

審査報告書

令和4年8月10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3年12月10日
- [剤形・含量] 1バイアル(5 mL、15 mL 又は 45 mL) 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、ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対する、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)、パクリタキセル及び本品目の併用投与を含む術前・術後薬物療法の有効性は示され、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) 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）及びゲムシタビン塩酸塩との併用において、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。

(3) 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対する術前薬物療法として、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びパクリタキセルとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、以下のいずれかの用法・用量で投与する。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

- 1日1回 AUC 5 mg・min/mL 相当量を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、4クールまで投与する。
- 1日1回 AUC 1.5 mg・min/mL 相当量を投与し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週連続し、これを1クールとし、4クールまで投与する。

＜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4年6月24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3年12月10日
[剤形・含量]	1バイアル(5 mL、15 mL 又は 45 mL)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]	<p><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></p> <p>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。</p> <p><乳癌></p> <p>(1) <u>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</u>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。</p> <p>(2) <u>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プロリズマブ(遺伝子組換え)及びゲムシタビン塩酸塩との併用</u>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。</p>
-------------	--

(3) ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びパクリタキセルとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 AUC 5 mg・min/mL 相当量を3週間隔で投与又は1日1回 AUC 1.5 mg・min/mL 相当量を週1回3週連続で投与する。これを1クールとし、4クールまで投与を繰り返す。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10kg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）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	16

9. 審査報告（1）作成時における総合評価 17

[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、HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対して、ペムプロリズマブ及び 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 日目に投与する用法・用量で承認されている。

HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法としてのペムプロリズマブ/CBDCA/PTX 投与の臨床開発として、MSD 株式会社により、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（522 試験）が 2017 年 3 月から実施された。

今般、522 試験成績に基づき、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌に対する術前薬物療法として、ペムプロリズマブ及び PTX との併用で、AUC 5 mg・min/mL 相当量を Q3W 投与又は AUC 1.5 mg・min/mL 相当量を QW で投与する 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。

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	522 試験	Ⅲ	HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者	1,174 ①784 ②390	術前に CBDCA/PTX 4 サイクルとの併用で①ペムプロリズマブ 200 mg 又は②プラセボを Q3W で 4 回静脈内投与後、AC 又は EC 4 サイクルとの併用で①ペムプロリズマブ 200 mg 又は②プラセボを Q3W で 4 回静脈内投与、及び術後に①ペムプロリズマブ 200 mg 又は②プラセボを Q3W で 9 回静脈内投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、522 試験において用いられたペムプロリズマブ以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、特記しない限り表 2 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。

表 2 522 試験において用いられたペムプロリズマブ以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
CBDCA/PTX	3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量を第 1 日目又は AUC 1.5 mg・min/mL 相当量を第 1、8 及び 15 日目並びに PTX 80 mg/m ² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与
AC	3 週間を 1 サイクルとして、ADM 60 mg/m ² 及び CPA 600 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与
EC	3 週間を 1 サイクルとして、EPI 90 mg/m ² 及び CPA 600 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与

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、5.3.5.1.2 : 522 試験<2017 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 3 月 23 日] >)

HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスク²⁾ の周術期の乳癌患者³⁾ (目標症例数 : 1,150 例) を対象に、ペムプロリズマブとプラセボの術前・術後薬物療法として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が、本邦を含む 21 の国又は地域、194 施設で実施された。

用法・用量は、術前薬物療法期に、CBDCA/PTX 4 サイクル投与との併用でペムプロリズマブ又はプラセボを 4 回投与した後に、AC 又は EC 4 サイクル投与との併用でペムプロリズマブ又はプラセボを 4 回投与し、術後薬物療法期に、ペムプロリズマブ又はプラセボを 9 回単独投与することとされた。いずれの投与においてもペムプロリズマブ 200 mg 又はプラセボを Q3W で静脈内投与することとされ、術前薬物療法中の疾患進行、再発又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

²⁾ 術前薬物療法施行前の時点において、画像診断又は臨床診断により TNM 分類で T1c かつ N1~2、又は T2~4 かつ N0~2 に該当する遠隔転移を有しない患者が対象とされた。なお、TNM 分類について、治験実施計画書第 1 版では AJCC 第 7 版が、治験実施計画書改訂第 2 版以降は AJCC 第 8 版が用いられた。

