

審査報告書

令和 6 年 10 月 15 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] ランダ注 10 mg/20 mL、同注 25 mg/50 mL、同注 50 mg/100 mL
[一 般 名] シスプラチン
[申 請 者] 日本化薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 6 年 2 月 29 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（20 mL、50 mL 又は 100 mL）中にシスプラチン 10 mg、25 mg 又は 50 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 6 年 5 月 27 日付け医薬薬審発 0527 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、本品目の局所進行子宮頸癌に対する有効性は示され、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]

◇シスプラチン通常療法

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌

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

悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等）

◇M-VAC 療法

尿路上皮癌

（変更なし）

[用法及び用量]

◇シスプラチン通常療法

1.

子宮頸癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により E 法を選択する。子宮頸癌における同時化学放射線療法の場合には J 法を選択する。

A 法：シスプラチンとして $15\sim 20\text{ mg/m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

E 法：シスプラチンとして $70\sim 90\text{ mg/m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、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。

H 法：シスプラチンとして 75 mg/m^2 （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

~~なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。~~

I 法：シスプラチンとして 25 mg/m^2 （体表面積）を 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

~~なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。~~

J 法：シスプラチンとして 40 mg/m^2 （体表面積）を 1 日 1 回投与し、6 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

なお、H～J 法の投与量は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；用法・用量の追加・変更部分のみ抜粋）

審査報告 (1)

令和 6 年 9 月 3 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] ランダ注 10 mg/20 mL、同注 25 mg/50 mL、同注 50 mg/100 mL
[一 般 名] シスプラチン
[申 請 者] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル (20 mL、50 mL 又は 100 mL) 中にシスプラチン 10 mg、25 mg 又は 50 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

◇シスプラチン通常療法

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍 (精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、悪性胸膜中皮腫、胆道癌

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

悪性骨腫瘍、子宮体癌 (術後化学療法、転移・再発時化学療法)、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍 (横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等)

◇M-VAC 療法

尿路上皮癌

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

◇シスプラチン通常療法

1.

子宮頸癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により E 法又は J 法を選択する。

A 法：シスプラチンとして $15\sim 20\text{ mg/m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

E 法：シスプラチンとして $70\sim 90\text{ mg/m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回投与し、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。

H 法：シスプラチンとして 75 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

~~なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。~~

I 法：シスプラチンとして 25 mg/m^2 (体表面積) を 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

~~なお、I法の投与量は患者の状態により適宜減量する。~~

J法：同時化学放射線療法において、シスプラチンとして 40 mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、6日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

なお、H～J法の投与量は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；用法・用量の追加・変更部分のみ抜粋）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	25
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	25

[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

CDDP は、米国ミシガン州立大学の細菌学者 Barnett Rosenberg らにより創製された、白金錯体化合物であり、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。

本邦では、CDDP は下表の効能・効果で承認されている。

承認年月	効能・効果
1983 年 9 月	睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌
1986 年 8 月	頭頸部癌、非小細胞肺癌
1988 年 5 月	食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫
1990 年 6 月	胃癌
1999 年 12 月	小細胞肺癌、骨肉腫
2004 年 1 月	尿路上皮癌
2004 年 5 月	胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）
2005 年 2 月	悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）
2005 年 9 月	再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）
2007 年 1 月	悪性胸膜中皮腫
2012 年 2 月	胆道癌

1.2 開発の経緯等

MSD 株式会社により、未治療の FIGO2014 進行期分類のⅠB2～ⅡB 期（リンパ節転移陽性）又はⅢ～ⅣA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）の局所進行子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A18 試験）が 2020 年 5 月から実施された。

本邦においては、A18 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始された。

今般、A18 試験を主要な試験成績として、局所進行子宮頸癌に係る用法・用量を追加する CDDP 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	登録例の数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	A18 試験	Ⅲ	高リスク*1 の局所進行子宮頸癌患者	1,060 ①529 ②531	CDDP を用いた CCRT*2 との併用で ①Pembro 200 mg 又は②プラセボを Q3W で 5 サイクル静脈内投与後、①Pembro 400 mg 又は②プラセボを Q6W で最大 15 サイクル静脈内投与	有効性 安全性

*1 : FIGO2014 進行期分類のⅠB2～ⅡB 期（リンパ節転移陽性）又はⅢ～ⅣA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）、*2 : CDDP 40 mg/m² QW を 5 回又は 6 回静脈内投与の併用下で外部照射、及び外部照射終了後の小線源治療

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

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1 : A18 試験＜2020 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 1 月 8 日] >）

未治療¹⁾ の FIGO2014 進行期分類のⅠB2～ⅡB 期（リンパ節転移陽性）又はⅢ～ⅣA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）の局所進行子宮頸癌患者²⁾（目標症例数 : 980 例³⁾）を対象に、CDDP を用いた CCRT との併用で、Pembro とプラセボ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 30 の国又は地域、176 施設で実施された。

用法・用量は、CCRT⁴⁾ との併用で、Pembro 200 mg 又はプラセボを Q3W で 5 サイクル静脈内投与後、Pembro 400 mg 又はプラセボを Q6W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで若しくは最大 15 サイクル継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 1,060 例⁵⁾（Pembro/CCRT 群 529 例、プラセボ/CCRT 群 531 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/CCRT 群 42 例、プラセボ/CCRT 群 48 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった Pembro/CCRT 群及びプラセ

¹⁾ 子宮頸癌に対する根治的手術、放射線治療又は全身療法を受けておらず、かつ免疫療法による治療歴のない患者

²⁾ 扁平上皮癌、腺扁平上皮癌及び腺癌の患者が対象とされた。

³⁾ 主要評価項目とされた①治験担当医師判定による PFS 及び②OS について、プラセボ/CCRT 群に対する Pembro/CCRT 群のハザード比を①0.660 及び②0.671 と仮定し、Pembro/CCRT 群及びプラセボ/CCRT 群への割付比を 1 : 1、有意水準（片側）を 0.025、各解析時点におけるイベント数を①237 件及び 304 件、並びに②132 件、182 件及び 240 件とした場合、検出力は①95%及び②86%と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は 980 例と設定された。

⁴⁾ CDDP 40 mg/m² QW を 5 回又は 6 回静脈内投与の併用下で外部照射を行い、外部照射終了後に小線源治療を行うこととされた。外部照射及び小線源治療として、本邦及び欧米の診療ガイドラインに準拠した放射線治療が行われるよう、Radiation Manual に規定された。

⁵⁾ COVID-19 等の影響によって患者登録が当初の計画より遅延し、登録された患者が試験を継続できなくなるリスクを考慮して登録患者数の追加及び登録期間の延長が行われ、目標症例数を超える例数が登録された。

ボ/CCRT 群の各 1 例を除く 1,058 例（Pembro/CCRT 群 528 例、プラセボ/CCRT 群 530 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は Pembro/CCRT 群 41 例、プラセボ/CCRT 群 48 例）。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS⁶⁾ 及び OS とされ、①約 237 件の PFS イベントが観察された時点、②約 304 件の PFS イベントが観察された時点、③約 240 件の OS イベントが発生した時点において、①1 回目の中間解析（PFS 及び OS の中間解析）、②2 回目の中間解析（PFS の最終解析及び OS の中間解析）、③最終解析（OS の最終解析）を実施することとされた。なお、中間解析及び最終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 消費関数が用いられた。

本試験の統計解析計画の主な変更は以下のとおりであった。

① 主要評価項目：

治験実施計画書初版（2019 年 11 月 14 日付け）では、主要評価項目は BICR 判定による PFS 及び OS と設定されていたが、XXXXXXXXXX、主要評価項目は治験担当医師判定による PFS 及び OS に変更された（治験実施計画書改訂第 1 版（2021 年 1 月 6 日付け））。

