

審査報告書

令和3年7月13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] アブラキサン点滴静注用 100 mg
[一般名] パクリタキセル
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年11月30日
[剤形・含量] 1バイアル中にパクリタキセル 100 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、化学療法歴のない 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に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）と本品目との併用投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、治癒切除不能な膵癌

(変更なし)

[用法及び用量]

乳癌には A 法又は E 法を、胃癌には A 法又は D 法を、非小細胞肺癌には B 法を、治癒切除不能な膵癌には C 法を使用する。

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 260 mg/m²（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100 mg/m²（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

C法：ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回125 mg/m²（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100 mg/m²（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

E法：~~アテゾリズマブ（遺伝子組換え）~~他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100 mg/m²（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

（取消線部削除、下線部追加）

審査報告(1)

令和3年5月27日

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

申請品目

[販売名]	アブラキサン点滴静注用 100 mg
[一般名]	パクリタキセル
[申請者]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	令和2年11月30日
[剤形・含量]	1バイアル中にパクリタキセル 100 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、治癒切除不能な膵癌
	(変更なし)
[申請時の用法・用量]	乳癌には A 法又は E 法を、胃癌には A 法又は D 法を、非小細胞肺癌には B 法を、治癒切除不能な膵癌には C 法を使用する。

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 260 mg/m² (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

B 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 100 mg/m² (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、これを 1 コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

C 法：ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 125 mg/m² (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

D 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 100 mg/m² (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

E法：~~アテゾリズマブ(遺伝子組換え)~~他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²(体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

(取消線部削除、下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
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	19
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	19

[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

nab-PTX は、米国 Abraxis BioScience 社により創製された、ヒト血清アルブミン懸濁型のパクリタキセル製剤である。

本邦において、nab-PTX は、2010 年 7 月に「乳癌」、2013 年 2 月に「非小細胞肺癌」及び「胃癌」、2014 年 12 月に「治癒切除不能な膵癌」を効能・効果として承認されている。また、2017 年 8 月に胃癌に対する QW 投与、2019 年 9 月に乳癌に対して ATZ との併用で 100 mg/m² QW 投与する用法・用量にて承認されている。

1.2 開発の経緯等

本邦において、nab-PTX は、乳癌に対して、260 mg/m² Q3W 投与及び ATZ との併用で 100 mg/m² QW 投与する用法・用量にて承認されている。

化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対するペムブロリズマブ/nab-PTX 投与の臨床開発として、MSD 株式会社により、化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（355 試験）が 20 年 月から実施された。

今般、355 試験成績に基づき、乳癌に対してペムブロリズマブとの併用で 100 mg/m² QW 投与する nab-PTX の用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	355試験	Ⅲ	化学療法歴のないHR陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者	パート1： 35 パート2： 847 ①566 ②281	パート1： IC*との併用で、ペムブロリズマブ 200 mg を Q3W で静脈内投与 パート2： IC*との併用で、①ペムブロリズマブ 200 mg 又は②プラセボを Q3W で静脈内投与	有効性 安全性

*：PTX、nab-PTX 又は GEM/CBDCA から治験担当医師が選択することとされた。

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

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：355試験<2019年12月～実施中 [データカットオフ日：2019年12月11日]>）

化学療法歴のないHR陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者¹⁾（目標症例数：パート1：30例、パート2：828例）を対象に、ペムブロリズマブ/IC投与の忍容性、安全性等を検討することを目的としたパート1²⁾（安全性導入パート）、並びにペムブロリズマブ/IC投与とプラセボ/IC投与の有効性及び安全性を比較することを目的としたパート2（二重盲検無作為化比較試験パート）から構成される試験が、本邦を含む29の国又は地域、251施設で実施された（以下、本審査報告書では、355試験におけるパートについて特段の記載がない限り、355試験のパート2について記載する）。

用法・用量は、IC³⁾（①PTX、②nab-PTX 又は③GEM/CBDCA）との併用において、ペムブロリズマブ 200 mg 又はプラセボを Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで又は最大35回継続することとされた。ICの用法・用量は表2のとおりとされた。

表2 ICの用法・用量（355試験）

IC	用法・用量
PTX	28日間を1サイクルとして、PTX 90 mg/m ² を第1、8及び15日目に静脈内投与
nab-PTX	28日間を1サイクルとして、nab-PTX 100 mg/m ² を第1、8及び15日目に静脈内投与
GEM/CBDCA	21日間を1サイクルとして、GEM 1,000 mg/m ² 及びCBDCA AUC 2 mg・min/mL相当量を第1及び8日目に静脈内投与

¹⁾ 再発乳癌患者では、根治的治療が完了した日（原発巣の根治切除日又は術後薬物療法の最終投与日のうちいずれか遅い日、以下、同様）から再発までの期間が6カ月以上の患者が組み入れられた。

²⁾ 術前・術後薬物療法の治療歴及び根治的治療が完了した日から再発までの期間に応じて、①PTX、②nab-PTX 又は③GEM/CBDCA に割り付けられた。各治療に10例以上の患者が組み入れられた時点で当該治療に対する組入れは中止された。

³⁾ 再発乳癌患者のうち、術前・術後薬物療法を受けた患者におけるICの選択は以下のとおりとされた。

- 根治的治療が完了した日から再発までの期間が12カ月以上の場合は、①、②又は③が選択可能とされた。
- 根治的治療が完了した日から再発までの期間が6～12カ月、かつ術前・術後薬物療法として白金系抗悪性腫瘍剤又はGEMの投与歴があり、タキサン系抗悪性腫瘍剤の投与歴がない患者では、①又は②が選択可能とされた。
- 根治的治療が完了した日から再発までの期間が6～12カ月、かつ術前・術後薬物療法としてタキサン系抗悪性腫瘍剤の投与歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤又はGEMの投与歴がない患者では、③が選択可能とされた。

本試験のパート 1 に登録された 35 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 34 例（ペムブロリズマブ/PTX : 10 例、ペムブロリズマブ/nab-PTX : 13 例、ペムブロリズマブ/GEM/CBDCA : 11 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はペムブロリズマブ/PTX : 2 例、ペムブロリズマブ/nab-PTX : 0 例、ペムブロリズマブ/GEM/CBDCA : 2 例）。ペムブロリズマブ/IC 投与の忍容性、安全性等を確認した上で、パート 2 の組入れを開始することとされた。

パート 1 において、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象等が認められたものの、新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、ペムブロリズマブ/PTX、ペムブロリズマブ/nab-PTX 及びペムブロリズマブ/GEM/CBDCA は忍容可能と判断された。

パート 2 に登録され、無作為化された 847 例（ペムブロリズマブ/IC 群 566 例、プラセボ/IC 群 281 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者はペムブロリズマブ/IC 群 61 例、プラセボ/IC 群 26 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかったペムブロリズマブ/IC 群の 4 例を除く 843 例（ペムブロリズマブ/IC 群 562 例、プラセボ/IC 群 281 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はペムブロリズマブ/IC 群 61 例、プラセボ/IC 群 26 例）。

パート 2 の主要評価項目として、試験開始時時点では RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による ITT 集団及び PD-L1 陽性⁴⁾（CPS \geq 1）の患者集団における PFS 及び OS が設定されていた。また、有効性の評価を目的として、PFS 及び OS についてそれぞれ 1 回及び 2 回の間解解析を、以下の時点で実施することとされていた。

- OS の 1 回目の中間解解析（PFS の中間解解析）：すべての患者の登録が完了し、かつ ITT 集団において PFS に関する 493 件のイベントが観察された時点。
- OS の 2 回目の中間解解析（PFS の最終解解析）：ITT 集団において OS に関する 374 件のイベントが観察された時点。
- OS の最終解解析：ITT 集団において OS に関する 498 件のイベントが観察された時点。