³⁾ 術前薬物療法の完了又は中止の 3~6 週間後に根治手術を実施することとされた。原則、術後の放射線療法は実施することとされ、術後のペムプロリズマブ又はプラセボ投与は放射線療法と併用又は放射線療法終了後 2 週間以内に開始することとされた。

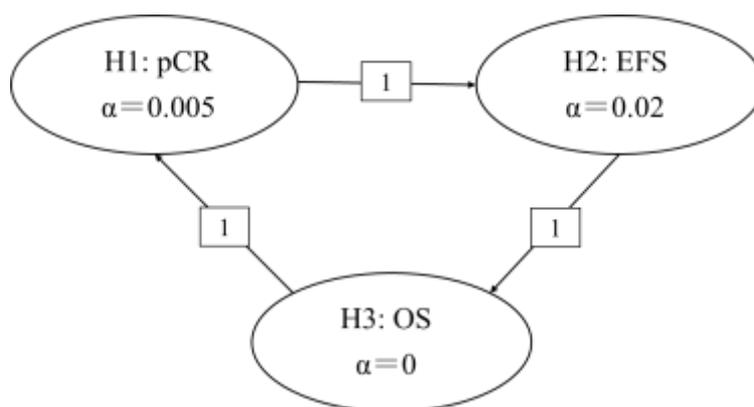


図1 pCR、EFS 及び OS に関する検定手順及び有意水準（片側）の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされた pCR 率について、pCR 率の 1 回目の中間解析結果は表 3 のとおりであり、プラセボ群に対するペムブロリズマブ群の優越性が検証された。

表 3 pCR 率の 1 回目の中間解析結果
(ITT 集団、治験実施施設の病理医による判定、2018 年 9 月 24 日データカットオフ)

	ペムブロリズマブ群	プラセボ群
例数	401	201
pCR が得られた例数	260	103
pCR 率 [95%CI]	64.8 [59.9, 69.5]	51.2 [44.1, 58.3]
pCR 率の差の推定値 [95%CI] *1		13.6 [5.4, 21.8]
p 値 (片側) *1		0.00055*2

*1: 組入れ時点のリンパ節転移 (あり、なし)、組入れ時点の原発腫瘍の状態 (T1/T2、T3/T4) 及び CBDCA の投与方法 (Q3W、QW) を層別因子とした層別 Miettinen and Nurminen Method、*2: 有意水準 (片側) 0.003

主要評価項目の一つとされた EFS の 3 回目の中間解析 (2021 年 3 月 23 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 2 のとおりであり、プラセボ群に対するペムブロリズマブ群の優越性が検証された。

表 4 EFS の 3 回目の中間解析結果 (治験責任医師判定、ITT 集団、2021 年 3 月 23 日データカットオフ)

	ペムブロリズマブ群	プラセボ群
例数	784	390
イベント数 (%)	123 (15.7)	93 (23.8)
3 年 EFS 率 [95%CI] (%)	84.5 [81.7, 86.9]	76.8 [72.2, 80.7]
ハザード比 [95%CI] *1		0.63 [0.48, 0.82]
p 値 (両側) *2		0.0003093

*1: 組入れ時点のリンパ節転移 (あり、なし)、組入れ時点の原発腫瘍の状態 (T1/T2、T3/T4) 及び CBDCA の投与方法 (Q3W、QW) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.00516941

