

審査報告書

令和5年2月3日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①ペメトレキセド点滴静注用 100 mg 「NK」、同点滴静注用 500 mg 「NK」、同点滴静注用 800 mg 「NK」
②ペメトレキセド点滴静注液 100 mg 「NK」、同点滴静注液 500 mg 「NK」、同点滴静注液 800 mg 「NK」
- [一般名] ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物
- [申請者] 日本化薬株式会社
- [申請年月日] 令和4年8月30日
- [剤形・含量] ①1バイアル中にペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物を 131.1 mg、616.2 mg 又は 985.9 mg (ペメトレキセドとして 108.5 mg、510 mg 又は 816 mg) を含有する用時溶解注射剤
②1バイアル中にペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物を 120.8 mg、604.1 mg 又は 966.6 mg (ペメトレキセドとして 100 mg、500 mg 又は 800 mg) を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特記事項] 迅速審査 (令和4年9月1日付け薬生薬審発 0901 第1号)
- [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、ニボルマブ (遺伝子組換え)、白金系抗悪性腫瘍剤及び本品目の併用投与の非小細胞肺癌における術前補助療法としての有効性は示され、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]

悪性胸膜中皮腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法

(下線部追加)

[用法及び用量]

1. 悪性胸膜中皮腫

シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m² (体表面積) を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m² (体表面積) を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法

ニボルマブ (遺伝子組換え) 及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m² (体表面積) を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、3コースまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

審査報告 (1)

令和4年12月20日

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

申請品目

[販売名]	①ペメトレキセド点滴静注用 100 mg 「NK」、同点滴静注用 500 mg 「NK」、同点滴静注用 800 mg 「NK」 ②ペメトレキセド点滴静注液 100 mg 「NK」、同点滴静注液 500 mg 「NK」、同点滴静注液 800 mg 「NK」
[一般名]	ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物
[申請者]	日本化薬株式会社
[申請年月日]	令和4年8月30日
[剤形・含量]	①1 バイアル中にペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物を 131.1 mg、616.2 mg 又は 985.9 mg (ペメトレキセドとして 108.5 mg、510 mg 又は 816 mg) を含有する用時溶解注射剤 ②1 バイアル中にペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物を 120.8 mg、604.1 mg 又は 966.6 mg (ペメトレキセドとして 100 mg、500 mg 又は 800 mg) を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	悪性胸膜中皮腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>非小細胞肺癌における術前補助化学療法</u>
	(下線部追加)
[申請時の用法・用量]	1. 悪性胸膜中皮腫 シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m ² (体表面積) を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m ² (体表面積) を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 3. <u>非小細胞肺癌における術前補助化学療法</u> <u>ニボルマブ (遺伝子組換え) 及び、シスプラチン又はカルボプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m² (体</u>

表面積)を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(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	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	21
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	21

[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

PEM は、葉酸代謝拮抗剤であり、チミジル酸シンターゼ、ジヒドロ葉酸レダクターゼ等の複数の葉酸代謝酵素を阻害することにより DNA 合成を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

①ペメトレキセド点滴静注用 100 mg 「NK」及び同点滴静注用 500 mg 「NK」、②ペメトレキセド点滴静注用 800 mg 「NK」、同点滴静注液 100 mg 「NK」、同点滴静注液 500 mg 「NK」及び同点滴静注液 800 mg 「NK」は、PEM を有効成分とするアリムタ注射用 100 mg 及び同注射用 500 mg の後発医薬品として開発された。本邦において、上記①及び②はそれぞれ 2016 年 2 月及び 2021 年 2 月に「悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

小野薬品工業株式会社及び Bristol-Myers Squibb 社により、NSCLC の術前患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（816 試験）が 2017 年 3 月から実施された。

本邦においては、816 試験への患者登録が 2017 年 7 月から開始された。

今般、816 試験を主要な試験成績として、NSCLC における術前補助療法に係る効能・効果を追加する PEM の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新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	816試験	III	臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者	505 ①113*1 ②179 ③213*2	①NIVO 3 mg/kg を Q2W で 3 回静脈内投与との併用で、IPI 1 mg/kg を NIVO の初回投与日に 1 回静脈内投与 ②Chemo を 3 サイクル静脈内投与との併用で、NIVO 360 mg を Q3W で 3 回静脈内投与 ③Chemo を 3 サイクル静脈内投与	有効性 安全性

*1：試験実施中に組入れが中止された、*2：NIVO/Chemo 群の追加以降に 179 例が登録された

臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、816 試験において用いられた Chemo¹⁾ の用法・用量は、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2 816 試験において用いられた Chemo の用法・用量の一覧

	用法・用量
CDDP/VNR ^{*1, 2}	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² を第 1 日目並びに VNR 25 又は 30 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
CDDP/DTX ^{*1, 2}	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 及び DTX 60 又は 75 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与
CDDP/GEM ^{*1, 3}	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² を第 1 日目並びに GEM 1,000 又は 1,250 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
CDDP/PEM ^{*1, 4}	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 及び PEM 500 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与
CBDCA/PTX	3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC 5 又は 6 mg・min/mL 相当量及び PTX 175 又は 200 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与

*1：CDDP に対する忍容性がないと判断された場合には、CDDP を CBDCA AUC 5 又は 6 mg・min/mL 相当量に変更可能とされた、*2：Chemo 群のみで選択可能とされた、*3：SQ-NSCLC 患者に対して選択可能とされた、*4：NSQ-NSCLC 患者に対して選択可能とされた

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、5.3.5.1-2：816 試験<2017年3月～実施中 [有効性のデータカットオフ日：2020年11月11日 (pCRの主要解析)、2021年9月8日 (EFSの1回目の中間解析)、安全性のデータカットオフ日：2022年9月6日]>)

臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者²⁾ (目標症例数:500 例) を対象に、NIVO/IPI 又は NIVO/Chemo と、Chemo の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 14 の国又は地域、111 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされた³⁾。

- NIVO/IPI 群：NIVO 3 mg/kg を Q2W で 3 回静脈内投与との併用で、IPI 1 mg/kg を NIVO の初回投与日に 1 回静脈内投与

¹⁾ 無作為割付け後に治験担当医師により選択された。

²⁾ 術前補助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 AJCC/UICC 病期分類 (第 7 版) に基づく臨床病期 I B (腫瘍径が 4 cm 以上)、II 又は III A の患者が対象とされた。なお、縦隔リンパ節転移が疑われる病理所見及び画像所見が認められ、当該リンパ節に対する生検が可能と判断された場合には、気管支鏡検査、胸腔鏡検査又は縦隔鏡検査による検体採取及び病理学的な確定診断が必要とされた。
また、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。

³⁾ 術前補助療法の完了又は最終投与後の 6 週間以内に根治手術を施行することとされた。術後補助療法は、治験担当医師の判断により各治験実施医療機関の基準に従い 4 サイクルまで施行可能とされ、用いる Chemo は表 2 の中から選択することとされた。また、術後補助療法に放射線療法を併用することは可能とされた。

