

## 審査報告書

令和3年7月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販売名] カボメティクス錠 20 mg  
[一般名] カボザンチニブリンゴ酸塩  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和2年10月27日  
[剤形・含量] 1錠中にカボザンチニブリンゴ酸塩 25.34 mg (カボザンチニブとして 20 mg) を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するニボルマブ (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、下記の承認条件を付した上で、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]

○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

(本承認申請では変更なし、二重線部は本承認申請後の令和2年11月27日付けで変更)

### [用法及び用量]

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60 mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回40 mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌>

通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和2年11月27日付けで変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和3年6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]	カボメティクス錠 20 mg
[一般名]	カボザンチニブリンゴ酸塩
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	令和2年10月27日
[剤形・含量]	1錠中にカボザンチニブリンゴ酸塩 25.34 mg (カボザンチニブとして 20 mg) を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

(変更なし)

[申請時の用法・用量]	通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回 60 mg を空腹時に経口投与する。 <u>ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回 40 mg を空腹時に経口投与する。</u> 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 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
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 .....	2
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 .....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
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 .....	27
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	27

## [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

CABO は、米国 Exelixis 社により創製された、VEGFR2、MET、AXL 等のキナーゼを阻害する低分子化合物である。CABO は、VEGFR2 等を介したシグナル伝達分子 (ERK 等) のリン酸化を阻害することにより、腫瘍血管新生及び腫瘍細胞の増殖を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、CABO は、①2020 年 3 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、②2020 年 11 月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する NIVO/CABO 投与に係る臨床開発として、米国 Bristol-Myers Squibb 社により、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (9ER 試験) が 2017 年 8 月から実施された。

米国及び EU では、9ER 試験を主要な試験成績として、2020 年 8 月に NIVO/CABO 投与に係る CABO の承認申請が行われ、米国では 2021 年 1 月に「CABOMETYX, in combination with nivolumab, is indicated for the first-line treatment of patients with advanced RCC」、EU では 2021 年 3 月に「Cabometyx, in combination with nivolumab, is indicated for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in adults」を効能・効果として承認された。

なお、2021 年 5 月時点において、CABO は根治切除不能又は転移性の RCC に対する NIVO/CABO 投与に係る用法・用量にて、32 カ国で承認されている。

本邦においては、9ER 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始された。

今般、9ER 試験を主要な試験成績として、根治切除不能又は転移性の RCC に対する NIVO/CABO 投与に係る用法・用量を追加する CABO 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」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。

「臨床薬理試験に関する資料」として、9ER 試験の成績に基づく NIVO 併用時の CABO の PK に関する検討結果が提出された。

申請者は、9ER 試験及び METEOR 試験<sup>1)</sup> の結果から、NIVO の併用の有無により、CABO の血漿中濃度に明確な差異は認められなかった旨等を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 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	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	9ER 試験	Ⅲ	化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	701 ①323 ② 50 ③328	① A 群： CABO 40 mg を空腹時に QD で経口投与との併用で、NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与。 ② B 群： CABO 40 mg を空腹時に QD で経口投与との併用で、3 週間を 1 サイクルとして、NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で最大 4 サイクル静脈内投与。 その後、CABO 40 mg を空腹時に QD で経口投与との併用で、NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与。 ③ C 群： 6 週間を 1 サイクルとして、スニチニブ 50 mg を QD で 4 週間経口投与後、2 週間休薬。	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国際共同試験

##### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1-1 及び 5.3.5.1-1-2 : 9ER 試験<2017 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 2 月 12 日] )

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者 (目標症例数 : 各群 338 例) を対象に、NIVO/CABO (A 群) 又は NIVO/IPI/CABO (B 群) とスニチニブ (C 群) の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 18 の国、125 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、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続<sup>2)</sup> する

<sup>1)</sup> 血管新生阻害剤による治療後に増悪した根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、CABO とエベロリムスの有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験

<sup>2)</sup> NIVO の投与は初回投与から最長 24 カ月とされた。

こととされた。なお、疾患進行と判定された患者について、治験薬の有益性と忍容性が認められると判断される場合には、初回投与から最長 24 カ月までの投与が許容された。

A 群：CABO 40 mg を空腹時に QD で経口投与との併用で、NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与する。

B 群：CABO 40 mg を空腹時に QD で経口投与との併用で、3 週間を 1 サイクルとして、NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で最大 4 サイクル静脈内投与する。その後、CABO 40 mg を空腹時に QD で経口投与との併用で、NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与する。

C 群：6 週間を 1 サイクルとして、スニチニブ 50 mg を QD で 4 週間経口投与後、2 週間休薬する。

本試験の主要評価項目として、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS が設定された。試験開始時の計画では、IMDC リスク分類<sup>3)</sup> の intermediate/poor リスクの患者集団における A 群と C 群及び B 群と C 群の比較が主要解析とされ、A 群及び C 群において 336 件の PFS イベントが観察された時点で解析を実施することとされた（検出力 90%）。しかしながら、214 試験<sup>4)</sup>の結果、IMDC リスク分類の intermediate/poor リスクの患者集団におけるスニチニブ群に対する NIVO/IPI 群の OS の優越性が検証されたことを踏まえ、本試験成績に基づき NIVO/IPI 投与に CABO を併用投与する臨床的意義を説明することは困難であると判断され、B 群の組入れは中止された。また、214 試験の結果、favorable リスクの患者集団におけるスニチニブ群に対する NIVO/IPI 群の OS のハザード比は 1.45 であり、intermediate/poor リスクの患者集団と一貫した有効性は認められなかったことから、9ER 試験においては、favorable リスクの患者集団を含む全ての IMDC リスク分類の患者集団を対象として臨床的有用性を検討することに意義があると判断され、当該患者集団が主要解析の対象集団とされた（治験実施計画書改訂第 1 版（2017 年 12 月 18 日付け））。

さらに、IMDC リスク分類にかかわらず全ての患者集団を対象として実施された KEYNOTE-426 試験<sup>5)</sup>の結果、スニチニブ群に対するペムブロリズマブ/アキシチニブ群の OS のハザード比が 0.53 であったこと等を考慮し、副次評価項目とされた OS の①ハザード比の仮定及び②検出力がそれぞれ①0.76 から 0.70 及び②75%から 80%に変更され、当該変更等に伴い、③目標症例数、④PFS の検出力及び⑤主要解析の時点が、それぞれ③638 例、④95%及び⑤350 件の PFS イベントが観察された時点に変更された（治験実施計画書改訂第 2 版（2019 年 5 月 3 日付け））。

以上の計画変更を踏まえ、本一変申請においては、A 群及び C 群に関するデータのみが提出されたことから、以下、本報告書では 9ER 試験に関しては、A 群及び C 群についてのみ記載する。

本試験に登録され、無作為化された 651 例（A 群 323 例、C 群 328 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 A 群 22 例、C 群 24 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 11 例（A 群 3 例、C 群 8 例）を除く 640 例（A 群 320 例、C 群 320 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は A 群 22 例、C 群 24 例）。

<sup>3)</sup> 以下の①～⑥のいずれにも該当しない場合には favorable リスク、1 又は 2 項目を満たす場合には intermediate リスク、3 項目以上を満たす場合には poor リスクとされた。

①RCC と診断されてから本試験の無作為割付けまで 1 年未満、②Karnofsky 一般状態 80%未満、③ヘモグロビン値が基準値下限未満、④補正後のカルシウム値が 10 mg/dl を超える、⑤好中球数が基準値上限を超える、⑥血小板数が基準値上限を超える

<sup>4)</sup> 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、NIVO/IPI とスニチニブ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。

<sup>5)</sup> 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、ペムブロリズマブ/アキシチニブとスニチニブ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。

有効性について、PFSの主要解析（2020年2月12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、C群に対するA群の優越性が検証された。

表2 PFSの主要解析結果（BICR判定、ITT集団、2020年2月12日データカットオフ）

	A群	C群
例数	323	328
イベント数 (%)	144 (44.6)	191 (58.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.6 [12.5, 24.9]	8.3 [7.0, 9.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.51 [0.41, 0.64]	
p値 (両側) *2	<0.0001	

\*1: IMDCリスク分類 (favorable、intermediate、poor)、PD-L1発現状況 (1%以上、1%未満又は不明) 及び地域 (米国/カナダ/西欧/北欧、その他) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、\*2: IMDCリスク分類 (favorable、intermediate、poor)、PD-L1発現状況 (1%以上、1%未満又は不明) 及び地域 (米国/カナダ/西欧/北欧、その他) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (両側) 0.05