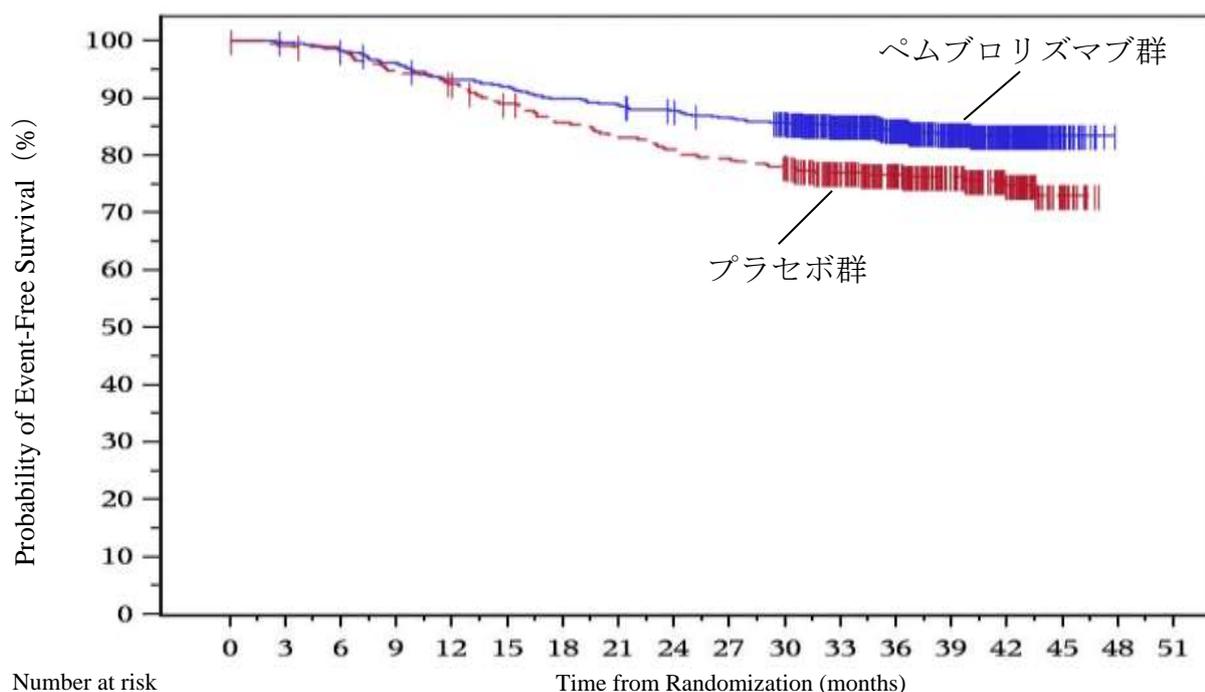


図2 EFSの3回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、ITT集団、2021年3月23日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、ペムブロリズマブ群7/783例(0.9%)、プラセボ群1/389例(0.3%)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、ペムブロリズマブ群で死亡、自己免疫性脳炎、肺炎、肺臓炎、肺塞栓症、ショック及び多臓器機能不全症候群/心筋梗塞/敗血症各1例、プラセボ群で敗血症性ショック1例であった。このうち、ペムブロリズマブ群の自己免疫性脳炎、肺臓炎、肺塞栓症及び多臓器不全症候群/敗血症各1例、プラセボ群の敗血症性ショック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、HR陰性かつHER2陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対する、ペムブロリズマブ/CBDCA/PTX投与を含む術前・術後薬物療法の有効性について、以下のように説明している。

522試験において、主要評価項目の一つとされたEFSについて、プラセボ群に対するペムブロリズマブ群の優越性が検証された(7.1.1.1参照)。

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代表的な教科書における、ペムブロリズマブ/CBDCA/PTX投与を含む術前・術後薬物療法に関する記載内容は、以下のとおりであった。

- NCCNガイドライン(v.3.2022)

- HR陰性かつHER2陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対して、術前のペムブロリズマブ/CBDCA/PTX投与後のペムブロリズマブ/AC又はペムブロリズマブ/ECの投与、及び術後のペムブロリズマブの投与が推奨される。522試験が引用され(N Engl J Med 2020; 382: 810-21)、術前薬物療法としてのCBDCAの用法・用量は、3週間を1サイクルとして、AUC 5 mg・min/mL相当量を第1日目又はAUC 1.5 mg・min/mL相当量を第1、8及び15日目に静脈内投与とされ

ている。

上記の試験成績等を踏まえると、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対する、ペムブロリズマブ/CBDCA/PTX 投与を含む術前・術後薬物療法の有効性は示され、ペムブロリズマブ/CBDCA/PTX 投与は当該患者に対する術前薬物療法における治療選択肢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、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対してペムブロリズマブと CBDCA/PTX 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、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者においてもペムブロリズマブ/CBDCA/PTX 投与を含む術前・術後薬物療法は忍容可能であると判断した。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、522 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/CBDCA/PTX 併用投与を含む術前・術後薬物療法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。

