

審査報告書

令和 6 年 7 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 5 年 11 月 17 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（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] 迅速審査（令和 5 年 11 月 21 日付け医薬薬審発 1121 第 5 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、本品目の扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法としてのペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

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

（変更なし）

[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 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

他の抗悪性腫瘍剤ニボルマブ（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、最大 43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、取消線部削除）

審査報告 (1)

令和 6 年 5 月 8 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 5 年 11 月 17 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

扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法

(変更なし)

〔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/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。

ペムブロリズマブ（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、4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）

〔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	24
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	24

〔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」、2023 年 3 月に「扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

MSD 株式会社により、臨床病期Ⅱ～ⅢB の周術期の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (671 試験) が 2018 年 4 月から実施された。

本邦においては、671 試験への患者登録が 2018 年 5 月から開始された。

今般、671 試験を主要な試験成績として、扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法としての Pembro/CDDP/PEM 投与に係る用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す試験が提出された。

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	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	671 試験	III	臨床病期Ⅱ～ⅢB の周術期の NSCLC 患者	797 ①397 ②400	術前に Chemo との併用で①Pembro 200 mg 又は②プラセボを Q3W で 4 回静脈内投与、及び術後に①Pembro 200 mg 又は②プラセボを Q3W で 13 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、671 試験において用いられた Chemo 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 2 671 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/GEM	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 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
CDDP/PEM	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

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 5.3.5.1.1：671 試験＜2018 年 4 月～実施中〔データカットオフ日：2022 年 7 月 29 日及び 2023 年 7 月 10 日〕＞）

臨床病期¹⁾Ⅱ～ⅢB の周術期の NSCLC 患者²⁾（目標症例数：786 例³⁾）を対象に、術前補助療法としての Chemo⁴⁾ の併用下で、Pembro とプラセボの術前及び術後補助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 25 の国又は地域、227 施設で実施された。

用法・用量は、術前補助療法期に、Chemo との併用で Pembro 200 mg 又はプラセボを Q3W で 4 回静脈内投与し、術後補助療法期に、Pembro 200 mg 又はプラセボを Q3W で 13 回静脈内投与することとされ⁵⁾、疾患進行、再発又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

¹⁾ AJCC/UICC 病期分類（第 8 版）

²⁾ 試験開始時点（治験実施計画書初版（2017 年 11 月 7 日付け））では、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る臨床病期ⅡB 又はⅢA の患者が対象とされていたものの、試験開始後に組入れ可能な患者を増やすことが検討され、臨床病期ⅡA 又はⅢB（T3N2、T4N2）の患者が対象に追加された（治験実施計画書改訂第 5 版（2019 年 7 月 18 日付け））。また、当該変更に伴い、臨床病期に係る層別因子はⅡB 又はⅢA からⅡ又はⅢへ変更された。なお、肺門又は縦隔リンパ節病変については病理学的な確定診断が必要とされていた（治験実施計画書初版（2017 年 11 月 7 日付け））が、原発腫瘍が T2b 又は T4 の場合、N1 リンパ節の病理学的な確定の代替として PET 画像を利用することが許容された（治験実施計画書改訂第 5 版（2019 年 7 月 18 日付け））。

³⁾ 主要評価項目とされた①RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による EFS 及び②OS について、プラセボ群に対する Pembro 群のハザード比を 0.70 と仮定し、Pembro 群及びプラセボ群への割付比を 1：1、有意水準（片側）を①0.01 及び②0.0148 とした場合に、①90.1%及び②90%の検出力を確保するために必要となるイベント数は①416 件及び②386 件と算出されたこと等から、観察期間等を考慮し、目標症例数は 786 例と設定された。

⁴⁾ 扁平上皮 NSCLC 患者では CDDP/GEM、扁平上皮癌を除く NSCLC 患者では CDDP/PEM を選択することとされた。

⁵⁾ 外科切除は、術前補助療法期の治験薬初回投与から 20 週間以内に実施することとされ、術前補助療法としての治験薬投与が 4 回未満であった場合、治験薬の最終投与後 4～8 週間以内に外科切除を実施することとされた。また、外科手術後に顕微鏡的又は肉眼的遺残病変が認められた場合は、放射線治療を実施することが許容された。術後補助療法は、外科手術後 4～12 週以内に開始することとされ、放射線治療を実施する場合、外科手術後 4～8 週以内に放射線治療を開始し、放射線治療終了後 2～4 週以内に術後補助療法を開始することとされた。

671 試験に登録され無作為化された 797 例（Pembro 群 397 例、プラセボ群 400 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は Pembro 群 39 例、プラセボ群 43 例）⁶⁾。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（Pembro 群 1 例、プラセボ群 1 例）を除く 795 例（Pembro 群 396 例、プラセボ群 399 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は Pembro 群 39 例、プラセボ群 43 例）。

671 試験の試験計画の主な変更経緯は、以下のとおりであった。

① 主要評価項目：

671 試験の主要評価項目は、治験担当医師判定による EFS⁷⁾ 及び OS と設定された。EFS について、治験実施計画書改訂第 1 版（2018 年 4 月 11 日付け）では、イベントが発生しない患者において新規の抗悪性腫瘍剤による治療が開始された場合又は 2 回以上連続して腫瘍評価が実施されなかった場合、当該時点の直前の疾患評価日で打ち切りとする規定とされていたものの、EMA の PFS/DFS に関するガイダンス（European Medicines Agency 2012; 8）に従い、当該時点の直前の疾患評価日で打ち切りとは取り扱わず、その後に観察されたイベント発生時点をイベント発生日とする規定に変更された（治験実施計画書改訂第 3 版（2018 年 8 月 27 日付け））。また、EFS について、試験開始時点では BICR 判定による評価と設定されていたが、下記の点等を踏まえ、治験担当医師判定による評価に変更された（治験実施計画書改訂第 10 版（2022 年 3 月 24 日付け））。

- 671 試験では、治験担当医師による疾患進行の確認に基づき、画像評価の中止の判断が行われる設定であった。このため、治験担当医師が疾患進行と判定し、画像評価が中止された場合、BICR が疾患進行と判定しなかったときでも、画像評価が中止されたことに伴い BICR 判定による評価が打ち切りとなる可能性があったこと

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、Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチ（Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20）により、副次評価項目とされた mPR 率⁸⁾ 及び pCR 率を含めた試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御されるよう調整された（図 1）。

⁶⁾ 外科手術が実施された患者は Pembro 群 325 例及びプラセボ群 317 例、放射線治療が実施された患者は Pembro 群 35 例及びプラセボ群 53 例、外科手術及び放射線治療の両方が実施された患者は Pembro 群 18 例及びプラセボ群 35 例であった。

