

審査報告書の修正表

[販 売 名] カルボプラチン点滴静注液 50 mg 「NK」、同点滴静注液 150 mg 「NK」、同点滴静注液 450 mg 「NK」

[一 般 名] カルボプラチン

[申 請 者] マイラン製薬株式会社

[申請年月日] 令和2年11月27日

令和3年7月13日付の上記品目の審査報告書について表1のとおり、審査報告書別紙について表2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

表1

頁	行	修正後	修正前
2	8	ゲムシタビン <u>塩酸塩</u> との	ゲムシタビンとの

(下線部変更)

表2

頁	行	修正後	修正前
23	15	ゲムシタビン <u>塩酸塩</u> との	ゲムシタビンとの

(下線部変更)

以上

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] カルボプラチン点滴静注液 50 mg「NK」、同点滴静注液 150 mg「NK」、同点滴静注液 450 mg「NK」
[一 般 名] カルボプラチン
[申 請 者] マイラン製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和2年11月27日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にカルボプラチン 50 mg、150 mg 又は 450 mg を含有する注射剤
[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）、ゲムシタビン塩酸塩及び本品目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]

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

（変更なし）

[用法及び用量]

＜頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌＞

通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400 mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

<乳癌>

(1) トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400 mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

(2) ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 AUC 2 mg・min/mL 相当量を投与する。週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

<小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法>

(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 635 mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注又は 400 mg/m²（体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。また、1歳未満もしくは体重 10 kg 未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 560 mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36カ月齢以下の患児にはカルボプラチンを 18.6 mg/kg とする。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

<効能共通>

本剤投与時、投与量に応じて 250 mL 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

（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〕	カルボプラチン点滴静注液 50 mg「NK」、同点滴静注液 150 mg「NK」、同点滴静注液 450 mg「NK」
〔一 般 名〕	カルボプラチン
〔申 請 者〕	マイラン製薬株式会社
〔申請年月日〕	令和 2 年 11 月 27 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中にカルボプラチン 50 mg、150 mg 又は 450 mg を含有する注射剤
〔申請時の効能・効果〕	頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

（変更なし）

〔申請時の用法・用量〕	1. 頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合 通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300～400 mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。 2. 乳癌の場合 <u>(1) トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300～400 mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。</u> <u>(2) ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 AUC2 を投与する。週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。</u> 3. 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
-------------	---

(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 635 mg/m^2 (体表面積) を 1 日間点滴静注又は 400 mg/m^2 (体表面積) を 2 日間点滴静注し、少なくとも 3～4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。また、1 歳未満もしくは体重 10 kg 未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 560 mg/m^2 (体表面積) を 1 日間点滴静注し、少なくとも 3～4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36 カ月齢以下の患児にはカルボプラチンを 18.6 mg/kg とする。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

4. 本剤投与時、投与量に応じて 250 mL 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30 分以上かけて点滴静注する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	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	4
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	4
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	20

[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

CBDCA は、白金系抗悪性腫瘍剤であり、腫瘍細胞の DNA 鎖内又は DNA 鎖間に架橋を形成し、DNA 複製等を阻害することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

カルボプラチン点滴静注液 50 mg「NK」、同点滴静注液 150 mg「NK」、同点滴静注液 450 mg「NK」¹⁾ は、CBDCA を有効成分とするパラプラチン注射液 50 mg、同注射液 150 mg、同注射液 450 mg の後発医薬品として開発され、本邦において、①2003 年 3 月に「頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌」、②2005 年 9 月に「以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）」、③2012 年 3 月に「乳癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

本邦において、CBDCA は、乳癌に対して、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、300～400 mg/m² Q3W 投与の用法・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/GEM/CBDCA 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及び GEM との併用で、21 日間を 1 サイクルとして、AUC 2 mg・min/mL 相当量を第 1 及び 8 日目に投与する CBDCA 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。

¹⁾ 2008 年 3 月に「カルボメルク注射液 1%」から「カルボプラチン点滴静注液 50 mg「NK」、同点滴静注液 150 mg「NK」、同点滴静注液 450 mg「NK」」へ販売名が変更された。

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<20 年 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²⁾（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 1³⁾（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、IC⁴⁾（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。