522 試験における安全性の概要は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要（522 試験）

	例数 (%)	
	ペムブロリズマブ群 783 例	プラセボ群 389 例
全有害事象	777 (99.2)	389 (100)
Grade 3 以上の有害事象	645 (82.4)	306 (78.7)
死亡に至った有害事象	7 (0.9)	1 (0.3)
重篤な有害事象	341 (43.6)	111 (28.5)
投与中止に至った有害事象*1	234 (29.9)	60 (15.4)
ペムブロリズマブ又はプラセボ	157 (20.1)	31 (8.0)
CBDCA、PTX、ADM、EPI 又は CPA	136 (17.4)	42 (10.8)
休薬に至った有害事象*1	583 (74.5)	284 (73.0)
ペムブロリズマブ又はプラセボ	447 (57.1)	223 (57.3)
CBDCA、PTX、ADM、EPI 又は CPA	526 (67.2)	260 (66.8)
減量に至った有害事象*2	126 (16.1)	58 (14.9)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：CBDCA、PTX、ADM、EPI 又は CPA のいずれかの減量に至った有害事象

522 試験において、プラセボ群と比較してペムブロリズマブ群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（ペムブロリズマブ群：318 例（40.6%）、プラセボ群：133 例（34.2%）、以下、同順）、発疹（234 例（29.9%）、92 例（23.7%））、発熱（221 例（28.2%）、72 例（18.5%））、食欲減退（178 例（22.7%）、65 例（16.7%））、甲状腺機能低下症（118 例（15.1%）、22 例（5.7%））及び低

カリウム血症（88例（11.2%）、24例（6.2%））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、貧血（153例（19.5%）、61例（15.7%））、発熱性好中球減少症（144例（18.4%）、63例（16.2%））、白血球数減少（61例（7.8%）、21例（5.4%））、ALT増加（50例（6.4%）、11例（2.8%））、疲労（30例（3.8%）、6例（1.5%））及びAST増加（25例（3.2%）、2例（0.5%））であった。同様に、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（118例（15.1%）、47例（12.1%））及び発熱（29例（3.7%）、2例（0.5%））であった。同様に、発現率が2%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、AST増加（45例（5.7%）、14例（3.6%））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、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、522試験の術前薬物療法期の CBDCA/PTX 投与期間における安全性の概要は、表6のとおりであった。

表6 安全性の概要（522試験、術前薬物療法期、CBDCA/PTX投与期間）

	例数 (%)					
	全体集団		CBDCA Q3W 投与		CBDCA QW 投与	
	ペムブロリズ マブ群 783例	プラセボ群 389例	ペムブロリズ マブ群 334例	プラセボ群 167例	ペムブロリズ マブ群 444例	プラセボ群 220例
全有害事象	774 (98.9)	388 (99.7)	331 (99.1)	166 (99.4)	443 (99.8)	220 (100)
Grade 3以上の有害事象	525 (67.0)	241 (62.0)	257 (76.9)	113 (67.7)	268 (60.4)	126 (57.3)
死亡に至った有害事象	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.5)	0
重篤な有害事象	140 (17.9)	32 (8.2)	54 (16.2)	16 (9.6)	86 (19.4)	16 (7.3)
投与中止に至った有害事象*1	151 (19.3)	41 (10.5)	50 (15.0)	17 (10.2)	101 (22.7)	22 (10.0)
ペムブロリズマブ又は プラセボ	78 (10.0)	12 (3.1)	26 (7.8)	7 (4.2)	52 (11.7)	4 (1.8)
CBDCA 又は PTX	107 (13.7)	32 (8.2)	35 (10.5)	12 (7.2)	72 (16.2)	18 (8.2)
休薬に至った有害事象*1	528 (67.4)	255 (65.6)	239 (71.6)	116 (69.5)	289 (65.1)	139 (63.2)
ペムブロリズマブ又は プラセボ	357 (45.6)	172 (44.2)	170 (50.9)	86 (51.5)	187 (42.1)	86 (39.1)
CBDCA 又は PTX	484 (61.8)	240 (61.7)	221 (66.2)	109 (65.3)	263 (59.2)	131 (59.5)
減量に至った有害事象*2	75 (9.6)	35 (9.0)	43 (12.9)	19 (11.4)	32 (7.2)	16 (7.3)

*1: ペムブロリズマブ、プラセボ、CBDCA 又は PTX のいずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2: CBDCA 又は PTX のいずれかの減量に至った有害事象

CBDCA/PTX 投与との併用において、プラセボ群と比較してペムブロリズマブ群で発現率が5%以上高かった全 Grade の有害事象は、発疹（ペムブロリズマブ群:180例（23.0%）、プラセボ群:64例（16.5%）、以下、同順）及び発熱（150例（19.2%）、30例（7.7%））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（43例（5.5%）、7例（1.8%））、疲労（24例（3.1%）、3例（0.8%））及びAST増加（18例（2.3%）、1例（0.3%））であった。同様に、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（23例（2.9%）、2例（0.5%））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、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象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。