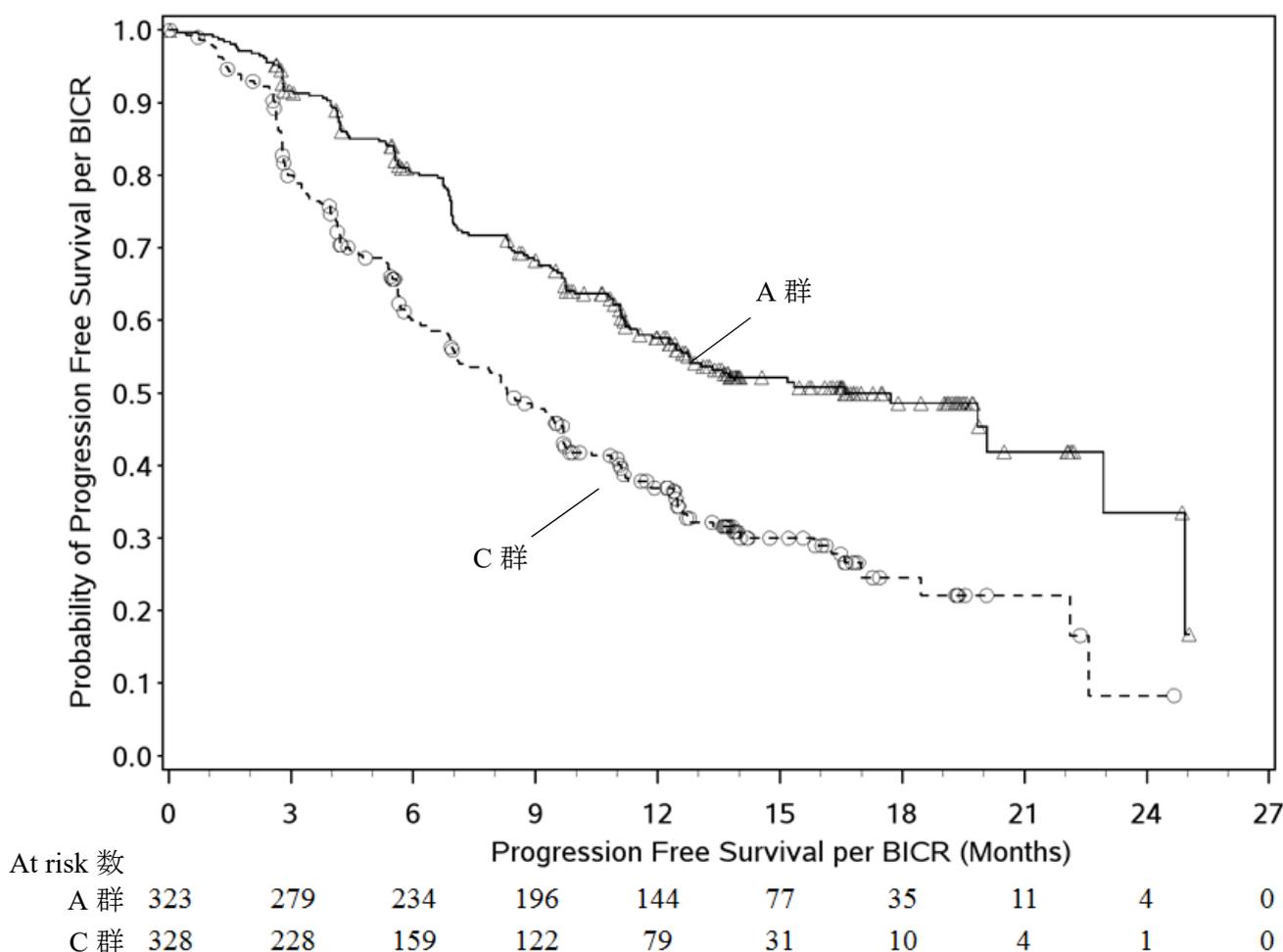


図1 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線 (BICR判定、ITT集団、2020年2月12日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、A群22/320例(6.9%)、C群30/320例(9.4%)に認められた(うち、日本人患者における死亡はA群1例(死因は疾患進行)、C群0例)。疾患進行による死亡例(A群12例、C群15例)を除く患者の死因は、A群で腸管穿孔及び不明各2例、心肺停止、心静止を伴う房室ブロック、上部消化管出血、肺炎による敗血症性ショック、心停

止及び詳細不明<sup>6)</sup>各1例、C群で肺炎及び不明各2例、呼吸窮迫、呼吸不全、病勢進行（呼吸困難）、呼吸器感染、尿路感染、虚血性心疾患の疑い、虚血性心疾患、悪性新生物進行、急性心臓発作、心不全及び胃腸出血各1例であり、うち、C群の肺炎及び呼吸窮迫各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、NIVO/CABO 投与の有効性及び安全性については、9ER 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）」について」（平成24年9月5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、9ER 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、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対して、NIVO/CABO 投与の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群について

申請者は、9ER 試験の対照群としてスニチニブを設定した理由について、以下のように説明している。

9ER 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.2.2017）等において、9ER 試験の対象患者に対して高い有効性が認められた旨の報告（N Engl J Med 2007; 356: 115-24）に基づき、スニチニブが推奨されていたことから、スニチニブを対照群に設定した。

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、9ER 試験における主要評価項目の適切性について、以下のように説明している。

9ER 試験の対象患者において PFS が延長することは、疾患進行までの期間の延長により、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、9ER 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 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り、9ER 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者において PFS が延長すること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ことから、OS の結果も確認した上で、9ER 試験において主要評価項目とされた PFS の結果に基づき NIVO/CABO 投与の有効性を評価することは可能であると判断した。

<sup>6)</sup> データベースロック後に、治験薬最終投与 30 日以降に死亡したことが判明した症例。

### 7.R.2.3 有効性の評価結果について

9ER 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS について、C 群に対する A 群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

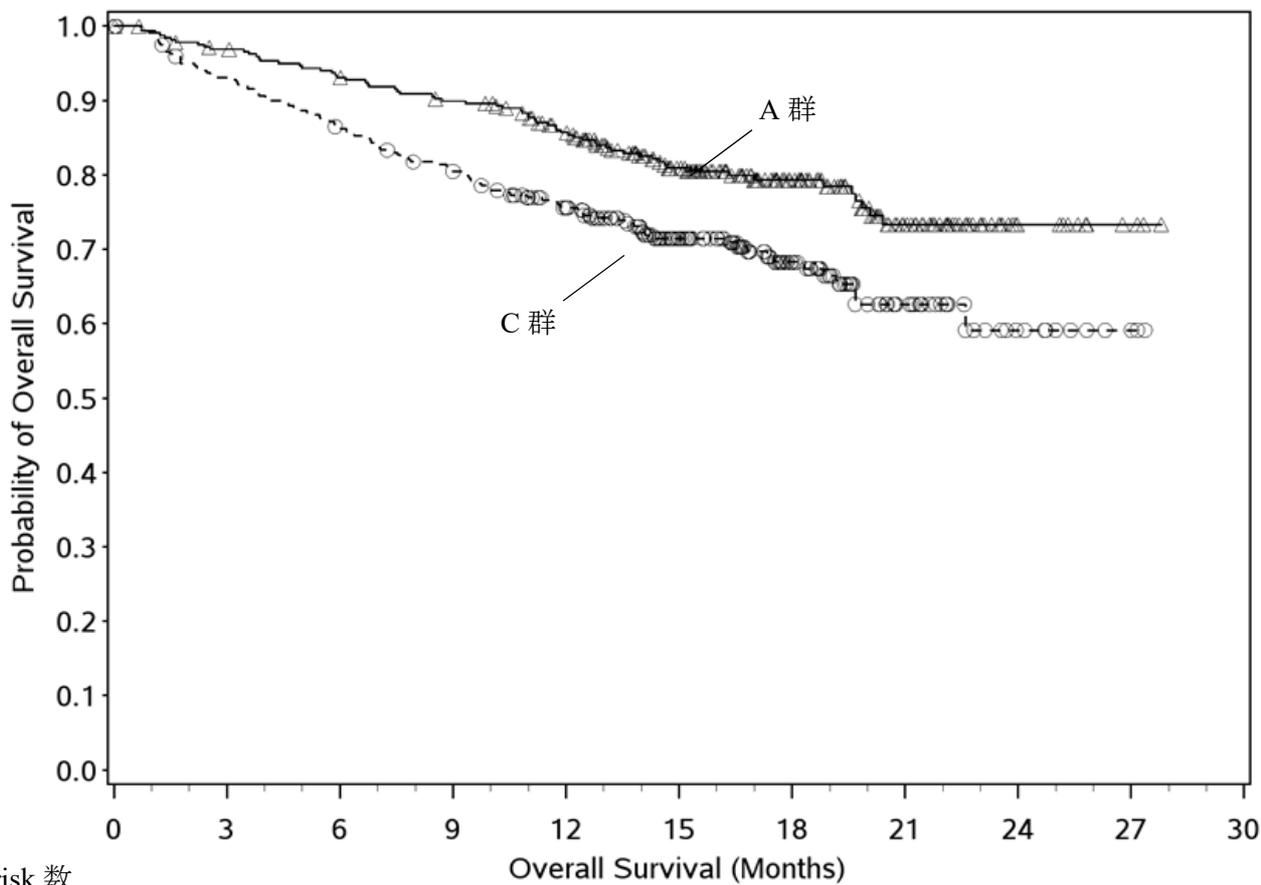
9ER 試験では、主要解析において統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目とされた ITT 集団における OS について仮説検定を実施することとされた。OS については、有効性の評価を目的とした 2 回の中間解析をそれぞれ PFS の主要解析時点及び 211 件の OS イベントが観察された時点で実施し、最終解析は、254 件の OS イベントが観察された時点で実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

副次評価項目とされた OS について、1 回目の中間解析 (2020 年 2 月 12 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、C 群と比較して A 群で統計学的に有意な延長が認められた。

表 3 OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2020 年 2 月 12 日データカットオフ)

	A 群	C 群
例数	323	328
イベント数 (%)	67 (20.7)	99 (30.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	– [–, –]	– [22.6, –]
ハザード比 [95%CI] *1,2	0.60 [0.44, 0.81]	
p 値 (両側) *3	0.0010	

– : 推定不能、\*1 : IMDC リスク分類 (favorable、intermediate、poor)、PD-L1 発現状況 (1%以上、1%未満又は不明) 及び地域 (米国/カナダ/西欧/北欧、その他) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、\*2: 有意水準に対応する 98.9%CI は、[0.40, 0.89] であった、\*3 : IMDC リスク分類 (favorable、intermediate、poor)、PD-L1 発現状況 (1%以上、1%未満又は不明) 及び地域 (米国/カナダ/西欧/北欧、その他) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (両側) 0.011



At risk 数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
A 群	323	308	295	283	259	184	106	55	11	3	0
C 群	328	296	273	253	223	154	83	36	10	3	0

図2 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2020年2月12日データカットオフ)

また、9ER試験の日本人集団におけるPFSの主要解析及びOSの1回目の中間解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図3並びに表5及び図4のとおりであった。