⁷⁾ 無作為化割付けされた日から以下の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又は手術後に肉眼的遺残病変が認められた場合には、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

⁸⁾ 切除された原発腫瘍及びすべてのリンパ節における残存腫瘍細胞が 10%以下である患者の割合と定義

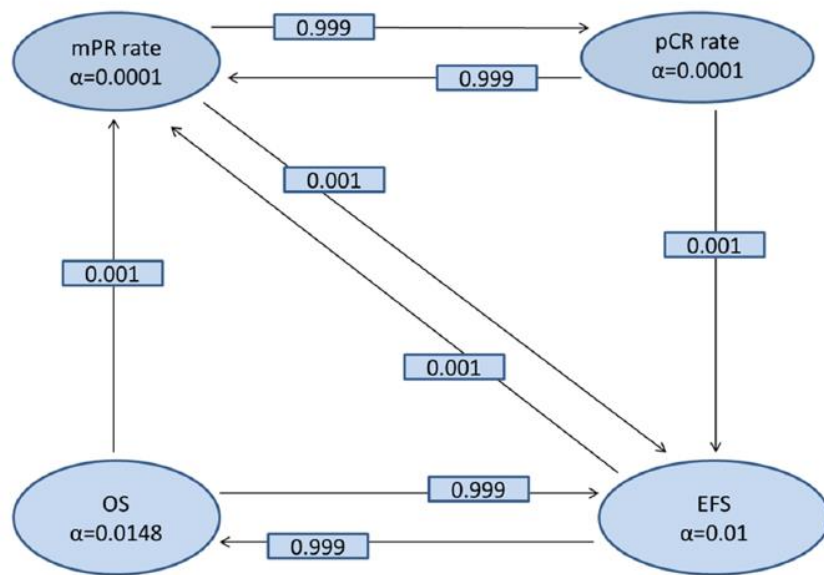


図1 pCR率、mPR率、EFS及びOSに関する検定手順及び有意水準（片側）の割当て

② 解析時点：

EFS及びOSの解析時点について、以下の変更が行われた。

試験開始時点（治験実施計画書初版（2017年11月7日付け））では、EFSについて、有効性評価を目的とした1回の中間解析及び最終解析を、それぞれ約352件及び約416件のEFSに関するイベントが確認された時点で実施することとされ、OSについて、有効性評価を目的とした3回の中間解析及び最終解析を、それぞれEFSの中間解析時点及び最終解析時点、並びに約■件及び約■件のOSに関するイベントが確認された時点で実施することとされていた。しかしながら、EFSについて、中間解析時点の検出力を担保するため、中間解析は約326件のEFSに関するイベントが確認され、かつ最後の患者が無作為化割付けされてから約5カ月経過した時点で実施することとされた。また、OSについて、盲検下の臨床データモニタリングにおいてOSに関するイベントの発現が想定よりも遅かったことから、有効性評価を目的とした4回の中間解析及び最終解析を行う計画に変更され、それぞれEFSの中間解析時点及び最終解析時点、並びに約■件、約■件及び約■件のOSに関するイベントが確認された時点で実施することとされた（治験実施計画書改訂第10版（2022年3月24日付け））。

なお、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。

有効性について、主要評価項目の一つとされた治験担当医師判定によるEFSの中間解析結果（2022年7月29日データカットオフ）及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図2のとおりであり、プラセボ群に対するPembro群の優越性が検証された。

表3 EFS の中間解析結果（治験担当医師判定、ITT 集団、2022 年 7 月 29 日データカットオフ）

	Pembro 群	プラセボ群
例数	397	400
イベント数 (%)	139 (35.0)	205 (51.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [34.1, —]	17.0 [14.3, 22.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.58 [0.46, 0.72] *2	
p 値 (片側) *3	<0.00001	

—：推定不能、*1：臨床病期（Ⅱ、Ⅲ）、TPS（50%以上、50%未満）、組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）、地域（東アジア、非東アジア）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した %CI は「■■■■」、*3：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.00462

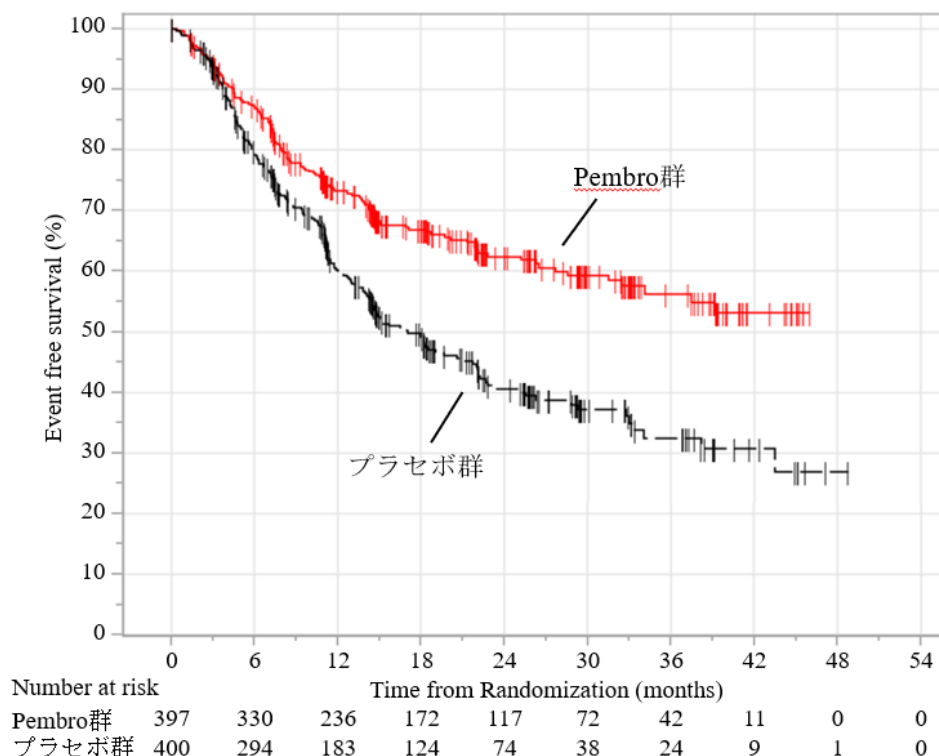


図2 EFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験担当医師判定、ITT 集団、2022 年 7 月 29 日データカットオフ）

また、もう一つの主要評価項目とされた OS について、1 回目の中間解析（2022 年 7 月 29 日データカットオフ）の結果、プラセボ群に対する Pembro 群のハザード比 [95%CI] は 0.73 [0.54, 0.99]（p 値（片側）=0.02124；層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.00093）であり、統計学的な有意差は認められなかった。OS の 2 回目の中間解析（2023 年 7 月 10 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 3 のとおりであり、プラセボ群に対する Pembro 群の優越性が検証された。