その後、奏効率について独立して検証可能にするため、OS の 1 回目の中間解解析の際に、副次評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率についても有意水準を配分することとされ、加えて、奏効率の評価のための十分な追跡期間を確保することを目的として、1 回目の中間解解析を、パート 2 の 640 例目の患者が無作為化された 9 カ月後に実施する計画に変更された（治験実施計画書改訂第 3 版（2018 年 8 月 31 日付け））。さらに、最終解解析時に十分な追跡期間を確保することを目的として、OS イベント数に加え、追跡期間を考慮して最終解解析時点を決定することとされた。また、最後の患者が登録されてから 17 カ月後に、OS の 3 回目の中間解解析を実施することとされた（治験実施計画書改訂第 4 版（2019 年 3 月 20 日付け））。その後、IMpassion130 試験⁵⁾の結果等から、PD-L1 高発現の乳癌において抗 PD-1/PD-L1 抗体医薬品がより高い有効性を示すことが示唆されたことから、主要な解析対象集団に PD-L1 陽性（CPS \geq 10）集団が追加されるとともに、複数の主要解析対象集団を設定することに伴う多重性については、Bonferroni 法により、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 になるように調整された（図 1）。また、主要な解析対象集団に PD-L1 陽性（CPS \geq 10）集団が追加された

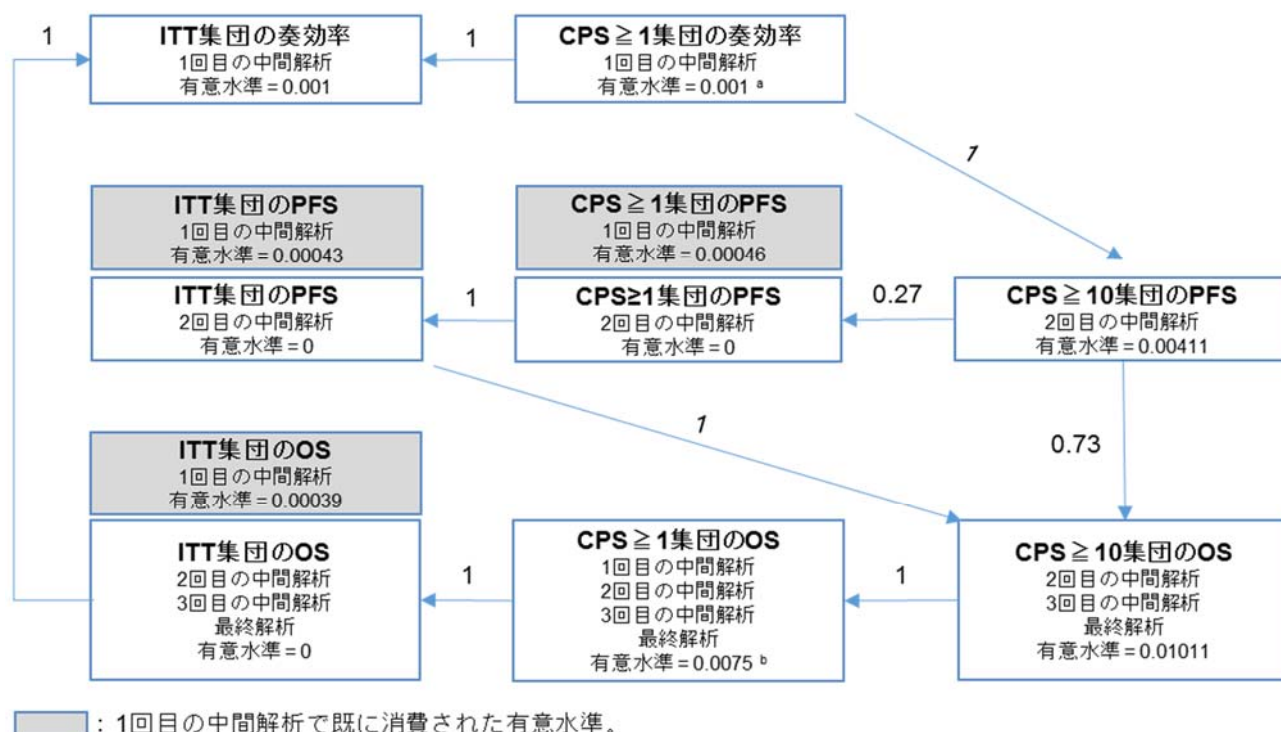
⁴⁾ 「PD-L1 IHC 22C3 pharmDX 「ダコ」」（アジレント・テクノロジー株式会社）を用いて、腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値（CPS）に基づき評価された。

⁵⁾ 化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、ATZ/nab-PTX とプラセボ/nab-PTX の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

こと等に伴い、中間解析及び最終解析の実施時期が変更され、以下の時点で実施することとされた（治験実施計画書改訂第5版（2019年10月4日付け））。

- OSの1回目の中間解析（PFSの中間解析）：すべての患者の登録が完了し、かつパート2の640例目の患者の無作為化から9カ月後の時点。
- OSの2回目の中間解析（PFSの最終解析）：CPS \geq 10集団においてOSに関する185件のイベントが観察された時点。
- OSの3回目の中間解析：CPS \geq 10集団においてOSに関する210件のイベントが観察された時点。
- OSの最終解析：ITT集団、CPS \geq 1集団及びCPS \geq 10集団においてそれぞれ664件、482件及び240件のOSに関するイベントが観察された時点。

なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。



- a : Spiessens and Debois が提案した方法（Contemp Clin Trials 2010; 31: 647-56）を用いて、ITT 集団に占める CPS \geq 1 集団の割合に基づき、有意水準を算出することとされた。
- b : CPS \geq 1 集団の OS の有意水準 0.0075 は、1 回目の中間解析時に既に消費している 0.0036 を含む。

図1 PFS、OS等の検定手順及び有意水準（片側）の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされたPFSについて、最終解析（2019年12月11日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図2～図4のとおりであり、CPS \geq 10集団においてプラセボ/IC群に対するペムブロリズマブ/IC群の優越性が示された⁶⁾。階層的手順に従って検定が行われたCPS \geq 1集団においては、ペムブロリズマブ/IC群の優越性は示されなかった。

⁶⁾ 1回目の中間解析で、CPS \geq 1集団及びITT集団の奏効率について、統計学的な有意差が認められなかったことから、2回目の中間解析（PFSの最終解析）の有意水準（片側）は0.00411とされた。

表3 PFSの最終解析結果 (パート2、独立中央判定、2019年12月11日データカットオフ)

患者集団	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	p値 (片側) *3
CPS \geq 10	ペムブロリズマブ/IC群	220	136 (61.8)	9.7 [7.6, 11.3]	0.65 [0.49, 0.86] *1	0.0012*4
	プラセボ/IC群	103	79 (76.7)	5.6 [5.3, 7.5]		
CPS \geq 1	ペムブロリズマブ/IC群	425	288 (67.8)	7.6 [6.6, 8.0]	0.74 [0.61, 0.90] *2	0.0014*5
	プラセボ/IC群	211	162 (76.8)	5.6 [5.4, 7.4]		
ITT	ペムブロリズマブ/IC群	566	391 (69.1)	7.5 [6.3, 7.7]	0.82 [0.69, 0.97] *1	0.0112*6
	プラセボ/IC群	281	211 (75.1)	5.6 [5.4, 7.3]		

*1: IC (PTX 又は nab-PTX、GEM/CBDCA)、PD-L1 発現 (CPS \geq 1、CPS $<$ 1) 及び術前・術後薬物療法での同系統の抗悪性腫瘍剤の投与歴(あり、なし)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: IC (PTX 又は nab-PTX、GEM/CBDCA) 及び術前・術後薬物療法での同系統の抗悪性腫瘍剤の投与歴(あり、なし)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*3: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、*4: 有意水準 (片側) 0.00411、*5: 有意水準 (片側) 0.00111、*6: 検定が行われなかった。