表4 日本人集団におけるPFSの主要解析結果 (BICR判定、ITT集団、2020年2月12日データカットオフ)

	A 群	C 群
例数	22	24
イベント数 (%)	11 (50.0)	5 (20.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.3 [6.9, -]	- [-, -]
ハザード比 [95%CI] *	1.68 [0.54, 5.21]	

- : 推定不能、\* : IMDCリスク分類 (favorable、intermediate、poor) 及びPD-L1発現状況 (1%以上、1%未満又は不明) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

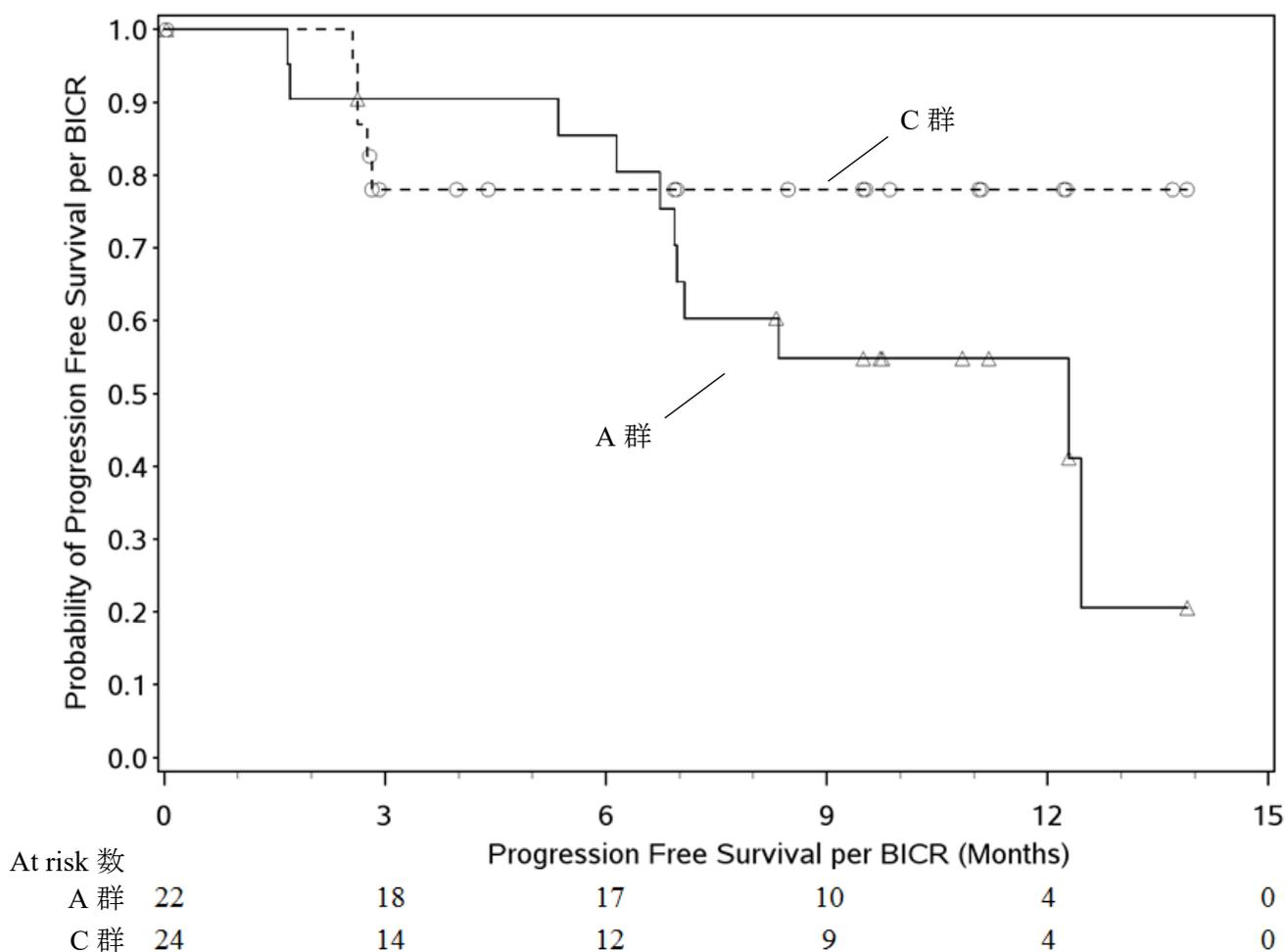


図3 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、ITT 集団、2020 年 2 月 12 日データカットオフ)

表5 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2020 年 2 月 12 日データカットオフ)

	A 群	C 群
例数	22	24
イベント数 (%)	4 (18.2)	1 (4.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [-, -]	- [-, -]
ハザード比 [95%CI] *	4.89 [0.54, 44.33]	

- : 推定不能、\*: IMDCリスク分類 (favorable、intermediate、poor) 及びPD-L1発現状況 (1%以上、1%未満又は不明) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

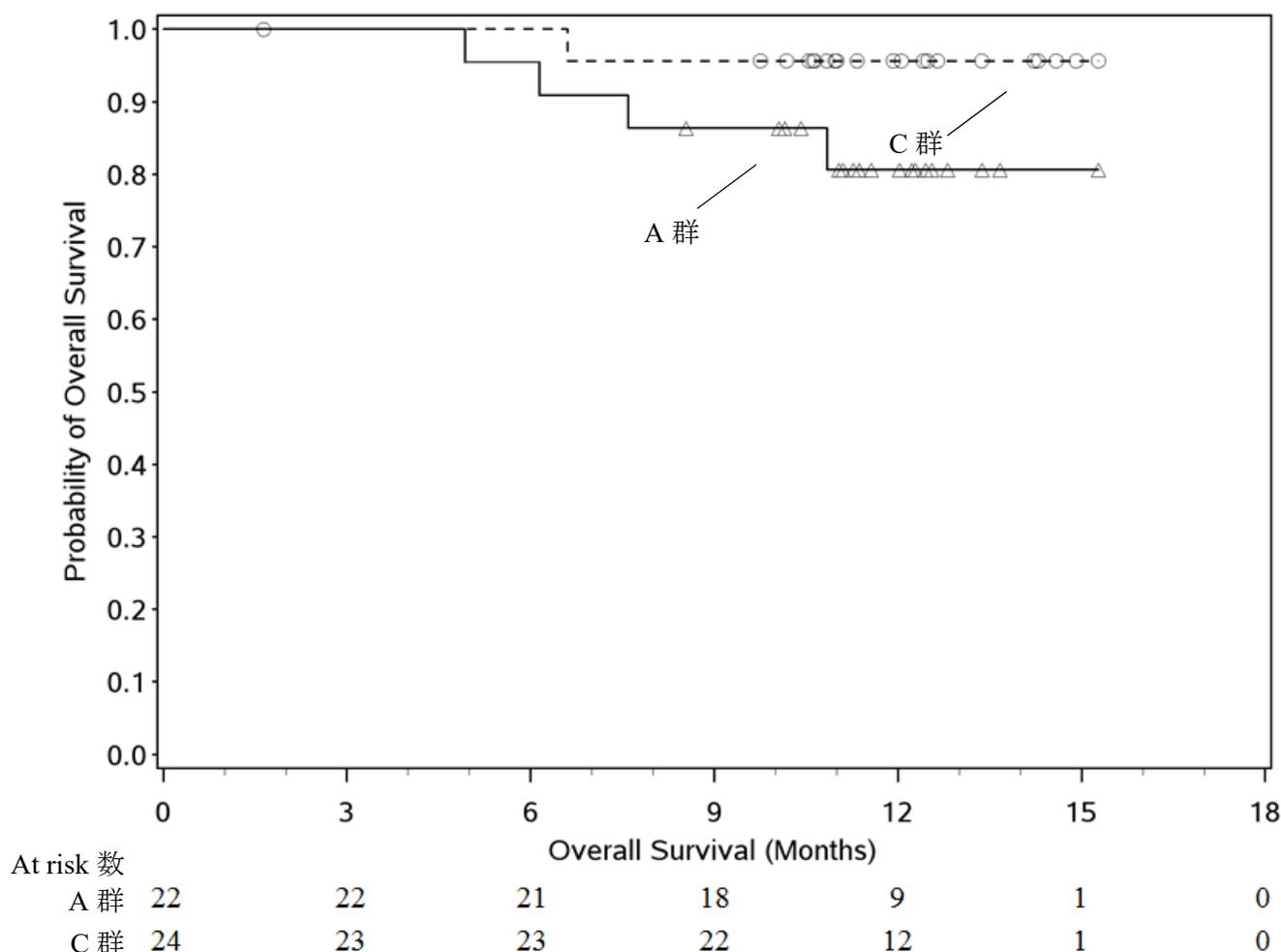


図4 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2020 年 2 月 12 日データカットオフ)

機構は、9ER 試験の日本人集団における PFS 及び OS に関する上記の結果を踏まえ、全体集団と日本人集団との間で①PFS 及び②OS の結果の一貫性が認められなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① PFS :

9ER 試験の PFS の主要解析において、疾患進行が認められる前に後治療が開始された場合は打ち切りとして扱うこととされた。疾患進行が認められる前に後治療が開始された患者の割合は、全体集団の A 群及び C 群でそれぞれ 7.1% (23/323 例) 及び 13.1% (43/328 例) であった一方、日本人集団において、投与群間での当該打ち切りの割合に差異 (A 群 9.1% (2/22 例)、C 群 33.3% (8/24 例<sup>7)</sup>) が認められた。疾患進行が認められる前の後治療の開始を打ち切りとしない場合には、日本人集団における C 群に対する A 群の PFS のハザード比は、後治療の開始を打ち切りとして取り扱う場合の推定値より小さくなった (ハザード比 [95%CI] : 1.28 [0.48, 3.43] )<sup>8)</sup>。