²⁾ 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。

³⁾ 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。

⁴⁾ 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。

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

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⁵⁾（CPS≥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回の中間解析を、以下の時点で実施することとされていた。

- OSの1回目の中間解析（PFSの中間解析）：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回目の中間解析（PFSの最終解析）：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。

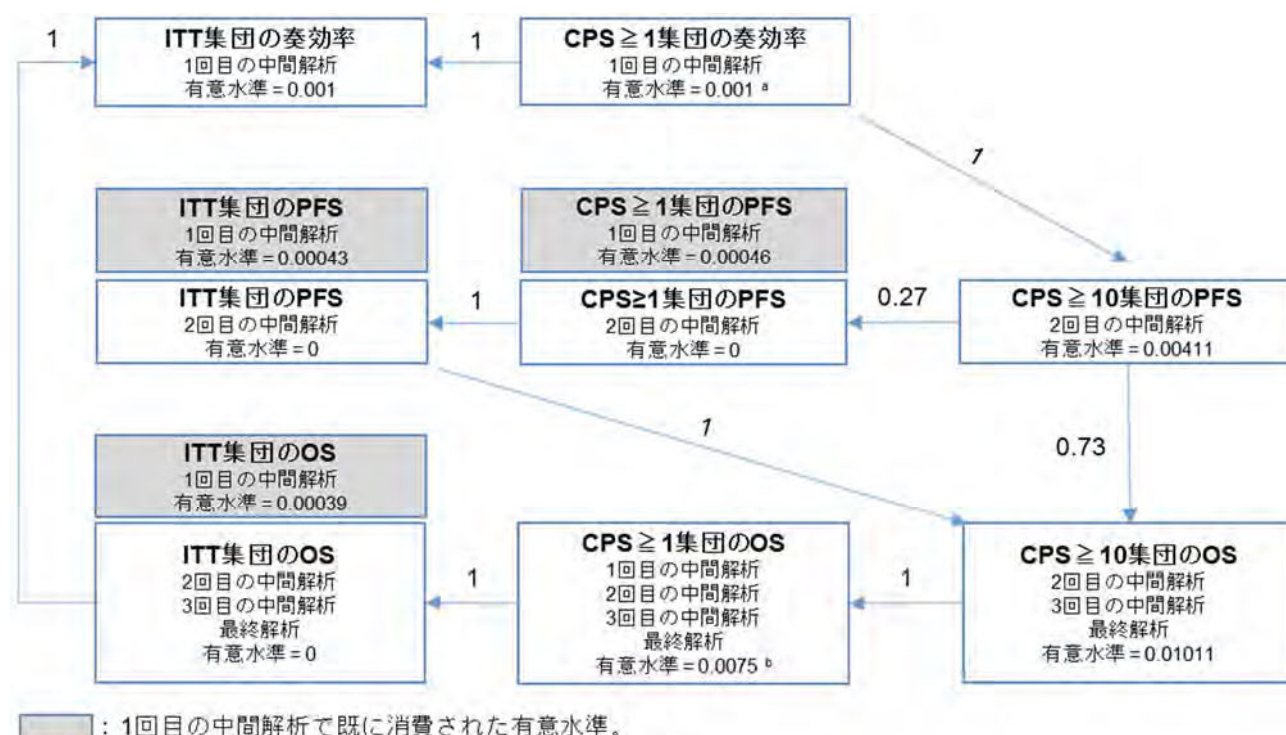
その後、奏効率について独立して検証可能にするため、OSの1回目の中間解析の際に、副次評価項目の一つとされたRECIST ver.1.1に基づく独立中央判定による奏効率についても有意水準を配分することとされ、加えて、奏効率の評価のための十分な追跡期間を確保することを目的として、1回目の中間解析を、パート2の640例目の患者が無作為化された9カ月後に実施する計画に変更された（治験実施計画書改訂第3版（2018年8月31日付け））。さらに、最終解析時に十分な追跡期間を確保することを目的として、OSイベント数に加え、追跡期間を考慮して最終解析時点を決定することとされた。また、最後の患者が登録されてから17カ月後に、OSの3回目の中間解析を実施することとされた（治験実施

⁵⁾ 「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。

計画書改訂第4版（2019年3月20日付け）。その後、IMpassion130試験⁶⁾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