② OS に係る仮定：

高リスクの局所進行子宮頸癌患者を対象に、CCRT との併用でデュルバルマブとプラセボ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（CALLA 試験）から得られたデータにおいて、プラセボ群の OS が本試験で仮定していた対照群の OS よりも良好であったことから、プラセボ/CCRT 群の 3 年生存率の仮定を 54%から 64.5%に変更し、プラセボ/CCRT 群に対する Pembro/CCRT 群のハザード比の仮定を 0.674 から 0.671 に変更した。また、当初は PFS 及び OS の検定それぞれに有意水準（片側）0.0125 を割り当て、一方の帰無仮説が棄却された場合に他方を有意水準（片側）0.025 で検定する計画とされていたが、想定された OS の目標イベント数が達成できないことが予想されたことから、PFS の検定における有意水準（片側）を 0.025 とし、PFS の帰無仮説が棄却された場合に、OS の検定を実施する手順に変更された。OS の最終解析時点におけるイベント数についても、322 件から 240 件に変更された（治験実施計画書改訂第 4 版（2022 年 11 月 8 日付け））。

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 PFS の中間解析（2023 年 1 月 9 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、プラセボ/CCRT 群に対する Pembro/CCRT 群の優越性が検証された。

表 2 PFS の中間解析結果（治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 1 月 9 日データカットオフ）

	Pembro/CCRT 群	プラセボ/CCRT 群
例数	529	531
イベント数 (%)	115 (21.7)	154 (29.0)
中央値 [95%CI] (月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.70 [0.55, 0.89] ^{*2}	
p 値 (片側) ^{*3}	0.0020	

—：推定不能、*1：外部照射（IMRT 又は VMAT、IMRT 又は VMAT 以外）、FIGO2014 進行期分類に基づく病期（I B2～II B、III～IV A）、予定放射線総量（<70 Gy、≥70 Gy）を層別因子とし、事前規定に基づき層を併合した層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した 96.56%CI は 0.70 [0.54, 0.91]、*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）0.0172

⁶⁾ 無作為化された日から、①RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による疾患進行、②病理組織学的に確認された疾患進行又は③あらゆる原因による死亡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。

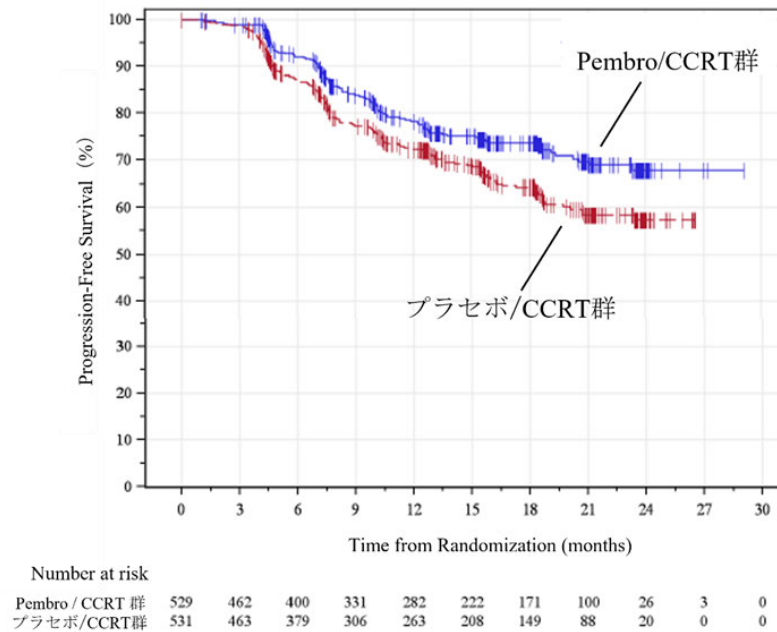


図1 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験担当医師判定、ITT集団、2023年1月9日データカットオフ)

また、もう一つの主要評価項目とされたOSの2回目の中間解析(2024年1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3及び図2のとおりであり、プラセボ/CCRT群に対するPembro/CCRT群の優越性が検証された。

表3 OSの2回目の中間解析結果 (ITT集団、2024年1月8日データカットオフ)

	Pembro/CCRT 群	プラセボ/CCRT 群
例数	529	531
イベント数 (%)	75 (14.2)	109 (20.5)
中央値 [95%CI] (月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.67 [0.50, 0.90] *2	
p 値 (片側) *3	0.0040	

—：推定不能、*1：外部照射（IMRT 又は VMAT、IMRT 又は VMAT 以外）、FIGO2014 進行期分類に基づく病期（I B2～II B、III～IVA）、予定放射線総量（<70 Gy、≥70 Gy）を層別因子とし、事前規定に基づき層を併合した層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した 97.94%CI は 0.67 [0.48, 0.95]、*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）0.01026

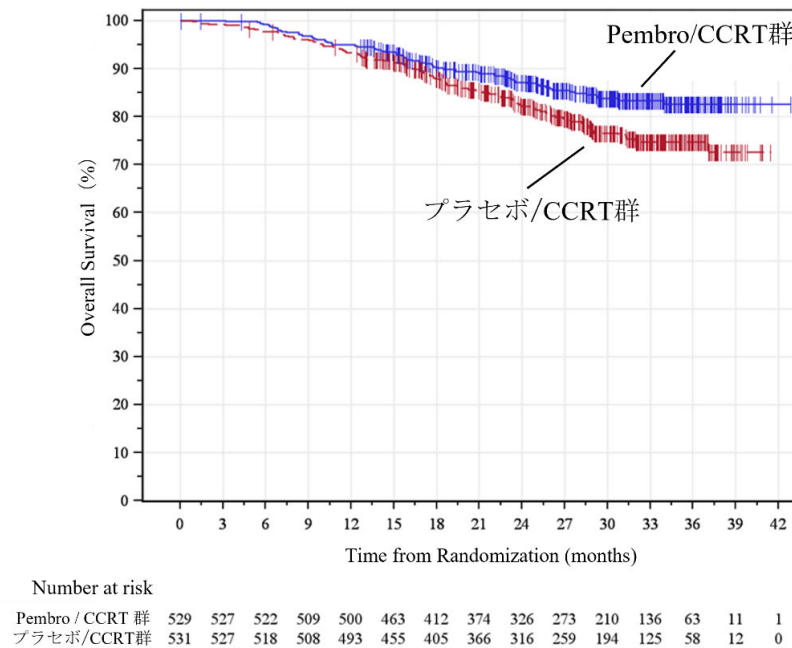


図2 OSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2024年1月8日データカットオフ)

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/CCRT群5/528例(0.9%)、プラセボ/CCRT群7/530例(1.3%)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、Pembro/CCRT群で免疫性胃炎、大腸穿孔、敗血症、尿路性敗血症及び臍出血各1例、プラセボ/CCRT群で死亡、臍出血、急性心筋梗塞、虫垂癌、骨髄機能不全、自殺既遂及び好中球減少性大腸炎各1例であった。このうち、Pembro/CCRT群の免疫性胃炎及び大腸穿孔各1例、プラセボ/CCRT群の骨髄機能不全及び好中球減少性大腸炎各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、Pembro/CCRTの有効性及び安全性については、A18試験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日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「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、A18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、高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対するPembro/CCRT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、A18試験の対照群の設定について、以下のように説明している。

A18 試験の計画時点における国内外の診療ガイドライン（子宮頸癌治療ガイドライン（2017 年版）、NCCN ガイドライン（子宮頸癌）（v.3.2019）、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2017; 28: iv72-83））において、A18 試験の対象患者である、高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対する治療選択肢として、CDDP を用いた CCRT が推奨されていたことから、対照群として CDDP を用いたプラセボ/CCRT を設定した。

なお、CCRT に用いる放射線の照射方法及び総線量については、国内外の診療ガイドラインで推奨されていた放射線照射方法及び総線量が異なっていた⁷⁾ ことから、A18 試験では本邦及び欧米の診療ガイドラインに準拠した放射線治療が各国で行われるよう規定した。

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、A18 試験における主要評価項目の一つとして、治験担当医師判定による PFS 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。

局所進行子宮頸癌患者における PFS の延長は、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えことから、A18 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

また、局所進行子宮頸癌は、画像情報に加えて臨床的な症状及び所見、生検による病理組織学的な評価等を踏まえて疾患進行が判定されることが適切と考えることから、当該情報を踏まえて判定される治験担当医師判定による PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A18 試験の対象患者における PFS の延長に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、局所進行子宮頸癌患者に対する Pembro/CCRT の有効性については、A18 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 PFS 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、A18 試験の対象患者における Pembro/CCRT の有効性について、以下のように説明している。

