

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] オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg
- [一般名] ニボルマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] 小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和2年10月27日
- [剤形・含量] 1バイアル（2 mL、10 mL、12 mL 又は 24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg、100 mg、120 mg 又は 240 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するカボザンチニブ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]

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- ~~がん化学療法後に増悪した~~切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

(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3年5月27日付けで変更)

[用法及び用量]

<悪性黒色腫>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 80 mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 360 mg を3週間間隔で点滴静注する。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

<がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 360 mg を3週間間隔で点滴静注する。

<がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

~~<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法~~

~~後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、~~がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和 2 年 11 月 27 日付け又は令和 3 年 5 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] オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg
- [一般名] ニボルマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] 小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和2年10月27日
- [剤形・含量] 1バイアル（2 mL、10 mL、12 mL 又は 24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg、100 mg、120 mg 又は 240 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌
(変更なし)
- [申請時の用法・用量] <悪性黒色腫>
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 80 mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。
- <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

<がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	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	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	29
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	29

[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

NIVO は、小野薬品工業株式会社及び米国 Medarex 社（現 Bristol-Myers Squibb 社）により創製された、ヒト PD-1 に対する IgG4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化等を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、NIVO は①2014年7月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、②2015年12月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、③2016年8月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、④2016年12月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」、⑤2017年3月に「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、⑥2017年9月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」、⑦2018年8月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」、⑧2020年2月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌」及び「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」を効能・効果として承認されている。また、2018年8月に上記①の効能・効果が「悪性黒色腫」に、2021年5月に上記⑦の効能・効果が「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」にそれぞれ変更されている。

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 NIVO の承認申請が行われ、米国では 2021年1月に「OPDIVO, in combination with cabozantinib, is indicated for the first-line treatment of patients with advanced RCC」、EU では 2021年4月に「Opdivo in combination with cabozantinib is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma」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、NIVO 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、33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 NIVO 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。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 PPK 解析

国際共同試験（025 試験及び 9ER 試験）及び海外臨床試験（003 試験、009 試験、010 試験、017 試験及び 057 試験）で得られた NIVO の PK データ（1,542 例、9,263 測定時点）に基づき、PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.0）が実施された。当該解析の結果、9ER 試験に組み入れられた RCC 患者¹⁾（315 例）に、CABO との併用で NIVO 240 mg を Q2W 又は NIVO 480 mg を Q4W で投与した際の PK パラメータの予測値は表 1 のとおりであった。CABO との併用で NIVO 480 mg を Q4W で投与した際の初回投与後及び定常状態における C_{max} は、NIVO 240 mg を Q2W で投与した際の C_{max} と比較して高値となることが予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている NIVO 10 mg/kg を Q2W で単独投与（「平成 26 年 6 月 18 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」参照）した際の定常状態における C_{max} ²⁾ と比較して低値となることが予測された。

表 1 RCC 患者における NIVO の PK パラメータ（予測値）

用法・用量	初回投与後			定常状態		
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)
240 mg Q2W	58.9 (38.9)	29.4 (21.6)	20.6 (23.0)	129 (31.6)	87.9 (32.4)	68.7 (37.2)
480 mg Q4W	118 (38.9)	46.3 (22.4)	27.0 (27.6)	176 (33.4)	87.9 (32.4)	55.3 (41.8)

幾何平均値（変動係数%）

6.1.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.2.1 有効性

RCC 患者（003 試験、009 試験、010 試験、025 試験及び 9ER 試験）を対象に、NIVO 0.3~10 mg/kg を Q2W 若しくは Q3W、又は CABO との併用で NIVO 240 mg を Q2W で投与した際のデータ（1,009 例）に基づき、NIVO の曝露量（初回投与後の C_{avg} ）と有効性（PFS）との関連を検討する曝露-反応モデルが構築され、9ER 試験に組み入れられた RCC 患者¹⁾（315 例）に CABO との併用で NIVO 240 mg を

¹⁾ NIVO/CABO 投与を受け、PK データ等が評価可能であった患者。

²⁾ 悪性黒色腫患者等を対象とした臨床試験で得られた NIVO の PK データ（3,939 例、21,098 測定時点）に基づく PPK 解析により、日本人患者に NIVO 10 mg/kg を Q2W で投与した際の定常状態における C_{max} （幾何平均値（変動係数%））は 412 $\mu\text{g/mL}$ （16.8）と予測された（「令和 2 年 8 月 26 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 240 mg」参照）。