⁶⁾ 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Ⅲ相試験。

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⁷⁾。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。

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。

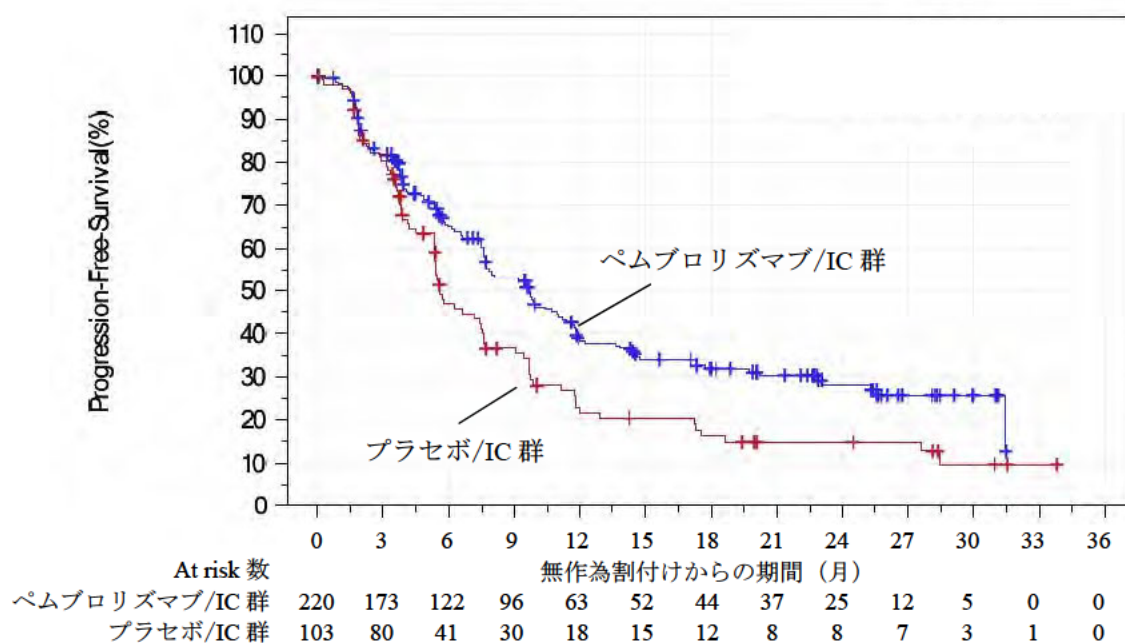


図 2 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
（パート 2、CPS $\geq$ 10 集団、2019 年 12 月 11 日データカットオフ）