表 4 OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

	Pembro 群	プラセボ群
例数	397	400
イベント数 (%)	110 (27.7)	144 (36.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	52.4 [45.7, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.72 [0.56, 0.93] *2	
p 値 (片側) *3	0.00517	

—: 推定不能、*1: 臨床病期 (II、III)、TPS (50%以上、50%未満)、組織型 (扁平上皮癌、非扁平上皮癌)、地域 (東アジア、非東アジア) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した %CI は「[]」、*3: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.005426

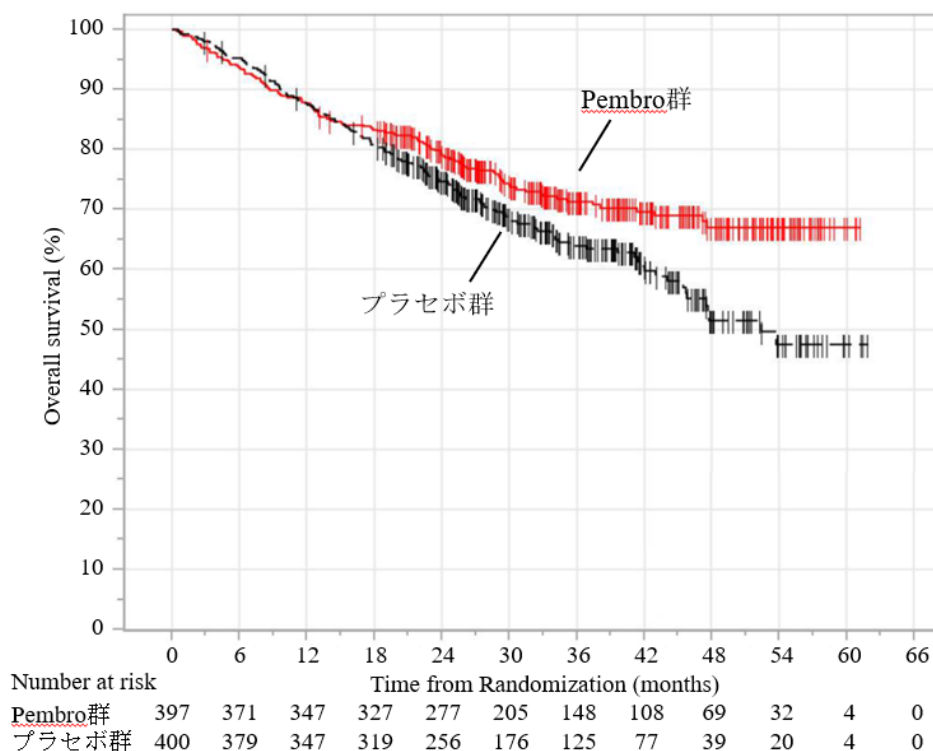


図 3 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

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、Pembro 群 26/396 例 (6.6%)、プラセボ群 15/399 例 (3.8%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は、Pembro 群 1 例、プラセボ群 1 例)。死因は、Pembro 群で死亡 3 例、肺塞栓症及び呼吸不全各 2 例、敗血症/肺炎、COVID-19/肺炎、肺炎、COVID-19、急性心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、動脈損傷、心房細動、COVID-19 肺炎、心停止、心肺停止、脳血管発作、状態悪化、免疫性肺疾患、肺の悪性新生物、肺出血、肺敗血症、敗血症性ショック及び心突然死各 1 例、プラセボ群で肺炎及び呼吸不全各 2 例、死亡、急性心筋梗塞、肺出血、敗血症性ショック、急性冠動脈症候群、急性腎障害、急性呼吸不全、脳出血、虚血性脳梗塞、ブドウ球菌性敗血症及び全身性感染各 1 例であった。このうち、Pembro 群の肺炎、心房細動、免疫性肺疾患及び心突然死各 1 例、プラセボ群の肺炎、肺出血及び急性冠動脈症候群各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者における死因は、Pembro 群で呼吸不全 1 例、プラセボ群で肺炎 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された)。

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Ⅱ～ⅢBの周術期のNSCLC患者に対するPembro/CDDP/PEM投与を含むPembro/Chemo投与による術前補助療法及びPembroによる術後補助療法の有効性及び安全性については、671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、671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Ⅱ～ⅢBの周術期のNSCLC患者に対するPembro/CDDP/PEM投与を含むPembro/Chemo投与による術前補助療法及びPembroによる術後補助療法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、671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、671試験における対照群では、術前補助療法期はChemo（CDDP/GEM又はCDDP/PEM）との併用でプラセボを投与、術後補助療法期はプラセボを投与することとした。

- 671試験の計画時点における国内外の診療ガイドラインにおいて、臨床病期Ⅱ～ⅢB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（2017年版）における下記の旨の記載を踏まえると、671試験の対象患者に対する既存治療と比較したPembroの臨床的有用性を、術前補助療法としてのプラセボとChemoとの併用投与、及び術後補助療法としてのプラセボ投与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。
- 671試験の計画時点におけるNCCNガイドライン（v.8.2017）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、臨床病期Ⅱ～ⅢBのNSCLC患者に対してCDDP/GEM、CDDP/PEM等による術前補助療法が治療選択肢の一つとされていたこと
- 671試験の計画時点における国内診療ガイドライン（2017年版）において、上記の報告（Lancet 2014; 383: 1561-71）等に基づき、臨床病期Ⅰ～ⅢAのNSCLC患者に対して白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法が治療選択肢の一つとされていたこと
- 術前補助療法を実施した患者に対して、推奨される術後補助療法はなかったこと

671試験の計画改訂時点（治験実施計画書改訂第5版（2019年7月18日付け））における国内診療ガイドライン（2018年版）において、臨床病期Ⅰ～ⅡのNSCLC患者に対して白金系抗悪性腫瘍剤を含む

術前補助療法は推奨されない旨の変更が加えられたものの、新たなエビデンスに基づく変更ではないことを踏まえると、臨床病期Ⅱの NSCLC 患者も含め、既存治療と比較した Pembro 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る。

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、671 試験における主要評価項目の一つとして、EFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

周術期の NSCLC 患者において、増悪又は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、671 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える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

周術期の NSCLC 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、671 試験の主要評価項目としては OS のみを設定することが適切であったと考える。しかしながら、671 試験の対象患者における EFS の延長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。したがって、NSCLC における Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与による術前補助療法及び Pembro による術後補助療法の有効性については、671 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、もう一つの主要評価項目とされた OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、671 試験の対象患者における Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与による術前補助療法及び Pembro による術後補助療法の有効性について、以下のように説明している。