A18 試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS 及び OS について、プラセボ/CCRT 群に対する Pembro/CCRT 群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。

また、治験担当医師判定による PFS の最終解析（2024 年 1 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 3 のとおりであり、プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 群で臨床的意義のある延長の継続が認められた。

⁷⁾ 子宮頸癌治療ガイドライン（2017 年版）及び放射線治療計画ガイドライン（2016 年版）：外部照射には中央遮断を伴う 3D-CRT が、小線源治療には HDR 照射を用いた 2D-BT 又は 3D-IGBT が推奨されており、総線量としては 62～66 GyEQD2 が推奨されている。

NCCN ガイドライン（子宮頸癌）（v.3.2019）：外部照射には IMRT/VMAT 又は 3D-CRT が、小線源治療には HDR 又は LDR 照射を用いた 3D-IGBT が推奨されており、総線量は 80 GyEQD2 以上が推奨されている。

ESGO/ESTRO/ESP ガイドライン（Int J Gynecol Cancer 2018; 28: 641-55）：外部照射には IMRT 又は 3D-CRT が、小線源治療には HDR 又は PDR 照射を用いた 3D-IGBT が推奨されており、総線量は 85～90 GyEQD2 が推奨されている。

表 4 PFS の最終解析結果（治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ）

	全体集団	
	Pembro/CCRT 群	プラセボ/CCRT 群
例数	529	531
イベント数 (%)	155 (29.3)	210 (39.5)
中央値 [95%CI] (月)	— [—, —]	— [32.0, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.68 [0.56, 0.84]	

—：推定不能、*1：外部照射（IMRT 又は VMAT、IMRT 又は VMAT 以外）、FIGO2014 進行期分類に基づく病期（I B2～II B、III～IV A）、予定放射線総量（<70 Gy、≥70 Gy）を層別因子とし、事前規定に基づき層を併合した層別 Cox 比例ハザードモデル

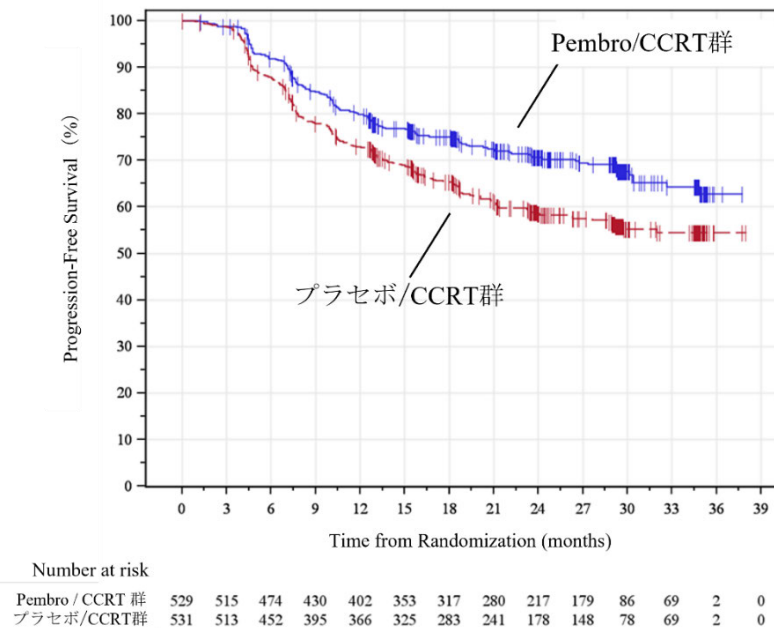


図 3 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ）

A18 試験の日本人集団における治験担当医師判定による PFS の中間解析（2023 年 1 月 9 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 4 のとおりであった。

表 5 日本人集団における PFS の中間解析結果（治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 1 月 9 日データカットオフ）

	Pembro/CCRT 群	プラセボ/CCRT 群
例数	42	48
イベント数 (%)	7 (16.7)	12 (25.0)
中央値 [95%CI] (月)	— [18.7, —]	— [20.8, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.60 [0.24, 1.52]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

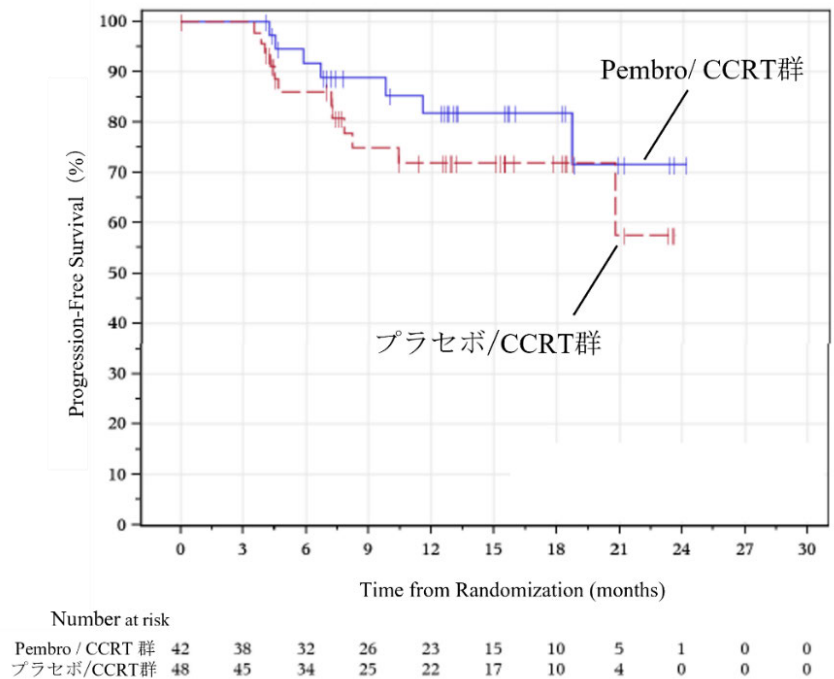


図4 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 1 月 9 日データカットオフ)

加えて、A18 試験の日本人集団における OS の 2 回目の中間解析(2024 年 1 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 6 及び図 5 のとおりであった。

表 6 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

	Pembro/CCRT 群	プラセボ/CCRT 群
例数	42	48
イベント数 (%)	4 (9.5)	8 (16.7)
中央値 [95%CI] (月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.60 [0.18, 2.01]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

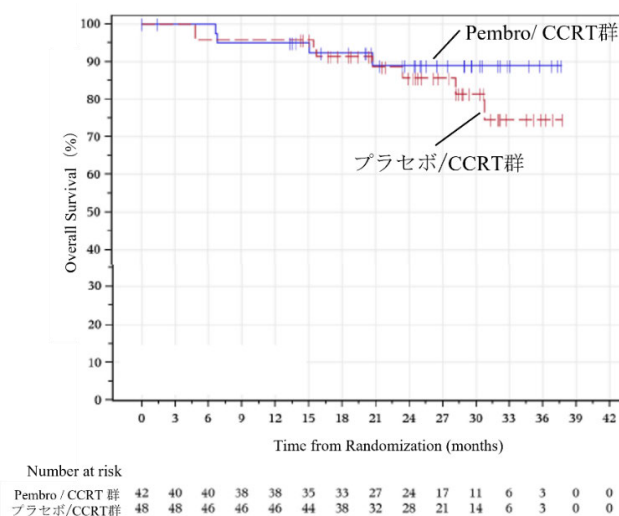


図5 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

また、申請者は、FIGO2014 進行期分類別の有効性について、以下のように説明している。

A18 試験において、探索的な位置付けの解析として実施された FIGO2014 進行期分類別（I B2～II B 期又はIII～IVA 期）の PFS（中間解析及び最終解析）及び OS（2 回目の中間解析）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7、表 8 及び表 9、並びに図 6、図 7 及び図 8 のとおりであり、病期にかかわらず Pembro/CCRT の有効性は期待できると考える。

表 7 FIGO2014 進行期分類別の PFS の中間解析結果
(治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 1 月 9 日データカットオフ)