⁷⁾ 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。

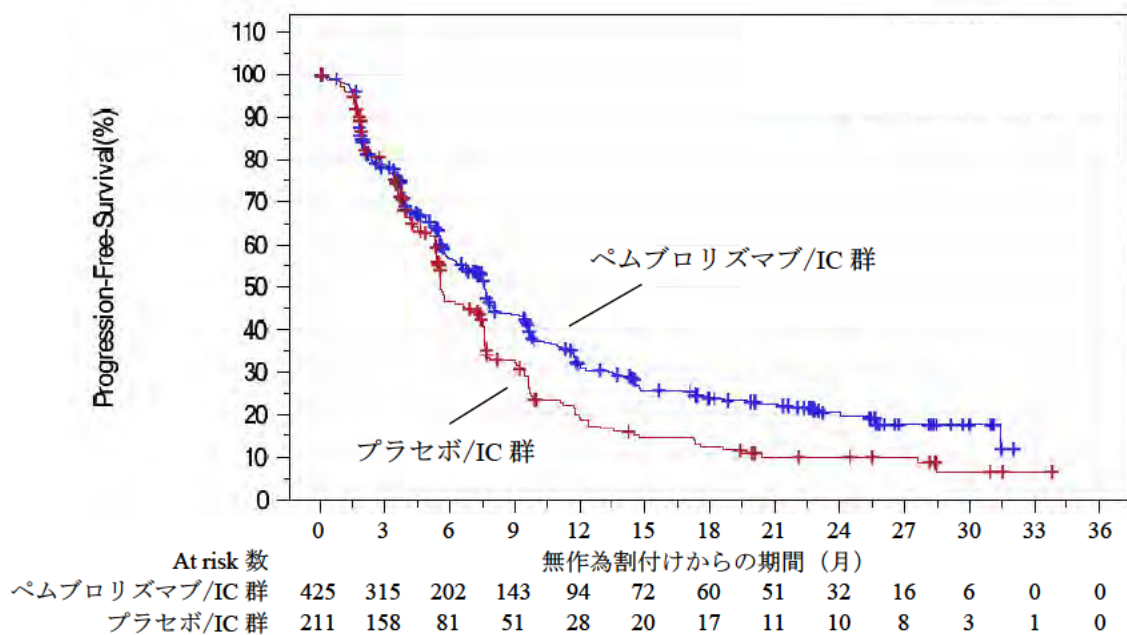


図3 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(パート2、CPS $\geq$ 1集団、2019年12月11日データカットオフ)

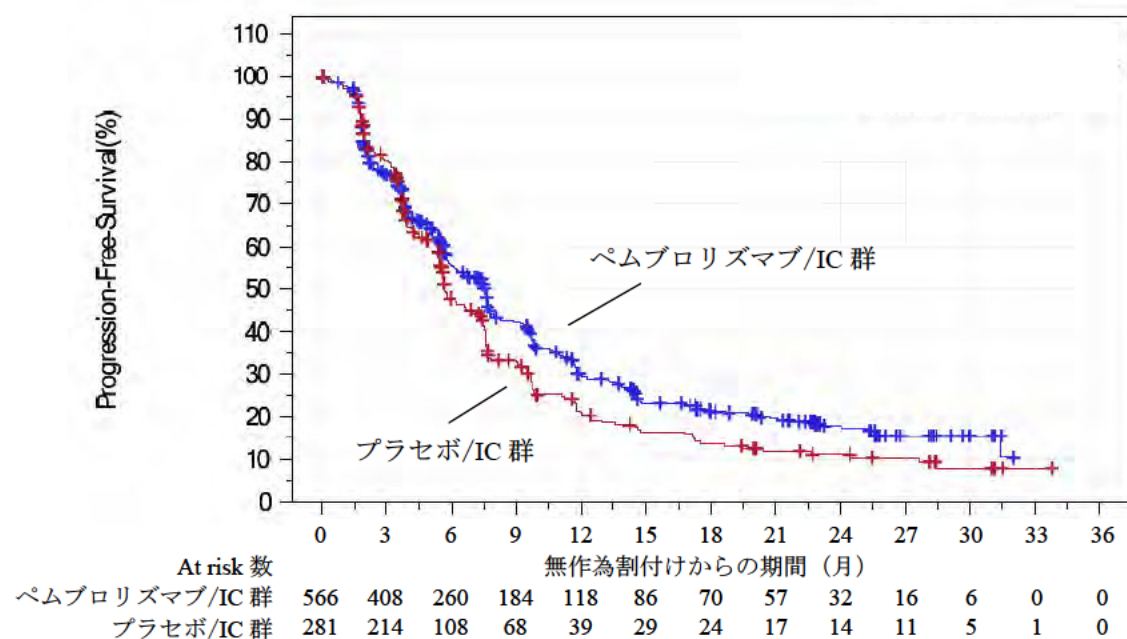


図4 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(パート2、ITT集団、2019年12月11日データカットオフ)

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	ペムプロリズマブ/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	ペムプロリズマブ/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	ペムプロリズマブ/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。