- NIVO/Chemo 群 : Chemo¹⁾ を 3 サイクル 静脈内投与との併用で、NIVO 360 mg を Q3W で 3 回静脈内投与
- Chemo 群 : Chemo¹⁾ を 3 サイクル 静脈内投与

試験計画の変更経緯は、以下のとおりである。

① 主要評価項目 :

試験開始時点では MPR が設定されていたが、海外規制当局による推奨等を踏まえ、BIPR による pCR⁴⁾ 及び BICR による EFS⁵⁾ に変更された (治験実施計画書改訂第 2 版 (2017 年 7 月 6 日付け))。

複数の評価項目を設定することに伴う多重性の調整については、fallback 法に基づき、pCR 及び EFS に対してそれぞれ 0.01 及び 0.04 の有意水準 (両側) を割り当てた上で、試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御されるよう調整された。また、pCR、EFS の順に階層的に検定することとされ、pCR について統計学的な有意差が認められた場合には、pCR の検定に割り当てられた有意水準を EFS の検定に再利用することとされた。

② 試験群及び解析対象集団 :

試験開始時点では、NIVO/IPI 群及び Chemo 群⁶⁾ が設定されていたが、[REDACTED] ⁷⁾ [REDACTED] ⁸⁾ [REDACTED] から、Chemo と比較して抗 PD-1 抗体医薬品と Chemo との併用投与の有効性が高いことが示唆されたことを考慮し、NIVO/Chemo 群が追加された (治験実施計画書改訂第 2 版 (2017 年 7 月 6 日付け))。また、NSCLC の術前患者を対象とした NADIM 試験⁹⁾ 及び NEOSTAR 試験¹⁰⁾ の結果から、NIVO/IPI と比較して NIVO/Chemo の有効性が高いことが示唆されたことを考慮し、NIVO/IPI 群への患者登録が中止され、治験実施計画書改訂第 2 版への改訂以降に NIVO/Chemo 群及び Chemo 群に登録された集団が主要解析対象集団とされた (治験実施計画書改訂第 3 版 (2018 年 9 月 21 日付け))。加えて、試験開始時点では PD-L1 陽性 (TPS \geq 1%) の集団が有効性の解析対象とされていたが、[REDACTED] ¹¹⁾ [REDACTED] から、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/Chemo の有効性が期待できると考えられたため、PD-L1 の発現状況にかかわらず有効性の解析対象とすることとされた (治験実施計画書改訂第 3 版 (2018 年 9 月 21 日付け))。

4) 根治手術により切除された肺及びリンパ節の組織検体において、腫瘍細胞が認められない患者の割合と定義された。なお、根治手術に不適応となった患者、根治手術前に規定外の術前補助療法を受けた患者、根治手術前に同意撤回等により治験治療を中止した患者及び BIPR に基づく病理学的評価が行われなかった患者は非奏効例とみなされた。

5) 無作為化された日から以下①～③のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、疾患進行以外の理由で手術が行われなかった場合には、RECIST ver 1.1 に基づく疾患進行又は死亡をイベントとすることとされた。
①根治手術不能となる疾患進行、②切除後の進行又は再発、及び③あらゆる理由による死亡。

6) 試験開始時点では、Chemo として CDDP/VNR、CDDP/DTX、CDDP/GEM 及び CDDP/PEM が選択可能とされた。その後、NADIM 試験⁹⁾ の予備的データに基づき CBDCA/PTX が追加された (治験実施計画書改訂第 3 版 (2018 年 9 月 21 日付け))。

7) [REDACTED]

8) [REDACTED]

9) 臨床病期 IIIA の NSCLC の術前患者を対象に、NIVO/CBDCA/PTX の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 II 相試験。

10) 臨床病期 I ～ IIIA の NSCLC の術前患者を対象に、NIVO/IPI の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 II 相試験。

11) [REDACTED]

治験実施計画書改訂第2版への改訂以降に NIVO/Chemo 群及び Chemo 群に登録され無作為化された 358 例 (NIVO/Chemo 群 179 例、Chemo 群 179 例) が ITT 集団とされ¹²⁾、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は NIVO/Chemo 群 33 例、Chemo 群 35 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった NIVO/Chemo 群及び Chemo 群の各 3 例を除く 352 例 (NIVO/Chemo 群 176 例、Chemo 群 176 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は NIVO/Chemo 群 32 例、Chemo 群 35 例)。

③ 解析時期：

pCR 及び EFS の解析時期について、以下の変更が行われた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

- pCR について、NIVO/Chemo 群又は Chemo 群に割り付けられた患者のうち 260 例が根治手術を受けた時点 (根治手術が受けられなかった場合には手術予定日を経過した時点) で解析を実施することとされていた (治験実施計画書改訂第3版 (2018年9月21日付け)) が、pCR が得られる患者数が限られる可能性を考慮し、NIVO/Chemo 群又は Chemo 群に割り付けられた全患者が根治手術を受けた時点 (根治手術が受けられなかった場合には手術予定日を経過した時点) で解析を実施することとされた (治験実施計画書改訂第5版 (2019年9月18日付け))。
- EFS について、111 件、148 件及び 185 件の EFS に関するイベントが確認された時点でそれぞれ 2 回の中間解析及び最終解析を実施することとされていた (治験実施計画書改訂第3版 (2018年9月21日付け)) が、NADIM 試験⁹⁾等の結果から EFS に関するイベントの集積には想定より長期間を要すると考えられたこと、イベント数が少ない時点での評価は適切でない旨の海外規制当局による助言等を考慮し、①1 回目の中間解析は 148 件の EFS に関するイベントが確認された時点、②2 回目の中間解析は 167 件の EFS に関するイベントが確認された時点又は 1 回目の中間解析のデータカットオフ日から 1 年後のいずれか早い時点、③最終解析は 185 件の EFS に関するイベントが確認された時点又は最後の患者が無作為割付けされた日から 4 年後のいずれか早い時点で実施することとされた (治験実施計画書改訂第7版 (2021年8月18日付け))。

主要評価項目の一つとされた BIPR による pCR の主要解析 (20██年██月██日データカットオフ) の結果は表3のとおりであり、Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群の優越性が検証された。

表3 pCR の主要解析結果 (BIPR、ITT 集団、20██年██月██日データカットオフ)

	NIVO/Chemo 群	Chemo 群
例数	179	179
pCR が得られた例数	43	4
pCR 率 [95%CI] (%)	24.0 [18.0, 31.0]	2.2 [0.6, 5.6]
群間差 [95%CI] *1		21.6 [15.1, 28.2]
p 値 (両側) *2		<0.0001

*1 : PD-L1 発現状況 (1%以上、1%未満又は測定不能)、臨床病期 (I B 又は II、III A) 及び性別 (男性、女性) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準に対応した 99%CI は [13.0, 30.3] であった、*2 : 有意水準 (両側) 0.01

¹²⁾ 治験実施計画書改訂第2版の作成日以前に NIVO/IPI 群及び Chemo 群に登録され無作為化された患者は、それぞれ 36 例及び 34 例であった。

また、もう一つの主要評価項目とされた BICR による EFS の 1 回目の中間解析 (2021 年 9 月 8 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 1 のとおりであり、Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群の優越性が検証された。