522試験の術前薬物療法期の CBDCA/PTX 投与期間において、プラセボ群と比較してペムブロリズマブ群で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれもペムブロリズマブ又は CBDCA/PTX 投与時

の既知の有害事象であり、重篤な有害事象の発現率に明確な差異は認めなかったことから、現時点では、ペムブロリズマブ/CBDCA/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、引き続きがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、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、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者においてもペムブロリズマブ/CBDCA/PTX 投与を含む術前・術後薬物療法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、522 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/CBDCA/PTX 投与を含む術前・術後薬物療法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。

522 試験のペムブロリズマブ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 7 のとおりであった。

表 7 国内外の安全性の概要 (522 試験のペムブロリズマブ群)

	例数 (%)	
	日本人患者 45 例	外国人患者 738 例
全有害事象	45 (100.0)	732 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	37 (82.2)	608 (82.4)
死亡に至った有害事象	0	7 (0.9)
重篤な有害事象	16 (35.6)	325 (44.0)
投与中止に至った有害事象*1	11 (24.4)	223 (30.2)
ペムブロリズマブ又はプラセボ	6 (13.3)	151 (20.5)
CBDCA、PTX、ADM、EPI 又は CPA	7 (15.6)	129 (17.5)
休薬に至った有害事象*1	36 (80.0)	547 (74.1)
ペムブロリズマブ又はプラセボ	29 (64.4)	418 (56.6)
CBDCA、PTX、ADM、EPI 又は CPA	32 (71.1)	494 (66.9)
減量に至った有害事象*2	6 (13.3)	120 (16.3)

*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2: CBDCA、PTX、ADM、EPI 又は CPA のいずれかの減量に至った有害事象

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、脱毛症（日本人患者：39 例（86.7%）、外国人患者：438 例（59.3%）、以下、同順）、末梢性感覚ニューロパチー（38 例（84.4%）、118 例（16.0%））、白血球数減少（36 例（80.0%）、77 例（10.4%））、好中球数減少（34 例（75.6%）、157 例（21.3%））、便秘（29 例（64.4%）、299 例（40.5%））、発熱（26 例（57.8%）、195 例（26.4%））、処置による疼痛（20 例（44.4%）、38 例（5.1%））、味覚不全（20 例（44.4%）、108 例（14.6%））、放射線皮膚損傷（17 例（37.8%）、97 例（13.1%））、口内炎（17 例（37.8%）、124 例（16.8%））及び倦怠感（14 例（31.1%）、16 例（2.2%））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（26 例（57.8%）、123 例（16.7%））、白血球数減少（24 例（53.3%）、37 例（5.0%））及びリンパ球数減少（5 例（11.1%）、7 例（0.9%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少（17 例（37.8%）、90 例（12.2%））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、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、522 試験の術前薬物療法期のペムブロリズマブ/CBDCA/PTX 投与期間の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
(522 試験のペムブロリズマブ群、術前薬物療法期、ペムブロリズマブ/CBDCA/PTX 投与期間)

	例数 (%)	
	日本人患者 45 例	外国人患者 738 例
全有害事象	45 (100)	729 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	33 (73.3)	492 (66.7)
死亡に至った有害事象	0	2 (0.3)
重篤な有害事象	4 (8.9)	136 (18.4)
投与中止に至った有害事象*1	7 (15.6)	144 (19.5)
ペムブロリズマブ又はプラセボ	2 (4.4)	76 (10.3)
CBDCA 又は PTX	6 (13.3)	101 (13.7)
休業に至った有害事象*1	34 (75.6)	494 (66.9)
ペムブロリズマブ又はプラセボ	25 (55.6)	332 (45.0)
CBDCA 又は PTX	30 (66.7)	454 (61.5)
減量に至った有害事象*2	4 (8.9)	71 (9.6)

*1: ペムブロリズマブ、プラセボ、CBDCA 又は PTX のいずれかの治験薬の投与中止又は休業に至った有害事象、*2: CBDCA 又は PTX のいずれかの減量に至った有害事象

