC 650 mg (130 mg/mL) を SC 投与、第 2 及び第 4～18 サイクルに Pembro-IV 400 mg を IV 投 与* ² 第 3 群： 6 週間を 1 サイクルとして、第 1 サイ クルに Pembro-SC 650 mg (165 mg/mL) を SC 投与、第 2～18 サイクルに Pembro-IV 400 mg を IV 投与* ³ 第 4 群： 3 週間を 1 サイクルとして、第 1～35 サイクルに Pembro-SC 395 mg (165 mg/mL) を SC 投与	PK 安全性
		F11 試験 (jRCT2051 230147)	II	固形癌患者	147 例 A 群：71 例 B 群：76 例	A 群： Pembro-SC 395 mg を Q3W で 3 回 SC 投与後、Pembro-IV 200 mg を Q3W で 3 回 IV 投与 B 群： Pembro-IV 200 mg を Q3W で 3 回 IV 投 与後、Pembro-SC 395 mg を Q3W で 3 回 SC 投与	患者選 好 安全性
		D77 試験* ⁴ (jRCT2031 230049)	III	化学療法歴のない 切除不能な進行・ 再発の NSCLC 患 者	377 例 Pembro-SC 群： 251 例 Pembro-IV 群：126 例	Pembro-SC 群： Pembro-SC 790 mg を Q6W で最大 18 回 SC 投与* ³ Pembro-IV 群： Pembro-IV 400 mg を Q6W で最大 18 回 IV 投与* ³	PK 有効性 安全性
参考	国際 共同	A86 試験 (jRCT2021 210032)	III	化学療法歴のない 切除不能な進行・ 再発の NSCLC 患 者	531 例 Pembro-SC 群： 358 例 Pembro-IV 群： 173 例	Pembro-SC 群： Pembro-SC 380 mg を Q3W で最大 35 回 SC 投与* ³ Pembro-IV 群： Pembro-IV 200 mg を Q3W で最大 35 回 IV 投与* ³	PK 有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名 (JRCT 番号等)	相	対象	登録例数	用法・用量の概要	主な評価項目
	海外	555 試験 (NCT03665597) コホート A	I	進行悪性黒色腫患者	36 例	3 週間を 1 サイクルとして、第 1～3 サイクルは、以下の 3 種の用法・用量を群ごとに（計 6 群）異なる投与順序で投与 • Pembro-SC 285 mg（130 mg/mL）を SC 投与 • Pembro-SC 285 mg（165 mg/mL）を SC 投与 • Pembro-IV 200 mg を IV 投与 第 4～35 サイクルは Pembro-IV 200 mg を IV 投与	PK 安全性
		01 試験 (NCT05232175)	I	健康成人	290 例*5 パート I : 290 例 パート II-A : 23 例 パート II-B : 259 例 (Bera 群 172 例、対照群 87 例)	パート I : Bera 0.02 mL 及び対照薬 (0.9%生理食塩水) 0.02 mL を ID 投与 パート II-A : Bera 1 mL を SC 投与 パート II-B : Bera 1 mL 又は対照薬 (0.9%生理食塩水) 1 mL を SC 投与	PK 安全性

*1：悪性黒色腫、NSCLC 又は腎細胞癌患者が対象とされた、*2：NSCLC 患者及び腎細胞癌患者では化学療法（表 18）が併用された、*3：化学療法（表 18）が併用された、*4：追加解析時点（2021 年 12 月 31 日データカットオフ）までに組み入れられた日本人患者 16 例を含む解析結果が参考資料として提出された、*5：パート I における Bera に対するアレルギー反応の評価後に、適格と判断された治験参加者がパート II-A 及び II-B に登録された。

表 18 各臨床試験において併用された化学療法

試験名	併用された化学療法
C18 試験	悪性黒色腫：－ NSCLC： 非扁平上皮癌：CDDP 75 mg/m ² 又は CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量（治験担当医師が選択）及び PEM 500 mg/m ² を Q3W で 4 サイクル IV 投与し、PEM 500 mg/m ² を Q3W で投与中止基準に合致するまで継続 扁平上皮癌：CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量及び PTX 200 mg/m ² （21 日間コースの 1 日目）又は nab-PTX 100 mg/m ² （21 日間コースの 1、8、15 日目）（治験担当医師が選択）を 4 コース点滴静注 腎細胞癌：AXI 5 mg BID
D77 試験	非扁平上皮癌：CDDP 75 mg/m ² 又は CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量（治験担当医師が選択）及び PEM 500 mg/m ² を Q3W で 4 コース点滴静注し、PEM 500 mg/m ² を Q3W で投与中止基準に合致するまで継続 扁平上皮癌：CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量及び PTX 200 mg/m ² （21 日間コースの 1 日目）又は nab-PTX 100 mg/m ² （21 日間コースの 1、8、15 日目）（治験担当医師が選択）を 4 コース点滴静注
A86 試験	非扁平上皮癌：CDDP 75 mg/m ² 又は CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量（治験担当医師が選択）及び PEM 500 mg/m ² を Q3W で 4 コース点滴静注し、PEM 500 mg/m ² を Q3W で投与中止基準に合致するまで継続 扁平上皮癌：CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量及び PTX 200 mg/m ² （21 日間コースの 1 日目）又は nab-PTX 100 mg/m ² （21 日間コースの 1、8、15 日目）（治験担当医師が選択）を 4 コース点滴静注

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は「6.2 臨床薬理試験」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Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.2.1：C18 試験＜2021 年 9 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 6 月 24 日〕＞）

進行固形癌患者¹¹⁾（目標症例数：128 例）を対象に、Pembro-SC 投与及び Pembro-IV 投与の PK、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 6 の国又は地域、22 施設で実施された。

用法・用量は以下のとおりとされ、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。

第 1 及び第 2 群：6 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び第 3 サイクルに Pembro-SC（Pembro 650 mg 及び Bera 7,880 U 又は 10,000 U）（165 又は 130 mg/mL）¹²⁾、第 2 及び第 4～18 サイクルに Pembro-IV 400 mg¹³⁾ を Q6W 投与

第 3 群：6 週間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルに Pembro-SC（Pembro 650 mg 及び Bera 7,880 U）（165 mg/mL）、第 2～18 サイクルに Pembro-IV 400 mg¹⁴⁾ を Q6W 投与

第 4 群：3 週間を 1 サイクルとして、第 1～35 サイクルに Pembro-SC（Pembro 395 mg 及び Bera 4,800 U）を Q3W 投与

本試験に登録された 141 例（第 1 群：46 例、第 2 群：44 例、第 3 群：6 例、第 4 群：45 例）のうち、治験薬が投与されなかった第 4 群の 1 例を除く 140 例（第 1 群：46 例、第 2 群：44 例、第 3 群：6 例、第 4 群：44 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は第 3 群の 6 例）。

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、第 1 群で 2/46 例（うつ血性心不全及び肺臓炎各 1 例）、第 2 群で 3/44 例（発熱性好中球減少症、呼吸不全及び敗血症性ショック各 1 例）、第 4 群で 2/44 例（死亡及び敗血症各 1 例）に認められた。うち、発熱性好中球減少症及び肺臓炎各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

第 3 群の日本人患者における治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.3：F11 試験＜2023 年 12 月～実施中〔データカットオフ日：2025 年 4 月 9 日〕＞）

固形癌患者¹⁵⁾（目標症例数：144 例）を対象に、Pembro-SC 投与と Pembro-IV 投与の患者選好等を検討することを目的とした 2 群¹⁶⁾ 2 期クロスオーバー試験が、本邦を含む 9 の国又は地域、33 施設で実施された。

¹¹⁾ 第 1 群及び第 2 群は悪性黒色腫、NSCLC 又は腎細胞癌患者、第 3 群は NSCLC 患者、第 4 群は悪性黒色腫患者が対象とされた。

¹²⁾ 第 1 群は Pembro 165 mg/mL、第 2 群は Pembro 130 mg/mL の製剤が使用された。

¹³⁾ NSCLC 患者及び腎細胞癌患者では化学療法（表 18）が併用された。

¹⁴⁾ 化学療法（表 18）が併用された。

¹⁵⁾ 悪性黒色腫患者、腎細胞癌患者又は NSCLC 患者が対象とされた。

¹⁶⁾ A 群は Pembro-SC を Q3W で 3 回投与後に Pembro-IV を Q3W で 3 回投与された、B 群は Pembro-IV を Q3W で 3 回投与後に Pembro-SC を Q3W で 3 回投与された。

3 週間を 1 サイクルとして、クロスオーバー期は Pembro-SC 又は Pembro-IV を以下の用法・用量で投与することとされた。また、クロスオーバー期の終了後の継続期においては Pembro-SC 又は Pembro-IV のいずれかを患者が選択し、最大 17 サイクル又は 35 サイクル投与¹⁷⁾ することが可能とされた。

Pembro-SC : Pembro-SC (Pembro 395 mg 及び Bera 4,800 U) を Q3W で 3 サイクル SC 投与

Pembro-IV : Pembro-IV 200 mg を Q3W で 3 サイクル IV 投与

本試験に登録された 147 例 (A 群 : 71 例、B 群 : 76 例) 全例に治験薬が投与され、安全性の評価対象とされた。

主要評価項目とされた患者選好について、Pembro-SC 投与又は Pembro-IV 投与を選好する患者の割合は、それぞれ 65.3 及び 32.2%であった¹⁸⁾。

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、A 群で 7/71 例 (悪性新生物進行 4 例、心筋梗塞、肺炎及び肺出血各 1 例) 及び B 群で 6/76 例 (悪性新生物進行 4 例、死亡及び虚血性脳卒中各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

日本人患者における治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : D77 試験<2023 年 2 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 7 月 12 日] >)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 378 例¹⁹⁾) を対象に、化学療法²⁰⁾ との併用において、Pembro-SC 投与と Pembro-IV 投与の PK、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 16 の国又は地域、110 施設で実施された。

Pembro-SC 投与及び Pembro-IV 投与の用法・用量は以下のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与することとされた。

Pembro-SC 群 : 6 週間を 1 サイクルとして、Pembro-SC (Pembro 790 mg 及び Bera 9,600 U) を Q6W で 18 回 SC 投与

Pembro-IV 群 : 6 週間を 1 サイクルとして、Pembro-IV 400 mg を Q6W で 18 回 IV 投与

本試験に登録され、無作為化²¹⁾ された 377 例 (Pembro-SC 群 251 例、Pembro-IV 群 126 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は Pembro-SC 群 18 例、Pembro-IV 群 5 例)。また、ITT 集団全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