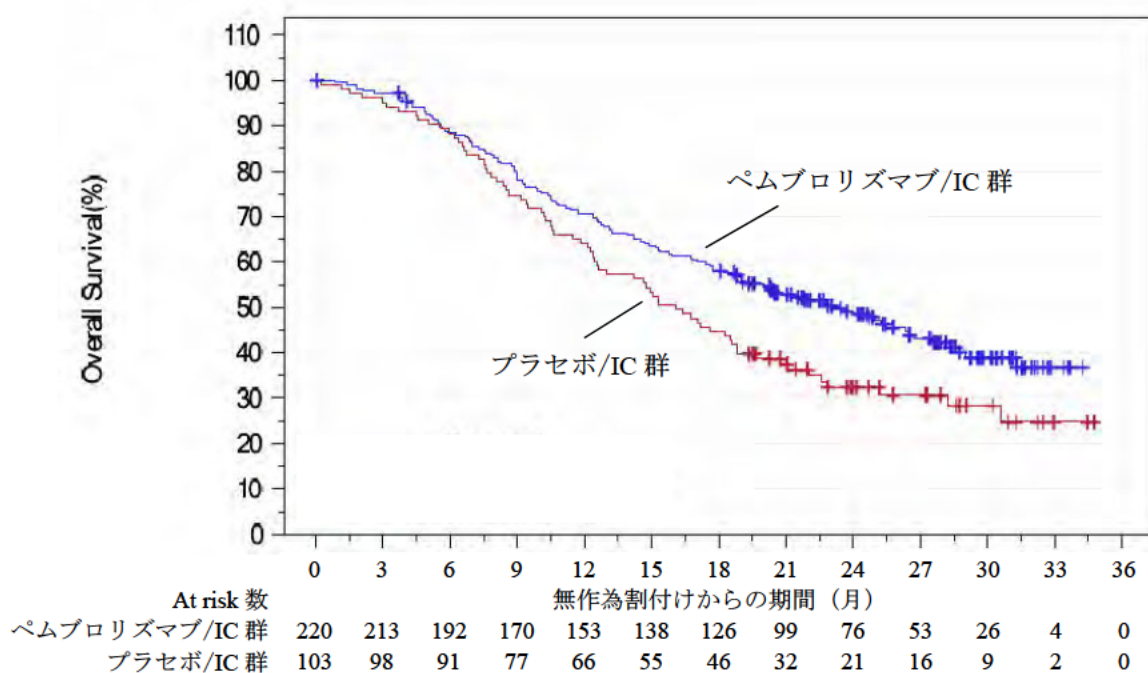


図5 OSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier 曲線
(パート2、CPS $\geq$ 10 集団、2019年12月11日データカットオフ)

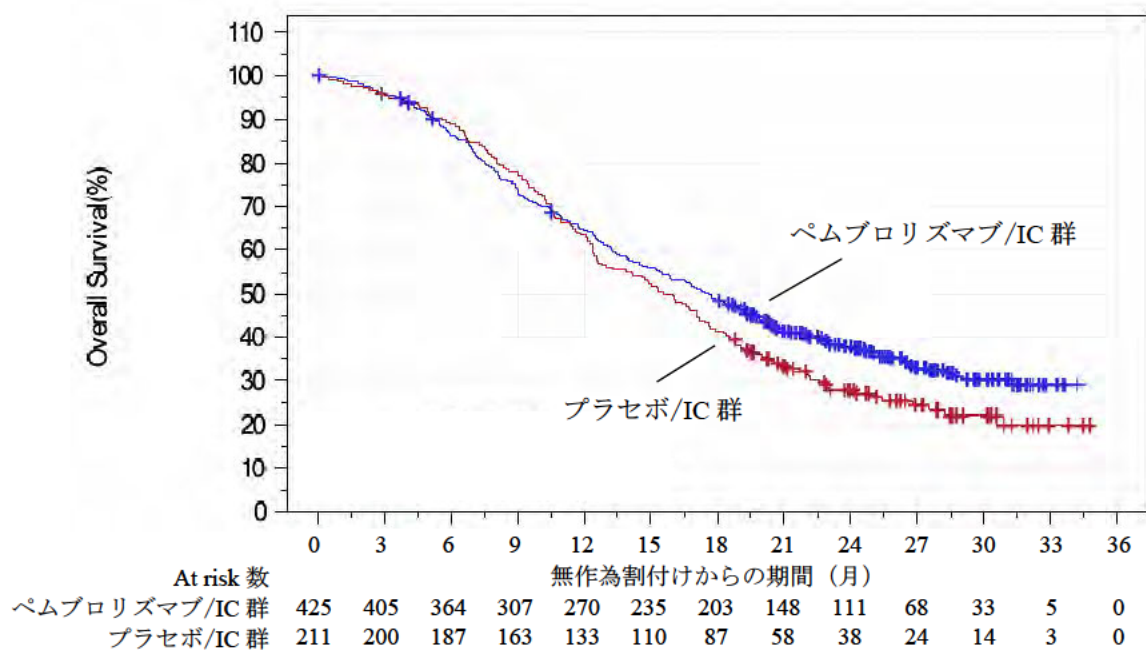


図 6 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(パート 2、CPS $\geq$ 1 集団、2019 年 12 月 11 日データカットオフ)