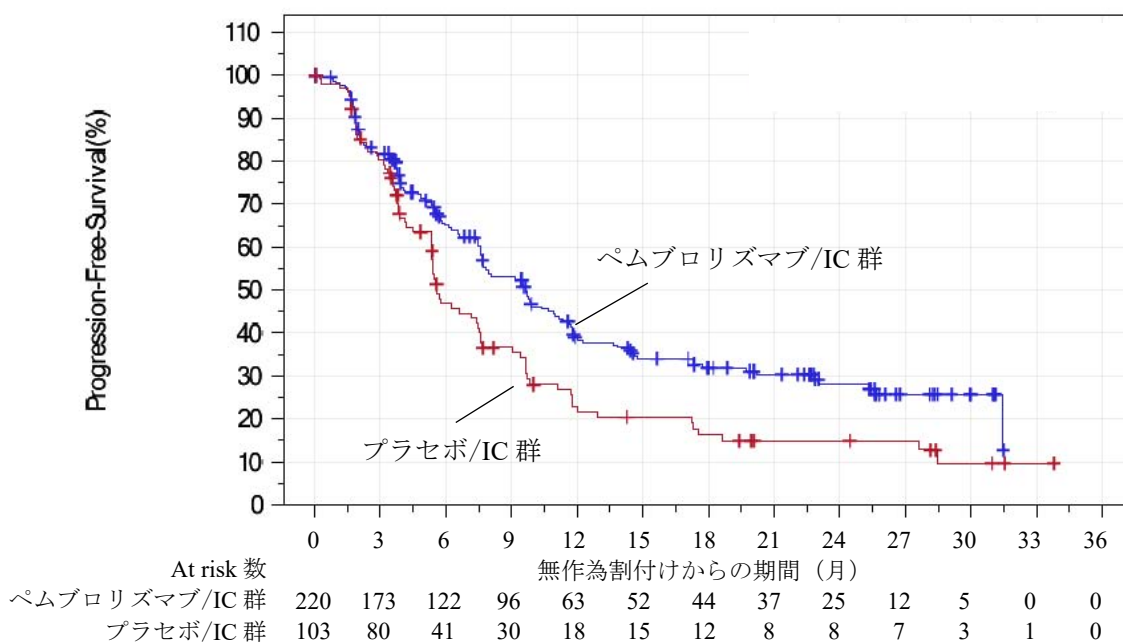


図2 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (パート2、CPS \geq 10集団、2019年12月11日データカットオフ)

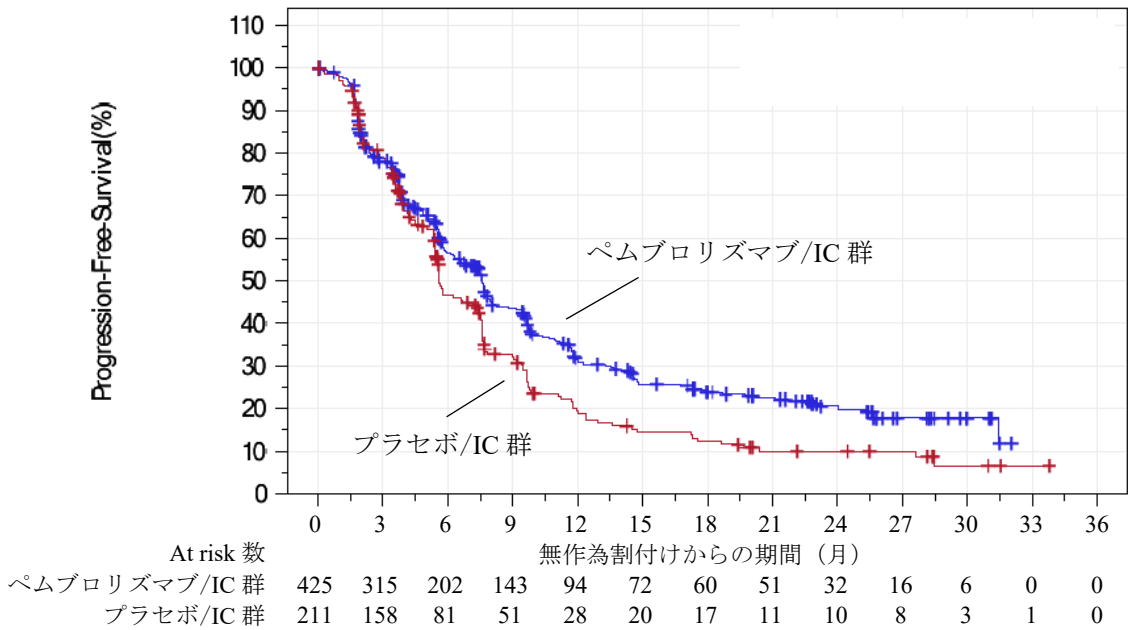


図3 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(パート2、CPS \geq 1 集団、2019年12月11日データカットオフ)

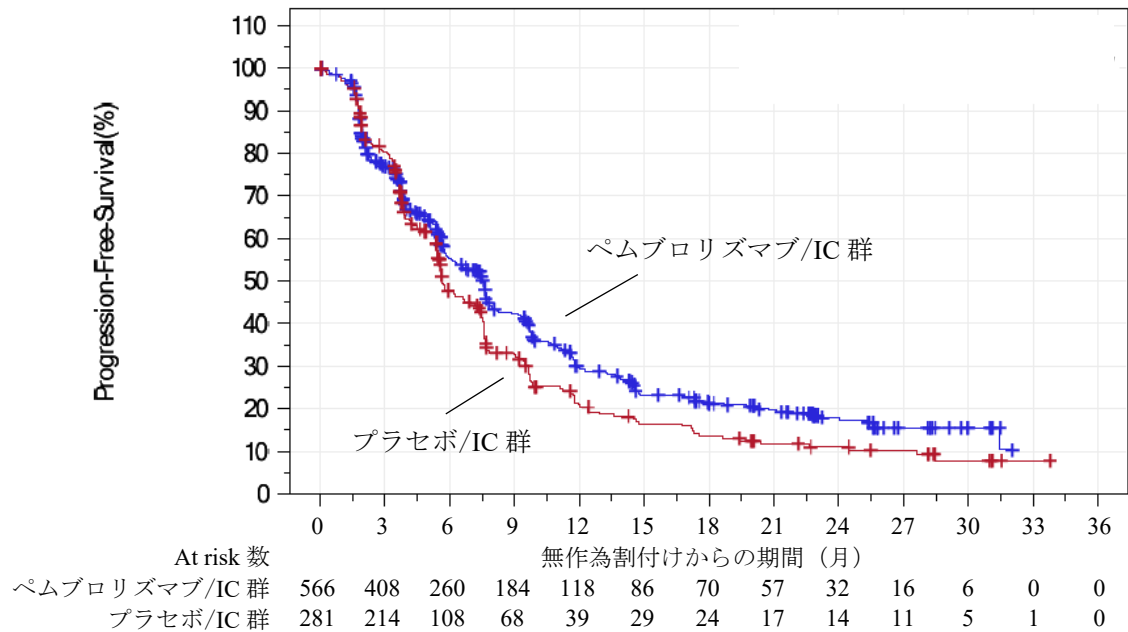


図4 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(パート2、ITT 集団、2019年12月11日データカットオフ)

また、もう一つの主要評価項目とされたOSについて、OSの2回目の中間解析(2019年12月11日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図5~図7のとおりであり、図1の検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、CPS \geq 10 集団及びCPS \geq 1 集団において、プラセボ/IC群に対するペムブロリズマブ/IC群の優越性は示されなかった。

表4 OSの2回目の中間解析結果 (パート2、2019年12月11日データカットオフ)