Q2W 又は NIVO 480 mg を Q4W で投与した際の PFS が検討された。その結果、当該用法・用量間で PFS に明確な差異はないと予測された。

6.1.2.2 安全性

RCC 患者（003 試験、010 試験、025 試験及び 9ER 試験）を対象に、NIVO 0.3～10 mg/kg を Q2W 若しくは Q3W、又は CABO との併用で NIVO 240 mg を Q2W で投与した際のデータ（919 例）に基づき、NIVO の曝露量（1 日あたりの C_{avg} ）と安全性（Grade 2 以上の免疫関連有害事象）との関連を検討する曝露－反応モデルが構築された。これを用いて、9ER 試験に組み入れられた RCC 患者¹⁾（315 例）に CABO との併用で NIVO 240 mg を Q2W 又は NIVO 480 mg を Q4W で投与した際の Grade 2 以上の免疫関連有害事象の発現率が検討された。その結果、当該用法・用量間で Grade 2 以上の免疫関連有害事象の発現率に明確な差異はないと予測された。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、NIVO の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 2 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 2 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³⁾することとされた。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⁴⁾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⁵⁾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⁶⁾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

³⁾ NIVO の投与は初回投与から最長 24 カ月とされた。

⁴⁾ 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

⁵⁾ 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。

⁶⁾ 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。

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。

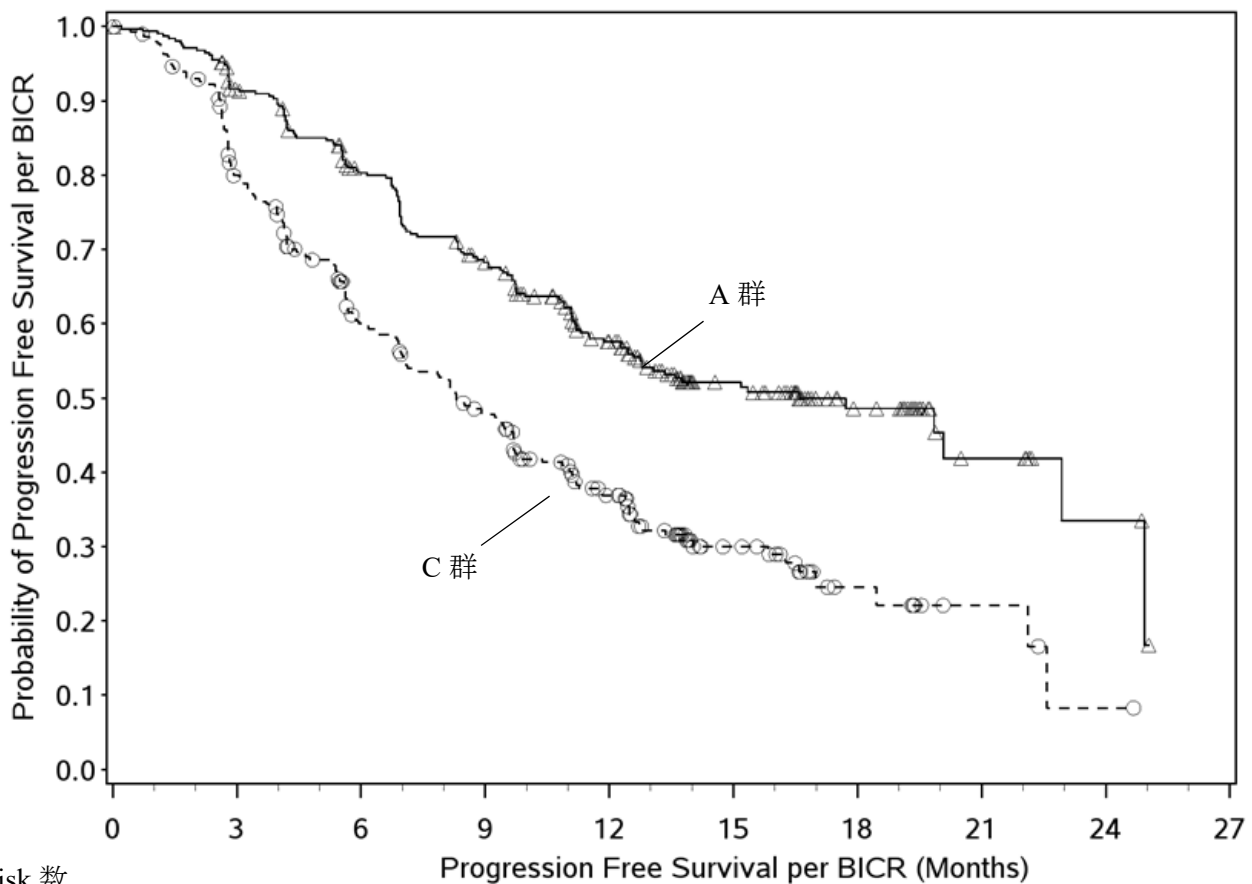
本試験に登録され、無作為化された651例（A群323例、C群328例）全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者はA群22例、C群24例）。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった11例（A群3例、C群8例）を除く640例（A群320例、C群320例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はA群22例、C群24例）。