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、脱毛症（日本人患者：39 例（86.7%）、外国人患者：417 例（56.5%）、以下、同順）、末梢性感覚ニューロパチー（36 例（80.0%）、110 例（14.9%））、好中球数減少（32 例（71.1%）、129 例（17.5%））、白血球数減少（32 例（71.1%）、61 例（8.3%））、便秘（24 例（53.3%）、238 例（32.2%））、味覚不全（17 例（37.8%）、79 例（10.7%））、口内炎（13 例（28.9%）、60 例（8.1%））及び倦怠感（12 例（26.7%）、9 例（1.2%））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（16 例（35.6%）、86 例（11.7%））、貧血（11 例（24.4%）、85 例（11.5%））及び白血球数減少（11 例（24.4%）、18 例（2.4%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かったいずれかの治験薬の休業に至った有害事象は、好中球数減少（17 例（37.8%）、78 例（10.6%））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、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象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。

522 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、下記の点等を踏まえると、ペムブロリズマブ又は併用する抗悪性腫瘍剤の休業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/CBDCA/PTX 投与を含む術前・術後薬物療法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又は併用された CBDCA/PTX 投与を含む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。

7.R.3 用法・用量について

乳癌に対するペムブロリズマブとの併用投与に係る CBDCA の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

用法・用量（下線部追加）	用法・用量に関連する注意（既承認の内容と同一）
<p><乳癌></p> <p>(2) <u>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）及びゲムシタピン塩酸塩との併用において、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。</u></p> <p>(3) <u>ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びパクリタキセルとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 AUC 5 mg・min/mL 相当量を3週間隔で投与又は1日1回 AUC 1.5 mg・min/mL 相当量を週1回3週連続で投与する。これを1クールとし、4クールまで投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。</u></p>	<p><乳癌></p> <p>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。</p>

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」、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項については、下表のとおり設定することが適切と判断した。

用法・用量（下線部追加）	用法・用量に関連する注意（既承認の内容と同一）
<p><乳癌></p> <p>(2) <u>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）及びゲムシタピン塩酸塩との併用において、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。</u></p> <p>(3) <u>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対する術前薬物療法として、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びパクリタキセルとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、以下のいずれかの用法・用量で投与する。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>1日1回 AUC 5 mg・min/mL 相当量を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、4クールまで投与する。</u> • <u>1日1回 AUC 1.5 mg・min/mL 相当量を投与し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週連続し、これを1クールとし、4クールまで投与する。</u> 	<p><乳癌></p> <p>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。</p>

7.R.3.1 CBDCA の用法・用量について

申請者は、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対するペムブロリズマブ及び PTX との併用投与時における 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。

HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者を対象とした 522 試験の術前薬物療法期において、4サイクルのペムブロリズマブ/CBDCA/PTX 投与を含む術前・術後薬物療法の臨床的有用性が示されたことから、522 試験での設定（21 日間を1サイクルとして、AUC 5 mg・min/mL 相当量を第

1日目に静脈内投与、又は AUC 1.5 mg・min/mL 相当量を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与) に基づき、HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌患者に対するペムブロリズマブ及び PTX との併用投与時における CBDCA の用法・用量として設定した。また、既承認のペムブロリズマブと GEM/CBDCA との併用投与の用法・用量について、HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌患者に対する術前薬物療法における臨床試験成績は得られていないことから、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が投与対象であることについて、用法・用量で明確にすることとした。

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、ペムブロリズマブと CBDCA/PTX との併用投与について、術前薬物療法以外の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌に対する術前薬物療法としての用法・用量であることを明確にする必要があると判断した。以上より、用法・用量に関連する注意の項については、既承認の乳癌と同じく、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旨を注意喚起した上で、本一変申請に係る用法・用量を下記のとおり記載整備して設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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対する術前薬物療法として、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びパクリタキセルとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、以下のいずれかの用法・用量で投与する。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

- 1日1回 AUC 5 mg・min/mL 相当量を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、4クールまで投与する。
- 1日1回 AUC 1.5 mg・min/mL 相当量を投与し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週連続し、これを1クールとし、4クールまで投与する。

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、HR 陰性かつ HER2 陰性乳癌に対する術前・術後薬物療法における、ペムブロリズマブ/CBDCA/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。

- 522 試験のペムブロリズマブ/CBDCA/PTX 投与集団で認められた有害事象は、ペムブロリズマブ又は CBDCA/PTX 投与の既知の有害事象であったこと（7.R.2.1 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（522 試験）