患者集団	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	p値 (片側) *3
CPS \geq 10	ペムブロリズマブ/IC群	220	121 (55.0)	23.0 [18.8, 27.5]	0.69 [0.51, 0.93] *1	0.0066*4
	プラセボ/IC群	103	71 (68.9)	16.1 [12.6, 18.8]		
CPS \geq 1	ペムブロリズマブ/IC群	425	273 (64.2)	17.6 [15.5, 19.5]	0.82 [0.68, 1.00] *2	0.0263*5
	プラセボ/IC群	211	155 (73.5)	16.0 [12.8, 17.4]		
ITT	ペムブロリズマブ/IC群	566	374 (66.1)	17.2 [15.3, 19.0]	0.87 [0.73, 1.03] *1	0.0579*6
	プラセボ/IC群	281	201 (71.5)	15.5 [13.9, 17.2]		

*1: IC (PTX 又は nab-PTX、GEM/CBDCA)、PD-L1 発現 (CPS \geq 1、CPS $<$ 1) 及び術前・術後薬物療法での同系統の抗悪性腫瘍剤の投与歴(あり、なし)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: IC (PTX 又は nab-PTX、GEM/CBDCA) 及び術前・術後薬物療法での同系統の抗悪性腫瘍剤の投与歴(あり、なし)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*3: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、*4: 有意水準 (片側) 0.00472、*5: 有意水準 (片側) 0.00221、*6: 検定が行われなかった。

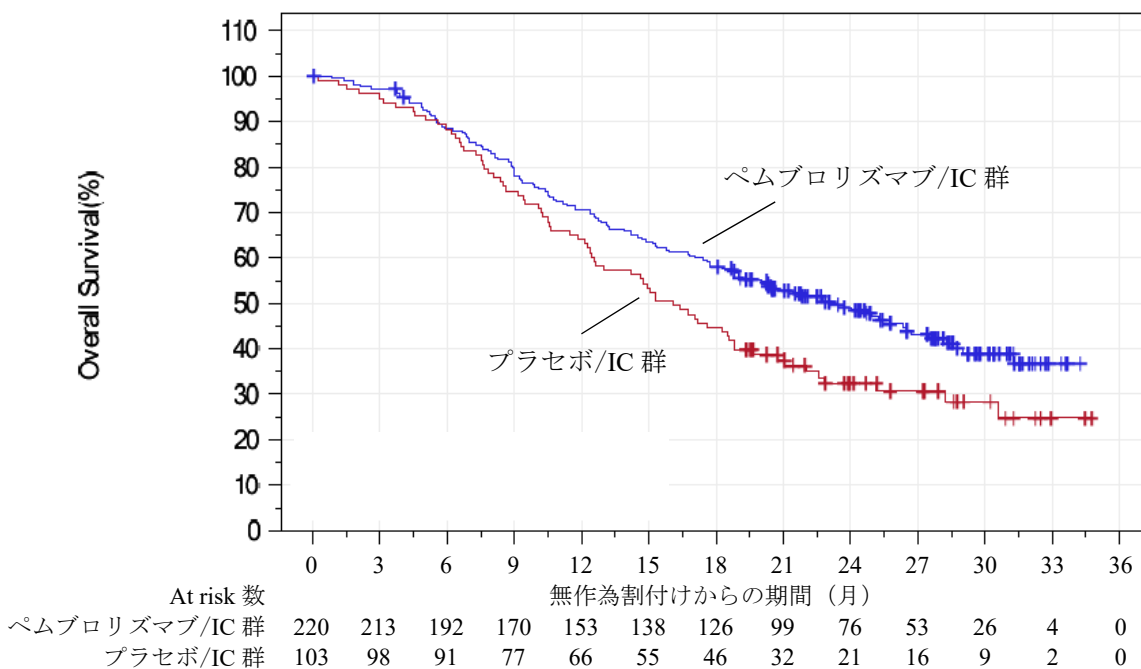


図5 OSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (パート2、CPS \geq 10 集団、2019年12月11日データカットオフ)

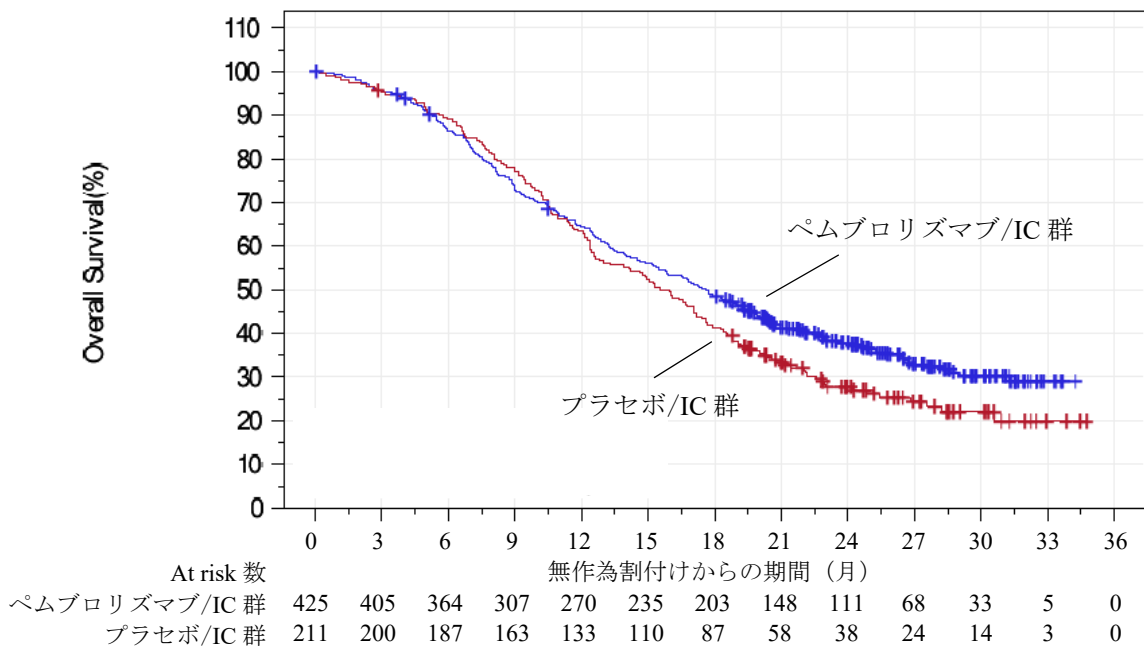


図6 OSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(パート2、CPS \geq 1集団、2019年12月11日データカットオフ)

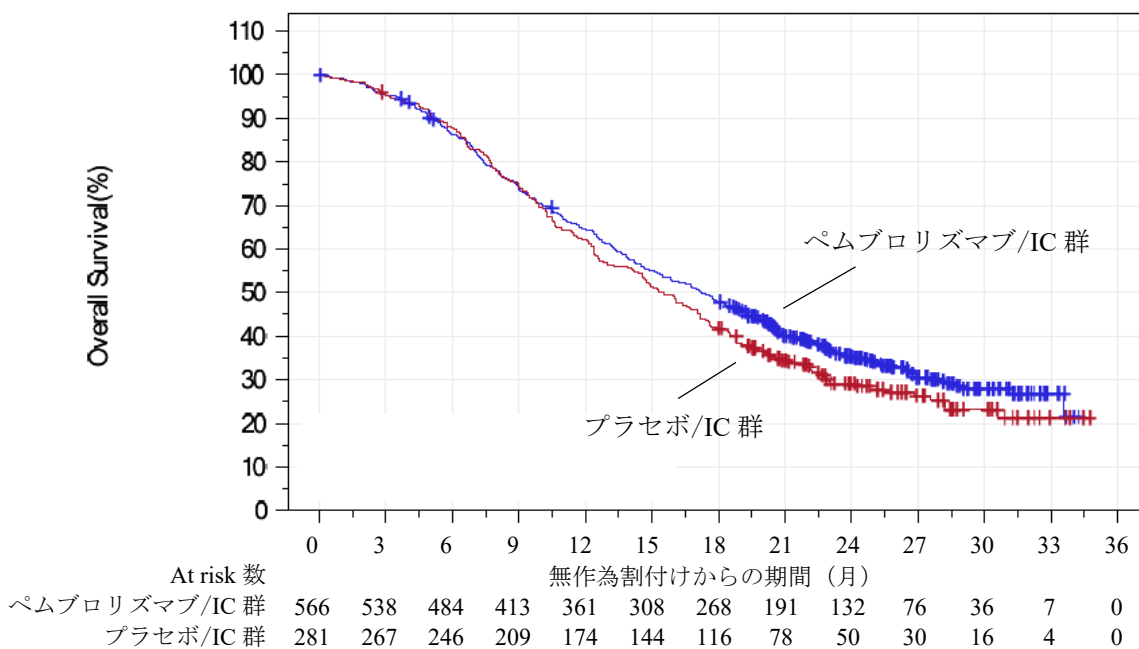


図7 OSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(パート2、ITT集団、2019年12月11日データカットオフ)