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *2
I B2～II B	Pembro/CCRT 群	235	54 (23.0)	－ [－, －]	0.91 [0.63, 1.31]	0.0729
	プラセボ/CCRT 群	227	59 (26.0)	－ [－, －]		
III～IVA	Pembro/CCRT 群	294	61 (20.7)	－ [－, －]	0.58 [0.42, 0.80]	
	プラセボ/CCRT 群	304	95 (31.3)	－ [18.8, －]		

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②FIGO2014 進行期分類及び③投与群と FIGO2014 進行期分類との交互作用を共変量とし、外部照射（IMRT 又は VMAT、IMRT 又は VMAT 以外）及び予定放射線総量（＜70 Gy、≧70 Gy）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

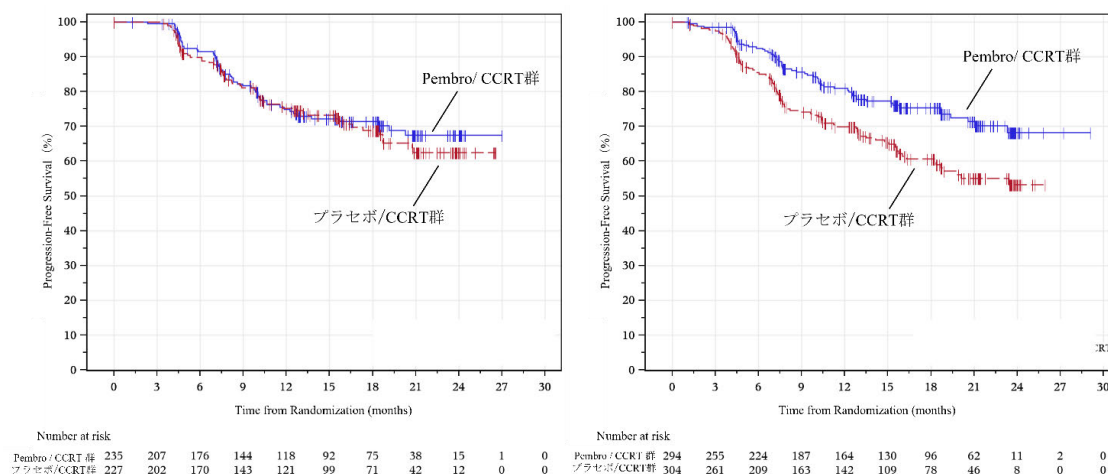


図 6 FIGO2014 進行期分類別の PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 1 月 9 日データカットオフ)
(左図：I B2～II B 期集団、右図：III～IVA 期集団)

表 8 FIGO2014 進行期分類別の PFS の最終解析結果
(治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *2
I B2～II B	Pembro/CCRT 群	233	76 (32.6)	－ [－, －]	0.85 [0.62, 1.16]	0.0603
	プラセボ/CCRT 群	226	85 (37.6)	－ [28.9, －]		
III～IVA	Pembro/CCRT 群	296	79 (26.7)	－ [－, －]	0.57 [0.43, 0.76]	
	プラセボ/CCRT 群	305	125 (41.0)	－ [26.3, －]		

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②FIGO2014 進行期分類及び③投与群と FIGO2014 進行期分類との交互作用を共変量とし、外部照射（IMRT 又は VMAT、IMRT 又は VMAT 以外）及び予定放射線総量（＜70 Gy、≧70 Gy）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

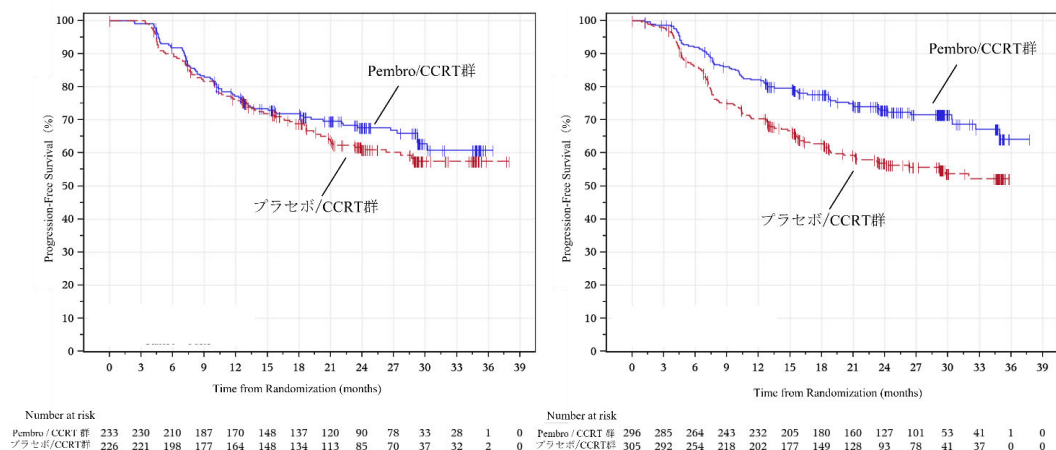


図7 FIGO2014 進行期分類別の PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)
(左図：I B2~II B 期集団、右図：III~IV A 期集団)

表9 FIGO2014 進行期分類別の OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *2
I B2～II B	Pembro/CCRT 群	233	32 (13.7)	－ [－, －]	0.89 [0.55, 1.44]	0.1544
	プラセボ/CCRT 群	226	36 (15.9)	－ [－, －]		
III～IV A	Pembro/CCRT 群	296	43 (14.5)	－ [－, －]	0.57 [0.39, 0.83]	
	プラセボ/CCRT 群	305	73 (23.9)	－ [－, －]		

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②FIGO2014 進行期分類及び③投与群と FIGO2014 進行期分類との交互作用を共変量とし、外部照射 (IMRT 又は VMAT、IMRT 又は VMAT 以外) 及び予定放射線総量 (< 70 Gy、≥70 Gy) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

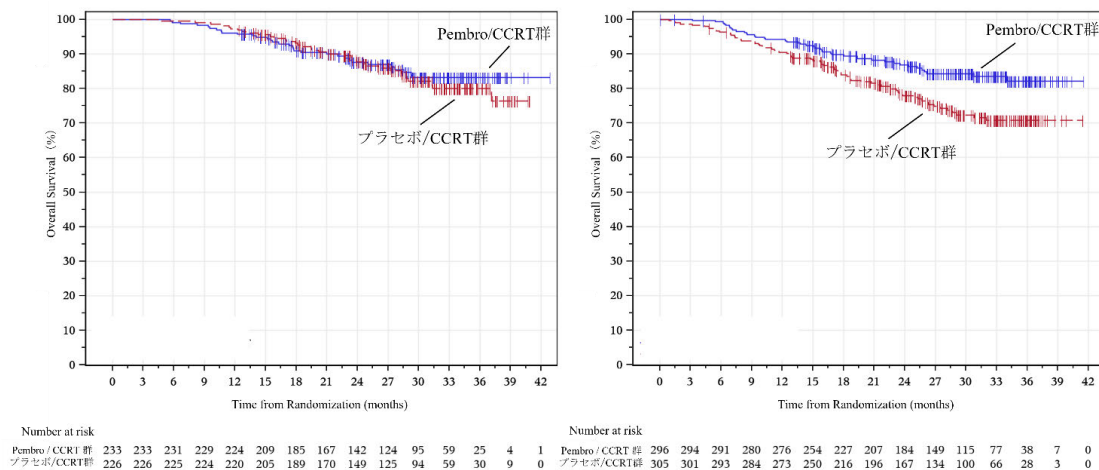


図8 FIGO2014 進行期分類別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)
(左図：I B2~II B 期集団、右図：III~IV A 期集団)

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、高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対する Pembro/CCRT の有効性は示されたと判断した。

- A18 試験の主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS 及び OS について、プラセボ/CCRT 群に対する Pembro/CCRT 群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められ

たこと

- A18 試験において検討された日本人の患者数及びイベント数は限られており、A18 試験における日本人集団の結果を基に日本人患者における Pembro/CCRT 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/CCRT の有効性は期待できると考えること
- 以下の点から、FIGO2014 進行期分類の病期にかかわらず、Pembro/CCRT の有効性は期待できると考えること
 - FIGO2014 進行期分類Ⅲ～ⅣA 期の患者において、プラセボ/CCRT 群に対して Pembro/CCRT 群で臨床的に意義のある PFS 及び OS の延長が認められたこと
 - PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析の結果、FIGO2014 進行期分類 I B2～II B 期の患者においても、プラセボ/CCRT 群に対して Pembro/CCRT 群で PFS が延長する傾向が認められ、OS についても明確に短縮する傾向は認められなかったこと