671 試験において、主要評価項目の一つとされた治験担当医師判定による EFS について、プラセボ群に対する Pembro 群の優越性が示された（7.1.1.1 参照）。また、EFS について、671 試験開始時点から、①打ち切りの定義が変更されたこと、及び②BICR 判定による評価から、治験担当医師による評価に変更されたこと（7.1.1.1 参照）を踏まえ、EFS の感度解析を実施した。①変更前の打ち切り定義に基づく治験担当医師判定による EFS の感度解析及び②BICR 判定による EFS の感度解析の結果、プラセボ群に対する Pembro 群のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.58 [0.46, 0.72] 及び 0.66 [0.53, 0.83] であった。

Pembro と併用された薬剤（①CDDP/GEM、②CDDP/PEM）別の部分集団におけるプラセボ群に対する Pembro 群の EFS の結果は表 5 のとおりであり、いずれの集団においても Pembro/Chemo 投与による術前補助療法及び Pembro による術後補助療法の有効性が期待できる結果であった。

表5 術前補助療法期において Pembro と併用された薬剤別の EFS の中間解析結果
(治験担当医師判定、2022 年 7 月 29 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数*1	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]
CDDP/GEM	Pembro 群	174	66 (37.9)	— [26.3, —]	0.56 [0.41, 0.76]
	プラセボ群	175	99 (56.6)	15.1 [12.2, 21.1]	
CDDP/PEM	Pembro 群	222	73 (32.9)	— [32.5, —]	0.59 [0.44, 0.80]
	プラセボ群	225	105 (46.7)	19.6 [14.5, 32.8]	

—：推定不能、*1：実際に各薬剤が投与された集団（Pembro 群：396 例、プラセボ群：399 例）。なお、プラセボ群の 1 例は、1 サイクル目に CDDP/GEM、2～4 サイクル目に CDDP/PEM が投与され、両薬剤のプラセボ群として集計された、*2：非層別 Cox 比例ハザードモデル

また、671 試験においても一つの主要評価項目とされた OS について、2 回目の中間解析（2023 年 7 月 10 日データカットオフ）の結果、プラセボ群に対する Pembro 群の優越性が示された（7.1.1.1 参照）。

671 試験の日本人集団における EFS の中間解析（2022 年 7 月 29 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 4 のとおりであった。

表6 日本人集団における EFS の中間解析結果（治験担当医師判定、ITT 集団、2022 年 7 月 29 日データカットオフ）

	Pembro 群	プラセボ群
例数	39	43
イベント数 (%)	13 (33.3)	21 (48.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	39.2 [14.4, —]	32.8 [13.6, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.66 [0.33, 1.32]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

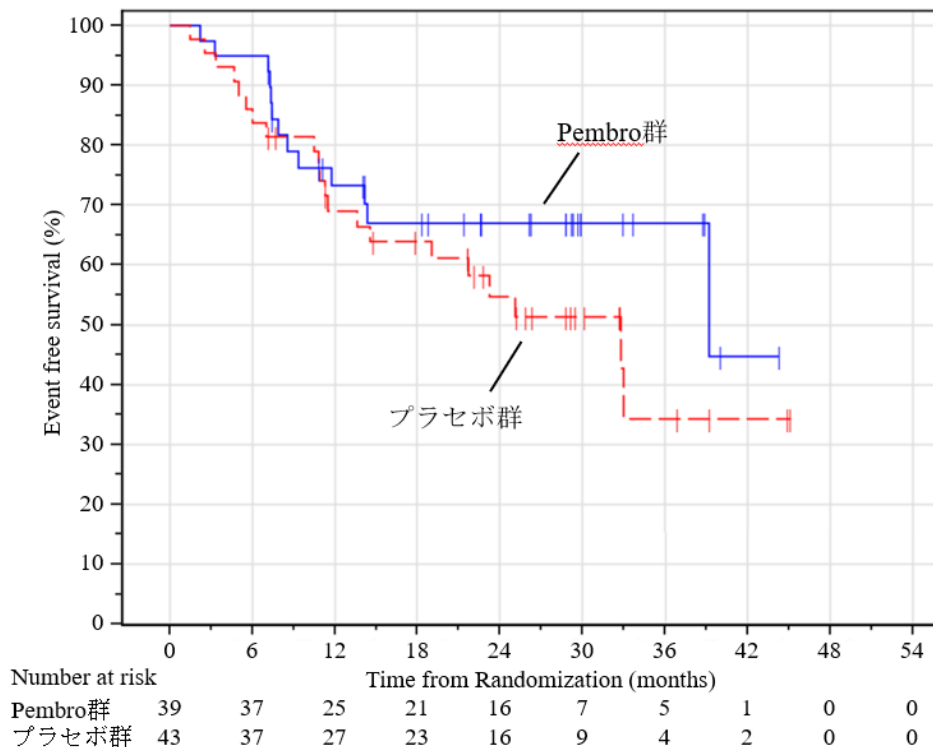


図4 日本人患者における EFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、ITT 集団、2022 年 7 月 29 日データカットオフ)

加えて、671 試験の日本人集団における OS の 2 回目の中間解析（2023 年 7 月 10 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 5 のとおりであった。

表7 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

	Pembro 群	プラセボ群
例数	39	43
イベント数 (%)	8 (20.5)	10 (23.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [45.5, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.87 [0.34, 2.20]	