安全性について、パート1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、1/34例(2.9%)に認められた。死因は不整脈であり、治験薬との因果関係は否定された(日本人患者における死亡は認められなかった)。パート2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、ペムブロリズマブ/IC群14/562例(2.5%)、プラセボ/IC群5/281例(1.8%)に認められた(日本人患者における死亡は認められなかった)。死因は、ペムブロリズマブ/IC群で心肺停止及び敗血症性ショック各2例、急性腎障害、急性心筋梗塞、心停止、心肺不全、死亡、肝性脳症、多臓器機能不全症候群、肺炎、肺塞栓

症及び出血性ショック各 1 例、プラセボ/IC 群で心不全、出血性卒中、肺炎、呼吸不全及び血管デバイス感染各 1 例であった。このうち、ペムプロリズマブ/IC 群の急性腎障害及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対するペムプロリズマブと IC (①PTX、②nab-PTX 又は③GEM/CBDCA) との併用投与の有効性について、以下のように説明している。

355試験の主要評価項目の一つとされたPFSについて、CPS \geq 10集団において、プラセボ/IC群に対するペムプロリズマブ/IC群の優越性が検証された(7.1.1.1参照)。もう一つの主要評価項目とされたOSについては、2回目の中間解析において、CPS \geq 10集団におけるプラセボ/IC群に対するペムプロリズマブ/IC群の統計学的に有意な延長は認められなかったものの、プラセボ/IC群と比較してペムプロリズマブ/IC群でOSが延長する傾向が認められた(7.1.1.1参照)。

なお、355 試験の CPS \geq 10 集団において、対照群の薬剤 (①PTX、②nab-PTX 及び③GEM/CBDCA) 別のプラセボ/IC 群に対するペムプロリズマブ/IC 群の PFS 及び OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ表 5 及び表 6 のとおりであった。対照群の薬剤間で解析対象とされた患者数等に差異が認められることから結果の解釈には限界があるものの、いずれの薬剤においても、プラセボ/IC 群と比較してペムプロリズマブ/IC 群で PFS が延長する傾向が認められ、OS が短縮する傾向は認められなかったことから、IC 群で選択された薬剤間で、本薬の有効性評価に影響を及ぼす明確な差異は認められないと考える。

表 5 対照群の薬剤別の PFS の結果 (CPS \geq 10 集団、独立中央判定、2019 年 12 月 11 日データカットオフ)

薬剤	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *1	p 値 (片側) *2
PTX	ペムプロリズマブ/IC 群	33	19 (57.6)	9.6 [7.6, 20.2]	0.35 [0.15, 0.78]	0.0040
	プラセボ/IC 群	11	9 (81.8)	3.6 [1.5, 5.7]		
nab-PTX	ペムプロリズマブ/IC 群	61	33 (54.1)	9.9 [5.7, -]	0.57 [0.34, 0.96]	0.0160
	プラセボ/IC 群	36	27 (75.0)	5.5 [3.5, 9.7]		
GEM/CBDCA	ペムプロリズマブ/IC 群	125	84 (67.2)	9.5 [7.4, 11.2]	0.76 [0.52, 1.09]	0.0682
	プラセボ/IC 群	56	43 (76.8)	7.2 [5.4, 9.6]		

—: 推定不能、*1: 治療群を共変量とした Cox 比例ハザードモデル、*2: 非層別 log-rank 検定

表 6 対照群の薬剤別の OS の結果 (CPS \geq 10 集団、2019 年 12 月 11 日データカットオフ)

薬剤	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *1	p 値 (片側) *2
PTX	ペムプロリズマブ/IC 群	33	14 (42.4)	28.6 [22.8, -]	0.27 [0.12, 0.62]	0.0005
	プラセボ/IC 群	11	10 (90.9)	8.5 [3.2, 16.1]		
nab-PTX	ペムプロリズマブ/IC 群	61	28 (45.9)	26.7 [16.7, -]	0.60 [0.35, 1.02]	0.0277
	プラセボ/IC 群	36	26 (72.2)	18.4 [14.2, 22.0]		
GEM/CBDCA	ペムプロリズマブ/IC 群	125	79 (63.2)	19.2 [15.3, 24.0]	0.93 [0.62, 1.38]	0.3541
	プラセボ/IC 群	56	35 (62.5)	16.2 [12.3, 28.2]		

—: 推定不能、*1: 治療群を共変量とした Cox 比例ハザードモデル、*2: 非層別 log-rank 検定

また、国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対するペムプロリズマブと化学療法との併用投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

• NCCN ガイドライン (v.1.2021) :

- ▶ 化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、ペムブロリズマブと化学療法 (PTX、nab-PTX 又は GEM/CBDCA) との併用投与が推奨される。

上記の試験成績等を踏まえると、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、ペムブロリズマブ/IC 投与の有効性は示され、ペムブロリズマブ/nab-PTX 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対してペムブロリズマブと IC (①PTX、②nab-PTX 又は③GEM/CBDCA) とを併用投与する際に注意を要する有害事象は認められるものの、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められないと判断した。

また、機構は、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、ペムブロリズマブ及び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、当該患者に対するペムブロリズマブ/IC 投与は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、355 試験において認められた安全性情報を基に、ペムブロリズマブ/IC 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

355 試験における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要 (355 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		IC として nab-PTX が投与された集団	
	ペムブロリズマブ/ IC 群 562 例	プラセボ/ IC 群 281 例	ペムブロリズマブ/ nab-PTX 投与 172 例	プラセボ/ nab-PTX 投与 95 例
全有害事象	554 (98.6)	276 (98.2)	169 (98.3)	93 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	438 (77.9)	207 (73.7)	108 (62.8)	47 (49.5)
死亡に至った有害事象	14 (2.5)	5 (1.8)	7 (4.1)	1 (1.1)
重篤な有害事象	165 (29.4)	67 (23.8)	52 (30.2)	17 (17.9)
投与中止に至った有害事象				
ペムブロリズマブ又はプラセボ	60 (10.7)	15 (5.3)	16 (9.3)	2 (2.1)
PTX、nab-PTX、GEM 又は CBDCA	84 (14.9)	31 (11.0)	22 (12.8)	4 (4.2)
休薬に至った有害事象				
ペムブロリズマブ又はプラセボ	284 (50.5)	126 (44.8)	67 (39.0)	18 (18.9)
PTX、nab-PTX、GEM 又は CBDCA	378 (67.3)	196 (69.8)	81 (47.1)	43 (45.3)
減量に至った有害事象				
PTX、nab-PTX、GEM 又は CBDCA	82 (14.6)	62 (22.1)	14 (8.1)	6 (6.3)