<sup>7)</sup> BICR 判定では PD と判定されなかったものの、治験責任医師判定で PD と判定され後治療を開始し打ち切りとされた患者は 4/24 例であった。

<sup>8)</sup> 疾患進行が認められる前の後治療の開始を打ち切りとしない場合の、全体集団における C 群に対する A 群の PFS のハザード比 [95%CI] は、0.54 [0.44, 0.67] であった。

また、日本人集団において、根治切除不能又は転移性の RCC 患者における予後因子とされる、転移臓器数 (>1)、肝転移、骨転移及び肉腫様変化について、投与群間で分布に偏りが認められた。このことから、予後因子の分布の不均衡による PFS の結果への影響について検討するため、上記の 4 因子を対象として、予後因子の同時分布が日本人集団と同様となる集団を、外国人集団から日本人集団と同様の規模で層別復元抽出し(反復回数:10,000回)、C 群に対する A 群の PFS のハザード比の推定値を求めた。その結果、当該推定値は全体集団におけるハザード比の推定値より大きくなった(ハザード比 [95%CI]: 0.60 [0.23, 1.55])。

以上より、日本人の患者数及びイベント数が少ないことから考察には限界があるものの、全体集団と日本人集団との間で一貫性が認められなかった理由として、投与群間における当該打ち切りの割合及び予後因子の分布の不均衡が考えられた。

## ② OS :

投与群間の予後因子の分布の不均衡による OS の結果への影響について検討するため、上記①と同様に、4 つの予後因子の同時分布が日本人集団と同様となる集団を、外国人集団から日本人集団と同様の規模で層別復元抽出し(反復回数:10,000回)、C 群に対する A 群の OS のハザード比の推定値を求めた。その結果、当該推定値は全体集団におけるハザード比の推定値より大きくなった(ハザード比 [95%CI]: 0.79 [0.21, 3.01])。なお、OS の 1 回目の中間解析時点(2020年2月12日データカットオフ)において、日本人集団の A 群で OS イベントが認められた 4 例中 3 例が、上記の予後因子を 2 つ以上有する患者であった<sup>9)</sup>。

以上より、日本人集団におけるイベント数が限られており、考察には限界があるものの、全体集団と日本人集団で結果の一貫性が認められなかった理由として予後因子の分布の投与群間での不均衡が考えられた。なお、日本人集団における後治療を受けた患者の割合は A 群 36.4% (8/22 例) 及び C 群 50.0% (12/24 例) であり、後治療も OS の結果に影響した可能性があると考えられるものの、上記のとおり、日本人集団における OS のイベント数が限られていることから、当該影響について評価することは困難であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対して、NIVO/CABO 投与の有効性は示されたと判断した。

- 9ER 試験において、C 群に対する A 群の PFS に関する優越性が検証されており、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 副次評価項目とされた OS について、C 群に対する A 群の優越性が示されたこと。

また、投与群間において、疾患進行と判定される前に後治療が開始されたことにより打ち切りとされた患者の割合の差異、及び患者背景因子の不均衡が認められたことが、9ER 試験の日本人集団における PFS 及び OS の結果に影響を及ぼした可能性がある旨の申請者の説明については、日本人の患者数並びに PFS 及び OS のイベント数が限られていること等から考察には限界があると考えられる。しかしながら、下記の

<sup>9)</sup> 日本人集団の A 群及び C 群において、予後因子を 2 つ以上有する患者はそれぞれ 10/22 例(45.5%)及び 4/24 例(16.7%)であった。

点等も考慮すると、日本人患者を含め、9ER 試験の対象患者に対する NIVO/CABO 投与の有効性は示されたと判断した。

- NIVO 及び CABO の PK、並びに根治切除不能又は転移性の RCC の診断及び治療体系について、明確な国内外差は認められていないこと。
- NIVO 及び CABO の既承認の効能・効果において、有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 28 年 7 月 22 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」、「令和 2 年 1 月 8 日付け審査報告書 カボメティクス錠 20 mg、同錠 60 mg」等参照）。

### 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、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する NIVO/CABO 投与時に特に注意を要する有害事象は、①NIVO 及び②CABO の既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断されたそれぞれ下記の事象であり、NIVO/CABO 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

- ① ILD、肝機能障害、甲状腺機能異常、下垂体機能障害、infusion reaction、皮膚障害、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、重症筋無力症・心筋炎・横紋筋融解症・筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎、1 型糖尿病、重篤な血液障害、心臓障害、結核及び肺炎（「令和 2 年 10 月 20 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）。
- ② 高血圧、腎機能障害、骨髄抑制、創傷治癒合併症、肺炎、肝機能障害、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、消化管穿孔・瘻孔、出血、可逆性後白質脳症候群、骨壊死、血栓塞栓症、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、ILD、横紋筋融解症、皮膚障害（手掌・足底発赤知覚不全症候群を除く）、胆嚢炎、副腎機能障害及び肝性脳症（「令和 2 年 10 月 12 日付け審査報告書 カボメティクス錠 20 mg、同錠 60 mg」等参照）。

また、機構は、NIVO/CABO 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、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、NIVO 及び CABO の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、RCC 患者において NIVO/CABO 投与は忍容可能であると判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、9ER 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO/CABO 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。

9ER 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (9ER 試験)

	例数 (%)	
	A 群 (NIVO/CABO)	C 群 (スニチニブ)
	320 例	320 例
全有害事象	319 (99.7)	317 (99.1)
Grade 3 以上の有害事象	241 (75.3)	226 (70.6)
死亡に至った有害事象	20 (6.3)	31 (9.7)
重篤な有害事象	148 (46.3)	127 (39.7)
投与中止に至った有害事象		
NIVO	21 (6.6)	—
CABO	24 (7.5)	—
NIVO 及び CABO	18 (5.6)	—
スニチニブ	—	54 (16.9)
休薬に至った有害事象		
NIVO	10 (3.1)	—
CABO	133 (41.6)	—
NIVO 及び CABO	88 (27.5) *	—
休薬に至った治験薬不明	21 (6.6)	
スニチニブ	—	209 (65.3)
減量に至った有害事象		
CABO	126 (39.4)	—
スニチニブ	—	90 (28.1)

— : 該当なし、\* : うち 20 例は NIVO と CABO の休薬時期が異なる

9ER 試験において、C 群と比較して A 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (A 群 : 204 例 (63.8%)、C 群 : 151 例 (47.2%)、以下、同順)、ALT 増加 (90 例 (28.1%)、27 例 (8.4%)、AST 増加 (81 例 (25.3%)、35 例 (10.9%) )、発疹 (A 群 : 69 例 (21.6%)、C 群 : 26 例 (8.1%)、そう痒症 (60 例 (18.8%)、14 例 (4.4%) )、発声障害 (55 例 (17.2%)、11 例 (3.4%) ) 及び筋痙縮 (38 例 (11.9%)、5 例 (1.6%) ) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢 (66 例 (20.6%)、30 例 (9.4%) )、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (51 例 (15.9%)、35 例 (10.9%) )、ALT 増加 (29 例 (9.1%)、4 例 (1.3%) ) 及び AST 増加 (23 例 (7.2%)、5 例 (1.6%) ) であった。発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

9ER 試験において、C 群と比較して A 群で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも NIVO 又は CABO において既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果と比較して RCC の患者に対する NIVO/CABO 投与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 CABO において既知の有害事象であったこと、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・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、NIVO 及び CABO の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、RCC 患者において NIVO/CABO 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、9ER 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO/CABO 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。

9ER 試験の A 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要 (9ER 試験の A 群)

	例数 (%)	
	日本人患者	外国人患者
	22 例	298 例
全有害事象	22 (100)	297 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	16 (72.7)	225 (75.5)
死亡に至った有害事象	1 (4.5)	19 (6.4)
重篤な有害事象	8 (36.4)	140 (47.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (31.8)	56 (18.8)
治験薬の休薬に至った有害事象	19 (86.4)	233 (78.2)
治験薬の減量に至った有害事象	14 (63.6)	112 (37.6)

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、高血圧（日本人患者：14 例（63.6%）、外国人患者：97 例（32.6%）、以下、同順）、上咽頭炎（9 例（40.9%）、13 例（4.4%））、発疹（8 例（36.4%）、61 例（20.5%））、AST 増加（8 例（36.4%）、73 例（24.5%））、肝機能異常（7 例（31.8%）、0 例）、タンパク尿（7 例（31.8%）、26 例（8.7%））、リパーゼ増加（7 例（31.8%）、46 例（15.4%））、血小板数減少（6 例（27.3%）、12 例（4.0%））、血中甲状腺刺激ホルモン増加（5 例（22.7%）、21 例（7.0%））、血中アルカリホスファターゼ増加（5 例（22.7%）、32 例（10.7%））、血中 LDH 増加（4 例（18.2%）、8 例（2.7%））、好中球数減少（4 例（18.2%）、8 例（2.7%））、血中 CPK 増加（3 例（13.6%）、3 例（1.0%））、倦怠感（3 例（13.6%）、9 例（3.0%））及び悪性新生物進行（3 例（13.6%）、10 例（3.4%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リパーゼ増加（4 例（18.2%）、16 例（5.4%））、タンパク尿（3 例（13.6%）、6 例（2.0%））、悪性新生物進行（3 例（13.6%）、10 例（3.4%））、肝機能異常（2 例（9.1%）、0 例）及び発疹（2 例（9.1%）、4 例（1.3%））、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、悪性新生物進行（3 例（13.6%）、10 例（3.4%））、発現率が 5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、タンパク尿（3 例（13.6%）、2 例（0.7%））、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、高血圧（6 例（27.3%）、26 例（8.7%））、タンパク尿（3 例（13.6%）、8 例（2.7%））、肝機能異常（2 例（9.1%）、0 例）、好中球数減少（2 例（9.1%）、0 例）、倦怠感（2 例（9.1%）、2 例（0.7%））、甲状腺機能亢進症（2 例（9.1%）、8 例（2.7%））、肺臓炎（2 例（9.1%）、8 例（2.7%））及び発疹（2 例（9.1%）、8 例（2.7%））、発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は、タンパク尿（5 例（22.7%）、5 例（1.7%））、手掌・足底発赤知覚不全症候群（4 例（18.2%）、21 例（7.0%））、高血圧（3 例（13.6%）、6 例（2.0%））及び肝機能障害（2 例（9.1%）、0 例）であった。発現率が 5%以上高かった死亡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。