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対する CDDP を用いた CCRT 又は Pembro/CCRT 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、患者の観察、有害事象の管理、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 CDDP の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、高リスクの局所進行子宮頸癌患者において CDDP を用いた CCRT 又は Pembro/CCRT 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、A18 試験において認められた安全性情報を基に、Pembro/CCRT 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。

A18 試験の全治療期間⁸⁾における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

⁸⁾ 試験薬の初回投与日から投与終了後①90 日以内に発現した重篤な事象及び②30 日以内に発現した非重篤な事象が集計された。

表 10 安全性の概要 (A18 試験、全治療期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	Pembro/CCRT 群 528 例	プラセボ/CCRT 群 530 例
全有害事象	528 (100)	526 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	413 (78.2)	371 (70.0)
死亡に至った有害事象	5 (0.9)	7 (1.3)
重篤な有害事象	172 (32.6)	151 (28.5)
投与中止に至った有害事象*1	107 (20.3)	77 (14.5)
Pembro 又はプラセボ	50 (9.5)	22 (4.2)
CDDP	67 (12.7)	62 (11.7)
休薬に至った有害事象*1	302 (57.2)	252 (47.5)
Pembro 又はプラセボ	251 (47.5)	212 (40.0)
CDDP	129 (24.4)	95 (17.9)
減量に至った有害事象*2	26 (4.9)	32 (6.0)
放射線照射の中止に至った有害事象	5 (0.9)	4 (0.8)
放射線照射の中断に至った有害事象	130 (24.6)	126 (23.8)
放射線照射線量の減量に至った有害事象	0	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 の減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

A18 試験の全治療期間において、プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 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。なお、プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 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 CDDP 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/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 群で発現割合が高かった有害事象 (A18 試験、全治療期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	Pembro/CCRT 群 528 例	プラセボ/CCRT 群 530 例
全有害事象*1		
白血球減少症	129 (24.4)	98 (18.5)
甲状腺機能低下症	118 (22.3)	36 (6.8)
ALT 増加	115 (21.8)	87 (16.4)
AST 増加	106 (20.1)	71 (13.4)
甲状腺機能亢進症	63 (11.9)	15 (2.8)
Grade 3 以上の有害事象*2		
白血球減少症	69 (13.1)	59 (11.1)
休薬に至った有害事象*2,3		
貧血	40 (7.6)	26 (4.9)
下痢	25 (4.7)	12 (2.3)
ALT 増加	23 (4.4)	11 (2.1)
発熱	19 (3.6)	7 (1.3)

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

A18 試験の CCRT との併用期間⁹⁾における安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

⁹⁾ CCRT に含まれるいずれかの治療の初回実施日から、CCRT に含まれる治療の最終実施日まで発現した重篤及び非重篤な事象が集計された。

表 12 安全性の概要 (A18 試験、CCRT との併用期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	Pembro/CCRT 群 528 例	プラセボ/CCRT 群 530 例
全有害事象	521 (98.7)	522 (98.5)
Grade 3 以上の有害事象	366 (69.3)	338 (63.8)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	96 (18.2)	79 (14.9)
投与中止に至った有害事象*1	73 (13.8)	64 (12.1)
Pembro 又はプラセボ	11 (2.1)	7 (1.3)
CDDP	67 (12.7)	60 (11.3)
休薬に至った有害事象*1	206 (39.0)	172 (32.5)
Pembro 又はプラセボ	124 (23.5)	117 (22.1)
CDDP	129 (24.4)	95 (17.9)
減量に至った有害事象*2	26 (4.9)	32 (6.0)
放射線照射の中止に至った有害事象	4 (0.8)	1 (0.2)
放射線照射の中断に至った有害事象	130 (24.6)	126 (23.8)
放射線照射線量の減量に至った有害事象	0	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 の減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

A18 試験の CCRT との併用期間において、プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 群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、プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 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 CDDP の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 13 プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 群で発現割合が高かった有害事象 (A18 試験、CCRT との併用期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	Pembro/CCRT 群 528 例	プラセボ/CCRT 群 530 例
全有害事象*1		
白血球減少症	124 (23.5)	89 (16.8)
Grade 3 以上の有害事象*2		
白血球減少症	69 (13.1)	57 (10.8)
休薬に至った有害事象*2,3		
貧血	36 (6.8)	22 (4.2)

*1: Pembro/CCRT 群で発現割合が 5%以上高かった事象、*2: Pembro/CCRT 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、A18 試験の Pembro 又はプラセボの単独投与期間¹⁰⁾における安全性の概要は、表 14 のとおりであった。

¹⁰⁾ CCRT 終了後から A18 試験で実施する治療の最終実施後①90 日以内に発現した重篤な事象及び②30 日以内に発現した非重篤な事象が集計された。なお、CDDP 投与又は放射線照射中に発現した有害事象の処置としてこれらの治療の中止、休薬、中断又は減量に至り、当該事象の診断日が CCRT に含まれる最終実施日より後となった場合、Pembro 又はプラセボの単独投与期間中の中止、休薬、中断又は減量に至った有害事象として集計された。

表 14 安全性の概要 (A18 試験、Pembro 又はプラセボの単独投与期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	Pembro/CCRT 群 528 例	プラセボ/CCRT 群 530 例
全有害事象	494 (93.6)	473 (89.2)
Grade 3 以上の有害事象	171 (32.4)	141 (26.6)
死亡に至った有害事象	5 (0.9)	7 (1.3)
重篤な有害事象	103 (19.5)	95 (17.9)
投与中止に至った有害事象*1	39 (7.4)	15 (2.8)
Pembro 又はプラセボ	39 (7.4)	15 (2.8)
CDDP	0	2 (0.4)
休薬に至った有害事象*1	180 (34.1)	133 (25.1)
Pembro 又はプラセボ	180 (34.1)	133 (25.1)
CDDP	1 (0.2)	0
減量に至った有害事象*2	0	0
放射線照射の中止に至った有害事象	1 (0.2)	3 (0.6)
放射線照射の中断に至った有害事象	1 (0.2)	0
放射線照射線量の減量に至った有害事象	0	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 の減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

A18 試験の Pembro 又はプラセボの単独投与期間において、プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 群で発現割合が高かった有害事象は、表 15 のとおりであった。なお、プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 群で発現割合が 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、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 CDDP の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 15 プラセボ/CCRT 群と比較して Pembro/CCRT 群で発現割合が高かった有害事象 (A18 試験、Pembro 又はプラセボの単独投与期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	Pembro/CCRT 群 528 例	プラセボ/CCRT 群 530 例
全有害事象*1		
甲状腺機能低下症	109 (20.6)	31 (5.8)
下痢	93 (17.6)	57 (10.8)
ALT 増加	85 (16.1)	59 (11.1)
AST 増加	79 (15.0)	51 (9.6)
甲状腺機能亢進症	44 (8.3)	13 (2.5)
休薬に至った有害事象*2,3		
ALT 増加	17 (3.2)	4 (0.8)
下痢	17 (3.2)	4 (0.8)

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A18 試験の Pembro/CCRT 群及びプラセボ/CCRT 群において認められた主な有害事象は、Pembro 又は CDDP の既知の有害事象であった (7.2.1 参照)。

以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、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 CDDP の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、高リスク局所進行子宮頸癌患者において CDDP を用いた CCRT 又は Pembro/CCRT 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、A18 試験において認められた安全性情報を基に、Pembro/CCRT 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。