¹⁷⁾ 悪性黒色腫患者又は腎細胞癌患者は最大 17 サイクル、NSCLC 患者は最大 35 サイクル

¹⁸⁾ 3 例 (2.5%) は特に選好はなかった。

¹⁹⁾ 本試験のグローバルの解析計画に基づく主要評価項目とされたモデル解析に基づく①第 1 サイクルにおける Pembro の AUC_{0-6wks} 及び②第 4 サイクル 1 日目における Pembro の投与前濃度について、Pembro-IV 群に対する Pembro-SC 群の幾何平均比を、それぞれ①1.07 及び②1.29 と仮定し、Pembro-IV 群及び Pembro-SC 群の割合比を 1:2、非劣性マージンを 0.8、有意水準をそれぞれ①片側 2%及び②片側 3%とした場合に、検出力がそれぞれ①99.9%及び②99.8%を上回る症例数として 378 例が設定された。また、日本固有の主要評価項目として設定された奏効率について、KEYNOTE-189 試験及び KEYNOTE-407 試験に基づいて Pembro-IV 群及び Pembro-SC 群の奏効率を 51.1%と仮定し、有意水準を片側 2.5%と設定した場合に、synthesis method に基づく非劣性検定の検出力は当該目標症例数で約 89%とされた。

²⁰⁾ 併用された化学療法は表 18 参照

²¹⁾ 層別因子は組織型 (非扁平上皮癌、扁平上皮癌)、ECOG PS (0、1)、地域 (東アジア、北米/西欧/豪/ニュージーランド、その他) 及び PD-L1 TPS (≥50%、<50%) とされた。

本試験の主要評価項目は奏効率²²⁾とされ、synthesis method に基づく仮説検定 (有意水準 (片側) 0.025) により、奏効率について、化学療法²³⁾ に対する化学療法と Pembro-SC との併用投与の治療効果が化学療法に対する化学療法と Pembro-IV との併用投与の治療効果の 50%を上回ることが示された場合に、非劣性が示されたと判断することとされた。Synthesis method において用いるヒストリカルデータは、KEYNOTE-189 試験²⁴⁾ 及び KEYNOTE-407 試験²⁵⁾ の最終解析で得られた Pembro-IV 群及び化学療法群の奏効率とされ、各試験の奏効率を本試験の PD-L1 TPS ($\geq 50\%$ 、 $< 50\%$) の分布で調整した上で、非扁平上皮癌及び扁平上皮癌の有病割合に基づいて統合した。奏効率の解析対象集団は ITT 集団とされた²⁶⁾。

本試験のデータカットオフは、最後に無作為化された患者が少なくとも 27 週間観察された時点で実施することとされた。

有効性について、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率の結果 (2024 年 7 月 12 日データカットオフ) は、表 19 のとおりであった²⁷⁾。

表 19 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、ITT 集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	Pembro-SC 群 251 例	Pembro-IV 群 126 例
CR	8 (3.2)	2 (1.6)
PR	106 (42.2)	51 (40.5)
SD	98 (39.0)	58 (46.0)
PD	23 (9.2)	11 (8.7)
NE	16 (6.4)	4 (3.2)
奏効 (CR+PR)	114	53
(奏効率 [95%CI] (%))	(45.4 [39.1, 51.8])	(42.1 [33.3, 51.2])
奏効率比 [95%CI] *1	1.08 [0.85, 1.37]	
p 値 (片側) *2	0.00051	

*1：組織型 (非扁平上皮癌、扁平上皮癌)、ECOG PS (0、1)、地域 (東アジア、北米/西欧/豪/ニュージーランド、その他) 及び PD-L1 TPS ($\geq 50\%$ 、 $< 50\%$) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法、*2：synthesis method に基づく非劣性検定、有意水準 (片側) 0.025

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、Pembro-SC 群で 26/251 例 (肺炎 7 例、死亡 4 例、呼吸不全及び発熱性好中球減少症各 3 例、COVID-19 肺炎、てんかん、気胸、好中球減少性大腸炎、好中球減少性敗血症、耳下腺炎、敗血症性ショック、肺塞栓症及び肺臓炎各 1 例)、Pembro-IV 群で 12/126 例 (肺炎 4 例、敗血症性ショック及び肺塞栓症各 2 例、死亡、呼吸不全、多臓器

²²⁾ 本邦における主要評価項目。本試験のグローバルの解析計画に基づく主要評価項目は、モデル解析に基づく第 1 サイクルにおける Pembro の AUC_{0-6 wks} 及び第 4 サイクル第 1 日目における Pembro の投与前濃度とされ、Pembro-IV 群に対する Pembro-SC 群の AUC_{0-6 wks} の 96%CI 及び投与前濃度の幾何平均比の 94%CI の下限値が非劣性マージン (0.8) を上回る場合に、非劣性が示されたと判断することとされた。

²³⁾ KEYNOTE-189 試験において対照群として設定された PEM 及び白金系抗悪性腫瘍剤、並びに KEYNOTE-407 試験において対照群として設定された CBDCA 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤 (PTX 又は nab-PTX)。

²⁴⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非扁平上皮 NSCLC 患者を対象に、Pembro-IV 群と化学療法群の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験。最終解析における Pembro-IV 群及び化学療法群の奏効率はそれぞれ 48.3%及び 19.9%であった。Pembro-IV 群の観察期間中央値は 22.1 カ月であった。

²⁵⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の扁平上皮 NSCLC 患者を対象に、Pembro-IV 群と化学療法群の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験。最終解析における Pembro-IV 群及び化学療法群の奏効率はそれぞれ 62.6%及び 38.4%であった。Pembro-IV 群の観察期間中央値は 17.0 カ月であった。

²⁶⁾ Per protocol set を対象とした解析は規定されていなかった。なお、割付治療と異なる治療を実施した患者はいなかった。

²⁷⁾ 2024 年 7 月 12 日データカットオフにおける Pembro-SC 群及び Pembro-IV 群の観察期間の中央値はそれぞれ 8.7 カ月及び 8.4 カ月であった。

機能不全症候群及び大腿骨頸部骨折各 1 例) に認められた。うち、Pembro-SC 群の発熱性好中球減少症 3 例、好中球減少性大腸炎、肺炎、好中球減少性敗血症、耳下腺炎、敗血症性ショック及び肺臓炎各 1 例、Pembro-IV 群の敗血症性ショック 2 例及び多臓器機能不全症候群 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

日本人患者における治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は認められなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 国際共同試験

7.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.4 : A86 試験<2021 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 4 月 4 日] >)

治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、Pembro-SC 群で 35/356 例 (敗血症 4 例、死亡及び COVID-19 肺炎各 3 例、肺炎、悪性新生物進行及び肺出血各 2 例、心房細動、心停止、急性心不全、上室性期外収縮、吐血、食道出血、突然死、胆嚢炎、COVID-19、好中球減少性敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺敗血症、敗血症性ショック、頭蓋脳損傷、重症筋無力症、肺臓炎、肺動脈血栓症、呼吸不全及び塞栓症各 1 例)、Pembro-IV 群で 14/172 例 (心筋梗塞 2 例、好中球減少症、疲労、COVID-19、COVID-19 肺炎、消化管感染、肺炎、細菌性肺炎、虚血性脳卒中、呼吸困難、肺臓炎、肺出血及び呼吸不全各 1 例) に認められた。うち、Pembro-SC 群の悪性新生物進行 2 例、突然死、好中球減少性敗血症、肺敗血症、敗血症性ショック、重症筋無力症及び肺臓炎各 1 例、Pembro-IV 群の、好中球減少症、消化管感染及び肺臓炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外試験

7.2.2.1 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 555 試験コホート A<2018 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 12 月 31 日] >)

治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、2/36 例 (腎不全及び肺臓炎各 1 例) に認められ、肺臓炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.2 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 01 試験<2022 年 1 月～2022 年 8 月>)

治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、認められなかった。

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、Pembro-SC の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、D77 試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「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、D77 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、Pembro-IV 投与の対象患者に対する Pembro-SC 投与の有効性は、Pembro-IV 投与と同様の有効性が期待できると判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目について

申請者は、D77 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

下記の点を考慮し、主要評価項目として BICR 判定による奏効率を設定した。

- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として、OS 及び PFS の結果に基づき、化学療法に対する化学療法と Pembro-IV との併用投与の有効性が検証された臨床試験（KEYNOTE-189 試験及び KEYNOTE-407 試験）において、化学療法単独と比較して化学療法と Pembro-IV との併用で臨床的意義のある奏効率の改善も認められたこと²⁸⁾から、当該患者を対象に、Pembro-SC の有効性を Pembro-IV と比較して検討する上で、奏効率は適切な評価指標であると考えること

なお、下記の点を考慮すると、Pembro-IV 投与時の Pembro の曝露量（AUC_{0-6 wks} 及び投与前濃度）に対する Pembro-SC 投与時の Pembro の曝露量（AUC_{0-6 wks} 及び投与前濃度）の非劣性を評価することにより Pembro-SC の有効性を推測可能と考え、副次評価項目として第 1 サイクルにおける Pembro の AUC_{0-6 wks} 及び第 4 サイクル第 1 日目における Pembro の投与前濃度を設定した。

- Pembro は、全身循環血中の免疫細胞の PD-1 と結合し、結合した免疫細胞が腫瘍に移行することによって腫瘍増殖抑制作用を示すことから、がん種に関係なく、血清中 Pembro 濃度が PD-1 標的への結合を飽和するのに必要な濃度を超えていれば、Pembro の有効性は維持されることが考えられること
- Pembro-IV 投与の有効性は、既承認の効能・効果の承認時に評価した臨床試験において既に示されていること
- Pembro-SC 投与時に Pembro-IV 投与時と同程度以上の曝露量が得られれば、Pembro-IV 投与時と同様の有効性が Pembro-SC 投与時にも期待できると考えること

Pembro-IV 群に対する Pembro-SC 群の奏効率に関する非劣性の判定基準は、下記の点を考慮し、Pembro-IV 群に対する Pembro-SC 群の奏効率について、化学療法に対する化学療法と Pembro-SC との併用投与の治療効果が化学療法に対する化学療法と Pembro-IV との併用投与の治療効果の 50%を上回ることと設定した。

- いくつかの仮想シナリオを用いて非劣性の判定基準の妥当性を評価した。D77 試験の Pembro-IV 群において、KEYNOTE-189 試験及び KEYNOTE-407 試験で得られた Pembro-IV 群の奏効率を非扁平上皮癌と扁平上皮癌の予想登録割合で重み付けした奏効率と同程度の奏効が得られた場合、並びに当該奏効率から D77 試験の目標症例数を考慮して 1 又は 2 標準偏差分の奏効が得られた場合に、synthesis method において統計学的に有意差が得られる Pembro-SC 群の最小の奏効率及び奏効率比並びにそれらの 95%CI を算出した(表 20)。いずれのシナリオにおいても、Pembro-IV 群及び Pembro-SC 群の奏効率の信頼区間の大部分が重なっていること、並びに奏効率比の 95%CI は 1 を含んでい

²⁸⁾ ①KEYNOTE-189 試験及び②KEYNOTE-407 試験における奏効率は、Pembro-IV 群及び化学療法群で、それぞれ①47.6 及び 18.9%、並びに②57.9 及び 38.4%であった。

ることから、D77 試験において統計学的な有意差が得られた場合の Pembro-IV 群及び Pembro-SC 群の奏効率の差は意味のある差ではないとみなすことが可能と考えること