9ER 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、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、下記の点等を考慮すると、NIVO 及び CABO の休薬等の適切な対応により、日本人患者において NIVO/CABO 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも NIVO 又は CABO において既知の有害事象であったこと。

- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

機構は、以下の項では、9ER 試験において C 群と比較して A 群で全 Grade の有害事象等の発現率が高く、また、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の有害事象の発現率が高かった肝機能障害に着目して検討を行った。

### 7.R.3.3 肝機能障害（自己免疫性肝炎を含む）

申請者は、NIVO/CABO 投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭義）」及び「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（狭域及び広域）」、並びに MedDRA PT の「胆管炎」、「急性胆管炎」、「硬化性胆管炎」、「胆嚢胆管炎」及び「慢性胆管炎」に該当する事象を集計した。

9ER 試験における肝機能障害の発現状況は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現率が 1%以上の肝機能障害（9ER 試験）

PT (MedDRA ver.22.1)	例数 (%)			
	A 群 (NIVO/CABO) 320 例		C 群 (スニチニブ) 320 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	151 (47.2)	39 (12.2)	84 (26.3)	18 (5.6)
ALT 増加	90 (28.1)	17 (5.3)	27 (8.4)	7 (2.2)
AST 増加	81 (25.3)	11 (3.4)	35 (10.9)	4 (1.3)
血中ビリルビン増加	18 (5.6)	1 (0.3)	13 (4.1)	3 (0.9)
肝毒性	18 (5.6)	8 (2.5)	10 (3.1)	1 (0.3)
GGT 増加	13 (4.1)	3 (0.9)	7 (2.2)	3 (0.9)
トランスアミナーゼ上昇	12 (3.8)	2 (0.6)	7 (2.2)	2 (0.6)
高トランスアミナーゼ血症	8 (2.5)	0	0	0
肝酵素上昇	7 (2.2)	0	2 (0.6)	0
肝機能異常	7 (2.2)	2 (0.6)	6 (1.9)	1 (0.3)
肝炎	6 (1.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	0
高ビリルビン血症	6 (1.9)	1 (0.3)	8 (2.5)	1 (0.3)
黄疸	1 (0.3)	1 (0.3)	10 (3.1)	0

9ER 試験において、死亡に至った肝機能障害は、A 群で認められず、C 群で 1/320 例（0.3%：肝不全 1 例）に認められ、当該 1 例は治験薬との因果関係は否定された。重篤な肝機能障害は、A 群で 10/320 例（3.1%：ALT 増加、肝炎及び肝毒性各 2 例、AST 増加、自己免疫性肝炎、胆汁うっ滞、肝機能異常及び黄疸各 1 例（重複あり））、C 群で 5/320 例（1.6%：トランスアミナーゼ上昇 2 例、薬物性肝障害、肝硬変、肝不全及び高ビリルビン血症各 1 例（重複あり））に認められ、うち、A 群の ALT 増加、肝炎及び肝毒性各 2 例、AST 増加、自己免疫性肝炎及び肝機能異常各 1 例、C 群のトランスアミナーゼ上昇、薬物性肝障害及び高ビリルビン血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った肝機能障害は、A 群で 11/320 例（3.4%：ALT 増加 6 例、AST 増加 5 例、トランスアミナーゼ上昇 2 例、自己免疫性肝炎、血中ビリルビン増加、肝機能異常、肝炎及び肝毒性各 1 例（重複あり））、C 群で 8/320 例（2.5%：ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加各 3 例、肝毒性 2 例、トランスアミナーゼ上昇、薬物性肝障害、GGT 増加及び肝不全各 1 例（重複あり））に認められた。治験薬の休薬

に至った肝機能障害は、A 群で 65/320 例（20.3%：ALT 増加 29 例、AST 増加 23 例、肝毒性 12 例、肝炎 6 例、血中ビリルビン増加 5 例、トランスアミナーゼ上昇及び肝酵素上昇各 4 例、自己免疫性肝炎、肝機能検査値上昇、GGT 増加及び肝機能異常各 2 例、高ビリルビン血症、肝細胞損傷、腹水、高トランスアミナーゼ血症及び胆汁うっ滞各 1 例（重複あり））、C 群で 25/320 例（7.8%：肝毒性 8 例、AST 増加及び高ビリルビン血症各 5 例、ALT 増加 4 例、トランスアミナーゼ上昇 3 例、GGT 増加及び黄疸各 2 例、血中ビリルビン増加、腹水及び肝硬変各 1 例（重複あり））に認められた。治験薬の減量に至った肝機能障害は、A 群で 17/320 例（5.3%：ALT 増加 7 例、AST 増加 4 例、肝機能異常、肝毒性及びトランスアミナーゼ上昇各 2 例、自己免疫性肝炎、血中ビリルビン増加、肝炎、高ビリルビン血症及び肝機能検査値上昇各 1 例（重複あり））、C 群で 5/320 例（1.6%：トランスアミナーゼ上昇、腹水、GGT 増加、肝酵素上昇及び黄疸各 1 例）に認められた。

9ER 試験の A 群における、肝機能障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、100.5（1～817）日であった。

また、9ER 試験において、NIVO/CABO 投与により、重篤な肝機能障害（NIVO 又は CABO との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 9 のとおりであった。

表 9 重篤な肝機能障害（NIVO 又は CABO との因果関係あり）を発現した患者一覧（9ER 試験）

年齢	性別	人種	PT (MedDRA ver.22.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	治験薬の 処置	転帰
48	男	外国人	自己免疫性肝炎	3	56	6	休薬	後遺症あり
72	男	外国人	ALT 増加	3	56	5	休薬	回復
			ALT 増加	2	61	3	休薬	回復
67	男	日本人	ALT 増加	3	45	12	中止	回復
			AST 増加	3	45	12	中止	回復
74	女	日本人	肝機能異常	3	53	77	休薬	回復
			肝機能異常	1	130	195	休薬	回復
57	男	外国人	肝炎	3	70	8	中止	回復
72	男	外国人	肝毒性	4	46	7	中止	回復
54	男	外国人	肝毒性	3	57	27	不明	回復
66	女	外国人	肝炎	3	62	23	休薬	回復

さらに、9ER 試験において、NIVO/CABO 投与により、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害（治験薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 10 のとおりであった。なお、9ER 試験以外の NIVO/CABO の臨床試験において、当該基準に該当する肝機能障害は認められなかった。

表 10 Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害（NIVO 又は CABO との因果関係あり）を発現した患者一覧

年齢	性別	人種	PT (MedDRA ver.22.1)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	治験薬の 処置	転帰
52	男	外国人	AST 増加	2	非重篤	155	3	休薬	回復
			血中ビリルビン増加	2	非重篤	155	10	休薬	回復
			AST 増加	2	非重篤	167	17	中止	回復
			ALT 増加	2	非重篤	169	15	中止	回復
			血中ビリルビン増加	2	非重篤	169	15	中止	回復
73	男	外国人	AST 増加	1	非重篤	15	36	継続	回復
			高ビリルビン血症	2	非重篤	15	50	継続	回復
			肝毒性	3	非重篤	50	15	休薬	回復
69	女	外国人	ALT 増加	3	非重篤	28	22	休薬	不明
			血中ビリルビン増加	2	非重篤	35	15	休薬	不明

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

9ER 試験において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害及び Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害が認められていること等から、NIVO/CABO 投与に際しては肝機能障害の発現に特に注意が必要である。一方、治験薬の休薬又は中止によりほとんどの症例が回復していること等を踏まえると、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、引き続き肝機能障害の発現状況が定期的にモニタリングされ、NIVO 及び CABO 休薬等の適切な対応がなされるのであれば、NIVO/CABO 投与による肝機能障害は管理可能と判断した。ただし、臨床試験における肝機能障害の発現状況等については、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 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、RCC に係る CABO の効能・効果は、既承認の効能・効果である「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」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（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、CABO 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。特に、前治療歴がない患者への投与については、CABO 以外の治療の実施についても慎重に検討すること。
- CABO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 前治療歴がない患者への CABO 単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

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において、以下の旨を注意喚起した上で、CABO の効能・効果を申請どおり「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、CABO 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。特に、前治療歴がない患者への CABO 単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
- CABO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### 7.R.4.1 NIVO/CABO 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、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC に対する NIVO/CABO 投与に関する記載内容は以下のとおりであった。  
<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2021) :  
IMDC リスク分類にかかわらず、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する一次治療として NIVO/CABO 投与は推奨される。

申請者は、9ER 試験において、NIVO と CABO を併用投与することとした経緯・理由について、以下のように説明している。

9ER 試験計画時点における NCCN ガイドライン (v.2.2017) 等において、二次治療として NIVO 又は CABO の単独投与が推奨されていたことに加え、下記の理由から、NIVO と CABO を併用投与することとした。