プラセボ/IC 群と比較してペムブロリズマブ/IC 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、ALT 増加（ペムブロリズマブ/IC 群：142 例（25.3%）、プラセボ/IC 群：55 例（19.6%）、以下、同順）、AST 増加（133 例（23.7%）、47 例（16.7%））、食欲減退（116 例（20.6%）、39 例（13.9%））、発疹（110 例（19.6%）、33 例（11.7%））及び甲状腺機能低下症（87 例（15.5%）、9 例（3.2%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加（44 例（7.8%）、16 例（5.7%））及び AST 増加（32 例（5.7%）、10 例（3.6%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、ALT 増加（52 例（9.3%）、16 例（5.7%））及び AST 増加（43 例（7.7%）、13 例（4.6%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、プラセボ/nab-PTX 投与集団と比較してペムブロリズマブ/nab-PTX 投与集団で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（ペムブロリズマブ/nab-PTX 投与集団：62 例（36.0%）、プラセボ/nab-PTX 投与集団：23 例（24.2%）、以下、同順）、食欲減退（40 例（23.3%）、9 例（9.5%））及び甲状腺機能低下症（33 例（19.2%）、2 例（2.1%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象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。

355 試験において、プラセボ/IC 群と比較してペムブロリズマブ/IC 群で発現率が高かった有害事象の多くはペムブロリズマブ又は IC（①PTX、②nab-PTX 又は③GEM/CBDCA）の既知の有害事象であった。また、プラセボ/nab-PTX 投与集団と比較してペムブロリズマブ/nab-PTX 投与集団で発現率が高かった有害事象の発現には注意が必要であるものの、いずれの事象もペムブロリズマブ及び nab-PTX 投与時の既知の有害事象であること、重篤な有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと等から、現時点では、ペムブロリズマブ/nab-PTX 投与時に新たに注意を要する有害事象は認められていないと判断した。

以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の管理や観察、ペムブロリズマブ及び nab-PTX の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者においてもペムブロリズマブ/nab-PTX 投与を含むペムブロリズマブ/IC 投与は忍容可能と判断した。

7.R.2.2 安全性の国内外差について

申請者は、355 試験において認められた安全性情報を基に、ペムブロリズマブ/IC 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。

355 試験における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 8 のとおりであった。

表 8 国内外の安全性の概要 (355 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	ペムブロリズマブ/ IC 群 61 例	プラセボ/ IC 群 26 例	ペムブロリズマブ/ IC 群 501 例	プラセボ/ IC 群 255 例
全有害事象	61 (100)	26 (100)	493 (98.4)	250 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	53 (86.9)	23 (88.5)	385 (76.8)	184 (72.2)
死亡に至った有害事象	0	0	14 (2.8)	5 (2.0)
重篤な有害事象	13 (21.3)	6 (23.1)	152 (30.3)	61 (23.9)
投与中止に至った有害事象				
ペムブロリズマブ又はプラセボ	10 (16.4)	0	50 (10.0)	15 (5.9)
PTX、nab-PTX、GEM 又は CBDCA	12 (19.7)	4 (15.4)	72 (14.4)	27 (10.6)
休薬に至った有害事象				
ペムブロリズマブ又はプラセボ	36 (59.0)	17 (65.4)	248 (49.5)	109 (42.7)
PTX、nab-PTX、GEM 又は CBDCA	54 (88.5)	22 (84.6)	324 (64.7)	174 (68.2)
減量に至った有害事象				
PTX、nab-PTX、GEM 又は CBDCA	8 (13.1)	6 (23.1)	74 (14.8)	56 (22.0)

ペムブロリズマブ/IC 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、白血球数減少（日本人患者：46 例（75.4%）、外国人患者：59 例（11.8%）、以下、同順）、好中球数減少（44 例（72.1%）、83 例（16.6%））、便秘（29 例（47.5%）、125 例（25.0%））、倦怠感（22 例（36.1%）、6 例（1.2%））、味覚不全（20 例（32.8%）、34 例（6.8%））、口内炎（19 例（31.1%）、34 例（6.8%））及び上咽頭炎（19 例（31.1%）、32 例（6.4%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（36 例（59.0%）、65 例（13.0%））、白血球数減少（30 例（49.2%）、29 例（5.8%））、貧血（16 例（26.2%）、84 例（16.8%））及びリンパ球数減少（5 例（8.2%）、6 例（1.2%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少（36 例（59.0%）、69 例（13.8%））及び白血球数減少（21 例（34.4%）、29 例（5.8%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、355 試験のうち、IC として nab-PTX が投与された集団における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 9 のとおりであった。

表9 国内外の安全性の概要 (355 試験、IC として nab-PTX が投与された集団)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	ペムブロリズマブ/ nab-PTX 投与 5 例	プラセボ/ nab-PTX 投与 5 例	ペムブロリズマブ/ nab-PTX 投与 167 例	プラセボ/ nab-PTX 投与 90 例
全有害事象	5 (100)	5 (100)	164 (98.2)	88 (97.8)
Grade 3 以上の有害事象	3 (60.0)	3 (60.0)	105 (62.9)	44 (48.9)
死亡に至った有害事象	0	0	7 (4.2)	1 (1.1)
重篤な有害事象	0	0	52 (31.1)	17 (18.9)
投与中止に至った有害事象				
ペムブロリズマブ又はプラセボ	0	0	16 (9.6)	2 (2.2)
nab-PTX	1 (20.0)	0	21 (12.6)	4 (4.4)
休薬に至った有害事象				
ペムブロリズマブ又はプラセボ	2 (40.0)	0	65 (38.9)	18 (20.0)
nab-PTX	3 (60.0)	3 (60.0)	78 (46.7)	40 (44.4)
減量に至った有害事象				
nab-PTX	1 (20.0)	0	13 (7.8)	6 (6.7)

ペムブロリズマブ/nab-PTX 投与集団において、日本人患者で2例以上に認められ、かつ、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が20%以上高かった全 Grade の有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（日本人患者：5例（100%）、外国人患者：14例（8.4%）、以下、同順）、白血球数減少（5例（100%）、8例（4.8%））、脱毛症（4例（80.0%）、86例（51.5%））、下痢（3例（60.0%）、59例（35.3%））、関節痛（3例（60.0%）、26例（15.6%））、好中球数減少（3例（60.0%）、16例（9.6%））、倦怠感（3例（60.0%）、1例（0.6%））、便秘（2例（40.0%）、28例（16.8%））、味覚不全（2例（40.0%）、12例（7.2%））、上咽頭炎（2例（40.0%）、10例（6.0%））、湿疹（2例（40.0%）、2例（1.2%））及び歯周病（2例（40.0%）、1例（0.6%））であった。同様に、発現率が20%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（2例（40.0%）、2例（1.2%））及び上咽頭炎（2例（40.0%）、0例）であった。同様に、発現率が20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象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。

355 試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点を踏まえると、ペムブロリズマブ及び併用される抗悪性腫瘍剤の休薬、減量、投与中止等の適切な対応により、日本人患者においてもペムブロリズマブ/nab-PTX 投与を含むペムブロリズマブ/IC 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれもペムブロリズマブ及び併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い傾向が認められた Grade 3 以上の血液毒性については、ペムブロリズマブ/IC 群とプラセボ/IC 群との間で発現率に明確な差異は認められないこと等から、日本人患者において、ペムブロリズマブと抗悪性腫瘍剤との併用による明確な血液毒性の発現リスクの増加はなく、休薬等にて管理可能と考えられること。

7.R.3 用法・用量について

本一変申請に係る nab-PTX の用法・用量は「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100 mg/m²（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- nab-PTX と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、nab-PTX 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。
- 副作用発現時の nab-PTX の休薬・減量の目安について（既承認の内容と同一）。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、nab-PTX の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.3.1 nab-PTX の用法・用量について

申請者は、乳癌におけるペムブロリズマブとの併用投与時の nab-PTX 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。

化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした 355 試験において、当該患者のうち、PD-L1 陽性の患者に対するペムブロリズマブと IC（①PTX、②nab-PTX 又は③GEM/CBDCA）との併用投与の臨床的有用性が示されたことから、355 試験での設定に基づき、nab-PTX の申請用法・用量（28 日間を1サイクルとして、100 mg/m²を第1、8及び15日目に静脈内投与）を設定した。また、nab-PTX と併用する他の抗悪性腫瘍剤については、添付文書の臨床成績の項で情報提供した上で、引き続き用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- nab-PTX と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、nab-PTX 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。