表 20 仮想シナリオにおける統計学的な有意差が得られる最小の Pembro-SC 群の奏効率及び奏効率比

D77 試験の観察される Pembro-IV 群の奏効率 [95%CI] [%]	統計学的な有意差が得られる最小の Pembro-SC 群の奏効率 [95%CI] [%]	奏効率比 [95%CI] [%]
51.6 [42.9, 60.3]	46.0 [39.9, 52.2]	0.89 [0.72, 1.11]
46.8 [38.1, 55.5]	42.5 [36.4, 48.6]	0.91 [0.72, 1.15]
42.1 [33.4, 50.7]	39.3 [33.3, 45.3]	0.93 [0.72, 1.21]
56.3 [47.7, 65.0]	49.6 [43.4, 55.8]	0.88 [0.72, 1.07]
61.1 [52.6, 69.6]	52.8 [46.6, 58.9]	0.86 [0.72, 1.04]

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

奏効率の評価について、D77 試験において、Pembro-IV に対する Pembro-SC の奏効率の非劣性が示される最小の奏効率等を考慮すると、Pembro-IV に対する Pembro-SC の奏効率の非劣性が示されたことのみをもって、Pembro-SC において Pembro-IV と同程度の有効性が期待できることを説明することには限界があると考ええる。したがって、Pembro-SC の有効性については、D77 試験における奏効率の結果に加えて、Pembro の AUC_{0-6 wks} 及び投与前濃度の結果を踏まえて評価することが適切と判断した。なお、time to event に関する評価項目の結果も確認し、総合的に評価することとした。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、Pembro-SC の有効性について、以下のように説明している。

本邦において主要評価項目とされた奏効率の結果は表 19 のとおりであった (7.1.1.3 参照)。D77 試験で得られた Pembro-IV 群の奏効率は、ヒストリカルデータとして用いた KEYNOTE-189 試験及び KEYNOTE-407 試験の Pembro-IV 群の奏効率よりも数値的に低い傾向が認められた。下記の理由から当該傾向が認められたと考えられる。

- D77 試験の症例数が限られていることによる推定値のばらつき
- D77 試験と比較して KEYNOTE-189 試験及び KEYNOTE-407 試験の最終解析時点における Pembro-IV 群の観察期間が長く (脚注 24、25 及び 27 参照)、D77 試験において遅発奏効例が存在したこと

しかしながら、下記の理由から synthesis method の第一種の過誤確率は適切に制御されており、検定の解釈に影響は及ぼさないと考える。

- Synthesis method は D77 試験のデータとヒストリカルデータの両方のばらつきを考慮して検定統計量を構成すること
- D77 試験において Pembro-SC 群と Pembro-IV 群は同程度の奏効率を見込んでいることから、遅発奏効例は両群に同程度存在すると考えられるため、遅発奏効例の有無にかかわらず synthesis method の検定統計量を構成する奏効率の比は一定であること

また、ヒストリカルデータの観察期間が D77 試験の観察期間と同程度になるように、KEYNOTE-189 試験及び KEYNOTE-407 試験の中間解析の奏効率²⁹⁾をヒストリカルデータとした補足的解析を実施した

²⁹⁾ KEYNOTE-189 試験の中間解析における Pembro-IV 群の観察期間の中央値及び奏効率はそれぞれ 10.9 カ月及び 47.6% であった。KEYNOTE-407 試験の中間解析における Pembro-IV 群の観察期間の中央値及び奏効率はそれぞれ 8.3 カ月及び 57.9% であった。

結果、KEYNOTE-189 試験及び KEYNOTE-407 試験を統合した Pembro-IV 群の奏効率は 49.1%であり、synthesis method に基づく非劣性検定の p 値は 0.00071 であったことから、主解析と同様の傾向が認められた。以上を踏まえると、D77 試験の結果に基づいて Pembro-IV に対する Pembro-SC の奏効率の非劣性は示されたと判断することは可能と考える。

D77 試験の副次評価項目とされた、Pembro-SC 群及び Pembro-IV 群のモデル解析に基づく第 1 サイクルにおける Pembro の AUC_{0-6 wks}、並びに第 4 サイクル第 1 日目における Pembro の投与前濃度は、それぞれ表 21 及び表 22 のとおりであった。なお、第 1 サイクルに Pembro-SC 又は Pembro-IV が投与され、投与後の評価可能な Pembro 濃度測定値が 1 つ以上あり、かつ、モデル解析により第 1 サイクルにおける Pembro の AUC_{0-6 wks} が算出可能であった 371 例（Pembro-SC 群 245 例、Pembro-IV 群 126 例）がモデル解析に基づく第 1 サイクルにおける Pembro の AUC_{0-6 wks} の解析対象集団とされ、第 1 サイクルに Pembro-SC 又は Pembro-IV が投与され、投与後の評価可能な Pembro 濃度測定値が 1 つ以上あり、かつモデル解析により第 4 サイクル第 1 日目における Pembro の投与前濃度が算出可能であった 303 例（Pembro-SC 群 202 例、Pembro-IV 群 101 例）が第 4 サイクル第 1 日目における Pembro の投与前濃度の解析対象集団とされた。

表 21 Pembro の AUC_{0-6 wks}
(D77 試験、AUC_{0-6 wks} の解析対象集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ)

	Pembro-SC 群	Pembro-IV 群
例数	245	126
AUC _{0-6 wks} (μg・day/mL)	1,633.24 (40.41)	1,437.58 (26.23)
幾何平均比 [96%CI]	1.14 [1.06, 1.22]	
幾何平均値 (幾何変動係数%)		

表 22 Pembro の投与前濃度
(D77 試験、投与前濃度の解析対象集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ)

	Pembro-SC 群	Pembro-IV 群
例数	202	101
投与前濃度 (μg/mL)	39.23 (43.29)	23.49 (44.23)
幾何平均比 [94%CI]	1.67 [1.52, 1.84]	
幾何平均値 (幾何變動係数%)		

D77 試験において副次評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS³⁰⁾ の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線 (2024 年 7 月 12 日データカットオフ) は、それぞれ表 23 及び図 4 のとおりであった。

³⁰⁾ 無作為化された日から、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。RECIST ver.1.1 に基づく画像評価は、無作為化から 18 週までは 6 週ごと、18 週から 45 週までは 9 週ごと、その後は 12 週ごとに実施することとされた。なお、以下に該当する患者は、該当する日のうち最も早い日で打切りとすることとされた。

- 2 回以上連続して画像評価が実施されなかった直後に増悪又は死亡が認められた患者は、画像評価が 2 回以上連続して実施されなかった時点より前の最新の画像評価日
- 増悪又は死亡が認められず新たな抗癌治療を実施しなかった患者は、最新の画像評価日
- 新たな抗癌治療を実施した患者は、新たな抗癌治療を実施する前の最新の画像評価日

表 23 PFS の解析結果
(D77 試験、RECIST ver.1.1、BICR 判定、ITT 集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ)

	Pembro-SC 群	Pembro-IV 群
例数	251	126
イベント数 (%)	135 (53.8)	66 (52.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.1 [6.3, 8.3]	7.8 [6.2, 9.7]
ハザード比 [95%CI] *	1.05 [0.78, 1.43]	

*: 組織型 (非扁平上皮癌、扁平上皮癌)、ECOG PS (0、1)、地域 (東アジア、北米/西欧/豪/ニュージーランド、その他) 及び PD-L1 TPS (≥50%、<50%) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

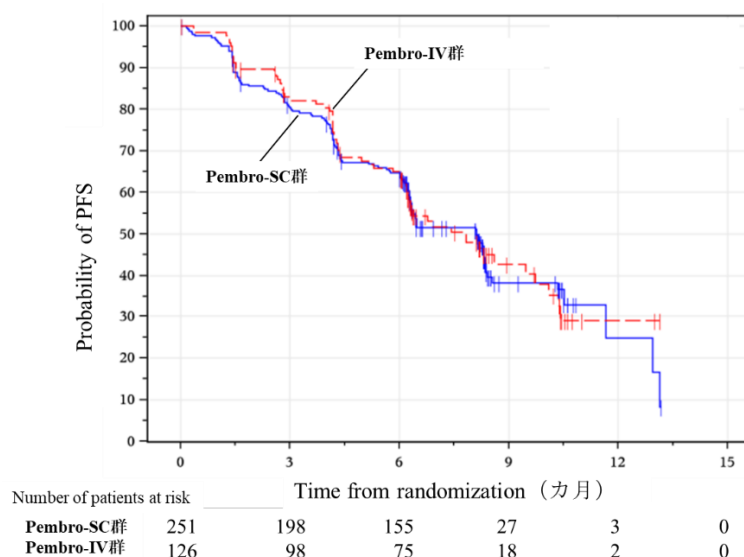


図 4 PFS の Kaplan-Meier 曲線
(D77 試験、RECIST ver.1.1、BICR 判定、ITT 集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ)

また、D77 試験において副次評価項目の一つとされた OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線 (2024 年 7 月 12 日データカットオフ) は、それぞれ表 24 及び図 5 のとおりであった。

表 24 OS の解析結果 (D77 試験、ITT 集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ)

	Pembro-SC 群	Pembro-IV 群
例数	251	126
イベント数 (%)	61 (24.3)	37 (29.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.81 [0.53, 1.22]	

—: 推定不能、*: 組織型 (非扁平上皮癌、扁平上皮癌)、ECOG PS (0、1)、地域 (東アジア、北米/西欧/豪/ニュージーランド、その他) 及び PD-L1 TPS (≥50%、<50%) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

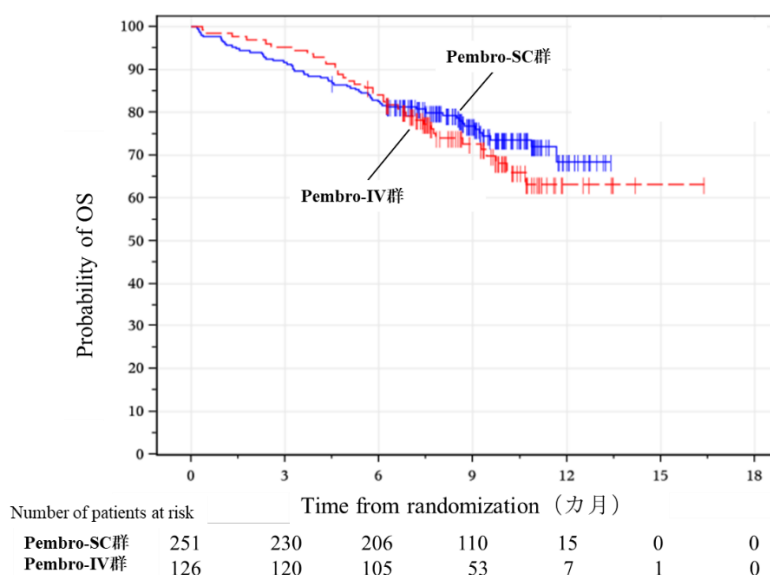


図 5 OS の Kaplan-Meier 曲線
(D77 試験、ITT 集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ)

D77 試験の日本人集団における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率及び PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 25、表 26 及び図 6 のとおりであった。