- CABO による血管新生阻害作用に加えて、以下の点等から、NIVO と CABO の併用投与により抗腫瘍免疫作用が増強することで、いずれかの薬剤の単独投与より高い抗腫瘍効果が得られると考えたこと。
  - NIVO は、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び癌細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられていること。
  - CABO は、細胞傷害性 T 細胞である CD8+T 細胞数の増加、制御性 T 細胞及び骨髄由来抑制細胞の減少等により、抗腫瘍免疫作用を増強することが示唆されていること (J Transl Med 2014;12:294)。
- 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象に、NIVO/スニチニブ投与等の安全性等を検討することを目的とした海外第 I 相試験 (CheckMate-016 試験) において、NIVO 又はスニチニブの単独投与時と比較して、NIVO/スニチニブ投与では Grade 3 又は 4 の副作用の発現率が高く、安全性上の懸念が認められたこと (J Immunother Cancer 2018; 6: 109) から、対照群として設定したスニチニブと NIVO との併用投与による開発は困難と考えられたこと。
- 根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者等を対象に、NIVO/CABO 投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした海外第 I b/II 相試験 (CTEP-9681 試験) において、NIVO/CABO 投与は忍容可能であったこと (J Clin Oncol 2020; 38: 3672-84)。

機構は、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する NIVO/CABO 投与の併用意義、臨床的位置付け及び投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

9ER 試験の結果、NIVO/CABO 投与の奏効率は、55.7% (180/323 例) であった一方で、化学療法未治療の RCC 患者を対象とした NIVO 及び CABO の単独投与に係る海外第 II 相試験 (669 試験及び A031203 試験) における奏効率は、それぞれ 31.7% (39/123 例) 及び 20.3% (16/79 例) であった。試験間の比較であること等から解釈には注意が必要であるものの、上記の臨床試験成績等から、当該併用投与により、いずれかの薬剤の単独投与と比較して高い抗腫瘍効果が得られると考える。

また、9ER 試験において、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者において臨床的有用性が示されたことに加えて、下記の結果を考慮すると、NIVO/CABO 投与は、IMDC リスク分類にかかわらず、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 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。

- IMDC リスク分類が favorable、intermediate 及び poor リスクの患者集団における C 群に対する A 群の PFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.67 [0.41, 1.10]、0.54 [0.40, 0.72] 及び 0.35 [0.22, 0.57] であり、明確な差異は認められていないこと。

さらに、9ER 試験の対象とされなかった非淡明細胞型 RCC 患者について、NIVO/CABO 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は現時点では得られていないものの、国内診療ガイドラインにおいて RCC に対する治療法は組織型ごとに区別されておらず、非淡明細胞型 RCC に対しては淡明細胞型 RCC に準じた治療が行われていること等から、非淡明細胞型 RCC 患者に対しても、NIVO/CABO 投与は治療選択肢の一つとなると考える。

また、CABO 単独投与について、化学療法歴のない RCC 患者を対象とした検証的な試験の成績は得られていないことから、当該患者への CABO 単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討する必要があると考える。

以上より、9ER 試験の対象が淡明細胞型 RCC 患者であったことについて、臨床成績の項に記載し、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「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、CABO 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。
- CABO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 前治療歴がない患者への CABO 単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

なお、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する NIVO/CABO とペムブロリズマブ/アキシチニブ、アベルマブ/アキシチニブ及び IMDC リスク分類の intermediate/poor リスクにおける NIVO/IPI との使い分けについては、下記のように考える。

- NIVO/CABO とペムブロリズマブ/アキシチニブ又は NIVO/IPI との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点でこれらの使い分けについては不明であり、それぞれの治療法の安全性プロファイル等を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。
- NIVO/CABO とアベルマブ/アキシチニブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていない。しかしながら、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1003 試験）において、スニチニブ群に対するアベルマブ/アキシチニブ群の OS の優越性は検証されていない一方で、9ER 試験において、C 群に対する A 群の OS の優越性が示されていることを考慮すると、NIVO/CABO はアベルマブ/アキシチニブより優先される。

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、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、CABO の効能・効果を申請どおり「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、CABO 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。特に、前治療歴がない患者への CABO 単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
- CABO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

なお、NIVO/CABO と既承認のペムブロリズマブ/アキシチニブ、アベルマブ/アキシチニブ及び NIVO/IPI との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについては不明であり、個々の患者の状態に応じて適切な治療法が選択されると判断した。

#### 7.R.4.2 PD-L1発現状況別のNIVO/CABO投与の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、NIVOがヒトPD-1に対する抗体医薬品であることから、PD-1のリガンドであるPD-L1の発現状況別のNIVO/CABO投与の有効性及び安全性、並びにNIVO/CABO投与の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

9ER 試験では、Dako 社の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」」を用いて解析を行い、腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況<sup>10)</sup>を解析可能であった患者集団を対象として、PD-L1 発現状況（カットオフ値：1、5 又は 10%）別の NIVO/CABO 投与の①有効性及び②安全性について検討を行った。

##### ① 有効性：

9ER 試験における PD-L1 発現状況（カットオフ値：1、5 又は 10%）別の PFS の主要解析（2020 年 2 月 12 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 11 及び図 5 のとおりであった。

いずれのカットオフ値を用いた場合にも、PD-L1 陽性集団及び陰性集団ともに C 群と比較して A 群における PFS の延長効果が認められたことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/CABO 投与の有効性が期待できると考える。

<sup>10)</sup> 腫瘍組織において PD-L1 の発現が認められた腫瘍細胞の割合。

表 11 PD-L1 発現状況別の PFS の結果 (BICR 判定、ITT 集団、2020 年 2 月 12 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用*2 の p 値	
1%未満	A 群	232	19.8 [13.3, -]	0.50 [0.38, 0.65]	0.4384	
	C 群	240	9.3 [7.9, 10.9]			
1%以上	A 群	81	13.1 [9.0, -]	0.45 [0.29, 0.68]		
	C 群	81	4.7 [3.2, 9.7]			
5%未満	A 群	260	17.7 [12.8, -]	0.52 [0.40, 0.66]		0.1250
	C 群	265	9.4 [8.1, 10.4]			
5%以上	A 群	53	22.9 [7.0, 22.9]	0.35 [0.21, 0.59]		
	C 群	56	4.0 [2.8, 5.9]			
10%未満	A 群	271	19.8 [13.1, -]	0.51 [0.40, 0.65]	0.3110	
	C 群	275	9.3 [7.9, 9.8]			
10%以上	A 群	42	10.0 [6.9, 22.9]	0.37 [0.21, 0.66]		
	C 群	46	4.0 [2.8, 5.9]			

— : 推定不能、\*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2 : ①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデル

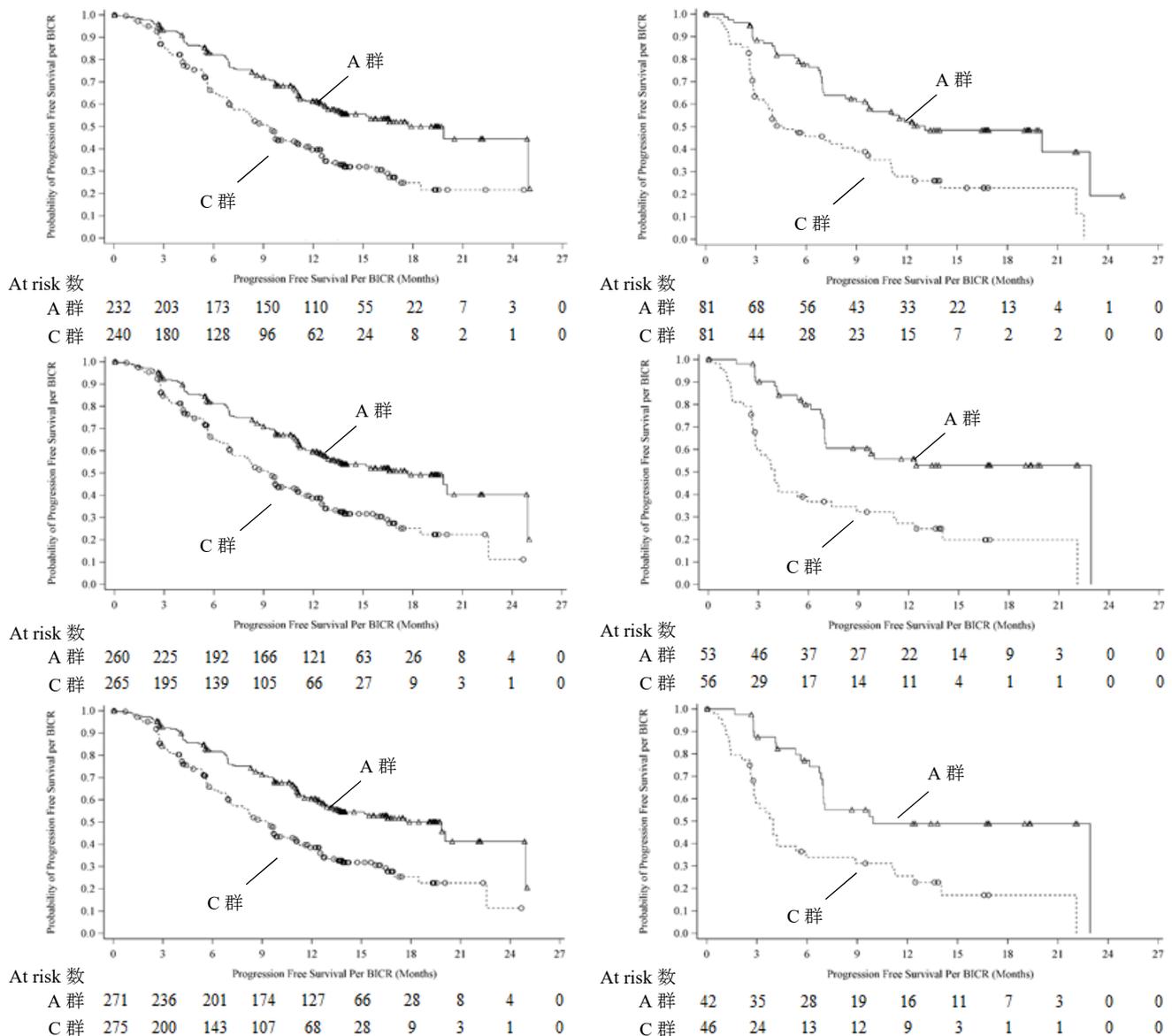


図5 PD-L1 発現状況別のPFSのKaplan-Meier曲線(2020年2月12日データカットオフ)  
(左上図:<1%、右上図:≥1%、左中央図:<5%、右中央図:≥5%、左下図:<10%、右下図:≥10%)