A18 試験の全治療期間⁸⁾における Pembro/CCRT 群での日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 16 のとおりであった。また、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 17 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、重篤な有害事象及び CDDP の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 16 安全性の概要 (A18 試験の Pembro/CCRT 群、全治療期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 41 例	外国人患者 487 例
全有害事象	41 (100)	487 (100)
Grade 3 以上の有害事象	36 (87.8)	377 (77.4)
死亡に至った有害事象	0	5 (1.0)
重篤な有害事象	15 (36.6)	157 (32.2)
投与中止に至った有害事象*1	13 (31.7)	94 (19.3)
Pembro 又はプラセボ	5 (12.2)	45 (9.2)
CDDP	10 (24.4)	57 (11.7)
休薬に至った有害事象*1	21 (51.2)	281 (57.7)
Pembro 又はプラセボ	18 (43.9)	233 (47.8)
CDDP	8 (19.5)	121 (24.8)
減量に至った有害事象*2	2 (4.9)	24 (4.9)

*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: CDDP の減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

表 17 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*1有害事象
(A18 試験の Pembro/CCRT 群、全治療期間、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 41 例	外国人患者 487 例
全有害事象		
下痢	36 (87.8)	265 (54.4)
悪心	34 (82.9)	286 (58.7)
好中球数減少	26 (63.4)	138 (28.3)
白血球数減少	23 (56.1)	152 (31.2)
便秘	20 (48.8)	98 (20.1)
発熱	18 (43.9)	69 (14.2)
血小板数減少	17 (41.5)	101 (20.7)
食欲減退	15 (36.6)	81 (16.6)
倦怠感	14 (34.1)	7 (1.4)
リンパ球数減少	12 (29.3)	69 (14.2)
COVID-19	11 (26.8)	47 (9.7)
味覚不全	11 (26.8)	14 (2.9)
膀胱炎	10 (24.4)	29 (6.0)
末梢性浮腫	6 (14.6)	16 (3.3)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	18 (43.9)	65 (13.3)
白血球数減少	16 (39.0)	89 (18.3)
リンパ球数減少	12 (29.3)	62 (12.7)
下痢	9 (22.0)	18 (3.7)
低カリウム血症	5 (12.2)	25 (5.1)
高血圧	3 (7.3)	10 (2.1)
骨髄抑制	3 (7.3)	0
中止に至った有害事象*2		
好中球数減少	5 (12.2)	3 (0.6)
休薬に至った有害事象*2		
甲状腺機能低下症	3 (7.3)	3 (0.6)

*1: 全有害事象は 10%以上、それ以外は 5%以上高かった有害事象を記載した、*2: いずれかの治験薬の中止又は休薬に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A18 試験において検討された日本人患者数は限られており、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、上記の申請者の説明に加えて下記の点等を考慮すると、Pembro 又は CDDP の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても Pembro/CCRT 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は、いずれも Pembro 又は CDDP における既知の有害事象であったこと

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、子宮頸癌に係る CDDP の効能・効果は、既承認の効能・効果である「子宮頸癌」から変更されていない。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が注意喚起されていた（現行の内容に下線部追加）。

- 子宮頸癌において、臨床試験に組み入れられた患者について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、CDDP 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。

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、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を現行の内容から変更する必要はない（上記の下線部を追加しない）と判断した。

7.R.4.1 CDDP の臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、Pembro/CCRT の臨床的位置付け及び CDDP の効能・効果について、以下のように説明している。

局所進行子宮頸癌患者を対象とした A18 試験の結果、Pembro/CCRT の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、Pembro/CCRT は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、A18 試験は高リスクの局所進行子宮頸癌を対象とされていたことから、当該患者の詳細について添付文書の臨床成績の項において情報提供することが適切と考える。

以上より、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、本一変申請に係る CDDP の効能・効果を既承認の「子宮頸癌」から変更する必要はないと判断した。

- 子宮頸癌において、臨床試験に組み入れられた患者について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、CDDP 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。

機構は、局所進行子宮頸癌患者に対する Pembro を併用しない CDDP を用いた CCRT の有効性、安全性等について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内外の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、局所進行子宮頸癌に対する CDDP を用いた CCRT（Pembro を併用しない場合を含む）の記載内容は、下記のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- 子宮頸癌治療ガイドライン（2022 年版）：
 - FIGO2018 進行期分類の I B3～IVA 期の局所進行子宮頸癌に対して、CDDP を用いた CCRT が推奨される。
- NCCN ガイドライン（子宮頸癌）（v.3.2024）：
 - FIGO2018 進行期分類 I B3～IVA 期の局所進行子宮頸癌に対して、CDDP を用いた CCRT が推奨され、うち FIGO2014 進行期分類Ⅲ～IVA 期の局所進行子宮頸癌には、Pembro を追加してもよい。
- NCI-PDQ（2024 年 7 月 23 日版）：
 - FIGO 進行期分類 I B～IVA 期の局所進行子宮頸癌に対して、CDDP を用いた CCRT 及び Pembro/CCRT は治療選択肢の一つである。
- ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2017; 28: iv72-83）：
 - FIGO 進行期分類 I B2～IVA 期の局所進行子宮頸癌に対して、CDDP を用いた CCRT が約 20 年にわたり標準治療とされている。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第 7 版、日本臨床腫瘍学会編、2024 年）：
 - FIGO2018 進行期分類 I B～IVA 期の局所進行子宮頸癌に対して、CDDP を用いた CCRT は治療選択肢となる。特に、FIGO2018 進行期分類Ⅲ～IVA 期の局所進行子宮頸癌に対して、CDDP を用いた CCRT が標準治療となる。

加えて、日本人の局所進行子宮頸癌患者に対する CDDP を用いた CCRT の有効性、安全性等を検討した使用実態に関する公表論文の概要は、表 18 のとおりであった。

表 18 日本人の局所進行子宮頸癌に対する CDDP を用いた CCRT の使用実態に関する公表論文

公表論文	地域	対象患者	例数	目的	用法・用量 (CDDP 以外は省略)	有効性に係る 主な結果	安全性に係る 主な結果
J Radiat Res 2013; 54: 474-8		FIGO 進行期 分類 I ～ IV 期	①22 ②22	CCRT に用いる CDDP の先発薬品と後発医 薬品の安全性の比較	①CDDP の先発医薬品 又は②CDDP の後発医 薬品 40 mg/m ² を QW で CCRT として投与	記載なし	Grade 3～4 の白 血球減少症は、 後発医薬品群で 優位に増加
BMC Cancer 2016; 16: 640		FIGO 進行期 分類 I B2 ～ III B 期	—	CCRT に用いる小線 源治療として組織内 照射と腔内照射のハ イブリッド治療の実 施可能性及び有効性 の検討	CDDP 40 mg/m ² を QW で CCRT として投与	記載なし	記載なし
Int J Hyperthermia 2016; 32: 801-8	国内	FIGO 進行期 分類 I B ～ IV A 期	温熱療法 併用群 : 51 対照群 : 50	全骨盤温熱療法を併 用した CCRT と併用 しない CCRT の有効 性及び安全性の比較	CDDP 30～40 mg/m ² を QW で CCRT として投与	5 年生存率 : 温熱療法併用群 77.8% 対照群 64.8%	晩期毒性の発現 割合 : 温熱療法併用群 16.0% 対照群 15.7%
Gynecol Oncol 2012; 126: 211- 6		FIGO 進行期 分類 III ～ IV A 期	71	CCRT の有効性及び 安全性の検討	CDDP 40 mg/m ² を QW で CCRT として投与	2 年無増悪生存 率 : 66%	2 年間の全有害 事象の累積発現 割合 : 24% Grade 3 以上の晩 期毒性発現割 合 : 3%
Int J Radiat Oncol Bio Phys 2013; 87: 100-5	国際 共同	FIGO 進行期 分類 II B 及 び III B	120	CCRT の長期有効性 及び安全性の検討	CDDP 40 mg/m ² を QW で CCRT として投与	5 年生存率 : 55.1%	5 年間の直腸及び 膀胱に関する主 要な晩期毒性の 発現割合 : 7.9 及び 0%

また、英国及び独国において、子宮頸癌に対する CCRT として CDDP が承認されている^{11,12)}。

したがって、国内外の診療ガイドライン及び教科書における記載内容、並びに本邦における局所進行子宮頸癌患者に対する CDDP を用いた CCRT の有効性、安全性等が検討された公表論文等を踏まえると、局所進行子宮頸癌に対する CDDP を用いた CCRT の有効性及び安全性は明らかであることから、CDDP を用いた CCRT は、Pembro を併用しない場合においても推奨されると考える。