なお、355 試験における有害事象発現時の nab-PTX の用量調節については、治験実施国又は治験実施施設の基準等に準じて行うこととされていたものの、既承認の用法・用量と同様の内容が設定されており、355 試験の対象患者のうち、PD-L1 陽性の患者に対するペムブロリズマブと IC（①PTX、②nab-PTX 又は③GEM/CBDCA）との併用投与の臨床的有用性が示されたことから、当該患者に係る用量調節基準は既承認の内容と同一とした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における、ペムブロリズマブ/nab-PTX 投与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考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 本邦の製造販売後の安全性情報（副作用報告、自発報告等）から、nab-PTX の安全性に関する新たな懸念は認められていないと考えること。

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に加え、355 試験において、プラセボ/nab-PTX 投与集団と比較してペムブロリズマブ/nab-PTX 投与集団で発現率が高い有害事象が認められたものの、当該事象はペムブロリズマブ又は nab-PTX 投与時の既知の有害事象であったこと（7.R.2 参照）等を考慮すると、化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者におけるペムブロリズマブ/nab-PTX 投与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く、通常的安全性監視活動により、安全性情報を収集することが適切であると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（355 試験）

7.2.1.1 パート 1

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 33/34 例（97.1%）に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は、貧血 19 例（55.9%）、下痢 13 例（38.2%）、便秘、悪心、無力症及び食欲減退各 12 例（35.3%）、嘔吐及び脱毛症各 11 例（32.4%）、好中球減少症 10 例（29.4%）、上気道感染 9 例（26.5%）、甲状腺機能低下症、頭痛及び咳嗽各 8 例（23.5%）、発熱、好中球数減少、末梢性ニューロパチー、そう痒症及び発疹各 7 例（20.6%）、血小板減少症、体重減少、白血球数減少及び末梢性感覚ニューロパチー各 6 例（17.6%）であった。

重篤な有害事象は 16/34 例（47.1%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血、発熱性好中球減少症、筋骨格痛及び肺炎各 2 例（5.9%）であった。このうち、貧血及び発熱性好中球減少症各 2 例、筋骨格痛 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 13/34 例（38.2%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、神経毒性 2 例（5.9%）、不整脈、骨痛、アルツハイマー型認知症、下痢、腸閉塞、嗜眠、筋骨格痛、腎炎、末梢性ニューロパチー、好中球数減少及び 1 型糖尿病各 1 例（2.9%）であった。このうち、神経毒性 2 例、下痢、嗜眠、筋骨格痛、腎炎、末梢性ニューロパチー、好中球数減少及び 1 型糖尿病各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.2 パート 2

有害事象はペムブロリズマブ/IC 群で 554/562 例（98.6%）、プラセボ/IC 群で 276/281 例（98.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はペムブロリズマブ/IC 群で 541/562 例（96.3%）、プラセボ/IC 群で 267/281 例（95.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA Ver.22.1)	例数 (%)			
	ペムプロリズマブ/IC 群 562 例		プラセボ/IC 群 281 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	554 (98.6)	438 (77.9)	276 (98.2)	207 (73.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	299 (53.2)	100 (17.8)	143 (50.9)	46 (16.4)
白血球減少症	114 (20.3)	57 (10.1)	50 (17.8)	31 (11.0)
好中球減少症	233 (41.5)	169 (30.1)	109 (38.8)	85 (30.2)
血小板減少症	116 (20.6)	63 (11.2)	57 (20.3)	33 (11.7)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	87 (15.5)	2 (0.4)	9 (3.2)	0
胃腸障害				
便秘	154 (27.4)	3 (0.5)	77 (27.4)	1 (0.4)
下痢	155 (27.6)	9 (1.6)	66 (23.5)	5 (1.8)
悪心	250 (44.5)	10 (1.8)	132 (47.0)	5 (1.8)
嘔吐	144 (25.6)	16 (2.8)	63 (22.4)	9 (3.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	107 (19.0)	12 (2.1)	48 (17.1)	2 (0.7)
疲労	178 (31.7)	17 (3.0)	97 (34.5)	10 (3.6)
発熱	102 (18.1)	3 (0.5)	56 (19.9)	3 (1.1)
臨床検査				
ALT 増加	142 (25.3)	44 (7.8)	55 (19.6)	16 (5.7)
AST 増加	133 (23.7)	32 (5.7)	47 (16.7)	10 (3.6)
好中球数減少	127 (22.6)	101 (18.0)	75 (26.7)	57 (20.3)
血小板数減少	90 (16.0)	36 (6.4)	44 (15.7)	20 (7.1)
白血球数減少	105 (18.7)	59 (10.5)	54 (19.2)	29 (10.3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	116 (20.6)	4 (0.7)	39 (13.9)	1 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	94 (16.7)	7 (1.2)	39 (13.9)	2 (0.7)
神経系障害				
頭痛	111 (19.8)	4 (0.7)	66 (23.5)	2 (0.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	118 (21.0)	0	49 (17.4)	1 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	190 (33.8)	5 (0.9)	97 (34.5)	3 (1.1)
そう痒症	86 (15.3)	1 (0.2)	32 (11.4)	0
発疹	110 (19.6)	4 (0.7)	33 (11.7)	0

重篤な有害事象は、ペムプロリズマブ/IC 群で 165/562 例(29.4%)、プラセボ/IC 群で 67/281 例(23.8%)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、ペムプロリズマブ/IC 群で貧血及び血小板減少症各 11 例 (2.0%)、肺炎及び嘔吐各 10 例 (1.8%)、発熱性好中球減少症、肺塞栓症及び発熱各 7 例 (1.2%)、肺臓炎 6 例 (1.1%)、好中球減少症、血小板数減少、胸水及び敗血症各 5 例 (0.9%)、ALT 増加、AST 増加及び白血球減少症各 4 例 (0.7%)、急性腎障害、副腎機能不全、下痢、肝炎、倦怠感、悪心及び軟部組織感染各 3 例 (0.5%)、プラセボ/IC 群で肺炎 7 例 (2.5%)、貧血及び嘔吐各 6 例 (2.1%)、好中球減少症、発熱及び血小板減少症各 4 例 (1.4%)、発熱性好中球減少症、悪心、胸水、肺塞栓症及び敗血症各 3 例 (1.1%)であった。このうち、ペムプロリズマブ/IC 群の貧血 11 例、血小板減少症 9 例、嘔吐 8 例、発熱性好中球減少症、肺臓炎及び発熱各 6 例、好中球減少症及び血小板数減少各 5 例、ALT 増加、AST 増加及び白血球減少症各 4 例、肝炎及び悪心各 3 例、急性腎障害、副腎機能不全、下痢、肺炎、肺塞栓症及び敗血症各 2 例、倦怠感、胸水及び軟部組織感染各 1 例、プラセボ/IC 群