表 4 EFS の 1 回目の中間解析結果 (BICR、ITT 集団、2021 年 9 月 8 日データカットオフ)

	NIVO/Chemo 群	Chemo 群
例数	179	179
イベント数 (%)	64 (35.8)	87 (48.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	31.6 [30.2, -]	20.8 [14.0, 26.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.63 [0.45, 0.87]	
p 値 (両側) *2	0.0052	

- : 推定不能、*1 : PD-L1 発現状況 (1%以上、1%未満又は測定不能)、臨床病期 (IB 又は II、III A) 及び性別 (男性、女性) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、有意水準に対応した 97.38%CI は [0.43, 0.91] であった、*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 (両側) 0.0262

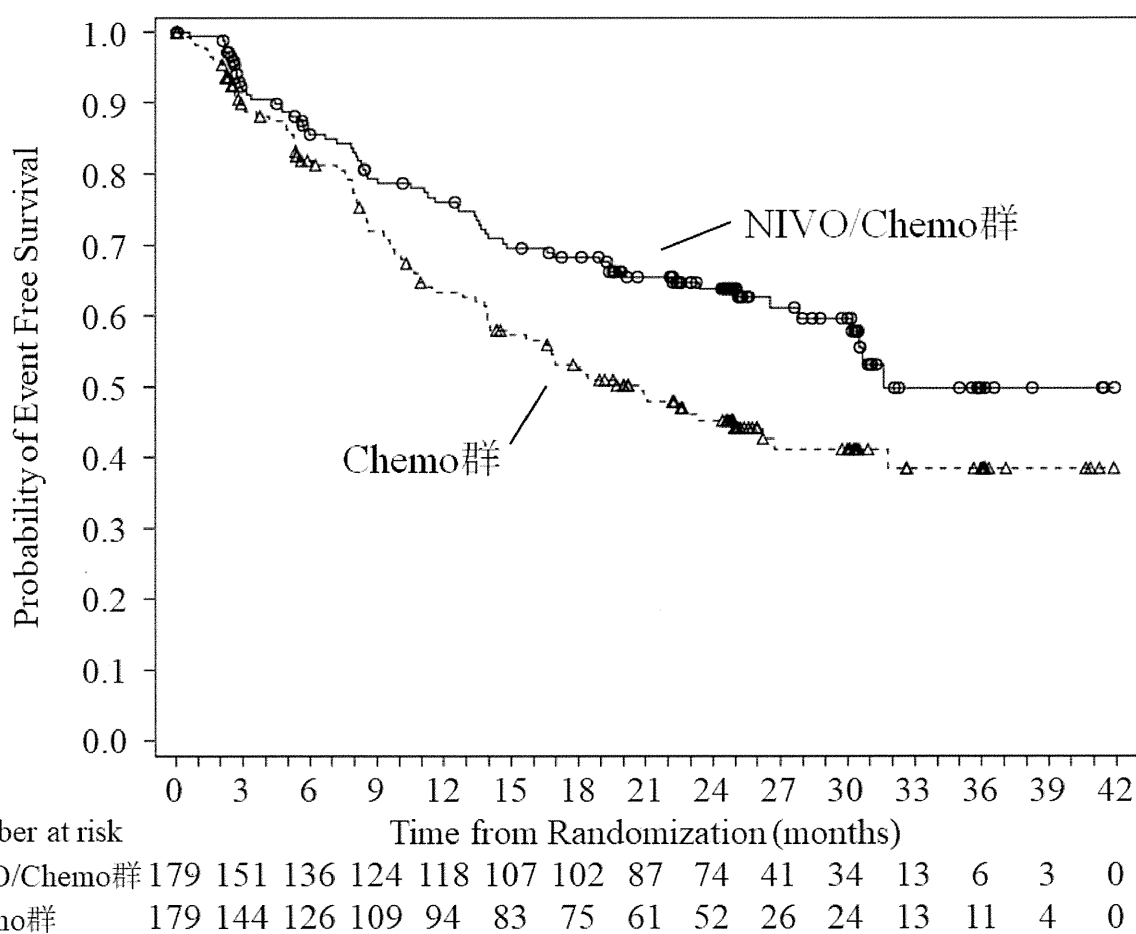


図 1 EFS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR、ITT 集団、2021 年 9 月 8 日データカットオフ)

安全性について、術前補助療法としての治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。根治手術後 90 日以内の死亡は、NIVO/Chemo 群 5/149 例 (3.4%)、Chemo 群 2/135 例 (1.5%) 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、NIVO/Chemo 群で処置による

出血、食道穿孔、肺炎、肺塞栓症及び大動脈破裂各 1 例、Chemo 群で肺炎 2 例であった。このうち、Chemo 群の肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者に対する NIVO/Chemo の有効性及び安全性については、816 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、816 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者に対する NIVO/CDDP/PEM を含む NIVO/Chemo の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、816 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、816 試験における対照群として Chemo（CDDP/VNR、CDDP/DTX、CDDP/GEM、CDDP/PEM 又は CBDCA/PTX）による術前補助療法を設定した。

- 816 試験の計画時点における国内外の診療ガイドラインでは、臨床病期¹³⁾ I～III A の NSCLC 患者に対する周術期治療として、術前補助療法と比較して術後補助療法がより強く推奨されていたものの、国内診療ガイドライン（2016 年版）における下記の旨の記載を踏まえると、816 試験の対象患者に対する既存治療と比較した NIVO/Chemo の臨床的有用性を、Chemo による術前補助療法を対照として検討することは可能と考えたこと。
 - 術前補助療法と術後補助療法を比較したメタアナリシスの結果から両者について同等の有効性が示されている（J Thorac Oncol 2009; 4: 1380-8）が、術前補助療法と比較して、得られているエビデンスが多いこと等から実臨床では根治手術後に術後補助療法の適応が検討されることが多いことを踏まえ、術前補助療法より術後補助療法を推奨することとした。
- 816 試験の計画時点での NCCN ガイドライン（v.7.2015）において、NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法の有効性がメタアナリシスにより示された旨の報告（Lancet 2014; 383: 1561-71）等に基づき、CDDP/VNR、CDDP/DTX、CDDP/GEM、CDDP/PEM、CBDCA/PTX 等による術前補助療法が、臨床病期¹³⁾ I～III A の NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとされていたこと。
- 816 試験の計画時点での国内診療ガイドライン（2016 年版）において、上記の報告（Lancet 2014; 383: 1561-71）等に基づき、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法が、臨床病期¹³⁾ I～III A の NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとされていたこと。

¹³⁾ AJCC/UICC 病期分類（第 7 版）。

- NSCLC に対する術前補助療法として CDDP を含むレジメンと CBDCA を含むレジメンとの間で有効性に明確な差異はない旨が報告されていたこと (Lancet 2014; 383: 1561-71)。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、816 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