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、A18 試験の対象とされなかった FIGO2014 進行期分類の I B2 ～ II B 期（リンパ節転移陰性）の局所進行子宮頸癌患者においても、CDDP を用いた CCRT が国内外のガイドラインで推奨されていることを踏まえると、A18 試験の対象とされた患者の臨床病期等について添付文書の臨床成績の項において情報提供する必要はあるものの、効能・効果に関連する注意において、子宮頸癌に対して新たな注意喚起を設定する必要はないと判断した。

¹¹⁾ Cisplatin 1 mg/ml concentrate for solution for infusion（英国添付文書、2024 年 4 月 25 日改訂）

¹²⁾ Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung（独国添付文書、2023 年 4 月改訂）

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る CDDP の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のとおり設定されていた（現行の内容に下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<CDDP 通常療法> 子宮頸癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により E 法又は J 法を選択する。 A 法：CDDP として 15～20 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。 E 法：CDDP として 70～90 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、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。 H 法：（記載省略） なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。 I 法：（記載省略） なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。 J 法：CCRT において、CDDP として 40 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、6 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。 <u>なお、H～J 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。</u>	<CDDP 通常療法> • 腎毒性を軽減するための処置について（現行の内容と同一） • <u>子宮頸癌において、CDDP を用いた CCRT を行う際は、「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した上で実施すること。</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」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 CDDP 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と判断した（現行の内容に下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<CDDP 通常療法> 子宮頸癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により E 法を選択し、CCRT の場合には J 法を選択する。 A 法：CDDP として 15～20 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。 E 法：CDDP として 70～90 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、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。 H 法：（記載省略） なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。 I 法：（記載省略） なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。 J 法：CDDP として 40 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、6 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。 <u>なお、H～J 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。</u>	<CDDP 通常療法> 腎毒性を軽減するための処置について（現行の内容と同一）

7.R.5.1 CDDP の用法・用量について

申請者は、子宮頸癌患者に対する CDDP の用法・用量について、以下のように説明している。

A18 試験では、CDDP の用法・用量として、放射線照射との併用において、CDDP 40 mg/m²を QW で 5 回又は 6 回投与することと設定され、当該試験において局所進行子宮頸癌患者に対する Pembro の併用下で CDDP を用いた CCRT の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

また、下記の理由等から、Pembro を併用しない場合においても、局所進行子宮頸癌に対する CCRT において、CDDP 40 mg/m²を QW で投与することは適切と考える。

- 子宮頸癌治療ガイドライン(2022年版)において、局所進行子宮頸癌に対する CCRT に用いる CDDP の用法・用量として、40 mg/m² QW 投与が推奨されていること
- NCCN ガイドライン(子宮頸癌) (v.3. 2024)において、局所進行子宮頸癌に対する CCRT に用いる CDDP の用法・用量の記載はないものの、引用されている臨床試験¹³⁾において CDDP は 40 mg/m² QW の用法・用量で投与されていること
- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2017; 28: iv72-83)において、局所進行子宮頸癌に対する CCRT に用いる CDDP の用法・用量は 40 mg/m² QW 投与とされていること

なお、CDDP の腎毒性を軽減するための処置については、CDDP 通常療法に対して設定している現行の内容と同じ対応が適切と考えることから、本一変申請の対象に対しても用法・用量に関連する注意の項に設定している腎毒性を軽減するための処置と同一の注意喚起を設定する。

上記の検討を踏まえ、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、本一変申請に係る用法・用量を「CCRT において、CDDP として 40 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回投与し、6 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。なお、投与量は患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

- 腎毒性を軽減するための処置について (現行の内容と同一)
- 子宮頸癌において、CDDP を用いた CCRT を行う際は、「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した上で実施すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、CDDP の用法・用量を下記のとおり整備して設定することが適切と判断した。ただし、CDDP が放射線照射と併用される旨は用法・用量に明記されること、CDDP を用いた CCRT は Pembro との併用に限らないこと等を考慮すると、用法・用量に関連する注意の項において臨床成績の項を参照する旨の注意喚起の設定は不要と考えることから、用法・用量に関連する注意については、下記のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

子宮頸癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により E 法を選択し、CCRT の場合には J 法を選択する。

J 法 : CDDP として 40 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回投与し、6 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

なお、J 法の投与量は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>

腎毒性を軽減するための処置について (現行の内容と同一)

¹³⁾ N Engl J Med 1999; 340: 1144-53、J Clin Oncol 2007; 25: 2804-10、N Engl J Med 1999; 340: 1154-61

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、局所進行子宮頸癌に係る CDDP を用いた CCRT 又は Pembro/CCRT 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。

- A18 試験において、Pembro/CCRT 群及びプラセボ/CCRT 群で発現割合の高かった有害事象は、いずれも Pembro 又は CDDP の既知の有害事象であったことを考慮すると、CDDP に対して新たに特定された安全性上の懸念はないと考えること（7.R.3.1 参照）
- A18 試験において、日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、いずれも Pembro 又は CDDP の既知の有害事象であったこと（7.R.3.2 参照）
- 本邦の製造販売後の安全性情報（副作用報告等）から、CDDP 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（A18 試験）

有害事象は Pembro/CCRT 群で 528/528 例（100%）、プラセボ/CCRT 群で 526/530 例（99.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は Pembro/CCRT 群で 504/528 例（95.5%）、プラセボ/CCRT 群で 504/530 例（95.1%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	Pembro/CCRT 群 528 例		プラセボ/CCRT 群 530 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	528 (100.0)	413 (78.2)	526 (99.2)	371 (70.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	358 (67.8)	122 (23.1)	349 (65.8)	117 (22.1)
白血球減少症	129 (24.4)	69 (13.1)	98 (18.5)	59 (11.1)
リンパ球減少症	52 (9.8)	47 (8.9)	56 (10.6)	44 (8.3)
好中球減少症	123 (23.3)	61 (11.6)	109 (20.6)	57 (10.8)
血小板減少症	80 (15.2)	10 (1.9)	68 (12.8)	6 (1.1)
内分泌障害				
甲状腺機能亢進症	63 (11.9)	2 (0.4)	15 (2.8)	0
甲状腺機能低下症	118 (22.3)	3 (0.6)	36 (6.8)	0
胃腸障害				
腹痛	78 (14.8)	5 (0.9)	82 (15.5)	7 (1.3)
便秘	118 (22.3)	1 (0.2)	124 (23.4)	2 (0.4)
下痢	301 (57.0)	27 (5.1)	298 (56.2)	25 (4.7)
悪心	320 (60.6)	8 (1.5)	338 (63.8)	10 (1.9)
嘔吐	160 (30.3)	5 (0.9)	177 (33.4)	7 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	92 (17.4)	2 (0.4)	73 (13.8)	2 (0.4)
疲労	102 (19.3)	4 (0.8)	113 (21.3)	5 (0.9)
発熱	87 (16.5)	5 (0.9)	81 (15.3)	4 (0.8)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	58 (11.0)	0	54 (10.2)	3 (0.6)
尿路感染	121 (22.9)	21 (4.0)	146 (27.5)	18 (3.4)
臨床検査				
ALT 増加	115 (21.8)	13 (2.5)	87 (16.4)	7 (1.3)
AST 増加	106 (20.1)	11 (2.1)	71 (13.4)	3 (0.6)
血中クレアチニン増加	57 (10.8)	1 (0.2)	63 (11.9)	2 (0.4)
リンパ球数減少	81 (15.3)	74 (14.0)	93 (17.5)	85 (16.0)
好中球数減少	164 (31.1)	83 (15.7)	152 (28.7)	81 (15.3)
血小板数減少	118 (22.3)	25 (4.7)	113 (21.3)	15 (2.8)
体重減少	82 (15.5)	9 (1.7)	81 (15.3)	3 (0.6)
白血球数減少	175 (33.1)	105 (19.9)	186 (35.1)	113 (21.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	96 (18.2)	3 (0.6)	106 (20.0)	2 (0.4)
低カリウム血症	116 (22.0)	30 (5.7)	92 (17.4)	20 (3.8)
低マグネシウム血症	130 (24.6)	15 (2.8)	124 (23.4)	13 (2.5)
低ナトリウム血症	59 (11.2)	8 (1.5)	59 (11.1)	10 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	61 (11.6)	2 (0.4)	65 (12.3)	0
背部痛	47 (8.9)	2 (0.4)	59 (11.1)	3 (0.6)
神経系障害				
頭痛	67 (12.7)	1 (0.2)	73 (13.8)	1 (0.2)
腎および尿路障害				
排尿困難	79 (15.0)	1 (0.2)	73 (13.8)	0
生殖系および乳房障害				
骨盤痛	52 (9.8)	4 (0.8)	68 (12.8)	7 (1.3)