—: 推定不能、*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

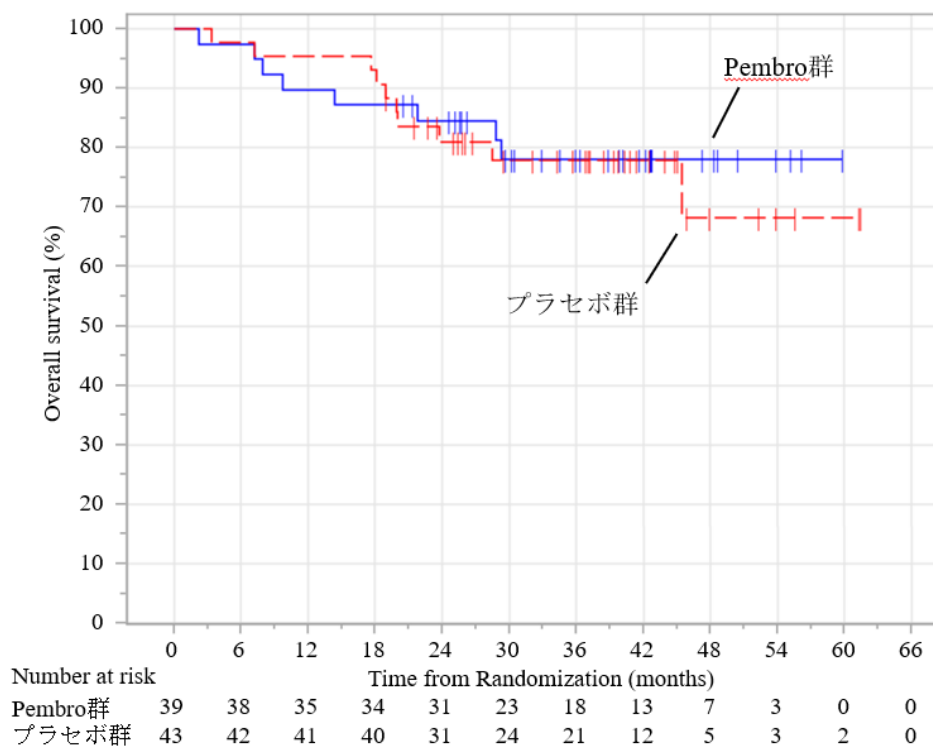


図5 日本人患者における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

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Ⅱ～ⅢBの周術期の NSCLC 患者に対する Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与による術前補助療法及び Pembro による術後補助療法の有効性は示されたと判断した。

- 671 試験の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 Pembro 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
- EFS の解析結果について、主解析結果と打ち切りの規定の変更を考慮した感度解析結果及び BICR 判定による結果との間に明確な差異は認められなかったことから、試験途中での EFS の打ち切りの規定及び判定者の変更が Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与による術前補助療法及び Pembro による術後補助療法の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えること
- 671 試験のもう一つの主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する Pembro 群の優越性が示されたこと
- 671 試験において検討された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 Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与による術前補助療法及び Pembro による術後補助療法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等を踏まえると、日本人患者においても Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与による術前補助療法及び Pembro による術後補助療法の有効性は期待できると考えること

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Ⅱ～ⅢBの周術期の NSCLC 患者に対する Pembro/CDDP/PEM 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、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、Pembro 又は PEM を含む併用され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Ⅱ～ⅢBの周術期の NSCLC 患者において Pembro/CDDP/PEM 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、671 試験において認められた安全性情報を基に、Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 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。

671 試験の術前補助療法/手術期⁹⁾における安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要（671 試験の術前補助療法/手術期、2023 年 7 月 10 日データカットオフ）

	例数（%）	
	Pembro 群 396 例	プラセボ群 399 例
全有害事象	390 (98.5)	390 (97.7)
Grade 3 以上の有害事象	236 (59.6)	201 (50.4)
死亡に至った有害事象	22 (5.6)	11 (2.8)
重篤な有害事象	134 (33.8)	116 (29.1)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	70 (17.7)	58 (14.5)
Pembro 又はプラセボ	48 (12.1)	24 (6.0)
CDDP、GEM 又は PEM	44 (11.1)	52 (13.0)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	138 (34.8)	120 (30.1)
Pembro 又はプラセボ	117 (29.5)	104 (26.1)
CDDP、GEM 又は PEM	120 (30.3)	105 (26.3)
減量に至った有害事象 ^{*2}	55 (13.9)	43 (10.8)

^{*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}：CDDP、GEM 又は PEM のいずれかの減量に至った有害事象（Pembro の減量は不可とされた）

671 試験の術前補助療法/手術期において、プラセボ群と比較して Pembro 群で発現割合が高かった有害事象は、表 9 のとおりであった。なお、プラセボ群と比較して Pembro 群で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、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。

⁹⁾ 術後補助療法が実施された患者では治験薬の初回投与日から術後補助療法の初回投与前までに発現した事象、術後補助療法が実施されなかった患者では治験薬の初回投与日から投与終了後 90 日以内に発現した重篤な事象及び治験薬の初回投与日から投与終了後 30 日以内に発現した非重篤な事象が集計された。

表9 プラセボ群と比較して Pembro 群で発現割合が高かった有害事象
(671 試験の術前補助療法/手術期、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	Pembro 群 396 例	プラセボ群 399 例
全 Grade の有害事象*1		
疲労	123 (31.1)	99 (24.8)
発疹	50 (12.6)	28 (7.0)
不眠症	38 (9.6)	18 (4.5)
甲状腺機能低下症	29 (7.3)	4 (1.0)
Grade 3 以上の有害事象*2		
貧血	39 (9.8)	28 (7.0)
休薬に至った有害事象*2,3		
貧血	16 (4.0)	8 (2.0)

*1 : Pembro 群で発現割合が 5%以上高かった事象、*2 : Pembro 群で発現割合が 2%以上高かった事象、*3 : いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

また、671 試験の術前補助療法/手術期における、Chemo として CDDP/PEM が投与された集団の安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要 (671 試験の術前補助療法/手術期、Chemo として CDDP/PEM が投与された集団、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	Pembro 群 (CDDP/PEM 投与集団) 222 例	プラセボ群 (CDDP/PEM 投与集団) 225 例
全有害事象	218 (98.2)	219 (97.3)
Grade 3 以上の有害事象	121 (54.5)	101 (44.9)
死亡に至った有害事象	9 (4.1)	4 (1.8)
重篤な有害事象	74 (33.3)	60 (26.7)
投与中止に至った有害事象*1	31 (14.0)	25 (11.1)
Pembro 又はプラセボ	25 (11.3)	11 (4.9)
CDDP 又は PEM	16 (7.2)	22 (9.8)
休薬に至った有害事象*1	63 (28.4)	52 (23.1)
Pembro 又はプラセボ	60 (27.0)	51 (22.7)
CDDP 又は PEM	52 (23.4)	45 (20.0)
減量に至った有害事象*2	21 (9.5)	16 (7.1)

*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 : CDDP、GEM 又は PEM のいずれかの減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

Chemo として CDDP/PEM が投与された集団において、プラセボ群と比較して Pembro 群で発現割合が高かった有害事象は、表 11 のとおりであった。また、プラセボ群と比較して Pembro 群で発現割合が 2% 以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、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。

表 11 プラセボ群と比較して Pembro 群で発現割合が高かった有害事象（671 試験の術前補助療法/手術期、Chemo として CDDP/PEM が投与された集団、2023 年 7 月 10 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	Pembro 群 (CDDP/PEM 投与集団)	プラセボ群 (CDDP/PEM 投与集団)
	222 例	225 例
全 Grade の有害事象 ^{*1}		
好中球数減少	88 (39.6)	76 (33.8)
疲労	79 (35.6)	68 (30.2)
呼吸困難	38 (17.1)	17 (7.6)
咳嗽	34 (15.3)	22 (9.8)
発疹	32 (14.4)	18 (8.0)
ALT 増加	30 (13.5)	14 (6.2)
胸痛	29 (13.1)	13 (5.8)
発熱	23 (10.4)	11 (4.9)
不眠症	21 (9.5)	10 (4.4)
AST 増加	22 (9.9)	10 (4.4)
Grade 3 以上の有害事象 ^{*2}		
好中球数減少	41 (18.5)	34 (15.1)
貧血	19 (8.6)	11 (4.9)
AST 増加	6 (2.7)	1 (0.4)
食欲減退	5 (2.3)	0