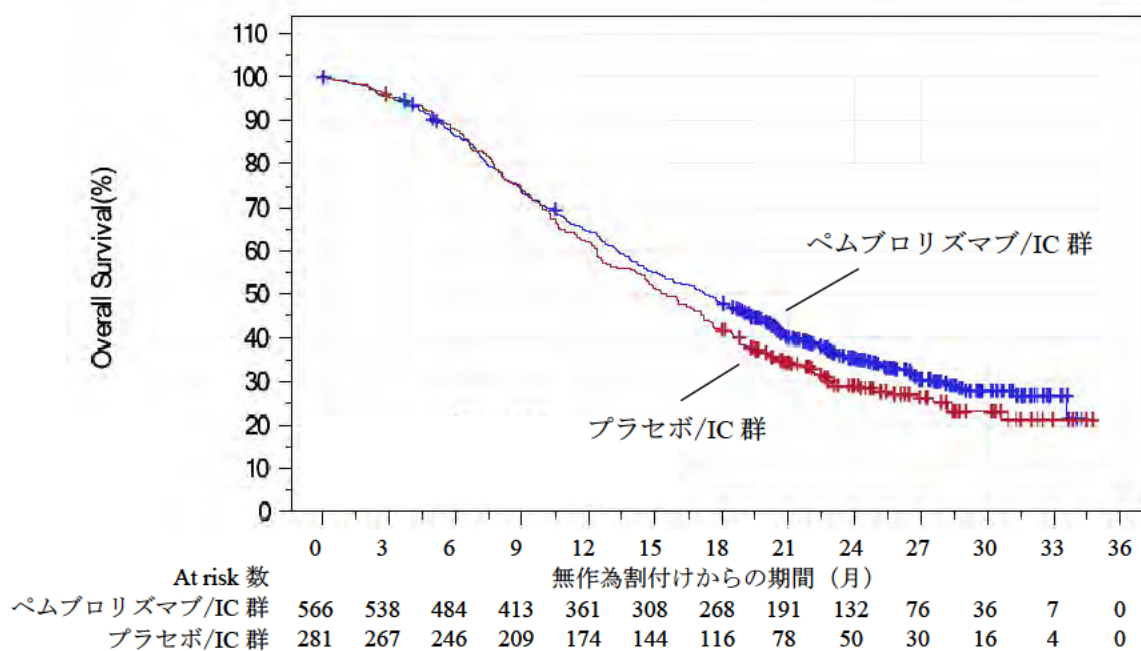


図 7 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(パート 2、ITT 集団、2019 年 12 月 11 日データカットオフ)

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、ペムブロリズマブ/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ブロリズマブと 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群に対するペムブロリズマブ/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群に対するペムブロリズマブ/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群と比較してペムブロリズマブ/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 群に対するペムブロリズマブ/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 群と比較してペムブロリズマブ/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	ペムブロリズマブ/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	ペムブロリズマブ/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	ペムブロリズマブ/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	ペムブロリズマブ/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	ペムブロリズマブ/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	ペムブロリズマブ/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ブ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/GEM/CBDCA 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 GEM/CBDCA 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/ GEM/CBDCA 投与 309 例	プラセボ/ GEM/CBDCA 投与 154 例
全有害事象	554 (98.6)	276 (98.2)	306 (99.0)	153 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	438 (77.9)	207 (73.7)	279 (90.3)	141 (91.6)
死亡に至った有害事象	14 (2.5)	5 (1.8)	6 (1.9)	2 (1.3)
重篤な有害事象	165 (29.4)	67 (23.8)	92 (29.8)	43 (27.9)
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)	29 (9.4)	9 (5.8)
PTX、nab-PTX、GEM 又は CBDCA	84 (14.9)	31 (11.0)	46 (14.9)	21 (13.6)
休薬に至った有害事象				
ペムブロリズマブ又はプラセボ	284 (50.5)	126 (44.8)	189 (61.2)	96 (62.3)
PTX、nab-PTX、GEM 又は CBDCA	378 (67.3)	196 (69.8)	254 (82.2)	136 (88.3)
減量に至った有害事象				
PTX、nab-PTX、GEM 又は CBDCA	82 (14.6)	62 (22.1)	59 (19.1)	52 (33.8)