表 25 最良総合効果及び奏効率
(D77 試験、RECIST ver.1.1、BICR 判定、日本人集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	Pembro-SC 群 18 例	Pembro-IV 群 5 例
CR	1 (5.6)	0
PR	10 (55.6)	1 (20.0)
SD	7 (38.9)	4 (80.0)
PD	0	0
NE	0	0
奏効 (CR+PR)	11	1
(奏効率 [95%CI*] (%))	(61.1 [35.7, 82.7])	(20.0 [0.5, 71.6])
奏効率比 [95%CI]	3.06 [0.51,18.33]	

* : Clopper-Pearson 法

表 26 PFS の解析結果
(D77 試験、RECIST ver.1.1、BICR 判定、日本人集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ)

	Pembro-SC 群	Pembro-IV 群
例数	18	5
イベント数 (%)	9 (50.0)	3 (60.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.5 [6.2, -]	5.3 [2.8, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.35 [0.09, 1.36]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

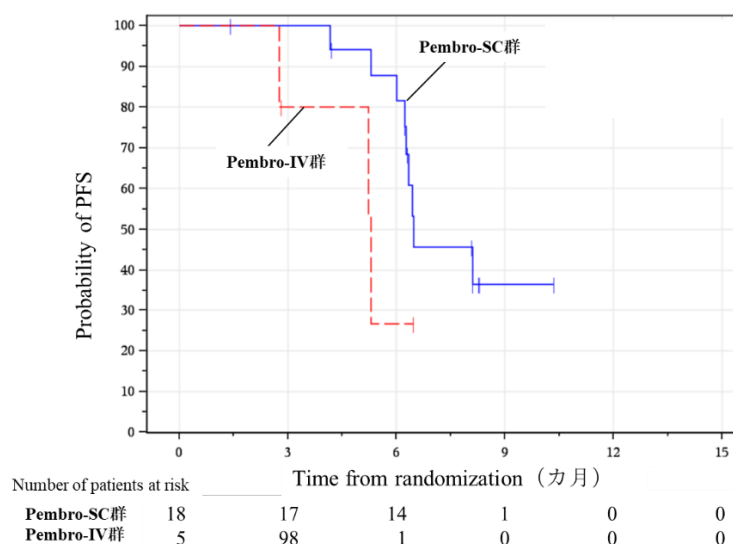


図6 PFSのKaplan-Meier曲線

(D77試験、日本人集団、RECIST ver.1.1、BICR判定、2024年7月12日データカットオフ)

Pembro-SC Q3W 投与について、D77試験では検討されていないものの、C18試験の第4群におけるPembro-SC 395 mg Q3W 投与時の曝露量は、D77試験におけるPembro-SC 790 mg Q6W 投与時の曝露量と比較して同程度以上であったこと（6.R.1 参照）等を考慮すると、Pembro-IV Q3W 投与と同様の有効性が期待できると考える。

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、D77試験及びC18試験の第4群における検討の結果、Pembro-IV投与の対象患者に対して、Pembro-SC投与は、Pembro-IV投与と同様の有効性が期待できると判断した。

- D77試験の主要評価項目とされたBICR判定による奏効率について、D77試験とヒストリカルデータのPembro-IV群の奏効率の点推定値に差異が認められたことを踏まえると、synthesis methodに基づく非劣性検定の結果は慎重に解釈する必要があると考えるものの、本試験のPembro-IV群と比較してPembro-SC群で劣る傾向は認められなかったこと（7.1.1.3 参照）。なお、D77試験の副次評価項目とされたBICR判定によるPFS及びOSについて、Pembro-IV群と比較してPembro-SC群で明らかに劣る傾向は認められなかった。
- D77試験の副次評価項目とされた、第1サイクルにおけるPembroのAUC_{0-6 wks}及び第4サイクル1日目におけるPembroの投与前濃度について、Pembro-IV群と比較してPembro-SC群で同程度以上であったこと
- D77試験に組み入れられた日本人患者数は限られており、日本人集団の評価には限界があるものの、以下の点等を考慮すると、日本人患者においてもPembro-SC投与は、Pembro-IV投与と同様の有効性が期待できると考えること
 - Pembro-SC投与後のPembroの曝露量について、明確な国内外差は認められていないこと（6.2.3 参照）
 - D77試験のPembro-SC群とPembro-IV群の奏効率について、全体集団と日本人集団との間で明確な差異は認められなかったこと

- Pembro-IV の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」等参照）

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 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、Pembro-SC 投与時に特に注意を要する有害事象は、Pembro-IV の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象³¹⁾ であると判断した。

また、機構は、Pembro-SC 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、Pembro-SC 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、Pembro-SC は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、D77 試験において認められた安全性情報を基に、Pembro-SC 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。

D77 試験における安全性の概要は表 27 のとおりであった。また、Pembro-SC 群で一定以上の発現割合で認められた有害事象は表 28 のとおりであった。

表 27 安全性の概要（D77 試験、2021 年 12 月 31 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	Pembro-SC 群 261 例	Pembro-IV 群 132 例
全有害事象	260 (99.6)	129 (97.7)
Grade 3 以上の有害事象	166 (63.6)	88 (66.7)
死亡に至った有害事象	32 (12.3)	15 (11.4)
重篤な有害事象	113 (43.3)	54 (40.9)
投与中止に至った有害事象*	75 (28.7)	34 (25.8)
Pembro-SC 又は Pembro-IV	46 (17.6)	24 (18.2)
化学療法	66 (25.3)	29 (22.0)
休薬又は投与中断に至った有害事象*	153 (58.6)	74 (56.1)
Pembro-SC 又は Pembro-IV	130 (49.8)	61 (46.2)
化学療法	135 (51.7)	70 (53.0)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断に至った有害事象

³¹⁾ 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・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（免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血管炎、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 8 年 1 月 6 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」等参照）

表 28 Pembro-SC 群で一定以上の発現割合*1 で認められた有害事象
(D77 試験、2021 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	Pembro-SC 群 261 例	Pembro-IV 群 132 例
全有害事象		
貧血	160 (61.3)	96 (72.7)
好中球減少症	113 (43.3)	44 (33.3)
血小板減少症	78 (29.9)	39 (29.5)
白血球減少症	77 (29.5)	36 (27.3)
悪心	67 (25.7)	33 (25.0)
AST 増加	53 (20.3)	22 (16.7)
ALT 増加	49 (18.8)	22 (16.7)
疲労	42 (16.1)	20 (15.2)
肺炎	42 (16.1)	17 (12.9)
便秘	41 (15.7)	27 (20.5)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	59 (22.6)	25 (18.9)
貧血	49 (18.8)	32 (24.2)
肺炎	29 (11.1)	13 (9.8)
血小板減少症	27 (10.3)	8 (6.1)
白血球減少症	23 (8.8)	12 (9.1)
発熱性好中球減少症	13 (5.0)	2 (1.5)
死亡に至った有害事象		
肺炎	9 (3.4)	5 (3.8)
死亡	4 (1.5)	2 (1.5)
発熱性好中球減少症	3 (1.1)	0
呼吸不全	3 (1.1)	1 (0.8)
重篤な有害事象		
肺炎	27 (10.3)	13 (9.8)
発熱性好中球減少症	10 (3.8)	2 (1.5)
血小板減少症	10 (3.8)	3 (2.3)
好中球減少症	7 (2.7)	2 (1.5)
投与中止に至った有害事象*2		
肺炎	9 (3.4)	5 (3.8)
好中球減少症	6 (2.3)	0
休薬又は投与中断に至った有害事象*2		
好中球減少症	56 (21.5)	21 (15.9)
貧血	35 (13.4)	25 (18.9)
血小板減少症	29 (11.1)	15 (11.4)

*1：全有害事象は 15%以上、Grade3 以上の有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は 2%以上、休薬又は投与中断に至った有害事象は 10%以上、*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断に至った有害事象

また、Pembro-IV 群と比較して Pembro-SC 群で発現割合が一定以上高かった有害事象は、表 29 のとおりであった。Pembro-IV 群と比較して Pembro-SC 群で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 29 Pembro-IV 群と比較して Pembro-SC 群で一定以上*1 発現割合が高かった有害事象
(D77 試験、2021 年 11 月 11 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	Pembro-SC 群 261 例	Pembro-IV 群 132 例
全有害事象		
好中球減少症	113 (43.3)	44 (33.3)
死亡に至った有害事象		
発熱性好中球減少症	3 (1.1)	0
休薬又は投与中断に至った有害事象*2		
好中球減少症	56 (21.5)	21 (15.9)

*1：全有害事象は 10%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、休薬又は中断に至った有害事象は 5%以上、*2：いずれかの治験薬の休薬又は投与中断に至った有害事象

また、D77 試験で検討されていない Pembro-SC Q3W 投与の安全性について、C18 試験の第 4 群における安全性の概要及び Pembro-SC で一定以上の発現割合で認められた有害事象はそれぞれ表 30 及び表 31 のとおりであった。なお、5%以上の割合で発現した Grade3 以上の有害事象、2 例以上に発現した死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 30 安全性の概要 (C18 試験の第 4 群、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

	例数 (%)
	44 例
全有害事象	42 (95.5)
Grade 3 以上の有害事象	7 (15.9)
死亡に至った有害事象	2 (4.5)
重篤な有害事象	6 (13.6)
投与中止に至った有害事象	2 (4.5)
休薬に至った有害事象	8 (18.2)

表 31 Pembro-SC で一定以上の発現割合*で認められた有害事象
(C18 試験の第 4 群、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	44 例
全有害事象	
そう痒症	7 (15.9)
疲労	6 (13.6)
下痢	5 (11.4)
悪心	5 (11.4)
ALT 増加	5 (11.4)
発疹	5 (11.4)

*：10%以上

以上より、Pembro-SC の安全性プロファイルは Pembro-IV の既知の安全性プロファイルと一貫しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

D77 試験の Pembro-SC 群及び C18 試験の第 4 群において一定以上の発現割合で認められた有害事象については、Pembro-SC 投与時に発現する可能性があることから、患者の状態を注意して観察する必要がある。しかしながら、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、Pembro-SC 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、Pembro-SC 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、D77 試験における安全性情報を基に、Pembro-SC 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

D77 試験の Pembro-SC 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 32 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一定以上高かった有害事象は表 33 のとおりであった。

表 32 安全性の概要 (D77 試験の Pembro-SC 群、2021 年 12 月 31 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 28 例	外国人患者 233 例
全有害事象	28 (100)	232 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	19 (67.9)	147 (63.1)
死亡に至った有害事象	0	32 (13.7)
重篤な有害事象	12 (42.9)	101 (43.3)
投与中止に至った有害事象*	12 (42.9)	63 (27.0)
Pembro-SC	7 (25.0)	39 (16.7)
化学療法	8 (28.6)	58 (24.9)
休薬又は投与中断に至った有害事象*	22 (78.6)	131 (56.2)
Pembro-SC	15 (53.6)	115 (49.4)
化学療法	20 (71.4)	115 (49.4)