重篤な有害事象は、Pembro/CCRT 群で 172 例 (32.6%)、プラセボ/CCRT 群で 151 例 (28.5%) 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 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	Pembro/CCRT 群 528例		プラセボ/CCRT 群 530例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	172 (32.6)	102 (19.3)	151 (28.5)	71 (13.4)
尿路感染	17 (3.2)	5 (0.9)	14 (2.6)	2 (0.4)
貧血	16 (3.0)	15 (2.8)	13 (2.5)	7 (1.3)
発熱	14 (2.7)	9 (1.7)	10 (1.9)	5 (0.9)

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、Pembro/CCRT 群で 107 例(20.3%)、プラセボ/CCRT 群で 77 例 (14.5%) に認められた。いずれかの群で 5 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で 5 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

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	Pembro/CCRT 群 528例		プラセボ/CCRT 群 530例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	107 (20.3)	97 (18.4)	77 (14.5)	67 (12.6)
貧血	9 (1.7)	8 (1.5)	6 (1.1)	6 (1.1)
好中球減少症	9 (1.7)	9 (1.7)	6 (1.1)	6 (1.1)
好中球数減少	8 (1.5)	8 (1.5)	4 (0.8)	4 (0.8)
白血球減少症	7 (1.3)	7 (1.3)	5 (0.9)	5 (0.9)
白血球数減少	7 (1.3)	7 (1.3)	3 (0.6)	3 (0.6)
下痢	6 (1.1)	6 (1.1)	4 (0.8)	3 (0.6)
血小板減少症	6 (1.1)	6 (1.1)	3 (0.6)	3 (0.6)
血中クレアチニン増加	4 (0.8)	4 (0.8)	10 (1.9)	10 (1.9)

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、本品目の局所進行子宮頸癌に対する有効性は示され、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。本品目は、局所進行子宮頸癌における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、CDDP の臨床的位置付け等については、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 6 年 10 月 11 日

申請品目

[販 売 名] ランダ注 10 mg/20 mL、同注 25 mg/50 mL、同注 50 mg/100 mL
[一 般 名] シスプラチン
[申 請 者] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 29 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、高リスクの局所進行子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A18 試験）において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS 及び OS について、いずれもプラセボ/CCRT 群に対する Pembro/CCRT 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/CCRT 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、高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対する CDDP を用いた CCRT 又は Pembro/CCRT 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ず、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、過度の免疫反応による副作用も考慮した鑑別診断や管理、Pembro 又は CDDP の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、高リスクの局所進行子宮頸癌患者において CDDP を用いた CCRT 又は Pembro/CCRT 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、本一変申請において、効能・効果を既承認の効能・効果である「子宮頸癌」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において、新たな注意喚起を設定する必要はないと判断した。

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。

以上より、機構は、上記の内容について申請者に指示し、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 CDDP 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（現行の内容に下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
＜CDDP 通常療法＞ 子宮頸癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により E 法を選択し、CCRT の場合には J 法を選択する。 A 法：CDDP として 15～20 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。 E 法：CDDP として 70～90 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、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。 H 法：（記載省略） なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。 I 法：（記載省略） なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。 <u>J 法：CDDP として 40 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、6 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。</u> <u>なお、H～J 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。</u>	＜CDDP 通常療法＞ 腎毒性を軽減するための処置について（現行の内容と同一）

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- 子宮頸癌における CCRT に用いる場合の CDDP の用法・用量は J 法のみであることから、既承認の用法・用量（A 法及び E 法）との使い分けが明確となる記載とすることが望ましい。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、用法・用量を下表のとおり設定することが適切と判断した（現行の内容に下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<CDDP 通常療法> 子宮頸癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により E 法を選択する。子宮頸癌における CCRT の場合には J 法を選択する。 A 法：CDDP として 15～20 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。 E 法：CDDP として 70～90 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、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。 H 法：（記載省略） なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。 I 法：（記載省略） なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。 J 法：CDDP として 40 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、6 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。 なお、H～J 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。	<CDDP 通常療法> 腎毒性を軽減するための処置について（現行の内容と同一） （上記から変更なし）

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、局所進行子宮頸癌患者における CDDP 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低く、通常の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、機構は、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、CDDP 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、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] (変更なし)

◇シスプラチン通常療法

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌

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

悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等）

◇M-VAC 療法

尿路上皮癌

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除；用法・用量の追加・変更部分のみ抜粋)

◇シスプラチン通常療法

1.

子宮頸癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により E 法を選択する。子宮頸癌における同時化学放射線療法の場合には J 法を選択する。

A 法：シスプラチンとして 15～20 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

E 法：シスプラチンとして 70～90 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、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。

H 法：シスプラチンとして 75 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

~~なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。~~

I 法：シスプラチンとして 25 mg/m²（体表面積）を 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

~~なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。~~

J 法：シスプラチンとして 40 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、6 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

なお、H～J 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

[警 告] (変更なし)

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 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. 重篤な腎障害のある患者 [腎障害を増悪させることがある。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがある。]
2. 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し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

[効能・効果に関連する注意] (取消線部削除)

<シスプラチン通常療法>

胆道癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意] (変更なし)

<シスプラチン通常療法>

1. 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。

成人の場合

- 本剤投与前、1,000～2,000 mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。
- 本剤投与時、投与量に応じて 500～1,000 mL の生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
- 本剤投与終了後、1,000～2,000 mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。
- 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

なお、上記の処置よりも少量かつ短時間の補液法（ショートハイドレーション法）については、最新の「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン」等を参考にし、ショートハイドレーション法が適用可能と考えられる患者にのみ実施すること。

小児の場合

- 本剤投与前、300～900 mL/m²（体表面積）の適当な輸液を 2 時間以上かけて投与する。
- 本剤投与時、投与量に応じて 300～900 mL/m²（体表面積）の生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
- 本剤投与終了後、600 mL/m²（体表面積）以上の適当な輸液を 3 時間以上かけて投与する。
- 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

<M-VAC 療法>

2. 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために、7.1 項に準じた処置を行うこと。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A18 試験		KEYNOTE-A18 試験
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	盲検下独立中央評価
CCRT	concurrent chemoradiotherapy	同時化学放射線療法
CDDP	cisplatin	シスプラチン
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
2D-BT	two-dimensional brachytherapy	2 次元小線源治療
3D-CRT	three-dimensional conformal radiation therapy	3 次元原体照射
3D-IGBT	three-dimensional image guided brachytherapy:	3 次元画像誘導小線源治療
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EQD2	equieffective dose in 2 Gy per fraction	2 Gy 換算等価線量
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology	
ESMO ガイドライン	Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
ESP	European Society of Pathology	
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology	
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
HDR	high-dose rate brachytherapy	高線量率小線源療法
IMRT	intensity modulated radiotherapy	強度変調放射線治療
ITT	intention-to-treat	
LDR	low-dose rate brachytherapy	低線量率小線源療法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン (子宮頸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
OS	overall survival	全生存期間
PDR	pulsed dose rate	パルス線量率
Pembro		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
Pembro/CCRT		Pembro と CCRT の併用
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PT	preferred term	基本語
QW	quaque a week	1 週間間隔

略語	英語	日本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 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
VMAT	volumetric-modulated arc therapy	強度変調回転放射線治療
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
子宮頸癌治療ガイドライン		子宮頸癌治療ガイドライン 日本婦人科腫瘍学会編
デュルバルマブ		デュルバルマブ(遺伝子組換え)
プラセボ/CCRT		プラセボと CCRT の併用
放射線治療計画ガイドライン		放射線治療計画ガイドライン 日本放射線腫瘍学会編