*1 : Pembro 群で発現割合が 5%以上高かった事象、*2 : Pembro 群で発現割合が 2%以上高かった事象

機構は、671 試験の術前補助療法/手術期において Pembro 群で死亡に至った有害事象の発現割合が高かったことから、術前補助療法/手術期において、Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与により死亡のリスクが上昇する可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

671 試験の術前補助療法期¹⁰⁾における死亡は Pembro 群 12/396 例 (3.0%)、プラセボ群 6/399 例 (1.5%) に認められた。死因は、Pembro 群で死亡及び呼吸不全各 2 例、敗血症/肺炎、COVID-19/肺炎、肺炎、急性心筋梗塞、COVID-19 肺炎、心肺停止、状態悪化及び心突然死各 1 例、プラセボ群で肺炎、死亡、急性冠動脈症候群、脳出血、肺出血及び全身性感染各 1 例であった。このうち、Pembro 群の肺炎及び心突然死各 1 例、プラセボ群の肺炎、急性冠動脈症候群及び肺出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。Chemo として CDDP/PEM が投与された集団における死亡は、Pembro 群 5/222 例 (2.3%)、プラセボ群 2/225 例 (0.9%) に認められ、死因は、Pembro 群で敗血症/肺炎、COVID-19/肺炎、心肺停止、死亡及び心突然死各 1 例、プラセボ群で死亡及び脳出血各 1 例であり、このうち、Pembro 群の肺炎及び心突然死各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

671 試験の手術期¹¹⁾における死亡は Pembro 群 10/325 例 (3.1%)、プラセボ群 5/317 例 (1.6%) に認められた。死因は、Pembro 群で肺塞栓症 2 例、急性呼吸窮迫症候群、動脈損傷、心停止、死亡、免疫性肺疾患、肺の悪性新生物、肺敗血症及び敗血症性ショック各 1 例、プラセボ群で敗血症性ショック、急性呼吸不全、虚血性脳梗塞、肺炎及び呼吸不全各 1 例であった。このうち、Pembro 群の免疫性肺疾患 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Chemo として CDDP/PEM が投与された集団における死亡は、Pembro 群 4/189 例 (2.1%)、プラセボ群 2/185 例 (1.1%) に認められ、死因は、Pembro 群で動脈

¹⁰⁾ 術前補助療法としての治験薬の初回投与日から手術前日まで（手術が実施されなかった場合には術後補助療法としての治験薬の初回投与前まで、手術及び術後補助療法が実施されなかった場合には治験薬の投与終了後 90 日以内）に発現した事象が集計された。

¹¹⁾ 手術日から術後補助療法としての治験薬の初回投与前まで（術後補助療法が実施されなかった場合には、術前補助療法としての治験薬の投与終了後 90 日以内）に発現した事象が集計された。

損傷、心停止、肺敗血症及び敗血症性ショック各 1 例、プラセボ群で急性呼吸不全及び肺炎各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

術前補助療法/手術期における死亡について、両群ともに死因は周術期の NSCLC 患者において認められる頻度の高い事象であり、治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかったことから、術前補助療法/手術期において、Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与により死亡のリスクが上昇する可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

671 試験の術前補助療法/手術期において、Chemo として CDDP/PEM が投与された集団においてプラセボ群と比較して Pembro 群で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも Pembro 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り、重篤な有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。また、治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。

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、Pembro 又は PEM を含む併用され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Ⅱ～ⅢB の周術期の NSCLC 患者においても Pembro/CDDP/PEM 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、671 試験において認められた安全性情報を基に、Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 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。

671 試験の術前補助療法/手術期における、Pembro 群及び Pembro 群において Chemo として CDDP/PEM が投与された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 12 のとおりであった。

表 12 安全性の概要（671 試験の術前補助療法/手術期の Pembro 群、2023 年 7 月 10 日データカットオフ）

	例数 (%)			
	Pembro 群		Pembro 群 (CDDP/PEM 投与集団)	
	日本人患者 39 例	外国人患者 357 例	日本人患者 22 例	外国人患者 200 例
全有害事象	38 (97.4)	352 (98.6)	22 (100)	196 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	27 (69.2)	209 (58.5)	17 (77.3)	104 (52.0)
死亡に至った有害事象	1 (2.6)	21 (5.9)	0	9 (4.5)
重篤な有害事象	12 (30.8)	122 (34.2)	8 (36.4)	66 (33.0)
投与中止に至った有害事象*1	12 (30.8)	58 (16.2)	7 (31.8)	24 (12.0)
Pembro 又はプラセボ	10 (25.6)	38 (10.6)	6 (27.3)	19 (9.5)
CDDP、GEM 又は PEM	4 (10.3)	40 (11.2)	2 (9.1)	14 (7.0)
休薬に至った有害事象*1	14 (35.9)	124 (34.7)	6 (27.3)	57 (28.5)
Pembro 又はプラセボ	14 (35.9)	103 (28.9)	6 (27.3)	54 (27.0)
CDDP、GEM 又は PEM	12 (30.8)	108 (30.3)	4 (18.2)	48 (24.0)
減量に至った有害事象*2	6 (15.4)	49 (13.7)	1 (4.5)	20 (10.0)

*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：CDDP、GEM 又は PEM のいずれかの減量に至った有害事象（Pembro の減量は不可とされた）

Pembro 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 13 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 13 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象
(671 試験の術前補助療法/手術期の Pembro 群、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人患者 39 例	外国人患者 357 例
全 Grade の有害事象 ^{*1}		
好中球数減少	26 (66.7)	146 (40.9)
白血球数減少	24 (61.5)	88 (24.6)
便秘	22 (56.4)	127 (35.6)
食欲減退	15 (38.5)	90 (25.2)
処置による疼痛	13 (33.3)	47 (13.2)
ALT 増加	11 (28.2)	39 (10.9)
倦怠感	11 (28.2)	21 (5.9)
創合併症	11 (28.2)	7 (2.0)
しゃっくり	8 (20.5)	19 (5.3)
Grade 3 以上の有害事象 ^{*2}		
好中球数減少	15 (38.5)	71 (19.9)
白血球数減少	5 (12.8)	18 (5.0)
食欲減退	5 (12.8)	2 (0.6)
ALT 増加	3 (7.7)	3 (0.8)
投与中止に至った有害事象 ^{*2,3}		
ILD	3 (7.7)	0
休薬に至った有害事象 ^{*2,3}		
白血球数減少	6 (15.4)	10 (2.8)
食欲減退	2 (5.1)	0
減量に至った有害事象 ^{*2,4}		
好中球数減少	4 (10.3)	17 (4.8)