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/GEM/CBDCA 投与集団と比較してペムブロリズマブ/GEM/CBDCA 投与集団で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、発疹（ペムブロリズマブ/GEM/CBDCA 投与集団：62 例（20.1%）、プラセボ/GEM/CBDCA 投与集団：15 例（9.7%）、以下、同順）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/GEM/CBDCA 投与集団と比較してペムブロリズマブ/GEM/CBDCA 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 GEM/CBDCA 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/GEM/CBDCA 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、GEM 及び CBDCA の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない 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/GEM/CBDCA 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 GEM/CBDCA 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 GEM/CBDCA 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/ GEM/CBDCA 投与 49 例	プラセボ/ GEM/CBDCA 投与 18 例	ペムブロリズマブ/ GEM/CBDCA 投与 260 例	プラセボ/ GEM/CBDCA 投与 136 例
全有害事象	49 (100)	18 (100)	257 (98.8)	135 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	47 (95.9)	17 (94.4)	232 (89.2)	124 (91.2)
死亡に至った有害事象	0	0	6 (2.3)	2 (1.5)
重篤な有害事象	10 (20.4)	6 (33.3)	82 (31.5)	37 (27.2)
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	8 (16.3)	0	21 (8.1)	9 (6.6)
GEM 又は CBDCA	8 (16.3)	4 (22.2)	38 (14.6)	17 (12.5)
休薬に至った有害事象				
ペムブロリズマブ又はプラセボ	31 (63.3)	15 (83.3)	158 (60.8)	81 (59.6)
GEM 又は CBDCA	46 (93.9)	17 (94.4)	208 (80.0)	119 (87.5)
減量に至った有害事象				
GEM 又は CBDCA	6 (12.2)	6 (33.3)	53 (20.4)	46 (33.8)

ペムブロリズマブ/GEM/CBDCA 投与集団において、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、好中球数減少（日本人患者：37 例（75.5%）、外国人患者：63 例（24.2%）、以下、同順）、白血球数減少（37 例（75.5%）、42 例（16.2%））、口内炎（15 例（30.6%）、17 例（6.5%））、上咽頭炎（14 例（28.6%）、16 例（6.2%））及び倦怠感（14 例（28.6%）、4 例（1.5%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（35 例（71.4%）、53 例（20.4%））及び白血球数減少（29 例（59.2%）、25 例（9.6%））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（35 例（71.4%）、55 例（21.2%））、白血球数減少（21 例（42.9%）、27 例（10.4%））、疲労（8 例（16.3%）、13 例（5.0%））であった。同様に、発現率が 10%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、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する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応により、日本人患者においてもペムブロリズマブ/GEM/CBDCA 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 CBDCA の用法・用量は「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 AUC2 を投与する。週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。」と設定されていた。

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、用法・用量に関連する注意の項で以下の内容を注意喚起した上で、CBDCA の用法・用量を「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 AUC 2 mg・min/mL 相当量を投与する。週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。」と設定することが適切であると判断した。

- AUC 目標値及び腎機能に基づく CBDCA の投与量については、関連する学会の最新のガイドライン等を参考に設定すること。

7.R.3.1 CBDCA 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及び GEM との併用投与時の CBDCA 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（21 日間を 1 サイクルとして、AUC 2 mg・min/mL 相当量を第 1 及び 8 日目に静脈内投与）に基づき、ペムブロリズマブ及び GEM との併用投与時の CBDCA の申請用法・用量を設定した。

なお、CBDCA 投与に際して、AUC 目標値を設定した上で腎機能に基づいて投与量を決定する方法は、国内外の診療ガイドライン等で推奨されており、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」（日本腎臓学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会及び日本腎臓病薬物療法学会編）では下記のように記載されている。

- がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン（2016 年版）：
CBDCA を投与される成人患者において、AUC 目標値を設定した上で腎機能に基づいて投与量を決定する方法は、体表面積に基づく方法と比較して治療効果を高め、かつ副作用を軽減させるというエビデンスは十分ではないものの、AUC の個体間差を減少させる観点から合理的であり、行うことを強く推奨する。

しかしながら、投与量の算出方法としてコンセンサスが得られた方法はなく、355 試験でも、治験実施国における診療ガイドライン、治験実施医療機関における手順書等に従って CBDCA の投与量が決定されていた。したがって、特定の算出方法を添付文書に記載することは適切ではなく、関連する診療ガイドライン等での推奨を参考に、個々の患者の状態、腎機能の評価方法等を考慮して算出方法を選択した上で、投与量を決定することが適切であると考えた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、AUC 目標値を設定した上で腎機能に基づいて CBDCA の投与量を決定する際の算出方法については、現時点において画一的に推奨されている方法がないことから、関連する診療ガイドライン等を参考として選択する旨を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。また、参考として、355 試験が実施された時点及び本一変申請時点ともに本邦の診療ガイドライン（「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」）で例示されている Calvert 式について、添付文書の臨床成績の項で情報提供することが適切であると判断した。

以上より、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、CBDCA の用法・用量を「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 AUC 2 mg・min/mL 相当量を投与する。週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。」と設定することが適切であると判断した。

- AUC 目標値及び腎機能に基づく CBDCA の投与量については、関連する学会の最新のガイドライン等を参考に設定すること。

7.R.4 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、化学療法歴のない 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/GEM/CBDCA 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。

- 355 試験において、プラセボ/GEM/CBDCA 投与集団と比較してペムブロリズマブ/GEM/CBDCA 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 GEM/CBDCA 投与の既知の有害事象であったこと（7.R.2 参照）。
- 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、CBDCA 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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（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 (%)			
	ペムブロリズマブ/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)

SOC PT (MedDRA Ver.22.1)	例数 (%)			
	ペムブロリズマブ/IC 群 562 例		プラセボ/IC 群 281 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
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、ペムブロリズマブ/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、ペムブロリズマブ/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、ペムブロリズマブ/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/GEM/CBDCA 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/GEM/CBDCA 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] カルボプラチン点滴静注液 50 mg 「NK」、同点滴静注液 150 mg 「NK」、同点滴静注液 450 mg 「NK」
[一 般 名] カルボプラチン
[申 請 者] マイラン製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年11月27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、腎機能に基づく CBDCA の投与量の算出方法については、現時点において画一的に推奨されている方法がないことから、関連する診療ガイドライン等を参考として選択する旨を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。また、参考として、355 試験が実施された時点及び本一変申請時点ともに本邦の診療ガイドライン（「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」）で例示されている Calvert 式について、添付文書の臨床成績の項で情報提供することが適切であると判断した。

以上より、CBDCA 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>

ペムブロリズマブ及び GEM との併用において、通常、成人には CBDCA として、1 日 1 回 AUC 2 mg・min/mL 相当量を投与する。週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

<用法・用量に関連する注意>

- AUC 目標値及び腎機能に基づく CBDCA の投与量については、関連する学会の最新のガイドライン等を参考に設定すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 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、ペムブロリズマブ/GEM/CBDCA 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、CBDCA 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)

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

[用法・用量] (下線部追加)

＜頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌＞

通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 $300 \sim 400 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

＜乳癌＞

(1) トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 $300 \sim 400 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

(2) ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 AUC $2 \text{ mg} \cdot \text{min/mL}$ 相当量を投与する。週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

＜小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法＞

(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 635 mg/m^2 （体表面積）を1日間点滴静注又は 400 mg/m^2 （体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。また、1歳未満もしくは体重 10 kg 未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 560 mg/m^2 （体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36カ月齢以下の患児にはカルボプラチンを 18.6 mg/kg とする。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

＜効能共通＞

本剤投与時、投与量に応じて 250 mL 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

[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. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

[禁 忌] (変更なし)

1. 重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。]
2. 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

<乳癌>

AUC 目標値及び腎機能に基づく本剤の投与量については、関連する学会の最新のガイドライン等を参考に設定すること。

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
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
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
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
プラセボ/GEM/CBDCA		プラセボ、GEM 及び CBDCA の併用

略語	英語	日本語
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
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）