有害事象はペムプロリズマブ群で 777/783 例（99.2%）、プラセボ群で 389/389 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はペムプロリズマブ群で 774/783 例（98.9%）、プラセボ群で 388/389 例（99.7%）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 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	ペムプロリズマブ群 783 例		プラセボ群 389 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	777 (99.2)	645 (82.4)	389 (100)	306 (78.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	463 (59.1)	153 (19.5)	229 (58.9)	61 (15.7)
発熱性好中球減少症	151 (19.3)	144 (18.4)	66 (17.0)	63 (16.2)
好中球減少症	376 (48.0)	276 (35.2)	190 (48.8)	134 (34.4)
血小板減少症	110 (14.0)	21 (2.7)	68 (17.5)	12 (3.1)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	118 (15.1)	4 (0.5)	22 (5.7)	0
胃腸障害				
便秘	328 (41.9)	0	150 (38.6)	1 (0.3)
下痢	318 (40.6)	25 (3.2)	133 (34.2)	7 (1.8)
悪心	522 (66.7)	29 (3.7)	257 (66.1)	7 (1.8)
口内炎	141 (18.0)	13 (1.7)	58 (14.9)	1 (0.3)
嘔吐	244 (31.2)	21 (2.7)	108 (27.8)	6 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	219 (28.0)	31 (4.0)	111 (28.5)	9 (2.3)
疲労	365 (46.6)	30 (3.8)	168 (43.2)	6 (1.5)
発熱	221 (28.2)	10 (1.3)	72 (18.5)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	123 (15.7)	14 (1.8)	62 (15.9)	3 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症				
放射線皮膚損傷	114 (14.6)	5 (0.6)	73 (18.8)	3 (0.8)
臨床検査				
ALT 増加	238 (30.4)	50 (6.4)	108 (27.8)	11 (2.8)
AST 増加	187 (23.9)	25 (3.2)	77 (19.8)	2 (0.5)
好中球数減少	191 (24.4)	149 (19.0)	113 (29.0)	92 (23.7)
代謝および栄養障害				
食欲減退	178 (22.7)	7 (0.9)	65 (16.7)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	225 (28.7)	4 (0.5)	120 (30.8)	1 (0.3)
背部痛	97 (12.4)	0	63 (16.2)	2 (0.5)
筋肉痛	153 (19.5)	4 (0.5)	73 (18.8)	0
神経系障害				
浮動性めまい	118 (15.1)	1 (0.1)	60 (15.4)	0
味覚不全	128 (16.3)	0	49 (12.6)	0
頭痛	234 (29.9)	4 (0.5)	113 (29.0)	4 (1.0)
末梢性ニューロパチー	163 (20.8)	15 (1.9)	90 (23.1)	4 (1.0)
末梢性感覚ニューロパチー	156 (19.9)	11 (1.4)	72 (18.5)	5 (1.3)
精神障害				
不眠症	161 (20.6)	4 (0.5)	74 (19.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	193 (24.6)	1 (0.1)	86 (22.1)	0
鼻出血	117 (14.9)	0	63 (16.2)	0

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	ペムブロリズマブ群 783 例		プラセボ群 389 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	477 (60.9)	0	226 (58.1)	0
そう痒症	147 (18.8)	2 (0.3)	56 (14.4)	0
発疹	234 (29.9)	14 (1.8)	92 (23.7)	1 (0.3)
血管障害				
ほてり	117 (14.9)	3 (0.4)	69 (17.7)	0