それぞれ下記の点等から、816 試験における主要評価項目として①pCR 及び②EFS を設定したことは適切であったと考える。

- ① 術前補助療法により pCR が得られた NSCLC 患者では、pCR が得られなかった患者と比較して、より長期の生存が認められる旨が報告されていたこと (J Thorac Oncol 2012; 7: 841-9)。
- ② NSCLC の術前患者では、根治手術不能となる疾患進行が認められた場合又は遠隔再発が認められた場合には根治が期待できないこと、及び増悪又は遠隔再発までの期間の延長は患者の身体機能及び生活の質の維持につながることから、816 試験で定義された EFS が延長することには臨床的意義があると考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NSCLC の術前患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、816 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であったと考える。また、NSCLC の術前患者において pCR と OS との関連は現時点で明らかでないことから、OS と関連する指標として pCR 率の結果を評価することは困難であると考え。しかしながら、816 試験の対象患者における EFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能である。

以上より、術前補助療法としての NIVO/Chemo の有効性については、816 試験において主要評価項目の一つとされた EFS の結果に加えて、OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、816 試験の対象患者における NIVO/Chemo の有効性について、以下のように説明している。

816 試験において、主要評価項目の一つとされた BICR による EFS について、Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群の優越性が示された (7.1.1.1 参照)。また、NIVO と併用された薬剤 (①CDDP/GEM、②CDDP/PEM 及び③CBDCA/PTX) 別の部分集団における Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群の EFS のハザード比 [95%CI] は表 5 のとおりであり、いずれの集団においても NIVO/Chemo の有効性が期待できる結果であった。加えて、816 試験において、CDDP/VNR 及び CDDP/DTX は Chemo 群のみで選択可能とされたが、当該薬剤が投与された患者を除いた集団における Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群の EFS のハザード比 [95%CI] は 0.57 [0.41, 0.81] であり、全体集団における結果と同様であったことを考慮すると、当該設定による有効性の評価結果への影響は少ないと考える。

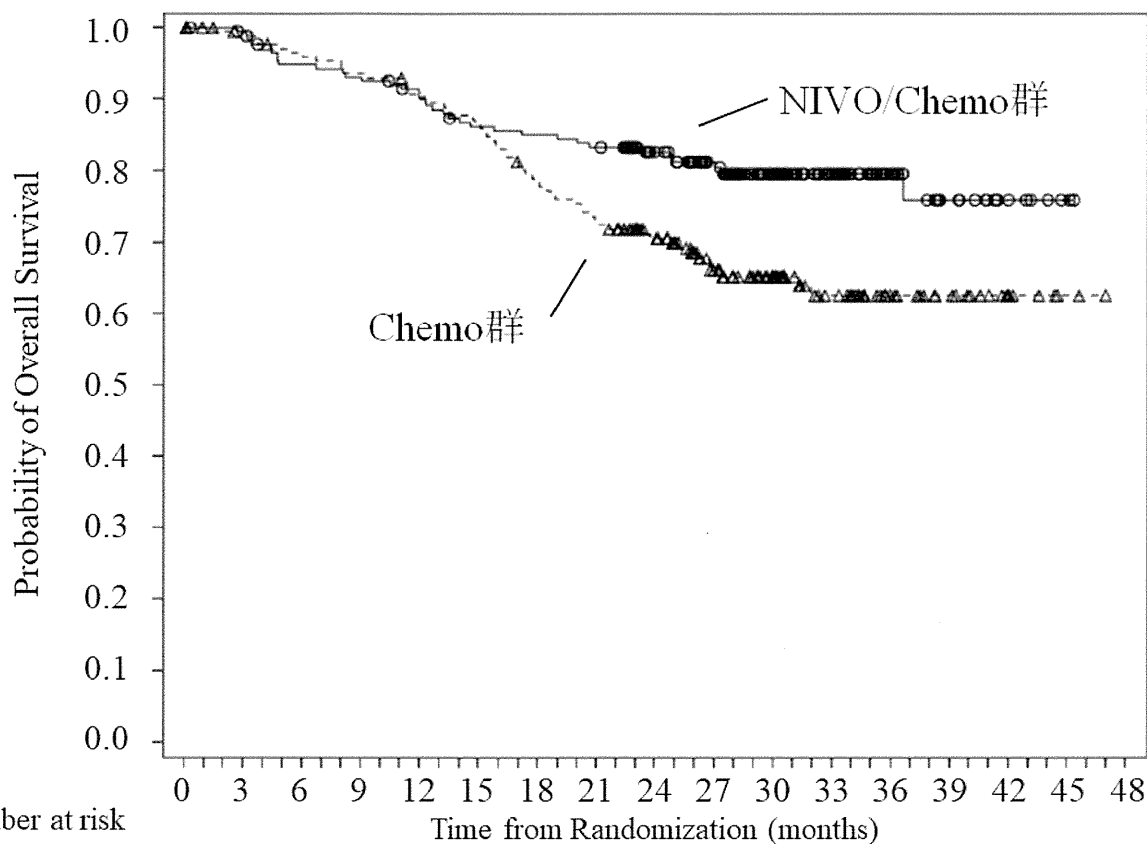


図2 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2021年9月8日データカットオフ)

加えて、816試験の日本人集団におけるEFSの1回目の中間解析(2021年9月8日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表7及び図3のとおりであった。

表7 日本人集団におけるEFSの1回目の中間解析結果 (BICR、ITT集団、2021年9月8日データカットオフ)

	NIVO/Chemo群	Chemo群
例数	33	35
イベント数 (%)	13 (39.4)	18 (51.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	30.7 [16.9, -]	19.6 [8.5, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.60 [0.30, 1.24]	