*：いずれかの治験薬の投与中止及び休薬又は投与中断に至った有害事象

表 33 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上^{*1}高かった有害事象
(D77 試験の Pembro-SC 群、2021 年 12 月 31 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	日本人患者 28 例	外国人患者 233 例
全有害事象		
便秘	11 (39.3)	30 (12.9)
脱毛症	7 (25.0)	17 (7.3)
発熱	7 (25.0)	16 (6.9)
関節炎	5 (17.9)	1 (0.4)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	9 (32.1)	50 (21.5)
重篤な有害事象		
肺臓炎	2 (7.1)	2 (0.9)
投与中止に至った有害事象		
好中球減少症	4 (14.3)	2 (0.9)
肺臓炎	2 (7.1)	3 (1.3)
休薬又は投与中断に至った有害事象 ^{*2}		
好中球減少症	10 (35.7)	46 (19.7)

*1：全有害事象は 15%以上、Grade 3 以上の有害事象は 10%以上、重篤な有害事象は 5%以上、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 5%以上、いずれかの治験薬の休薬又は投与中断に至った有害事象は 10%以上、*2：いずれかの治験薬の投与中止及び休薬又は投与中断に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

D77 試験において Pembro-SC が投与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検討することには限界があるものの、D77 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が

高かった有害事象については Pembro-SC 投与時に注意する必要がある。しかしながら、Pembro-SC 投与はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても Pembro-SC は忍容可能と判断した。

以下の項では、Pembro-SC と Pembro-IV で投与経路及び投与速度が異なることにより発現状況に影響する可能性があると考えられる infusion reaction 及び注射部位反応に着目して検討を行った。

7.R.3.3 infusion reaction

申請者は、Pembro-SC 投与による infusion reaction³²⁾ について、以下のように説明している。

D77 試験における infusion reaction の発現状況は表 34 及び表 35 のとおりであった。D77 試験の Pembro-SC 群及び Pembro-IV 群における infusion reaction の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 7（1、48）及び 22（22、22）であった。

表 34 infusion reaction の発現状況（D77 試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	Pembro-SC 群 251 例		Pembro-IV 群 126 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction ^{*1}	8 (3.2)	0	3 (2.4)	0
注入に伴う反応	4 (1.6)	0	3 (2.4)	0
過敏症	3 (1.2)	0	0	0
アナフィラキシー反応	2 (0.8) ^{*2}	0	0	0

*1：集計対象とされた事象の合計、*2：Pembro-SC との因果関係は否定された。（①8 歳男性、Pembro-SC、PEM 及び CBDCA による治療開始 84 日目に CBDCA 及び PEM を投与予定のところ CBDCA 投与中にアナフィラキシー反応（Grade2）、悪心及び発疹（Grade1）を併発したものの、CBDCA の減量及びクロルフェニラミン及びオンダンセトロン投与し発症後約 2 時間で回復した。②6 歳女性、Pembro-SC、PEM 及び CBDCA による治療開始 21 日目に前投薬のアプレピタント投与中にアナフィラキシー反応（Grade2）が認められたが、エビネフリン及びハイドロコルチゾン投与し発症後 1 時間で回復した）。

表 35 重篤な infusion reaction 等の発現状況（D77 試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	Pembro-SC 群 251 例	Pembro-IV 群 126 例
死亡に至った infusion reaction	0	0
重篤な infusion reaction	0	0
投与中止に至った infusion reaction [*]	1 (0.4)	0
注入に伴う反応	1 (0.4)	0
休薬に至った infusion reaction [*]	5 (2.0)	2 (1.6)
注入に伴う反応	4 (1.6)	2 (1.6)
過敏症	1 (0.4)	0

*：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

また、D77 試験を含む Pembro-SC の臨床試験³³⁾ において、Pembro-SC との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction の発現は認められなかった。

³²⁾ MedDRA PT の「過敏症」、「薬物過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「サイトカイン放出症候群」、「血清病」、「血清病様反応」、「注入に伴う反応」、「輸注関連過敏反応」及び「アナフィラキシー様反応」に該当する事象を集計した。

³³⁾ C18 試験、F11 試験、F84 試験及び F65 試験

D77 試験では、Pembro-SC 投与による infusion reaction の軽減を目的とした一次予防としての前投与は規定されておらず、Pembro-SC と因果関係のある Grade 2 の infusion reaction が発現した場合、次回以降の Pembro-SC 投与時にジフェンヒドラミン 50 mg 経口投与（又は同等の抗ヒスタミン薬）、アセトアミノフェン 500～1,000 mg 経口投与（又は同等の解熱薬）で二次予防としての前処置を行う旨を治験実施計画書で規定されていた。なお、D77 試験の Pembro-SC 群の 8 例において infusion reaction の発現が認められたものの、いずれの事象も Pembro-SC との因果関係は否定されたことから、二次予防はされなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

D77 試験を含む Pembro-SC の臨床試験において、Pembro-SC との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction の発現は認められなかったものの、Pembro-IV 群と同程度の infusion reaction の発現が Pembro-SC 群において認められていること等を考慮すると、Pembro-SC 投与時には Pembro-IV 投与時と同様に、infusion reaction の発現に注意が必要である。

したがって、Pembro-SC の臨床試験における infusion reaction の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 注射部位反応

申請者は、Pembro-SC 投与による注射部位反応³⁴⁾について、以下のように説明している。

D77 試験における注射部位反応の発現状況は表 36 のとおりであった。D77 試験の Pembro-SC 群における注射部位反応の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、2（1、126）であった。また、D77 試験において、死亡に至った注射部位反応、重篤な注射部位反応、投与中止又は休薬に至った注射部位反応の発現は認められなかった。

表 36 注射部位反応の発現状況（D77 試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	Pembro-SC 群	
	251 例	
	全有害事象	Grade 3 以上
注射部位反応*	6 (2.4)	0
注射部位反応	2 (0.8)	0
注射部位紅斑	1 (0.4)	0
注射部位出血	1 (0.4)	0
注射部位硬結	1 (0.4)	0
注射部位疼痛	1 (0.4)	0

*：集計対象とされた事象の合計

D77 試験を含む Pembro-SC の臨床試験³³⁾において、Pembro-SC との因果関係が否定できない重篤な注射部位反応の発現は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

³⁴⁾ MedDRA HLT の「注射部位反応」、PT の「注射部位膿瘍」、「注射部位蜂巣炎」、「注射部位感染」、「注射部位関節感染」及び「注射部位膿疱」に該当する事象を集計した。

D77 試験において、Pembro-SC との因果関係が否定できない重篤な注射部位反応の発現は認められなかったものの、Pembro-SC は SC 投与製剤であることを考慮すると、Pembro-SC の臨床試験における注射部位反応の発現状況に関して添付文書等を用いて情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

Pembro-SC の申請効能・効果は、既承認の Pembro-IV に係る効能・効果³⁵⁾ と同一の内容に加え、白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌³⁶⁾ が設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項は、Pembro-IV に係る設定と同一の内容（白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌に関する内容を含む）に加え、効能共通の事項として以下が設定されていた。

- Pembro-IV の添付文書の内容を熟知し、Pembro-SC の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、Pembro-SC の効能・効果に関連する注意に Pembro-IV に係る設定と同一の内容のみ設定した上で、「白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌」を除き、効能・効果を申請どおり設定することが適切と判断した。また、「白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌」に係る効能・効果については、Pembro-IV における審査を踏まえ、「白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌」と設定することが適切と判断した。

7.R.4.1 Pembro-SC の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン³⁷⁾ における、Pembro-SC 投与に関する記載内容は以下のとおりであった。現時点では、国内診療ガイドラインにおいて、Pembro-SC に関する記載はなかった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン³⁸⁾
 - Pembro-IV の注釈として Pembro-SC 製剤を Pembro-IV 製剤の代わりに用いることができる旨が記載されている。

申請者は、Pembro-SC の臨床的位置付け及び Pembro-IV との使い分けについて、以下のように説明している。

D77 試験の結果等から、Pembro-SC 投与は Pembro-IV 投与と同様の有効性及び安全性が期待できること（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等を踏まえると、Pembro-SC 投与は Pembro-IV 投与と同様の臨床的有用性が期待できることから、Pembro-SC は Pembro-IV と同様の臨床的位置付けで使用可能と考える。

³⁵⁾ Pembro-IV の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・効果は、Pembro-SC の承認申請時点（2025 年 10 月 31 日）では審査中であり、2026 年 2 月に承認された。

³⁶⁾ Pembro-IV について、2025 年 10 月 30 日に白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌に係る効能・効果で承認申請がされ、審査中である。

³⁷⁾ NCCN ガイドライン及び国内診療ガイドライン等

³⁸⁾ 悪性黒色腫（v.1.2026）、非小細胞肺癌（v.3.2026）、膀胱癌（尿路上皮癌）（v.3.2025）、腎細胞癌（v.1.2026）、頭頸部癌（v.1.2026）、食道癌（v.2.2026）、結腸癌（v.5.2025）、直腸癌（v.4.2025）、乳癌（v.1.2026）、子宮新生物（v.2.2026）、子宮頸癌（v.2.2026）、胃癌（v.2.2026）、胆道癌（v.2.2025）、悪性胸膜中皮腫（v.2.2026）、卵巣癌（v.3.2025）。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）及び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）については各がん種の NCCN ガイドラインに記載されている。

なお、Pembro-SC と Pembro-IV との使い分けについて、Pembro-SC は SC 投与製剤であり、静脈への反復投与や留置針の長期使用が不要であること、投与時間の短縮、患者の心理的及び感情的負担の軽減が期待できること等から、患者の負担軽減及び医療従事者の負担の緩和につながることを期待される。また、F11 試験では、多くの治験参加者（65.3%）が、Pembro-IV と比較して Pembro-SC を選好したことから、患者の希望や状態、治療環境等に応じて Pembro-SC が選択されるものとする。

以上より、Pembro-SC の効能・効果の項について、Pembro-IV と同一の内容（白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌を含む）を設定した。また、効能・効果に関連する注意の項について、Pembro-SC では、添付文書に示す全ての効能・効果に対して臨床試験が実施されていないこと等から、Pembro-IV の添付文書を参照し、内容を熟知した上で適応患者を選択する必要がある旨の注意喚起が重要と考えるため、Pembro-IV で設定している内容（白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌に関する内容を含む）に加えて、当該注意喚起を記載する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、効能・効果に関連する注意の項における Pembro-IV の添付文書を参照し、内容を熟知した上で適応患者を選択する必要がある旨の注意喚起については、Pembro-IV の臨床試験成績を Pembro-SC の添付文書の臨床成績の項に参考情報として記載し、情報提供することが適切であると考えることから、当該注意喚起は不要と判断した。また、「白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌」に係る効能・効果については、Pembro-IV における審査を踏まえ、「白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌」と設定することが適切と判断した。

7.R.5 用法・用量について

Pembro-SC の申請用法・用量は Pembro-IV の用法・用量（白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌に関する用法・用量を含む）に下表に示す変更を加えた用法・用量が設定されていた。

用法・用量の変更内容

	Pembro-IV	Pembro-SC
3 週間間隔投与の用量	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg	本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として 395 mg 及びペラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 4,800 単位（2,000 単位/mL）]
6 週間間隔の用量	1 回 400 mg	本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として 790 mg 及びペラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 9,600 単位（2,000 単位/mL）]
投与速度	30 分	記載なし