*1：日本人患者で発現割合が 10%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現割合が 5%以上高かった事象、*3：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、*4：CDDP、GEM 又は PEM のいずれかの減量に至った有害事象（Pembro の減量は不可とされた）

Pembro 群の Chemo として CDDP/PEM が投与された集団において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 14 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%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。

表 14 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象
(671 試験の術前補助療法/手術期の Pembro 群、Chemo として CDDP/PEM が投与された集団、2023 年 7 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人患者 22 例	外国人患者 200 例
全 Grade の有害事象*1		
好中球数減少	16 (72.7)	72 (36.0)
便秘	15 (68.2)	74 (37.0)
白血球数減少	13 (59.1)	45 (22.5)
ALT 増加	8 (36.4)	22 (11.0)
処置による疼痛	6 (27.3)	30 (15.0)
AST 増加	6 (27.3)	16 (8.0)
しゃっくり	6 (27.3)	11 (5.5)
創合併症	6 (27.3)	6 (3.0)
Grade 3 以上の有害事象*2		
好中球数減少	11 (50.0)	30 (15.0)
ALT 増加	3 (13.6)	2 (1.0)
食欲減退	3 (13.6)	2 (1.0)
AST 増加	2 (9.1)	4 (2.0)
重篤な有害事象*2		
AST 増加	2 (9.1)	2 (1.0)

*1：日本人患者で発現割合が 10%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現割合が 5%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

671 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、Pembro 又は PEM を含む併用され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 Pembro/CDDP/PEM 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割合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割合が高かった有害事象が認められたものの、いずれも Pembro 若しくは併用された抗悪性腫瘍剤において既知の有害事象、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割合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

本一変申請に係る PEM の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、現行の内容から変更なく、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法	〈効能共通〉 - 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。 〈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、適宜患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る PEM の効能・効果を既承認の内容から変更する必要はないと判断した。また、効能・効果に関連する注意の項は、下表のように整備することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法	〈効能共通〉 - 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。 〈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、<u>適応適宜</u>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 の術前及び術後補助療法に係る Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo による術前補助療法及び Pembro による術後補助療法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.3.2024）：
 - 腫瘍径 4 cm 以上又はリンパ節転移陽性¹²⁾の NSCLC の術前患者に対して、術前補助療法としての Pembro/Chemo 投与が推奨される。また、完全切除後の病期Ⅱ～ⅢB（T3N2）かつ術前に Pembro/Chemo 投与が実施された患者に対して、術後補助療法としての Pembro 投与が推奨される。

申請者は、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。

671 試験の結果、周術期の NSCLC 患者に対する Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与による術前補助療法及び Pembro による術後補助療法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、Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与による術前補助療法及び Pembro による術後補助療法は 671 試験の対象患者に対する周術期の薬物療法の治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、671 試験の対象患者は臨床病期Ⅱ～ⅢB の NSCLC 患者であり、671 試験の対象から除外された臨床病期の患者に対する術前補助療法としての Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与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 Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与は推奨されないと考える。

以上より、671 試験の対象とされた患者の臨床病期について添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、現行の内容から変更する必要はないと判断した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

¹²⁾ AJCC/UICC 病期分類（第 8 版）では臨床病期Ⅱ～ⅢB に相当する。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、効能・効果に関連する注意の項における扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法に対する注意喚起については、下記のように整備することが適切と判断した。

- 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。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る 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、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（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

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〉 他の抗悪性腫瘍剤ニボルマブ（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 PEM 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、最大 43 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 〈扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法〉 <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用に際しては「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。</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」、並びに以下の項に示す検討の結果、扁平上皮癌を除く NSCLC における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（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

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〉 他の抗悪性腫瘍剤ニボルマブ（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 PEM 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、最大 43 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 〈扁平上皮癌を除く NSCLC における術前補助療法〉 <u>PEM の投与回数及び併用する他の抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。</u>

7.R.5.1 PEM の用法・用量について

申請者は、扁平上皮癌を除く 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。

671 試験において、PEM の用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、PEM 500 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与し、4 サイクル投与を繰り返すこととされ（表 1 及び表 2 参照）、臨床病期 II ～ IIIB の周術期の NSCLC 患者に対する Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与による術前補助療法及び Pembro による術後補助療法の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

また、下記の理由から、扁平上皮癌を除く NSCLC 患者に対する術前補助療法として、Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与のほか、CDDP 又は CBDCA との併用において PEM を 4 サイクル投与することも可能と考える。

- NCCN ガイドライン（v.3.2024）において、免疫チェックポイント阻害剤の対象とならない扁平上皮癌を除く NSCLC 患者に対する術前補助療法として、PEM と CDDP との併用の 4 サイクル投与が推

奨されており、CDDP の投与が困難な場合には PEM と CBDCA との併用の 4 サイクル投与が可能とされていること

- 国内診療ガイドライン（2023 年版）において、臨床病期ⅡB～ⅢA の NSCLC 患者に対して、白金系抗悪性腫瘍剤を用いた術前補助療法が治療選択肢の一つとされていること

加えて、扁平上皮癌を除く NSCLC 患者に対する術前補助療法として、ニボルマブと白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、PEM（3 週間を 1 サイクルとして、PEM 500 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与し、3 サイクル投与を繰り返す用法・用量）の臨床的有用性が示され、承認されている（「令和 5 年 2 月 3 日付け審査報告書 ペメトレキセド点滴静注用 100 mg「NK」等」参照）。

上記の検討を踏まえ、本一変申請に係る用法・用量について、PEM は他の抗悪性腫瘍剤と併用する旨を設定し、PEM の投与回数を既承認の 3 サイクルから最大 4 サイクルに変更した上で、用法・用量に関連する注意の項において、併用する他の抗悪性腫瘍剤について添付文書の臨床成績の項及び最新の診療ガイドライン等を参考に選択する旨を注意喚起することが適切と考える。

したがって、臨床試験において PEM と併用された抗悪性腫瘍剤について添付文書の臨床成績の項で情報提供し、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、用法・用量を「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には PEM 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、最大 4 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。」と設定する。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用に際しては「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