—: 推定不能、*: 非層別Cox比例ハザードモデル

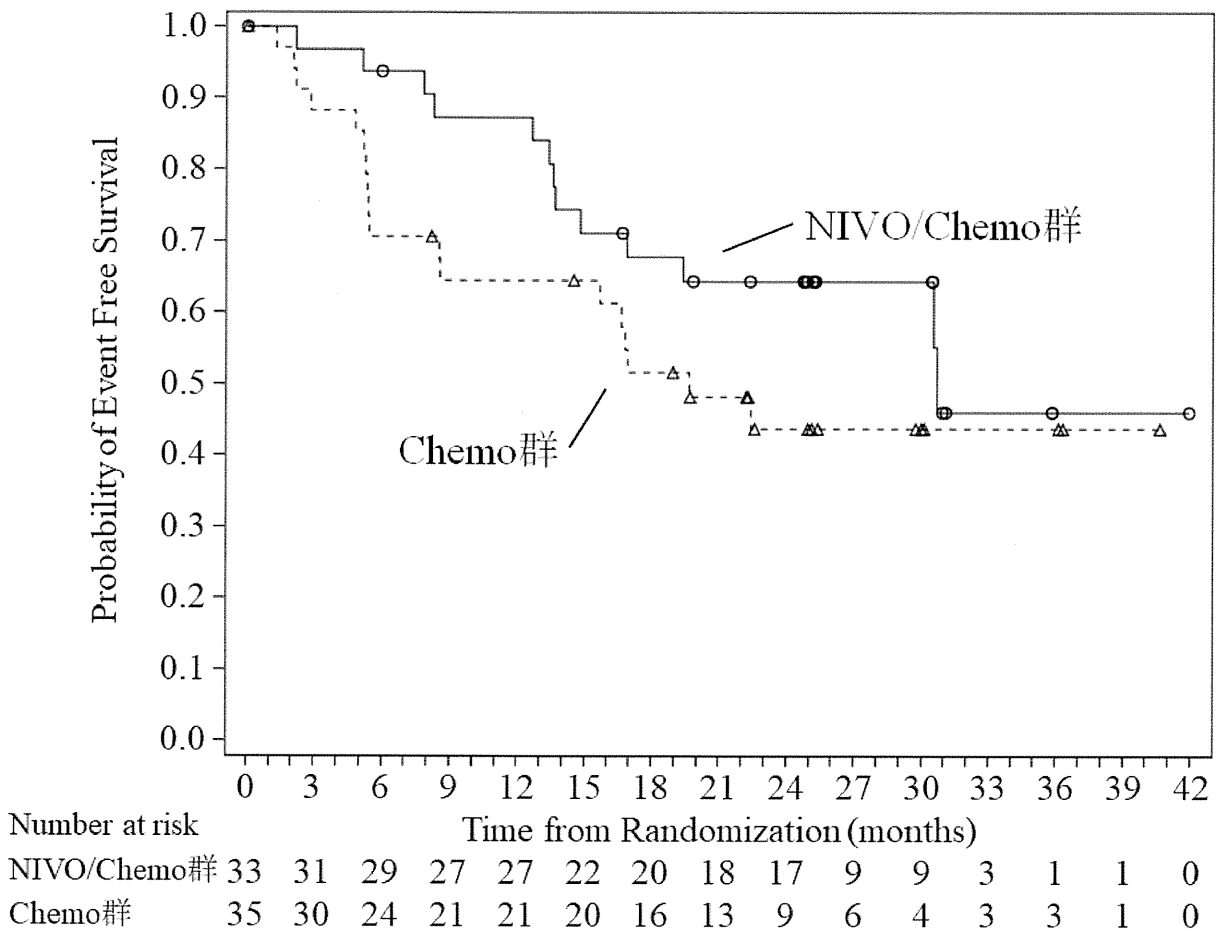


図3 日本人患者におけるEFSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR、ITT集団、2021年9月8日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、臨床病期IB～ⅢAのNSCLCの術前患者に対するNIVO/Chemoの有効性は示されたと判断した。

- 816試験の主要評価項目の一つとされたEFSについて、Chemo群に対するNIVO/Chemo群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 816試験の副次評価項目の一つとされたOSについて、Chemo群と比較してNIVO/Chemo群でOSが延長する傾向が認められたこと。
- 816試験における日本人の患者数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者におけるNIVO/Chemoの有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者に対する NIVO/CDDP/PEM 投与を含む NIVO/Chemo 投与時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、NIVO 又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者において NIVO/CDDP/PEM 投与を含む NIVO/Chemo 投与は認容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、816 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO/CDDP/PEM を含む NIVO/Chemo 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。

816 試験における術前補助療法期¹⁴⁾ 及び根治手術期¹⁵⁾ の安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要 (816 試験の術前補助療法期及び根治手術期)

	例数 (%)			
	術前補助療法期		根治手術期	
	NIVO/Chemo 群 176 例	Chemo 群 176 例	NIVO/Chemo 群 149 例	Chemo 群 135 例
全有害事象	165 (93.8)	173 (98.3)	106 (71.1)	101 (74.8)
Grade 3 以上の有害事象	76 (43.2)	79 (44.9)	29 (19.5)	44 (32.6)
死亡に至った有害事象	0	3 (1.7)	5 (3.4)	2 (1.5)
重篤な有害事象	30 (17.0)	24 (13.6)	29 (19.5)	24 (17.8)
投与中止に至った有害事象*	18 (10.2)	20 (11.4)	2 (1.3)	3 (2.2)
休薬に至った有害事象*	40 (22.7)	46 (26.1)	0	5 (3.7)
減量に至った有害事象*	22 (12.5)	28 (15.9)	3 (2.0)	4 (3.0)

*：いずれかの治験薬 (根治手術期は術後補助療法に用いられた薬剤) の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象 (NIVO 減量は不可とされた)

816 試験の術前補助療法期において、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、発疹 (NIVO/Chemo 群：24 例 (13.6%)、Chemo 群：5 例 (2.8%)、以下、同順) 及び末梢性ニューロパチー (11 例 (6.3%)、1 例 (0.6%)) 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、嘔吐 (4 例 (2.3%)、0 例) であった。Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が 2%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、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。

816 試験の根治手術期において、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、処置による疼痛 (NIVO/Chemo 群：17 例 (11.4%)、Chemo 群：8 例 (5.9%)、以下、同順) であった。同様に、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺塞栓症 (3 例 (2.0%)、0 例) であった。Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が 2%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、いずれかの治験薬の投与中止に至

¹⁴⁾ 術前補助療法の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現又は増悪した事象が集計された。

¹⁵⁾ 根治手術後 90 日以内に発現又は増悪した事象が集計された。816 試験の安全性解析対象集団のうち、根治手術が施行されなかった NIVO/Chemo 群の 30 例及び Chemo 群の 44 例を除く 284 例 (NIVO/Chemo 群 149 例、Chemo 群 135 例) が解析対象とされた。

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。

また、816 試験の術前補助療法期及び根治手術期における、Chemo として CDDP/PEM が投与された集団での安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

表 9 安全性の概要 (816 試験の術前補助療法期及び根治手術期、Chemo として CDDP/PEM が投与された集団)

	例数 (%)			
	術前補助療法期		根治手術期	
	NIVO/CDDP/PEM 投与集団 83 例	CDDP/PEM 投与集団 63 例	NIVO/CDDP/PEM 投与集団 73 例	CDDP/PEM 投与集団 49 例
全有害事象	73 (88.0)	62 (98.4)	49 (67.1)	38 (77.6)
Grade 3 以上の有害事象	25 (30.1)	19 (30.2)	13 (17.8)	13 (26.5)
死亡に至った有害事象	0	2 (3.2)	2 (2.7)	0
重篤な有害事象	13 (15.7)	9 (14.3)	14 (19.2)	7 (14.3)
投与中止に至った有害事象*	4 (4.8)	4 (6.3)	0	0
休薬に至った有害事象*	13 (15.7)	14 (22.2)	0	2 (4.1)
減量に至った有害事象*	4 (4.8)	3 (4.8)	0	2 (4.1)

* : いずれかの治験薬 (根治手術期は術後補助療法に用いられた薬剤) の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象 (NIVO 減量は不可とされた)

816 試験の術前補助療法期において、CDDP/PEM 投与集団と比較して NIVO/CDDP/PEM 投与集団で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球減少症 (NIVO/CDDP/PEM 投与集団: 10 例 (12.0%)、CDDP/PEM 投与集団: 4 例 (6.3%)、以下、同順) 及び発疹 (10 例 (12.0%)、3 例 (4.8%)) 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、好中球減少症 (7 例 (8.4%)、3 例 (4.8%)) 及び塞栓症 (2 例 (2.4%)、0 例)、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、嘔吐 (2 例 (2.4%)、0 例)、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、貧血 (2 例 (2.4%)、0 例)、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、悪心 (3 例 (3.6%)、0 例) であった。CDDP/PEM 投与集団と比較して NIVO/CDDP/PEM 投与集団で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