また、用法・用量に関連する注意の項は、Pembro-IV と同一の内容（白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌に関する内容を含む。また、副作用発現時における Pembro-IV の休薬・中止の目安を除く）に加えて、以下の点が設定されていた。

- Pembro-SC は SC 投与にのみ使用すること。静脈内に投与してはならない。
- Pembro-SC と Pembro-IV は用法及び用量、並びに投与経路が異なるため、Pembro-SC と Pembro-IV を相互に代用しないこと。
- Pembro-IV を投与中の患者は、次の投与予定日から Pembro-SC に切り替えることができる。また、Pembro-SC を投与中の患者は、次の投与予定日から Pembro-IV に切り替えることができる。
- 副作用発現時における Pembro-SC の休薬・中止の目安について（7.R.5.3 参照）

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、Pembro-SC の用法・用量（白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌に関する内容を含む）を下表のとおり整備して設定することが適切と判断した。

用法・用量の変更内容

	Pembro-IV	Pembro-SC
3 週間間隔の 用量	ペムブロリズマブ （遺伝子組換え）と して、1 回 200 mg	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位
6 週間間隔の 用量	1 回 400 mg	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位
投与速度	30 分	記載なし

また、用法・用量に関連する注意の項は、白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌に係る用法・用量に関連する注意の項を Pembro-IV における審査を踏まえ、以下のとおり設定した上で、Pembro-IV と同一の内容及び副作用発現時における Pembro-SC の休薬・中止の目安を設定することが適切と判断した。

- ・ 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
- ・ パクリタキセルと併用する場合、通常、成人には、1 週間間隔で、パクリタキセルは 1 日 1 回 80 mg/m² を 1 時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 Pembro-SC の用法・用量について

申請者は、Pembro-SC の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

C18 試験で得られた Pembro-SC 単独投与の PK 及び安全性データに基づき、RP2D として選択された用法・用量で D77 試験が実施された。その結果、Pembro-SC Q6W 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、D77 試験における設定に基づいて、Pembro-SC Q6W 投与の用法・用量を設定した。また、Pembro-SC Q3W 投与について、C18 試験の第 4 群における結果等から Pembro-SC Q6W 投与と同程度以上の曝露量が得られたこと、及び PPK 解析に基づく検討結果（6.R.1 参照）を踏まえ、用法・用量として設定した。

Pembro-SC の投与速度について、D77 試験では、少なくとも 10 秒以上かけて投与することを推奨しており、D77 試験における実際の投与速度の中央値（最小値、最大値）（分）は、2（1、12）であった。また、F11 試験において、Pembro-SC 395 mg を SC 投与した際の投与速度の中央値（最小値、最大値）（分）は 1（1、10）であった。以上の結果を踏まえ、Pembro-SC の投与速度は D77 試験及び F11 試験における実際の投与速度を設定することが適切であると考ええる。なお、臨床試験において規定された投与速度ではないことから用法・用量には設定せず、適用上の注意の項において情報提供することが適切と考える。

以上より、Pembro-SC の用法・用量は Pembro-IV の用法・用量（白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌にかかる用法・用量を含む）に下表に示す変更を加えた用法・用量を設定した。

用法・用量の変更内容

	Pembro-IV	Pembro-SC
3 週間間隔の 用量	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) と して、1 回 200 mg	本剤 1 回 395 mg/4,800 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 395 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 4,800 単位 (2,000 単位/mL)]
6 週間間隔の 用量	1 回 400 mg	本剤 1 回 790 mg/9,600 単位 [ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として 790 mg 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 9,600 単位 (2,000 単位/mL)]
投与速度	30 分	記載なし

用法・用量に関連する注意について、Pembro-SC の投与経路に関する過誤を防ぐための注意喚起が必要であると考えます。また、Pembro-SC と Pembro-IV は用法・用量、並びに投与経路が異なり、相互に代用することはできないため、当該内容を注意喚起する。

以上より、Pembro-SC の用法・用量に関連する注意の項は、Pembro-IV と同一の内容（副作用発現時における Pembro-IV の休薬・中止の目安を除く）に加えて、以下の点を設定した。

- Pembro-SC は SC 投与にのみ使用すること。静脈内に投与してはならない。
- Pembro-SC と Pembro-IV は用法及び用量、並びに投与経路が異なるため、Pembro-SC と Pembro-IV を相互に代用しないこと

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、Pembro-SC は SC 投与製剤であることから、SC 投与のみに使用する旨、及び Pembro-IV と相互に代用できない旨の注意喚起は不要と判断した。また、Pembro-SC の投与速度については、臨床試験において規定されていた内容を適用上の注意の項において情報提供することが適切であると判断した。

以上より、Pembro-SC の用法・用量は下表のように整備することが適切と判断した。

用法・用量の変更内容

	Pembro-IV	Pembro-SC
3 週間間隔の 用量	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) と して、1 回 200 mg	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位
6 週間間隔の 用量	1 回 400 mg	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位
投与速度	30 分	記載なし

なお、白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌に係る用法・用量に関連する注意の項は、Pembro-IV における審査を踏まえ、以下のとおり設定することが適切と判断した。

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
- パクリタキセルと併用する場合、通常、成人には、1 週間間隔で、パクリタキセルは 1 日 1 回 80 mg/m² を 1 時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.5.2 Pembro-IV と Pembro-SC との切替えについて

申請者は、Pembro-IV と Pembro-SC との切替えについて、以下のように説明している。

Pembro-IV から Pembro-SC へ切り替えた際の患者選好等を評価する試験として、F11 試験が実施中である（7.1.1.2 参照）。F11 試験の B 群において、Pembro-IV から Pembro-SC へ切り替えた際の安全性について、切替え前後で新たな懸念は示唆されなかった。また、D77 試験において Pembro-IV 群と比較し

て Pembro-SC 群における Pembro の曝露量は同程度以上であったこと等を考慮すると、Pembro-IV と Pembro-SC との間で切替えを行った場合でも、同程度の有効性が期待できると考える。

以上より、Pembro-IV と Pembro-SC との切替えは可能であり、Pembro-IV と Pembro-SC の切替えについて、下記の内容を注意喚起する。

- Pembro-IV を投与中の患者は、次の投与予定日から Pembro-SC に切り替えることができる。また、Pembro-SC を投与中の患者は、次の投与予定日から Pembro-IV に切り替えることができる。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

Pembro-SC と Pembro-IV との間で切替えを行った際の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、用法・用量に関連する注意において、Pembro-IV と Pembro-SC を切り替えることができる旨を記載し、当該切替えを推奨する根拠は乏しいと考える。したがって、現時点において、Pembro-SC と Pembro-IV との間での切替えが推奨されるか否かを明確に結論付けることは困難であり、両製剤については、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師が臨床試験における有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の状態等に応じて適切に選択されるものと考ええる。

7.R.5.3 休薬・中止の目安について

申請者は、Pembro-SC の休薬・中止等の目安について、以下のように説明している。

D77 試験及び C18 試験の第 4 群では、有害事象が発現した際の Pembro-SC の休薬・中止等の基準が設定され、当該基準に従うことにより Pembro-SC 投与の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、D77 試験及び C18 試験の第 4 群の設定に下表の変更を加えた Pembro-SC の休薬・中止の目安を設定した。

	D77 試験及び C18 試験の第 4 群における設定からの変更内容及び変更理由
間質性肺疾患	D77 試験及び C18 試験の第 4 群では、間質性肺疾患に対する処置として、コルチコステロイドの投与量が 10 mg/日以下ではない場合に投与を中止する旨を規定していたが、添付文書では、「上記以外の副作用」において、「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には投与を中止する」旨を規定するため、間質性肺疾患に対する処置からは除いた。
大腸炎/ 下痢	D77 試験及び C18 試験の第 4 群では、大腸炎/下痢に対する処置として、コルチコステロイドの投与量が 10 mg/日以下ではない場合に投与を中止する旨を規定していたが、添付文書では、「上記以外の副作用」において、「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には投与を中止する」旨を規定するため、大腸炎/下痢に対する処置からは除いた。
肝機能障害	D77 試験及び C18 試験の第 4 群では、肝機能障害に対する処置として、コルチコステロイドの投与量が 10 mg/日以下ではない場合に投与を中止する旨を規定していたが、添付文書では、「上記以外の副作用」において、「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には投与を中止する」旨を規定するため、肝機能障害に対する処置からは除いた。 D77 試験及び C18 試験の第 4 群では、腎細胞癌患者及び肝転移がある患者が対象とされていなかったため設定しなかったが、添付文書では Pembro-IV において設定されている以下の内容を追加した。 • 腎細胞癌患者での AXI 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に休薬する • 腎細胞癌患者での AXI 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 倍未満の場合で、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投与を中止する • 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に投与を中止する

腎機能障害	D77 試験及び C18 試験の第 4 群では、腎機能障害に対する処置として、コルチコステロイドの投与量が 10 mg/日以下ではない場合に投与を中止する旨を規定していたが、添付文書では、「上記以外の副作用」において、「副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合には投与を中止する」旨を規定するため、腎機能障害に対する処置からは除いた。
内分泌障害	D77 試験及び C18 試験の第 4 群では患者の管理がより徹底される治験下であることを考慮し、病状が管理されている、又は Grade 2 以下に回復した場合に、投与を再開できる旨を規定していたが、添付文書では、Grade 1 以下に回復した場合に投与を再開できる設定とした。 D77 試験及び C18 試験の第 4 群では、内分泌障害に対する処置として、コルチコステロイドの投与量が 10 mg/日以下ではない場合に投与を中止する旨を規定していたが、添付文書では、「上記以外の副作用」において、「副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合には投与を中止する」旨を規定するため、内分泌障害に対する処置からは除いた。
上記以外の副作用	D77 試験及び C18 試験の第 4 群では、Grade 2 の神経毒性、心筋炎が臨床的に疑われる無症候性の心筋酵素上昇、SJS、TEN 又は DRESS の疑い、持続する Grade 2 の事象、及び Grade 3 の事象（例外あり）が認められた場合に休薬する旨を設定していたが、添付文書（案）では、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」で注意喚起し、適切な対応が行われるようにした。 D77 試験及び C18 試験の第 4 群では、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、並びに再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者が対象とされていなかったため設定しなかったが、添付文書では Pembro-IV において設定されている以下の内容を追加した。 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。

機構は、申請者の説明を了承し、副作用発現時における Pembro-SC の休薬・中止の目安を下記のように設定することが適切と判断した。

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

副作用発現時の Pembro-SC の休薬等の目安

間質性肺疾患

程度*	処置
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

程度*	処置
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

程度*	処置
-----	----

- 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

程度*	処置
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

程度*	処置
- 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

程度*	処置
Grade 2 の場合	- 本剤の投与を中断する(投与が未完了の場合)。 1 時間以内に回復する場合には、本剤の投与を継続できる。
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

程度*	処置
- Grade 4 又は再発性の Grade 3 の副作用 - Grade 3 以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 - 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者において Grade 4 の血液毒性が発現した場合は、Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