② 安全性:

PD-L1 発現割合が1%未満及び1%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 99.6 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 72.6 及び 81.3%、死亡に至った有害事象はそれぞれ 5.7 及び 7.5%、重篤な有害事象はそれぞれ 45.2 及び 47.5%であった。PD-L1 発現割合が 5%未満及び5%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 99.6 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 73.9 及び 79.2%、死亡に至った有害事象はそれぞれ 6.6 及び 3.8%、重篤な有害事象はそれぞれ 45.5 及び 47.2%であった。PD-L1 発現割合が 10%未満及び10%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 99.6 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 74.3 及び 78.6%、死亡に至った有害事象はそれぞれ 6.3 及び 4.8%、重篤な有害事象はそれぞれ 45.5 及び 47.6%であった。

PD-L1 発現状況別のNIVO/CABO投与の安全性について、いずれのカットオフ値を用いた場合にも、PD-L1 陽性集団と陰性集団との間でNIVO/CABO投与の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらずNIVO/CABO投与は忍容可能であると考えられる。

上記①及び②の検討結果から、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC に対して、PD-L1 発現状況にかかわらず、NIVO/CABO 投与が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。

上記の申請者の説明について概ね了承した。ただし、NIVO/CABO 投与の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、RCC に係る CABO の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定されていた（既承認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
<ul style="list-style-type: none"> <li>通常、成人には CABO として 1 日 1 回 60 mg を空腹時に経口投与する。<u>NIVO と併用する場合は、通常、成人には CABO として 1 日 1 回 40 mg を空腹時に経口投与する。</u>なお、患者の状態により適宜減量する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><del>他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</del></li> <li>食後に CABO を投与した場合、C<sub>max</sub> 及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。</li> <li>副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安。</li> <li>20 mg 錠と 60 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、60 mg を投与する際には 20 mg 錠を使用しないこと。</li> </ul>

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、並びに以下に示す検討の結果、CABO の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項はそれぞれ下表のように設定・変更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
<ul style="list-style-type: none"> <li>通常、成人には CABO として 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</li> <li><u>NIVO と併用する場合は、通常、成人には CABO として 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><del>他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</del></li> <li>食後に CABO を投与した場合、C<sub>max</sub> 及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。</li> <li>副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安。</li> <li>20 mg 錠と 60 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、60 mg を投与する際には 20 mg 錠を使用しないこと。</li> </ul>

#### 7.R.5.1 CABO の用法・用量について

申請者は、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する NIVO/CABO 投与に係る CABO の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

根治切除不能な尿路上皮癌患者等を対象に NIVO/CABO 投与等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 I b/II 相試験（CTEP-9681 試験）において、NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び CABO 40 mg を QD の併用投与の忍容性が確認されていた（J Clin Oncol 2020; 38: 3672-84）こと等を踏まえ、9ER 試験では、NIVO/CABO 投与の用法・用量を「CABO 40 mg を QD で経口投与との併用において、NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与」と設定した。9ER 試験の結果、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の

淡明細胞型 RCC 患者に対する NIVO/CABO 投与の臨床的有用性が示されたことから、9ER 試験における設定に基づき、CABO の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.5.2 CABO の用量調節について

申請者は、CABO の用量調節について、以下のように説明している。

9ER 試験では、NIVO 及び CABO の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより NIVO/CABO の臨床的有用性が認められたことから、用法・用量に関連する注意の項に 9ER 試験に準じた減量・中止する場合の CABO の投与量を設定した（既承認の内容に下線部追加）。なお、副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安について、9ER 試験における肝機能障害に係る用量調節基準は CABO 単独投与時（既承認の内容）と異なる基準であったものの、添付文書の副作用の項において、観察を十分にいき、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う旨を注意喚起していることから、副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安を変更する必要はないと考える。

- 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、CABO を休薬、減量又は中止すること。

表 12 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量	
	CABO 単独投与の場合	NIVO と併用する場合
通常投与量	60 mg/日	40 mg/日
1 段階減量	40 mg/日	20 mg/日
2 段階減量	20 mg/日	20 mg/日を隔日投与
中止	20 mg/日で忍容不能な場合、 投与を中止する。	20 mg/日の隔日投与で忍容不 能な場合、投与を中止する。

表 13 副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安

Grade <sup>注)</sup>	処置
Grade 2 の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで 1 段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量可）。
Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで 1 段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量可）。
Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に準じる。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

上記の減量・中止する場合の投与量に関する申請者の説明を了承した。一方、9ER 試験では、肝機能障害について CABO 単独投与時の用量調節基準とは異なる用量調節基準が設定され、当該基準に従うことにより NIVO/CABO の臨床的有用性が認められたことを考慮すると、当該用量調節基準に基づき以下のように副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安を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）。

- 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、CABO を休薬、減量又は中止すること。

表 14 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量	
	CABO 単独投与の場合	NIVO と併用する場合
通常投与量	60 mg/日	40 mg/日
1 段階減量	40 mg/日	20 mg/日
2 段階減量	20 mg/日	20 mg/日を隔日投与
中止	20 mg/日で忍容不能な場合、投与を中止する。	20 mg/日の隔日投与で忍容不能な場合、投与を中止する。

表 15 副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
NIVO との併用投与下の肝機能障害	ALT 若しくは AST が基準値上限の 3 倍超 5 倍以下に増加、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで 1 段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。
	ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超 8 倍以下に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。
	ALT 若しくは AST が基準値上限の 8 倍超、又は ALT 若しくは AST が基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで 1 段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可）。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで 1 段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可）。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に準じる。

### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における NIVO/CABO 投与時の安全性等を検討することを目的として、NIVO/CABO 投与を受けた根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした製造販売後調査を実施することを計画している。

本調査の安全性検討事項については、9ER 試験における NIVO/CABO 投与時の安全性プロファイルと既承認効能・効果である根治切除不能又は転移性の RCC 患者及びがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対する CABO 単独投与時の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.3 参照）から、現在実施中の製造販売後調査において設定されている事象（肝不全、肝機能障害及び膵炎）を設定した。

調査予定症例数及び観察期間については、9ER 試験における本調査の安全性検討事項に設定した事象の発現状況を考慮し、それぞれ 50 例及び 26 週間と設定した。

なお、根治切除不能又は転移性の RCC に対する CABO 単独投与に係る製造販売後調査が現在実施中であること等から、当該調査の対象に NIVO/CABO 投与を受けた患者を追加することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する NIVO/CABO 投与の安全性情報は限られていること、及び既承認の効能・効果に係る製造販売後調査の結果が得られていないことを考慮すると、NIVO/CABO 投与を受けた根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項、目標症例数及び観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。また、現在実施中である根治切除不能又は転移性の RCC 患者に係る CABO 単独投与の製造販売後調査の対象に NIVO/CABO 投与を受けた患者を追加することは可能と判断した。

## 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（9ER 試験）

有害事象は A 群で 319/320 例（99.7%）、C 群で 317/320 例（99.1%）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 A 群で 309/320 例（96.6%）、C 群で 298/320 例（93.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.1)	例数 (%)			
	A 群 320 例		C 群 320 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	319 (99.7)	241 (75.3)	317 (99.1)	226 (70.6)
胃腸障害				
下痢	204 (63.8)	22 (6.9)	151 (47.2)	14 (4.4)
悪心	85 (26.6)	2 (0.6)	98 (30.6)	1 (0.3)
嘔吐	55 (17.2)	6 (1.9)	66 (20.6)	1 (0.3)
口内炎	54 (16.9)	8 (2.5)	79 (24.7)	7 (2.2)
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	128 (40.0)	24 (7.5)	130 (40.6)	24 (7.5)
発疹	69 (21.6)	6 (1.9)	26 (8.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	103 (32.2)	11 (3.4)	111 (34.7)	15 (4.7)
無力症	71 (22.2)	14 (4.4)	59 (18.4)	10 (3.1)
粘膜の炎症	66 (20.6)	3 (0.9)	81 (25.3)	8 (2.5)
臨床検査				
ALT 増加	90 (28.1)	17 (5.3)	27 (8.4)	7 (2.2)
AST 増加	81 (25.3)	11 (3.4)	35 (10.9)	4 (1.3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	90 (28.1)	6 (1.9)	65 (20.3)	4 (1.3)
神経系障害				
味覚不全	76 (23.8)	0	69 (21.6)	0
血管障害				
高血圧	111 (34.7)	40 (12.5)	119 (37.2)	42 (13.1)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	109 (34.1)	1 (0.3)	94 (29.4)	1 (0.3)
血液及びリンパ系障害				
貧血	48 (15.0)	6 (1.9)	81 (25.3)	12 (3.8)