の貧血及び好中球減少症各 4 例、発熱性好中球減少症、発熱、血小板減少症及び嘔吐各 3 例、悪心及び敗血症各 2 例、肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象はペムブロリズマブ/IC 群で 115/562 例 (20.5%)、プラセボ/IC 群で 37/281 例 (13.2%) 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、ペムブロリズマブ/IC 群で ALT 増加 13 例 (2.3%)、好中球減少症 10 例 (1.8%)、AST 増加 9 例 (1.6%)、末梢性ニューロパチー及び肺臓炎各 7 例 (1.2%)、好中球数減少及び末梢性感覚ニューロパチー各 6 例 (1.1%)、血小板数減少及び血小板減少症各 5 例 (0.9%)、貧血 4 例 (0.7%)、疲労及び肝機能異常各 3 例 (0.5%)、プラセボ/IC 群で ALT 増加及び血小板減少症各 4 例 (1.4%)、末梢性ニューロパチー及び好中球数減少各 3 例 (1.1%) であった。このうち、ペムブロリズマブ/IC 群の ALT 増加 12 例、好中球減少症 10 例、AST 増加 9 例、末梢性ニューロパチー及び肺臓炎各 7 例、好中球数減少及び末梢性感覚ニューロパチー各 6 例、血小板数減少及び血小板減少症各 5 例、貧血 4 例、肝機能異常 3 例、疲労 2 例、プラセボ/IC 群の ALT 増加及び血小板減少症各 4 例、末梢性ニューロパチー及び好中球数減少各 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 治験実施計画書の作成に関し、治験の対象とされる薬物である CBDCA 及び nab-PTX を被験薬として記載していなかった。
- CBDCA 及び nab-PTX の安全性情報に係る年次報告が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていなかった。
- CBDCA 及び nab-PTX の重篤で予測できない副作用等の情報が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていなかった。

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、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対するペムブロリズマブ/nab-PTX 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。ペムブロリズマブ/nab-PTX 投与は、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の

手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、用法・用量については、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3年7月12日

申請品目

[販売名] アブラキサン点滴静注用 100 mg
[一般名] パクリタキセル
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年11月30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)「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、ペムブロリズマブと IC (PTX、nab-PTX 又は GEM/CBDCA) との併用投与 (ペムブロリズマブ/IC 投与) とプラセボ/IC 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (355 試験) において、主要評価項目の一つとされた PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) 集団における PFS について、プラセボ/IC 群に対するペムブロリズマブ/IC 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対して、ペムブロリズマブ/IC 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 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 PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対するペムブロリズマブと IC (PTX、nab-PTX 又は GEM/CBDCA) とを併用投与する際に注意を要する有害事象は認められるものの、いずれもペムブロリズマブ又は IC で既知の有害事象であり、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められないと判断した。

また、機構は、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、ペムブロリズマブ及び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、当該患者に対するペムブロリズマブ/IC 投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 用法・用量について」の項における検討の結果、nab-PTXの用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100 mg/m²（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- nab-PTX と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、nab-PTX 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。
- 副作用発現時の nab-PTX の休薬・減量の目安について（既承認の内容と同一）。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、化学療法歴のないHR陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者における、ペムプロリズマブ/nab-PTX投与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く、通常的安全性監視活動において、安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、nab-PTX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、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。

[効能・効果]（変更なし）

乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、治癒切除不能な膵癌

[用法・用量] (取消線部削除、下線部追加)

乳癌には A 法又は E 法を、胃癌には A 法又は D 法を、非小細胞肺癌には B 法を、治癒切除不能な膀胱癌には C 法を使用する。

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 260 mg/m² (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

B 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100 mg/m² (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

C 法：ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 125 mg/m² (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

D 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100 mg/m² (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

E 法：~~アテゾリズマブ (遺伝子組換え)~~他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100 mg/m² (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

[警告] (変更なし)

1. 本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に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. 骨髄抑制 (主に好中球減少) 等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査 (血液検査、肝機能検査、腎機能検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
3. 本剤の投与方法、適応症、薬物動態等が他のパクリタキセル製剤と異なることを理解して投与すること。

[禁忌] (変更なし)

1. 重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制は用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity) であり、感染症を

に伴い、重篤化する可能性がある。]

2. 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。]
3. 本剤又はパクリタキセル、アルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意] (変更なし)

<効能共通>

1. 本剤の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

<治癒切除不能な膵癌>

2. 患者の病期、全身状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

<効能共通>

1. 本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。

• A法、B法又はE法

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、次コース投与前の臨床検査で好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、B法又はE法の同一コース内の投与にあたっては、投与前の臨床検査で好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。投与後、好中球数が7日間以上にわたって $500/\text{mm}^3$ 未満となった場合、血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合、更にB法又はE法では次コース投与開始が7日間以上延期となる好中球減少が発現した場合も次コースの投与量を減量すること。

また、高度(Grade 3)な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復(Grade 1以下)するまで投与を延期し、次回の投与量を減量すること。

• C法

<第1日目(各コース開始時)>

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。

<第8及び15日目>

第8日目		
	投与前血液検査 (/ mm^3)	対応
①	好中球数 1,000 超 かつ 血小板数 75,000 以上	投与量変更なし
②	好中球数 500 以上 1,000 以下 又は 血小板数 50,000 以上 75,000 未満	1段階減量
③	好中球数 500 未満 又は 血小板数 50,000 未満	休薬

第 15 日目		
投与前血液検査 (/mm ³)	第 8 日目での血液検査の結果	対応
好中球数 1,000 超 かつ 血小板数 75,000 以上	①の場合	投与量変更なし
	②の場合	第 1 日目投与量に増量可
	③の場合	1 段階減量
好中球数 500 以上 1,000 以下 又は 血小板数 50,000 以上 75,000 未満	①の場合	投与量変更なし
	②の場合	第 8 日目投与量に同じ
	③の場合	1 段階減量
好中球数 500 未満 又は 血小板数 50,000 未満	①～③の場合	休薬

投与後、好中球数が 7 日間以上にわたって 500/mm³ 未満となった場合、血小板数が 50,000/mm³ 未満となった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合には、次回の投与量を減量すること。

また、高度 (Grade 3) な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復 (Grade 1 以下) するまで投与を延期し、次回の投与量を減量すること。

- D 法

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で好中球数が 1,000/mm³ 未満又は血小板数が 75,000/mm³ 未満であれば、骨髓機能が回復するまで投与を延期すること。本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は、第 1 日目の投与前の臨床検査で好中球数が 1,500/mm³ 未満又は血小板数が 100,000/mm³ 未満であれば、骨髓機能が回復するまで投与を延期すること。投与後、好中球数が 500/mm³ 未満となった場合、血小板数が 25,000/mm³ 未満となった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合には、次回の投与量を減量すること。

また、高度 (Grade 3) な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復 (Grade 2 以下) するまで投与を延期し、次回の投与量を減量すること。

- 減量の目安

減量段階	A 法	B 法又は E 法	C 法	D 法
通常投与量	260 mg/m ²	100 mg/m ²	125 mg/m ²	100 mg/m ²
1 段階減量	220 mg/m ²	75 mg/m ²	100 mg/m ²	80 mg/m ²
2 段階減量	180 mg/m ²	50 mg/m ²	75 mg/m ²	60 mg/m ²

<胃癌及び非小細胞肺癌及び乳癌>

2. B 法及び E 法において、本剤と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、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。

<胃癌>

3. D 法において、本剤と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、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。
43. 本剤の用法及び用量は「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。特に、A 法の実施にあたっては、D 法の実施についても検討すること。

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
ATZ	atezolizumab (genetical recombination)	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
ATZ/nab-PTX		ATZ と nab-PTX との併用
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞数及び免疫細胞 (マクロファージ及びリンパ球) 数を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GEM/CBDCA		GEM と CBDCA との併用
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮細胞増殖因子受容体
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
IC	investigator's choice	治験担当医師により選択された治療薬
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ITT	intent-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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, Breast Cancer	
OS	overall survival	全生存期間
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定基規準
SOC	system organ class	器官別大分類
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
355 試験		KEYNOTE-355 試験
IMpassion130 試験		WO29522 試験
プラセボ/IC		プラセボと IC との併用
プラセボ/nab-PTX		プラセボと nab-PTX との併用
ペムブロリズマブ/GEM/CBDCA		ペムブロリズマブ、GEM 及び CBDCA の併用

略語	英語	日本語
ペムブロリズマブ/IC		ペムブロリズマブと IC との併用
ペムブロリズマブ/nab-PTX		ペムブロリズマブと nab-PTX との併用
ペムブロリズマブ/PTX		ペムブロリズマブと PTX との併用
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)