816 試験の根治手術期において、CDDP/PEM 投与集団と比較して NIVO/CDDP/PEM 投与集団で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、肺塞栓症 (NIVO/CDDP/PEM 投与集団: 4 例 (5.5%)、CDDP/PEM 投与集団: 0 例、以下、同順) であった。同様に、2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺塞栓症 (3 例 (4.1%)、0 例) 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、肺塞栓症 (3 例 (4.1%)、0 例) であった。CDDP/PEM 投与集団と比較して NIVO/CDDP/PEM 投与集団で発現率が 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。

816 試験の術前補助療法期及び根治手術期において、①Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が高い有害事象又は②CDDP/PEM 投与集団と比較して NIVO/CDDP/PEM 投与集団で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも NIVO 若しくは併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象、又は手術に関連すると考えられる有害事象であった。また、816 試験の根治手術期において、Chemo 群と比較

して NIVO/Chemo 群で死亡に至った有害事象の発現率が高かったものの、NIVO/Chemo 群で認められた死亡に至った有害事象はいずれも NIVO/Chemo との因果関係が否定された。

以上より、①Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が高かった有害事象又は②CDDP/PEM 投与集団と比較して NIVO/CDDP/PEM 投与集団で発現率が高かった有害事象の発現に注意する必要はあるものの、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、NIVO 又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者において NIVO/CDDP/PEM 投与を含む NIVO/Chemo 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、816 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO/CDDP/PEM を含む NIVO/Chemo 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。

816 試験の術前補助療法期¹⁴⁾における、NIVO/Chemo 群及び Chemo として CDDP/PEM が投与された集団 (NIVO/CDDP/PEM 投与集団) での日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要 (816 試験の術前補助療法期の NIVO/Chemo 群及び NIVO/CDDP/PEM 投与集団)

	例数 (%)			
	NIVO/Chemo 群		NIVO/CDDP/PEM 投与集団	
	日本人患者 32 例	外国人患者 144 例	日本人患者 17 例	外国人患者 66 例
全有害事象	31 (96.9)	134 (93.1)	16 (94.1)	57 (86.4)
Grade 3 以上の有害事象	20 (62.5)	56 (38.9)	9 (52.9)	16 (24.2)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	3 (9.4)	27 (18.8)	2 (11.8)	11 (16.7)
投与中止に至った有害事象*	4 (12.5)	14 (9.7)	0	4 (6.1)
休薬に至った有害事象*	14 (43.8)	26 (18.1)	6 (35.3)	7 (10.6)
減量に至った有害事象*	5 (15.6)	17 (11.8)	1 (5.9)	3 (4.5)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象 (NIVO 減量は不可とされた)

NIVO/Chemo 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 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、便秘 (日本人患者：26 例 (81.3%)、外国人患者：33 例 (22.9%)、以下、同順)、悪心 (21 例 (65.6%)、46 例 (31.9%))、倦怠感 (17 例 (53.1%)、10 例 (6.9%))、食欲減退 (14 例 (43.8%)、23 例 (16.0%))、しゃっくり (13 例 (40.6%)、5 例 (3.5%))、好中球数減少 (13 例 (40.6%)、13 例 (9.0%))、貧血 (12 例 (37.5%)、39 例 (27.1%))、白血球数減少 (10 例 (31.3%)、4 例 (2.8%)) 及び血小板数減少 (8 例 (25.0%)、8 例 (5.6%)) 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 (10 例 (31.3%)、3 例 (2.1%))、白血球数減少 (3 例 (9.4%)、0 例)、食欲減退 (2 例 (6.3%)、0 例) 及び斑状丘疹状皮疹 (2 例 (6.3%)、0 例)、発現率が 5%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 (9 例 (28.1%)、5 例 (3.5%)) 及び白血球数減少 (2 例 (6.3%)、0 例) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、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減量に至った有害事象は認められなかった。

NIVO/CDDP/PEM 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 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、便秘 (日本人患者：14 例 (82.4%)、外国人患者：15 例 (22.7%)、以下、同順)、悪心 (13 例 (76.5%)、21 例 (31.8%))、食欲減退 (10 例 (58.8%)、9 例 (13.6%))、倦怠感

(9例 (52.9%)、2例 (3.0%))、しゃっくり (8例 (47.1%)、1例 (1.5%))、好中球数減少 (6例 (35.3%)、2例 (3.0%))、白血球数減少 (3例 (17.6%)、1例 (1.5%))、末梢性感覚ニューロパチー (3例 (17.6%)、1例 (1.5%))、下痢 (3例 (17.6%)、5例 (7.6%))及び上腹部痛 (2例 (11.8%)、1例 (1.5%))であった。同様に、発現率が10%以上高かった Grade3以上の有害事象は、好中球数減少 (5例 (29.4%)、0例)及び食欲減退 (2例 (11.8%)、0例)、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 (5例 (29.4%)、1例 (1.5%))であった。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が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、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。

16 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、NIVO 又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても NIVO/CDDP/PEM 投与を含む NIVO/Chemo 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かった有害事象が認められたものの、いずれも NIVO 又は併用された抗悪性腫瘍剤において既知の有害事象であり、当該有害事象について、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率には明確な差異は認められなかったこと。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

NSCLCに係る PEMの申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、本一変申請後に申請者より、下表のように設定する旨が説明された (既承認の内容に下線部追加、取消線部削除)。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
切除不能な進行・再発の NSCLC <u>扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法</u>	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> • 術後補助化学療法における PEMの有効性及び安全性は確立していない。 <p><切除不能な進行・再発の NSCLC></p> <ul style="list-style-type: none"> • 扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、PEMの有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。 <p><<u>扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法</u>></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>臨床試験に組み入れられた患者の選択基準等、「臨床成績」の項の内容を熟知し、PEMの有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。</u>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、NSCLCに係る PEMの効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切であると判断した (既承認の内容に下線部追加、取消線部削除)。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
切除不能な進行・再発の NSCLC <u>扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法</u>	<効能共通> ・術後補助化学療法における PEM の有効性及び安全性は確立していない。 <切除不能な進行・再発の NSCLC> ・扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、PEM の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。 <扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法> ・臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、PEM 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。

7.R.4.1 PEM の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、NSCLCの術前補助療法に係る NIVO/CDDP/PEMを含むNIVO/Chemo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.3.2022) :
- 臨床病期 I B (腫瘍径が 4 cm 以上) ~ IIIA¹³⁾ の NSCLC の術前患者に対して、NIVO/Chemo (CDDP/PEM、CDDP/GEM 又は CBDCA/PTX) 投与が推奨される。