7.R.6 RMP (案) について

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

機構は、「5.5 生殖発生毒性試験」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、現時点における Pembro-SC の RMP (案) において、表 37 に示す安全性検討事項³⁹⁾ 及び有効性に関する検

³⁹⁾ Pembro-IV の RMP において設定されている安全性検討事項と同一の内容が設定された。

討事項⁴⁰⁾を設定することが適切と判断した。

表 37 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• ILD • 大腸炎・小腸炎・重度の下痢 • 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 • 腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等） • 内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害） • 1型糖尿病 • ぶどう膜炎 • 筋炎・横紋筋融解症 • 膵炎・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（中毒皮膚壊死融解症、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（免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等） • 重度の胃炎 • 血管炎 • 血球貪食症候群 • Infusion reaction • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 • 結核	• Pembro 投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加 [造血器悪性腫瘍] • 胚・胎児毒性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

D77 試験における安全性情報等に基づき、現時点では製造販売後に明らかにすべき安全性上の懸念事項はないと考えるため、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により情報収集し、新たな懸念事項が認められた場合には、追加の医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、Pembro-SC 投与時に特に注意を要する事象に関する医療現場への情報提供、Pembro-SC に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、Pembro-SC の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

- D77 試験における Pembro-SC 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 Pembro-

⁴⁰⁾ Pembro-IV の RMP では「使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌患者に対する有効性」が設定されている。

IV の安全性プロファイルの間に明確な差異は認められていないこと (7.R.3 参照)

- Pembro については製造販売後の一定の使用実績があり、日本人患者に対する安全性プロファイルは明らかになっていると考えること

ただし、Pembro-SC の製造販売後に新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

7.R.8 小児開発について

[illegible]

機構は、[redacted] [redacted] を踏まえると、Pembro-SC について、小児患者を対象とした開発を行う必要性はあると判断する。また、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、Pembro-SC の小児患者に対する開発計画を確認した。なお、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] であるが、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] と考える。

7.3 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」及び「7.2 参考資料」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。

7.3.1 国際共同第 I 相試験 (C18 試験)

有害事象は①第1群で45/46例(97.8%)、②第2群で43/44例(97.7%)、③第3群で6/6例(100%)、④第4群で42/44例(95.5%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①36/46例(78.3%)、②37/44例(84.1%)、③6/6例(100%)、④24/44例(54.5%)に認められた。各群で発現割合が20%以上の有害事象は、①下痢18例(39.1%)、無力症13例(28.3%)、甲状腺機能低下症及びALT増加各12例(26.1%)、発疹11例(23.9%)、貧血及びCOVID-19各10例(21.7%)、②悪心13例(29.5%)、貧血及び下痢各12例(27.3%)、疲労11例(25.0%)、ALT増加、AST増加、食欲減退、関節痛及び高血圧各10例(22.7%)、そう痒症9例(20.5%)、③貧血5例(83.3%)、便秘4例(66.7%)、倦怠感、好中球数減少及び白血球数減少各3例(50.0%)、上腹部痛、悪心、口内炎、末梢性浮腫、感染、低アルブミン血症、末梢性感覚ニューロパチー及び肺臓炎各2例(33.3%)であった(④は該当なし)。

41) 悪性黒色腫、メルケル細胞癌、MSI-High 又は dMMR を有する固形癌、TMB-High を有する固形癌、古典的ホジキンリンパ腫及び原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

42) 固形癌及び悪性リンパ腫の小児患者（6 カ月以上 18 歳未満）を対象に Pembro-IV の安全性、PK 等の検討を目的とする第Ⅰ相パート（コホート 1）及び根治切除不能な MCC の成人患者を対象に Pembro-IV の有効性等の検討を目的とする第Ⅱ相パート（コホート 2）からなる非盲検非対照国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

重篤な有害事象は、①16/46 例 (34.8%)、②17/44 例 (38.6%)、③3/6 例 (50%)、④6/44 例 (13.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は①肺炎 4 例 (8.7%)、肺臓炎 3 例 (6.5%)、COVID-19 及び胸水各 2 例 (4.3%)、②肺炎及び副腎機能不全各 2 例 (4.5%)、③肺臓炎 2 例 (33.3%) であった (④は該当なし)。うち、①肺臓炎 3 例、②副腎機能不全 2 例、③肺臓炎 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①11/46 例 (23.9%)、②8/44 例 (18.2%)、③3/6 例 (50%)、④2/44 例 (4.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は①肺臓炎 4 例 (8.7%)、ALT 増加 2 例 (4.3%)、③肺臓炎 2 例 (33.3%) であった (②及び④は該当なし)。うち、①肺臓炎 4 例、ALT 増加 2 例、③肺臓炎 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅱ相試験 (F11 試験) ¹⁶⁾

有害事象は A 群で 69/71 例 (97.2%)、B 群で 74/76 例 (97.4%) 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 A 群で 58/71 例 (81.7%)、B 群で 58/76 例 (76.3%) 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 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)			
	A 群 71 例		B 群 76 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	69 (97.2)	23 (32.4)	74 (97.4)	27 (35.5)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	14 (19.7)	0	19 (25.0)	0
胃腸障害				
下痢	10 (14.1)	1 (1.4)	15 (19.7)	2 (2.6)
臨床検査				
ALT 増加	10 (14.1)	2 (2.8)	12 (15.8)	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	11 (15.5)	0	3 (3.9)	0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	10 (14.1)	0	18 (23.7)	0

重篤な有害事象は、A 群で 21/71 例 (29.6%)、B 群で 18/76 例 (23.7%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、A 群で悪性新生物進行 5 例 (7.0%)、肺炎 4 例 (5.6%)、B 群で悪性新生物進行 4 例 (5.3%)、肺炎 3 例 (3.9%) であり、うち、B 群の肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、A 群で 8/71 例 (11.3%)、B 群で 11/76 例 (14.5%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、A 群で悪性新生物進行 3 例 (4.2%)、B 群で悪性新生物進行 4 例 (5.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験 (D77 試験)

有害事象は Pembro-SC 群で 260/261 例 (99.6%)、Pembro-IV 群で 129/132 例 (97.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、Pembro-SC 群で 240/261 例 (92.0%)、Pembro-IV 群で 127/131 例 (96.2%) に認められた (Pembro-SC 群で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治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイルについて」参照)。

7.3.4 国際共同第Ⅲ相試験（A86 試験）

有害事象は Pembro-SC 群で 346/356 例（97.2%）、Pembro-IV 群で 166/172 例（96.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、Pembro-SC 群で 295/356 例（82.9%）、Pembro-IV 群で 146/172 例（84.9%）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 39 のとおりであった。

表 39 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 (%)			
	Pembro-SC 群 356 例		Pembro-IV 群 172 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	346 (97.2)	209 (58.7)	166 (96.5)	98 (57.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	202 (56.7)	81 (22.8)	102 (59.3)	35 (20.3)
好中球減少症	119 (33.4)	64 (18.0)	55 (32.0)	29 (16.9)
血小板減少症	84 (23.6)	31 (8.7)	42 (24.4)	15 (8.7)
胃腸障害				
便秘	57 (16.0)	1 (0.3)	27 (15.7)	0
下痢	60 (16.9)	9 (2.5)	24 (14.0)	4 (2.3)
悪心	99 (27.8)	7 (2.0)	48 (27.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	49 (13.8)	10 (2.8)	33 (19.2)	5 (2.9)
臨床検査				
ALT 増加	48 (13.5)	8 (2.2)	26 (15.1)	5 (2.9)
AST 増加	48 (13.5)	6 (1.7)	29 (16.9)	4 (2.3)
白血球数減少	51 (14.3)	18 (5.1)	26 (15.1)	5 (2.9)
代謝および栄養障害				
食欲減退	61 (17.1)	11 (3.1)	26 (15.1)	3 (1.7)

重篤な有害事象は、Pembro-SC 群で 132/356 例（37.1%）、Pembro-IV 群で 62/172 例（36.0%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 3%以上の重篤な有害事象は、表 40 のとおりであった。

表 40 いずれかの群で発現割合が 3%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	Pembro-SC 群 356 例		Pembro-IV 群 172 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	132 (37.1)	66 (18.5)	62 (36.0)	29 (16.9)
貧血	18 (5.1)	13 (3.7)	2 (1.2)	2 (1.2)
肺炎	11 (3.1)	1 (0.3)	10 (5.8)	2 (1.2)
肺臓炎	6 (1.7)	6 (1.7)	6 (3.5)	5 (2.9)

治験薬の投与中止に至った有害事象は、Pembro-SC 群で 85/356 例（23.9%）、Pembro-IV 群で 43/172 例（25.0%）に認められた。いずれかの群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、表 41 のとおりであった。

表 41 いずれかの群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	Pembro-SC 群 356 例		Pembro-IV 群 172 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	85 (23.9)	55 (15.4)	43 (25.0)	32 (18.6)
貧血	11 (3.1)	10 (2.8)	4 (2.3)	4 (2.3)
肺臓炎	7 (2.0)	7 (2.0)	5 (2.9)	5 (2.9)
無力症	2 (0.6)	2 (0.6)	5 (2.9)	4 (2.3)

7.3.5 海外第 I 相試験 (555 試験コホート A)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 29/36 例 (80.6%) に認められた。発現割合が 15%以上の有害事象は関節痛 10 例 (27.8%)、ALT 増加 9 例 (25.0%)、悪心、そう痒症及び尋常性白斑各 8 例 (22.2%)、下痢、疲労及び発疹各 7 例 (19.4%)、尿路感染及び背部痛各 6 例 (16.7%) であった。

重篤な有害事象は、13/36 例 (36.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎 3 例 (8.3%)、肺臓炎、貧血及び腸閉塞各 2 例 (5.6%) であり、うち、肺臓炎 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、7/36 例 (19.4%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 3 例であり、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、本品目は、Pembro-IV と同様の有効性が期待され、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。また、原体のうち Bera は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、原体のうち Pembro は劇薬として指定済みである。本品目は、①PD-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、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている Pembro と、②結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解することにより、Pembro の SC 投与時における分散及び浸透を促進する作用を示すと考えられている Bera を含有する新医療用配合剤であり、Pembro-IV の対象患者に対する治療選択肢の一つとして、臨

床的意義があると考え。また、機構は、Pembro-SC の有効性及び臨床的位置付けについては、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 8 月 7 日

申請品目

[販 売 名] キイジェクト配合皮下注 395 mg、同配合皮下注 790 mg
 [一 般 名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）/ベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
 [申 請 者] MSD 株式会社
 [申請年月日] 令和 7 年 10 月 31 日

[略語等一覧]
 別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D77 試験）における以下の結果等から、Pembro-IV 投与の対象患者に対する Pembro-SC 投与は、Pembro-IV 投与と同様の有効性が期待できると判断した。