さらに、671 試験における有害事象発現時の PEM の用量調節基準については、既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、671 試験の対象患者に対する Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与の臨床的有用性が示されたことから、本一変申請において用法・用量に関連する注意の項の副作用発現時の用量調節基準については変更しない。

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た。ただし、臨床試験において臨床的有用性が示された術前補助療法における PEM の投与回数は、併用する他の抗悪性腫瘍剤によって異なることから、併用する他の抗悪性腫瘍剤に加え、PEM の投与回数についても添付文書の臨床成績の項において情報提供する必要がある。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、PEM の投与回数及び PEM と併用する他の抗悪性腫瘍剤を情報提供した上で、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には PEM 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、最大 4 コース投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- PEM の投与回数及び併用する他の抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること

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、扁平上皮癌を除く 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。

- 671 試験の Chemo として CDDP/PEM が投与された集団において、プラセボ群と比較して Pembro 群で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも Pembro 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（671 試験）

術前補助療法/手術期において、Chemo として CDDP/PEM が投与された集団での有害事象は、Pembro 群で 218/222 例（98.2%）、プラセボ群で 219/225 例（97.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は Pembro 群で 214/222 例（96.4%）、プラセボ群で 212/225 例（94.2%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象
(術前補助療法/手術期、Chemo として CDDP/PEM が投与された集団)

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	Pembro 群 (CDDP/PEM 投与集団) 222 例		プラセボ群 (CDDP/PEM 投与集団) 225 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	218 (98.2)	121 (54.5)	219 (97.3)	101 (44.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	68 (30.6)	19 (8.6)	74 (32.9)	11 (4.9)
胃腸障害				
悪心	132 (59.5)	5 (2.3)	130 (57.8)	5 (2.2)
便秘	89 (40.1)	2 (0.9)	93 (41.3)	1 (0.4)
嘔吐	45 (20.3)	2 (0.9)	40 (17.8)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	79 (35.6)	4 (1.8)	68 (30.2)	3 (1.3)
無力症	34 (15.3)	3 (1.4)	36 (16.0)	2 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症				
処置による疼痛	36 (16.2)	2 (0.9)	33 (14.7)	2 (0.9)
臨床検査				
好中球数減少	88 (39.6)	41 (18.5)	76 (33.8)	34 (15.1)
白血球数減少	58 (26.1)	15 (6.8)	52 (23.1)	12 (5.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	60 (27.0)	5 (2.3)	56 (24.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	38 (17.1)	3 (1.4)	17 (7.6)	0
咳嗽	34 (15.3)	0	22 (9.8)	0

重篤な有害事象は、Pembro 群で 74/222 例 (33.3%)、プラセボ群で 60/225 例 (26.7%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象
(術前補助療法/手術期、Chemo として CDDP/PEM が投与された集団)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	Pembro 群 (CDDP/PEM 投与集団) 222 例		プラセボ群 (CDDP/PEM 投与集団) 225 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
重篤な有害事象	74 (33.3)	31 (14.0)	60 (26.7)	23 (10.2)
肺炎	10 (4.5)	3 (1.4)	6 (2.7)	3 (1.3)
貧血	5 (2.3)	3 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
肺塞栓症	5 (2.3)	0	4 (1.8)	1 (0.4)
発熱	5 (2.3)	3 (1.4)	1 (0.4)	0

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、Pembro 群で 31/222 例 (14.0%)、プラセボ群で 25/225 例 (11.1%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 1%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象
(術前補助療法/手術期、Chemo として CDDP/PEM が投与された集団)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	Pembro 群 (CDDP/PEM 投与集団)		プラセボ群 (CDDP/PEM 投与集団)	
	222 例		225 例	
	全有害事象	治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象	全有害事象	治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	31 (14.0)	22 (9.9)	25 (11.1)	18 (8.0)
好中球数減少	3 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.8)	3 (1.3)
肺炎	1 (0.5)	0	3 (1.3)	2 (0.9)
悪心	0	0	4 (1.8)	4 (1.8)

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、術前補助療法の NSCLC 患者に対する Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro/Chemo 投与による術前補助療法及び Pembro による術後補助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であり、当該術前及び術後補助療法は、治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。また機構は、本一変申請に係る PEM の用法・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 6 年 7 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 5 年 11 月 17 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Ⅱ～ⅢB の周術期の NSCLC 患者を対象に、術前補助療法としての Chemo の併用下で、Pembro とプラセボの術前及び術後補助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 (671 試験) において、主要評価項目とされた EFS 及び OS について、いずれもプラセボ群に対する Pembro 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する Pembro/CDDP/PEM 投与を含む Pembro と Chemo との併用投与による術前補助療法及び Pembro による術後補助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.3 安全性について」の項における検討の結果、臨床病期Ⅱ～ⅢB の周術期の NSCLC 患者に対して、Pembro/CDDP/PEM 投与時に注意を要する有害事象は認められるものの、いずれも Pembro 若しくは PEM を含む併用される抗悪性腫瘍剤で既知の有害事象、又は手術に関連すると考えられる有害事象であり、本一変申請において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、Pembro 又は PEM を含む併用される抗悪性腫瘍剤の休薬

等の適切な対応がなされる場合には、臨床病期Ⅱ～ⅢBの周術期のNSCLC患者においてもPembro/CDDP/PEM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 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、本一変申請に係る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、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
扁平上皮癌を除くNSCLCにおける術前補助療法	〈効能共通〉 - 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。 〈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、<u>適応適宜</u>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、本一変申請に係る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、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

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〉 他の抗悪性腫瘍剤ニボルマブ（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 PEM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、<u>最大43</u>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 〈扁平上皮癌を除くNSCLCにおける術前補助療法〉 - PEMの投与回数及び併用する他の抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、<u>関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。</u>

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、扁平上皮癌を除く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、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）

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、取消線部削除）

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

他の抗悪性腫瘍剤ニボルマブ（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、最大 43 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、適応適宜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）

〈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一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. 本剤を単剤で使用情况の有効性及び安全性は確立していない。

〈扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法〉

5. 本剤の投与回数及び併用する他の抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/GEM		CDDP と GEM との併用
CDDP/PEM		CDDP と PEM 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
COVID-19	Coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
DFS	disease free survival	無病生存期間
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EFS	event free survival	無イベント生存期間
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
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	
NSCLC	non-small cell lung cancer	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-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
Pembro	pembrolizumab (genetical recombination)	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
Pembro/Chemo		Pembro と Chemo の併用
Pembro/CDDP/PEM		Pembro と CDDP/PEM の併用
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SOC	system organ class	器官別大分類
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	
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請

略語	英語	日本語
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
671 試験		KEYNOTE-671 試験
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
白金系抗悪性腫瘍剤		カルボプラチン又は CDDP