重篤な有害事象は、ペムブロリズマブ群で 341/783 例 (43.6%)、プラセボ群で 111/389 例 (28.5%) に認められた。各群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は、ペムブロリズマブ群で発熱性好中球減少症 118 例 (15.1%)、発熱 29 例 (3.7%)、貧血 20 例 (2.6%)、好中球減少症及び肺塞栓症各 12 例 (1.5%)、汎血球減少症 11 例 (1.4%)、肺臓炎及び敗血症各 9 例 (1.1%)、急性腎障害、副腎機能不全及び下垂体炎各 8 例 (1.0%)、プラセボ群で発熱性好中球減少症 47 例 (12.1%)、貧血 9 例 (2.3%)、肺炎 8 例 (2.1%)、術後創感染 5 例 (1.3%)、汎血球減少症、肺臓炎及び敗血症各 4 例 (1.0%) であった。このうち、ペムブロリズマブ群の発熱性好中球減少症 115 例、発熱 20 例、貧血 19 例、好中球減少症 12 例、汎血球減少症 11 例、肺塞栓症 9 例、肺臓炎、副腎機能不全及び下垂体炎各 8 例、急性腎障害 5 例、敗血症 2 例、プラセボ群の発熱性好中球減少症 47 例、貧血 8 例、汎血球減少症及び肺臓炎各 4 例、肺炎及び敗血症各 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、ペムブロリズマブ群で 234/783 例 (29.9%)、プラセボ群で 60/389 例 (15.4%) に認められた。各群で 1%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、ペムブロリズマブ群で ALT 増加 24 例 (3.1%)、好中球減少症 16 例 (2.0%)、AST 増加 14 例 (1.8%)、発熱性好中球減少症 12 例 (1.5%)、注入に伴う反応 10 例 (1.3%)、末梢性ニューロパチー 8 例 (1.0%)、プラセボ群で好中球減少症 6 例 (1.5%)、ALT 増加及び末梢性ニューロパチー各 5 例 (1.3%) であった。このうち、ペムブロリズマブ群の ALT 増加 22 例、好中球減少症 15 例、AST 増加 13 例、発熱性好中球減少症 12 例、注入に伴う反応 10 例、末梢性ニューロパチー 8 例、プラセボ群の好中球減少症 6 例、ALT 増加及び末梢性ニューロパチー各 5 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、CTD 5.3.5.1.2) 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、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対するペムブロリズマブ/CBDCA/PTX 投与を含む術前・術後薬物療法の有効性は示され、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/CBDCA/PTX 投与は、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌に対する術前薬物療法における治療選択肢として、臨床的意義があると考え。また機構は、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和4年8月10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3年12月10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.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、HR陰性かつHER2陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者を対象に、ペムブロリズマブとプラセボの術前・術後薬物療法として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(522試験)において、主要評価項目の一つとされたEFSについて、プラセボ群に対するペムブロリズマブ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/CBDCA/PTX投与を含む術前・術後薬物療法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、HR陰性かつHER2陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対して、ペムブロリズマブ、CBDCA及びPTX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併用する抗悪性腫瘍剤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、HR陰性かつHER2陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者においてもペムブロリズマブ/CBDCA/PTX投与を含む術前・術後薬物療法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、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、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>

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対する術前薬物療法として、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)及びパクリタキセルとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、以下のいずれかの用法・用量で投与する。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

- 1日1回AUC 5 mg・min/mL相当量を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、4クールまで投与する。
- 1日1回AUC 1.5 mg・min/mL相当量を投与し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週連続し、これを1クールとし、4クールまで投与する。

<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、HR陰性かつHER2陰性で再発高リスクの周術期の乳癌患者に対する、ペムブロリズマブ/CBDCA/PTX投与を含む術前・術後薬物療法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、ペムブロリズマブ/CBDCA/PTX投与の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300~400 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) 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）及びゲムシタビン塩酸塩との併用において、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。

(3) 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対する術前薬物療法として、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びパクリタキセルとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、以下のいずれかの用法・用量で投与する。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

- 1日1回AUC 5 mg・min/mL相当量を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、4クールまで投与する。
- 1日1回AUC 1.5 mg・min/mL相当量を投与し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週連続し、これを1クールとし、4クールまで投与する。

<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。

[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] (変更なし)

< 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
AC		ADM と CPA の併用
ADM	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX の併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
CPA	cyclophosphamide hydrate	シクロホスファミド水和物
CR	complete response	完全奏効
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC		EPI と CPA の併用
EFS	event free survival	無イベント生存期間
EPI	epirubicin hydrochloride	エピルビシン塩酸塩
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GEM/CBDCA		GEM と CBDCA の併用
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
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)
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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
pCR	pathological complete response	病理学的完全奏効
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
QW	quaque a week	1 週間間隔
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
522 試験		KEYNOTE-522 試験
白金製剤		白金系抗悪性腫瘍剤 (CBDCA 又は CDDP)
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
ペムブロリズマブ/AC		ペムブロリズマブと AC の併用
ペムブロリズマブ/CBDCA/PTX		ペムブロリズマブ、CBDCA 及び PTX の併用

略語	英語	日本語
ペムブロリズマブ/EC		ペムブロリズマブと EC の併用