- D77 試験の主要評価項目とされた BICR 判定による奏効率について、D77 試験とヒストリカルデータの Pembro-IV 群の奏効率の点推定値に差異が認められたことを踏まえると、synthesis method に基づく非劣性検定の結果は慎重に解釈する必要があると考えるものの、D77 試験の Pembro-IV 群と比較して Pembro-SC 群で劣る傾向は認められなかったこと
- D77 試験の副次評価項目とされた、第 1 サイクルにおける Pembro の $AUC_{0-6 \text{ wks}}$ 及び第 4 サイクル 1 日目における Pembro の投与前濃度について、Pembro-IV 群と比較して Pembro-SC 群で同程度以上であったこと
- D77 試験に組み入れられた日本人患者数は限られており、日本人集団の評価には限界があるものの、下記の点等を考慮すると、日本人患者においても Pembro-SC 投与は、Pembro-IV 投与と同様の有効性が期待できると考えること
 - Pembro-SC 投与後の Pembro の曝露量について、明確な国内外差は認められていないこと
 - D77 試験の Pembro-SC 群と Pembro-IV 群の奏効率について、全体集団と日本人集団との間で明確な差異は認められなかったこと
 - Pembro-IV 投与時の Pembro の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」等参照）

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

- D77 試験において有効性はグローバルの解析計画に基づく副次評価項目であり、副次評価項目の一つである OS は未到達であったことから、D77 試験結果に基づく Pembro-SC の有効性は評価不能である点を明記する必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Pembro の有効成分としての有効性は time to event 等を主要評価項目とした Pembro-IV の臨床試験により既に確認されていること等から、本申請における有効性の評価においては、Pembro-SC 投与時の Pembro の PK が Pembro-IV 投与時と同程度以上であることが重要であり、D77 試験における奏効率や PFS、OS の結果は、Pembro-IV と同様の有効性が期待できることを補足するための結果であると考え。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、D77 試験等において、Pembro-SC をより長期に投与した時の有効性等、Pembro-SC の有効性に関する情報が得られた場合には、資材等において速やかに医療現場に情報提供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。

1.2 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 NSCLC 患者に対する Pembro-SC 投与時に特に注意を要する有害事象は、Pembro-IV の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象⁴³⁾ であると判断した。

また、機構は、Pembro-SC 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、Pembro-SC 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、Pembro-SC 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概ね支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- D77 試験における治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は Pembro-SC 群で 9/251 例 (3.6%)、Pembro-IV 群で 3/126 例 (2.4%) であり、Pembro-SC 群でやや多い。また、D77 試験は観察期間が短く、Bera の長期安全性及び免疫原性評価は限定的と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

化学療法と Pembro の併用投与の安全性は Pembro-IV において確認されていること、D77 試験において認められた Pembro-SC との因果関係が否定されなかった死亡に至った有害事象は肺臓炎の 1 例のみであり、その他の死亡に至った有害事象は併用された化学療法と関連した事象であったこと等を考慮すると現時点では Pembro-SC の安全性に明確な懸念はないと考える。また、Bera について、D77 試験におけ

⁴³⁾ 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・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（免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血管炎、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

る長期安全性及び免疫原性評価は限定的ではあるものの、Bera の血中の曝露量は限定的であること等を考慮すると、現時点で特段の懸念はないと考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、Pembro-SC に関する安全性情報の収集を行い、製造販売後に新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討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、Pembro-SC の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、Pembro-IV と同一の内容を設定することが適切と判断した。

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

- D77 試験の対象は化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者のみであり、他の効能・効果に対する直接的な結果は示されていないことから、他の効能・効果に対して D77 試験の結果を適応することには懸念がある。
- 審査報告(1)における、Pembro-SC 製剤を Pembro-IV 製剤の代わりに用いることができる旨の NCCN ガイドラインに係る記載について、Pembro-SC 製剤を Pembro-IV 製剤の代わりに用いることを推奨していると誤認され、医療現場において適切に使用されないことが懸念される。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

D77 試験の対象は化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者のみであるものの、Pembro についてはがん種間で PK に明確な差異は認められておらず、併用薬との相互作用も認められていないことから、D77 試験において検討されていない他のがん種等においても、D77 試験における結果と同様に Pembro-SC 投与時の PK は Pembro-IV 投与時と同程度以上であると考えられ、Pembro-IV と同様の臨床的有用性が期待できると考える。

また、現時点において、Pembro-SC 製剤を Pembro-IV 製剤の代わりに用いることが推奨されるか否かを明確に結論付けることは困難であると考えことから、NCCN ガイドラインに係る記載から Pembro-SC 製剤を Pembro-IV 製剤の代わりに用いることを推奨しているとの誤認が生じることがないよう、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、Pembro-SC 製剤を医療現場において適切に使用できるよう、資材等において適切に情報提供を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。

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について、Pembro-IV と同一の内容（白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌を含む）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、Pembro-SCの用法・用量について、Pembro-IVの用法・用量（白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌に関する内容を含む）に下表に示す変更を加えた用法・用量を設定した上で、Pembro-SCの用法・用量に関連する注意の項について、Pembro-IVと同一の内容（副作用発現時におけるPembro-IVの休薬・中止の目安を除く）を設定することが適切と判断した。また、副作用発現時におけるPembro-SCの休薬・中止の目安を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量の変更内容

	Pembro-IV	Pembro-SC
3週間間隔の用量	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mg	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びペラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395mg及び4,800単位
6週間間隔の用量	1回400mg	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びペラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790mg及び9,600単位
投与速度	30分	記載なし

副作用発現時のPembro-SCの休薬等の目安

間質性肺疾患

程度*	処置
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

程度*	処置
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

程度*	処置
- 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

程度*	処置
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

程度*	処置
- 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

程度*	処置
Grade 2 の場合	- 本剤の投与を中断する (投与が未完了の場合)。 1 時間以内に回復する場合には、本剤の投与を継続できる。
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

程度*	処置
- 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 v4.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 RMP (案) について」の項における検討の結果、本申請に係る Pembrolizumab の RMP (案) において、表 42 に示す安全性検討事項³⁹⁾ 及び有効性に関する検討事項⁴⁰⁾ を設定することが適切と判断した。

表 42 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• ILD • 大腸炎・小腸炎・重度の下痢 • 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 • 腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等） • 内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害） • 1型糖尿病 • ぶどう膜炎 • 筋炎・横紋筋融解症 • 膵炎・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（中毒皮膚壊死融解症、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（免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等） • 重度の胃炎 • 血管炎 • 血球貪食症候群 • Infusion reaction • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 • 結核	• Pembro 投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕 • 胚・胎児毒性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、Pembro-SC 投与時に特に注意を要する有害事象⁴⁴⁾に関する医療現場への情報提供、Pembro-SC に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策を確実にを行うことを前提に、Pembro-SC の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、Pembro-SC の RMP（案）において、表 43 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

⁴⁴⁾ 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・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（中毒皮膚壊死融解症、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（免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血管炎、血球貪食症候群、Infusion reaction 及び結核

表 43 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
市販直後調査	なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、Pembro-SC の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。

[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

白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌

[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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 790 mg 及び 9,600 単位を6週間間隔で皮下投与する。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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 790 mg 及び 9,600 単位を6週間間隔で皮下投与する。

〈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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 790 mg 及び 9,600 単位を6週間間隔で皮下投与する。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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 790 mg 及び 9,600 単位を6週間間隔で皮下投与する。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、白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌〉

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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 790 mg 及び 9,600 単位を6週間間隔で皮下投与する。

〈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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組

換え) 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。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) 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。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) 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。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) 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。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) 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。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) 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 及びベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。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）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 790 mg 及び 9,600 単位を6週間間隔で皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

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]

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]

〈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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。
14. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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〉

17. 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。
18. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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〉

19. 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. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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〉

21. 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. 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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〉

23. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。
24. 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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）〉

25. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、TMB-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学

療法等による TMB 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

26. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。
27. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。
28. 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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〉

29. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。
30. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈局所進行子宮頸癌〉

31. 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
32. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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〉

33. 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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〉

34. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。
35. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。
 - 35.1 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。
 - 35.2 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〉

36. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。

〈白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌〉

38. 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。

39. ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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]

〈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ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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〉

7. 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〉

8. 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〉

9. 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〉

10. 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。
11. 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〉

12. 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

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、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〉

14. 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。
15. 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。

〈白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌〉

16. 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。
17. パクリタキセルと併用する場合、通常、成人には、1 週間間隔で、パクリタキセルは 1 日 1 回 80 mg/m² を 1 時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〉

18. 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〉

19. 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	本剤の投与を中断する（投与が未完了の場合）。 1 時間以内に回復する場合には、本剤の投与を継続できる。
	Grade 3 以上の場合又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	- Grade 4 又は再発性の Grade 3 の副作用 - Grade 3 以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 - 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者において Grade 4 の血液毒性が発現した場合は、Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
■	■	■
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-168h}		投与 0 時間後から 168 時間後までの AUC
AUC _{0-3 wks}		投与 0 時間後から 3 週間後までの AUC
AUC _{0-6 wks}		投与 0 時間後から 6 週間後までの AUC
AUC _{0-inf}		投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AXI		アキシチニブ
Bera		ベラヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
BICR	blinded independent central review	盲検化された中央画像判定
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CE-SDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	キャピラリー SDS ゲル電気泳動
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
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
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
dMMR	deficient Mismatch Repair	ミスマッチ修復機能欠損
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
■	■	■
HIC	hydrophobic-interaction chromatography	疎水性クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R2) ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について

		(令和 7 年 1 月 9 日付け医薬薬審発 0109 第 3 号)
ICH Q5B ガイドライン		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について (平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号)
ICH Q5D ガイドライン		「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について (平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号)
ICH Q5E ガイドライン		生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の製造工程の変更にとまなう同等性/同質性評価について (平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号)
ICH S6 (R1) ガイドライン		「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について (平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号)
ID 投与		皮内投与
IEX	ion exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
IV 投与		静脈内投与
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
kcat	turnover number	ターンオーバー数
K _M	Michaelis constant	ミカエリス定数
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LIVCA	limit of in vitro cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
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
nab-PTX		パクリタキセル (アルブミン懸濁型)
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-PDQ	National Cancer Institute – Physician Data Query, Non-Small Cell Lung Cancer Treatment–Health Professional Version	
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	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	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
Pembro	Pembrolizumab	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
Pembro-IV		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） （静注）
Pembro-SC		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） （皮下注）
PFI	Platinum free interval	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法 終了後から再発までの期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
QOL	Quality of Life	
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
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
SC 投与		皮下投与
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
t _{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TMB-High	high tumor mutation burden	高い腫瘍遺伝子変異量
TPS	tumor proportion score	
Vc	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
Vor		ボルヒアルロニダーゼ アルファ （遺伝子組換え）
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
承認申請		製造販売承認申請
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		卵巣がん・卵管癌・腹膜癌診療ガイド ライン 日本婦人科腫瘍学会編
01 試験		ALT-BB4-01 試験
555 試験		MK-3475-555 試験
689 試験		KEYNOTE-689 試験
905 試験		KEYNOTE-905 試験
A86 試験		MK-3475-A86 試験
B96 試験		KEYNOTE-B96 試験
C18 試験		MK-3475A-C18 試験
D77 試験		MK-3475A-D77 試験
F11 試験		MK-3475A-F11 試験
F65 試験		MK-3475A-F65 試験
G21 試験		MK-3475-G21 試験