重篤な有害事象は、A群 148/320例 (46.3%)、C群 127/320例 (39.7%) に認められた。各群で発現率が1%以上の重篤な有害事象は、A群で下痢 15例 (4.7%)、悪性新生物進行 13例 (4.1%)、肺臓炎及び肺塞栓症各 9例 (2.8%)、肺炎及び低ナトリウム血症各 7例 (2.2%)、尿路感染及び副腎機能不全各 6例 (1.9%)、嘔吐 5例 (1.6%)、発熱 4例 (1.3%)、C群で悪性新生物進行 13例 (4.1%)、肺炎、胸水及び貧血各 8例 (2.5%)、急性腎障害 6例 (1.9%)、尿路感染及び疼痛各 5例 (1.6%)、呼吸不全、発熱、低ナトリウム血症及び背部痛各 4例 (1.3%) であり、うち、A群の下痢 11例、肺臓炎 9例、肺塞栓症及び副腎機能不全各 6例、低ナトリウム血症 4例、嘔吐及び発熱各 2例、悪性新生物進行及び肺炎各 1例、C群の貧血 5例、低ナトリウム血症 3例、肺炎、発熱及び急性腎障害各 2例、尿路感染 1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は A群で 63/320例 (19.7%)、C群で 54/320例 (16.9%) に認められた。各群で 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、A群で ALT 増加 6例 (1.9%)、AST 増加及びタンパク尿各 5例 (1.6%)、副腎機能不全、悪性新生物進行及び肺臓炎各 3例 (0.9%)、下痢、トランスアミナーゼ上昇、新生物進行、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び関節痛各 2例 (0.6%)、C群で悪性新生物進行 7例 (2.2%)、タンパク尿 6例 (1.9%)、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 3例 (0.9%)、肺炎、肝毒性、中枢神経系転移、呼吸不全、心筋虚血、粘膜の炎症、疼痛、血小板減少症及び低ナトリウム血症各 2例 (0.6%) であり、うち、A群の ALT 増加 6例、AST 増加及びタンパク尿各 5例、副腎機能不全及び肺臓炎各 3例、下痢、トランスアミナーゼ上昇及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 2例、悪性新生物進行及び関節痛各 1例、C群のタンパク尿 6例、手掌・足底発赤知覚不全症候群 3例、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、肝毒性、粘膜の炎症及び血小板減少症各 2例、肺炎及び低ナトリウム血症各 1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC に対する NIVO/CABO 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。NIVO/CABO 投与は、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和3年7月12日

### 申請品目

[販売名] カボメティクス錠 20 mg  
[一般名] カボザンチニブリンゴ酸塩  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和2年10月27日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(9ER試験)における以下の結果等から、当該試験の対象患者に対する NIVO/CABO 投与の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた PFS について、スニチニブ投与(C群)に対する NIVO/CABO 投与(A群)の優越性が検証されており、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 副次評価項目とされた OS について、C群と比較して A群で統計学的に有意な延長が認められたこと。

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。

#### 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、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する NIVO/CABO 投与時に特に注意を要する有害事象は、①NIVO 及び②CABO の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞれ以下の事象であり、NIVO 及び CABO の投与にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

- ① ILD、肝機能障害、甲状腺機能異常、下垂体機能障害、infusion reaction、皮膚障害、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、重症筋無力症・心筋炎・横紋筋融解症・筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎、1型糖尿病、重篤な血液障害、心臓障害、結核及び膵炎(「令和2年10月20

日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）。

- ② 高血圧、腎機能障害、骨髄抑制、創傷治癒合併症、膵炎、肝機能障害、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、消化管穿孔・瘻孔、出血、可逆性後白質脳症候群、骨壊死、血栓塞栓症、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、ILD、横紋筋融解症、皮膚障害（手掌・足底発赤知覚不全症候群を除く）、胆嚢炎、副腎機能障害及び肝性脳症（「令和 2 年 10 月 12 日付け審査報告書 カボメティクス錠 20 mg、同錠 60 mg」等参照）。

また、機構は、NIVO/CABO 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識・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、休薬等の適切な対応がなされるのであれば、RCC 患者においても NIVO/CABO 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、申請どおり、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、CABO の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、CABO 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。特に、前治療歴がない患者への CABO 単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
- CABO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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、CABO 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>通常、成人には CABO として 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</li> <li>NIVO と併用する場合は、通常、成人には CABO として 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>食後に CABO を投与した場合、<math>C_{max}</math> 及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。</li> <li>副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安。</li> <li>20 mg 錠と 60 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、60 mg を投与する際には 20 mg 錠を使用しないこと。</li> </ul>

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量	
	CABO 単独投与の場合	NIVO と併用する場合
通常投与量	60 mg/日	40 mg/日
1 段階減量	40 mg/日	20 mg/日
2 段階減量	20 mg/日	20 mg/日を隔日投与
中止	20 mg/日で忍容不能な場合、投与を中止する。	20 mg/日の隔日投与で忍容不能な場合、投与を中止する。

副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
NIVO との併用投与下の肝機能障害	ALT 若しくは AST が基準値上限の 3 倍超 5 倍以下に増加、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで 1 段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。
	ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超 8 倍以下に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。
	ALT 若しくは AST が基準値上限の 8 倍超、又は ALT 若しくは AST が基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで 1 段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可）。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで 1 段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可）。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に準じる。

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 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における肝不全、肝機能障害及び膵炎の発現状況を検討することを目的として、NIVO/CABO 投与を受けた根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とする、調査予定症例数 50 例、観察期間 26 週間の製造販売後調査の実施を計画している。なお、本調査は、現在実施中の RCC に対する CABO 単独投与に係る製造販売後調査の対象に、NIVO/CABO 投与を受けた患者を追加することにより実施する予定である。

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、製造販売後の使用実態下における肝不全、肝機能障害及び膵炎の発現状況等を検討することを目的として、NIVO/CABO 投与を受けた根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とする製造販売後調査を実施す

る必要があると判断した。

また、機構は、本調査の実施計画について、申請者の提示する内容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。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 18 及び 19 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>消化管穿孔、瘻孔</li> <li>出血</li> <li>血栓塞栓症</li> <li>高血圧</li> <li>創傷治癒合併症</li> <li>可逆性後白質脳症症候群</li> <li>腎障害</li> <li>肝不全、肝機能障害</li> <li>顎骨壊死</li> <li>重度の下痢</li> <li>手足症候群</li> <li>骨髄抑制</li> <li>肺炎</li> <li>虚血性心疾患、不整脈、心不全</li> <li>ILD</li> <li>横紋筋融解症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑</li> <li>胆嚢炎</li> <li>副腎機能障害</li> <li>肝機能障害患者における安全性</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞癌患者を対象とした市販直後調査</li> <li>RCC 患者を対象とした使用成績調査</li> <li>肝細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査</li> <li>既承認効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後臨床試験（Cabozantinib-2001 試験）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞癌患者を対象とした市販直後調査による情報提供</li> </ul>

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

表 19 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における肝不全、肝機能障害及び膵炎の発現状況を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	CABO が投与された根治切除不能又は転移性の RCC 患者
観察期間	26 週間
予定症例数	①CABO 単独投与を受けた患者 300 例及び②NIVO/CABO 投与を受けた患者 50 例*
主な調査項目	安全性検討事項：肝不全、肝機能障害及び膵炎 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、CABO 及び併用薬の投与状況等

\*：CABO 単独投与を受けた RCC 患者を対象とした現在実施中の使用成績調査に、NIVO/CABO 投与を受けた患者を追加する。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、NIVO 及び CABO の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。なお、再審査期間は残余期間（令和 10 年 3 月 24 日まで）と設定する。

[効能・効果]（本一変申請では変更なし、二重線部は本一変申請後の令和 2 年 11 月 27 日付けで変更）

○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

[用法・用量]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 2 年 11 月 27 日付けで変更）

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌>

通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

本剤を投与する場合には、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、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和2年11月27日付で変更)

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

1. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 「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。特に、前治療歴がない患者への本剤単独投与については、本剤以外他の治療の実施についても慎重に検討すること。

<がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌>

3. 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
4. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5. 臨床試験の対象となった患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「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. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。~~
12. 食後に本剤を投与した場合、 $C_{max}$ 及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
23. 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

表 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量	
	<u>CABO 単独投与の場合</u>	<u>NIVO と併用する場合</u>
通常投与量	60 mg/日	<u>40 mg/日</u>
1段階減量	40 mg/日	<u>20 mg/日</u>
2段階減量	20 mg/日	<u>20 mg/日を隔日投与</u>
中止	20 mg/日で忍容不能な場合、 投与を中止する。	<u>20 mg/日の隔日投与で忍容不能な場合、投与を中止する。</u>

表 副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
NIVO との併用投与下の肝機能障害	ALT 若しくは AST が基準値上限の 3 倍超 5 倍以下に増加、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで 1 段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。
	ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超 8 倍以下に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。
	ALT 若しくは AST が基準値上限の 8 倍超、又は ALT 若しくは AST が基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで 1 段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可）。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで 1 段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可）。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に準じる。

34. 20 mg錠と 60 mg錠の生物学的同等性は示されていないため、60 mgを投与する際には20 mg錠を使用しないこと。

＜がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌＞

4. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、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
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	盲検下独立中央審査
CABO	cabozantinib malate	カボザンチニブリンゴ酸塩
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
ERK	extracellular signal regulated kinase	細胞外シグナル伝達キナーゼ
GGT	gamma-glutamyltransferase	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium	
intermediate/poor リスク		intermediate リスク及び poor リスク
IPI	ipilimumab (genetical recombination)	イピリムマブ (遺伝子組換え)
ITT	intent-to-treat	
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際用語集
MET	hepatocyte growth factor receptor	肝細胞増殖因子受容体
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NIVO	nivolumab (genetical recombination)	ニボルマブ (遺伝子組換え)
NIVO/CABO		NIVO と CABO との併用
NIVO/IPI		NIVO と IPI との併用
NIVO/IPI/CABO		NIVO、IPI 及び CABO の併用
NIVO/IPI/Chemo		NIVO、IPI 及び Chemo の併用
NIVO/スニチニブ		NIVO とスニチニブとの併用
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
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
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmakokinetics	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
QD	quaque die	1 日 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

略語	英語	日本語
VEGFR2	vascular endothelial growth factor receptor 2	血管内皮増殖因子受容体 2 型
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		腎癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
214 試験		ONO-4538-16/CA209214 試験
669 試験		CA209669 試験
9ER 試験		ONO-4538-81/CA2099ER 試験
アベルマブ		アベルマブ (遺伝子組み換え)
アベルマブ/アキシチニブ		アベルマブとアキシチニブとの併用
スニチニブ		スニチニ布林ゴ酸塩
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
ペムブロリズマブ/アキシチニブ		ペムブロリズマブとアキシチニブとの併用