申請者は、NIVO/CDDP/PEMの臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

816 試験の結果、NSCLC の術前患者に対する NIVO/CDDP/PEM を含む NIVO/Chemo の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、及び 816 試験において、NIVO/CDDP/PEM は非扁平上皮癌患者に対して投与されたことから、NIVO/CDDP/PEM は NSQ-NSCLC の術前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。

また、NSCLC に対する術後補助療法と術前補助療法との間で有効性に明確な差異はない旨が報告されていたこと (J Thorac Oncol 2009; 4: 1380-8) を踏まえ、816 試験の対象患者の設定に際し、術後補助療法に関する下記の報告を考慮し、臨床病期 I A の患者及び臨床病期 I B かつ腫瘍径 4 cm 未満の患者は 816 試験の対象から除外することとした。816 試験の対象から除外された当該患者に対する術前補助療法としての NIVO/Chemo の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する NIVO/Chemo 投与は推奨されないと考える。加えて、816 試験では EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象とされなかったことから、当該患者に対する NIVO/Chemo 投与は推奨されないと考える。

- ・ 臨床病期 I A の患者において、手術単独と比較して術後補助療法で生存期間の延長は認められなかった旨が報告されていたこと (J Clin Oncol 2008; 26: 3552-9)。
- ・ 臨床病期 I B のうち腫瘍径が 4 cm 以上の患者において、手術単独と比較して術後補助療法で生存期間の延長が認められた旨が報告されていたこと (J Clin Oncol 2008; 26: 5043-51)。

以上より、816 試験における患者の選択基準等について添付文書の臨床成績の項において情報提供し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法」と設定した。

- ・ 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準等、「臨床成績」の項の内容を熟知し、PEM の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。

- 術後補助療法における PEM の有効性及び安全性は確立していない。

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、臨床試験に組み入れられた患者の選択基準のうち病期等について「臨床成績」の項の内容を熟知した上で適応患者の選択が行われるよう記載整備した下記の旨を効能・効果に関連する注意の項において注意喚起した上で、効能・効果を「扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、PEM 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。
- 術後補助療法における PEM の有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、NSCLC の術前補助療法に係る PEM の用法・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。また、用法・用量について、本一変申請後に申請者より下表のように設定する旨が説明された（既承認の内容に下線部追加）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法> NIVO 及び、白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m ² （体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、最大3コースまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	<効能共通> ・葉酸及びビタミン B12 の投与について。 ・副作用発現時の用量調節基準について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」、並びに以下の項に示す検討の結果、NSCLC の術前補助療法に係る PEM の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のとおり設定することが適切と判断した（既承認の内容に下線部追加）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法> NIVO 及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m ² （体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、3コースまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	<効能共通> ・葉酸及びビタミン B12 の投与について。 ・副作用発現時の用量調節基準について。

7.R.5.1 PEM の用法・用量について

申請者は、NSCLC における術前補助療法に係る PEM の用法・用量について、以下のように説明している。

既承認の内容と同様の用法・用量及び副作用発現時の休薬・減量・中止基準を設定した上で実施された 816 試験において、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者に対する NIVO/CDDP/PEM を含む NIVO/Chemo の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、既承認の内容と同様の用法・用量、用法・用量に関連する注意を設定した。

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、用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定した上で、用法・用量を下記のとおり整備して設定することが適切であると判断した。

- NIVO 及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m² (体表面積) を 10 分間かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとし、3 コースまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、NSCLC における術前補助療法としての PEM 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。

- 816 試験において、CDDP/PEM 投与集団と比較して NIVO/CDDP/PEM 投与集団で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも NIVO 又は併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であり、PEM について新たな注意すべき安全性上の懸念は認められていないこと (7.R.3.1 参照)。
- 本邦の製造販売後の安全性情報 (製造販売後調査における副作用発現状況、自発報告等) から、PEM 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 (816 試験)

術前補助療法期¹⁴⁾において、Chemo として CDDP/PEM が投与された集団での有害事象は、NIVO/CDDP/PEM 投与集団で 73/83 例 (88.0%)、CDDP/PEM 投与集団で 62/63 例 (98.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、NIVO/CDDP/PEM 投与集団で 61/83 例 (73.5%)、CDDP/PEM 投与集団で 56/63 例 (88.9%) に認められた。いずれかの投与集団で発現率が 10%以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの投与集団で発現率が 10%以上の有害事象（術前補助療法期）

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	NIVO/CDDP/PEM 投与集団 83 例		CDDP/PEM 投与集団 63 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	73 (88.0)	25 (30.1)	62 (98.4)	19 (30.2)
血液およびリンパ系障害				
貧血	14 (16.9)	2 (2.4)	9 (14.3)	2 (3.2)
好中球減少症	10 (12.0)	7 (8.4)	4 (6.3)	3 (4.8)
耳および迷路障害				
耳鳴	4 (4.8)	0	9 (14.3)	0
胃腸障害				
悪心	34 (41.0)	0	35 (55.6)	2 (3.2)
便秘	29 (34.9)	0	23 (36.5)	1 (1.6)
嘔吐	11 (13.3)	2 (2.4)	9 (14.3)	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	11 (13.3)	0	9 (14.3)	1 (1.6)
疲労	10 (12.0)	0	11 (17.5)	0
無力症	9 (10.8)	0	5 (7.9)	1 (1.6)
臨床検査				
好中球数減少	8 (9.6)	5 (6.0)	11 (17.5)	3 (4.8)
代謝および栄養障害				
食欲減退	19 (22.9)	2 (2.4)	15 (23.8)	3 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
しゃっくり	9 (10.8)	0	13 (20.6)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	10 (12.0)	1 (1.2)	3 (4.8)	0

重篤な有害事象は、NIVO/CDDP/PEM 投与集団で 13/83 例（15.7%）、CDDP/PEM 投与集団で 9/63 例（14.3%）に認められた。各投与集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、NIVO/CDDP/PEM 投与集団の嘔吐 2 例（2.4%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、NIVO/CDDP/PEM 投与集団で 4/83 例（4.8%）、CDDP/PEM 投与集団で 4/63 例（6.3%）に認められた。各投与集団で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、CDDP/PEM 投与集団の血中クレアチニン増加 2 例（3.2%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

また、根治手術期¹⁵⁾において、Chemo として CDDP/PEM が投与された集団での有害事象は、NIVO/CDDP/PEM 投与集団で 49/73 例（67.1%）、CDDP/PEM 投与集団で 38/49 例（77.6%）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、NIVO/CDDP/PEM 投与集団で 14/73 例（19.2%）、CDDP/PEM 投与集団で 16/49 例（32.7%）に認められた。いずれかの投与集団で発現率が 5%以上の有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの投与集団で発現率が 5%以上の有害事象（根治手術期）

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	NIVO/CDDP/PEM 投与集団 73 例		CDDP/PEM 投与集団 49 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	49 (67.1)	13 (17.8)	38 (77.6)	13 (26.5)
血液およびリンパ系障害				
貧血	6 (8.2)	1 (1.4)	12 (24.5)	3 (6.1)
胃腸障害				
悪心	7 (9.6)	0	10 (20.4)	0
便秘	5 (6.8)	0	6 (12.2)	0
下痢	5 (6.8)	0	2 (4.1)	0
嘔吐	2 (2.7)	0	4 (8.2)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疼痛	6 (8.2)	0	6 (12.2)	0
発熱	3 (4.1)	0	4 (8.2)	0
疲労	1 (1.4)	0	4 (8.2)	1 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症				
創合併症	7 (9.6)	0	6 (12.2)	0
処置による疼痛	5 (6.8)	0	4 (8.2)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	5 (6.8)	0	4 (8.2)	0
低アルブミン血症	1 (1.4)	0	3 (6.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	5 (6.8)	0	2 (4.1)	0
咳嗽	4 (5.5)	0	3 (6.1)	0
肺塞栓症	4 (5.5)	3 (4.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害				
皮下気腫	4 (5.5)	0	2 (4.1)	0
血管障害				
高血圧	0	0	3 (6.1)	0

重篤な有害事象は、NIVO/CDDP/PEM 投与集団で 14/73 例（19.2%）、CDDP/PEM 投与集団で 7/49 例（14.3%）に認められた。各投与集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、NIVO/CDDP/PEM 投与集団の肺塞栓症 3 例（4.1%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬¹⁶⁾ の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、NIVO、白金系抗悪性腫瘍剤及び PEM の併用投与の NSCLC における術前補助療法としての有効性は示され、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ことか

¹⁶⁾ 術後補助療法に用いられた薬剤。

ら、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、効能・効果、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 5 年 2 月 2 日

申請品目

[販 売 名] ①ペメトレキセド点滴静注用 100 mg 「NK」、同点滴静注用 500 mg 「NK」、同点滴静注用 800 mg 「NK」
②ペメトレキセド点滴静注液 100 mg 「NK」、同点滴静注液 500 mg 「NK」、同点滴静注液 800 mg 「NK」
[一 般 名] ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物
[申 請 者] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 8 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) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (816 試験) において、主要評価項目の一つとされた EFS について、Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと等から、当該患者に対する NIVO/CDDP/PEM を含む NIVO/Chemo 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.3 安全性について」の項における検討の結果、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者に対する NIVO/CDDP/PEM 投与を含む NIVO/Chemo 投与時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、NIVO 又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者において NIVO/CDDP/PEM 投与を含む NIVO/Chemo 投与は認容可能と判断した。

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 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、NSCLCに係る PEM の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切であると判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
切除不能な進行・再発の NSCLC 扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> 術後補助療法における PEM の有効性及び安全性は確立していない。 <p><切除不能な進行・再発の NSCLC></p> <ul style="list-style-type: none"> 扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、PEM の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。 <p><扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法></p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、PEM 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、NSCLC の術前補助療法に係る PEM の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切であると判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p><扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法></p> <p>NIVO 及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m² (体表面積) を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、3コースまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> 葉酸及びビタミン B12 の投与について。 副作用発現時の用量調節基準について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、NSCLC における術前補助療法としての PEM 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. 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

2.1 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。

2.2 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 5.3.5.1-2）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。

3. 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、PEM 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と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

悪性胸膜中皮腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法

[用法・用量]（下線部追加）

1. 悪性胸膜中皮腫

シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法

ニボルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、3コースまで投与を繰り返す。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に際しては、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。

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. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミン B₁₂ の投与のもとに本剤を投与すること。
3. 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。
4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討すること。他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。
5. 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[禁忌] (変更なし)

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 高度な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。]
3. 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] (下線部追加、取消線部削除)

<効能共通>

1. 術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

<悪性胸膜中皮腫>

2. がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

3. 扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。

<扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法>

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

[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. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミン B₁₂ を投与すること。
 - 葉酸：本剤初回投与の 7 日以上前から葉酸として 1 日 1 回 0.5 mg を連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から 22 日目まで可能な限り葉酸を投与する。
 - ビタミン B₁₂：本剤初回投与の少なくとも 7 日前に、ビタミン B₁₂ として 1 回 1 mg を筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後 22 日目まで 9 週ごと (3 コースごと) に 1 回投与する。

2. 欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。

減量に関する推奨事項—次回のコース開始時の用量調節は、前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい。回復時には、表 1、2、3 のガイドラインに従い再投与を行うこと。これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する際いずれにも適用する。

表 1 本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節—血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量 (mg/m ²)
最低好中球数<500/mm ³ 及び最低血小板数≥50,000/mm ³	前回の用量の 75%
最低好中球数に関わらず最低血小板数<50,000/mm ³	前回の用量の 75%
最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数<50,000/mm ³	前回の用量の 50%

患者にグレード 3 以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表 2 のガイドラインに従うこと。

表 2 本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節—非血液毒性^{注 1)}、^{注 2)}

	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
粘膜炎を除くグレード 3 又は 4 の毒性	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
入院を要する下痢（グレードは問わない） 又はグレード 3 若しくは 4 の下痢	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
グレード 3 又は 4 の粘膜炎	前回の用量の 50%	前回の用量の 100%

注 1) 米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC）

注 2) 神経毒性を除く

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表 3 に示す。グレード 3 又は 4 の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。

表 3 本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節—神経毒性

CTC グレード	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
0~1	前回の用量の 100%	前回の用量の 100%
2	前回の用量の 100%	前回の用量の 50%

2 回の減量後にグレード 3 若しくは 4 の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード 3 若しくは 4 の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること。

<悪性胸膜中皮腫>

3. シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。なお、シスプラチンは本剤投与 30 分後に 75 mg/m²（体表面積）を投与し、投与に際しては、シスプラチンの添付文書電子添文に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。
4. 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BIPR	blinded independent pathological review	盲検下独立病理判定
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX との併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/DTX		CDDP と DTX との併用
CDDP/GEM		CDDP と GEM との併用
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
CDDP/VNR		CDDP と VNR との併用
Chemo		NSCLC に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む標準的な化学療法
CI	confidence interval	信頼区間
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
EFS	event free survival	無イベント生存期間
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPI	ipilimumab (genetical recombination)	イピリムマブ (遺伝子組換え)
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPR	major pathologic response	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NIVO	nivolumab (genetical recombination)	ニボルマブ (遺伝子組換え)
NIVO/CBDCA/PTX		NIVO、CBDCA 及び PTX の併用
NIVO/CDDP/PEM		NIVO、CDDP 及び PEM の併用
NIVO/Chemo		NIVO と Chemo との併用
NIVO/IPI		NIVO と IPI との併用
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ	non-squamous	非扁平上皮
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	非扁平上皮非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
pCR	pathologic complete response	病理学的完全奏効
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド-1
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル

Q2W	quaque 2 weeks	2 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
SOC	system organ class	器官別大分類
SQ	squamous	扁平上皮
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
TPS	tumor proportion score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
UICC	Union for International Cancer Control	
VNR	vinorelbine ditartrate	ビノレルビン酒石酸塩
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
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
国内診療ガイドライン		肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編
057 試験		CA209057 試験
227 試験		ONO-4538-27/CA209227 試験
816 試験		ONO-4538-55/CA209816 試験
白金系抗悪性腫瘍剤		CBDCA 又は CDDP
ペムプロリズマブ		ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)