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3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3 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



At risk 数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
A 群	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0
C 群	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0

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⁷⁾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

⁷⁾ 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。

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。

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回の間解解析をそれぞれ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 α 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 4 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4 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

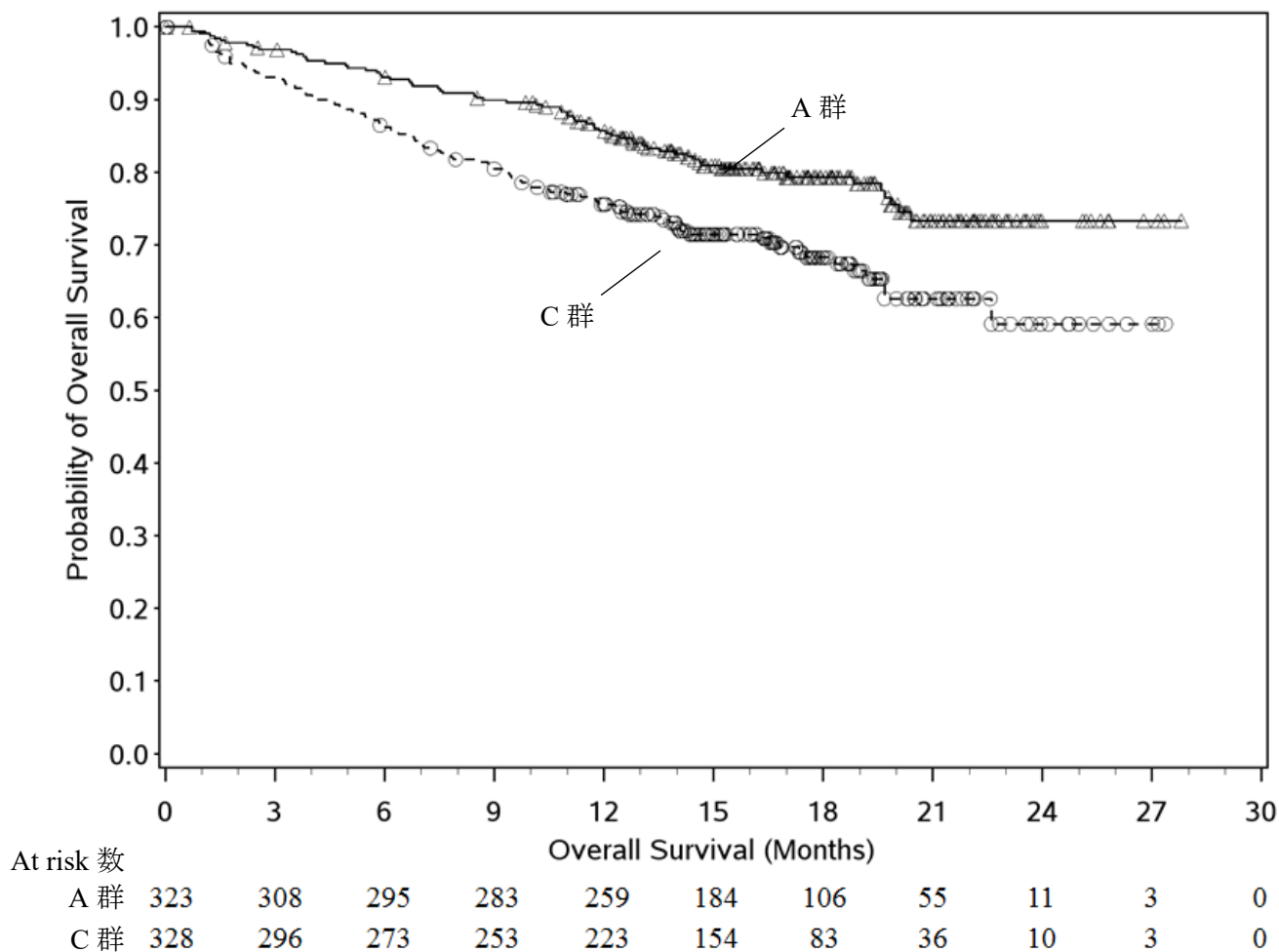


図2 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT 集団、2020年2月12日データカットオフ)

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5及び図3並びに表6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

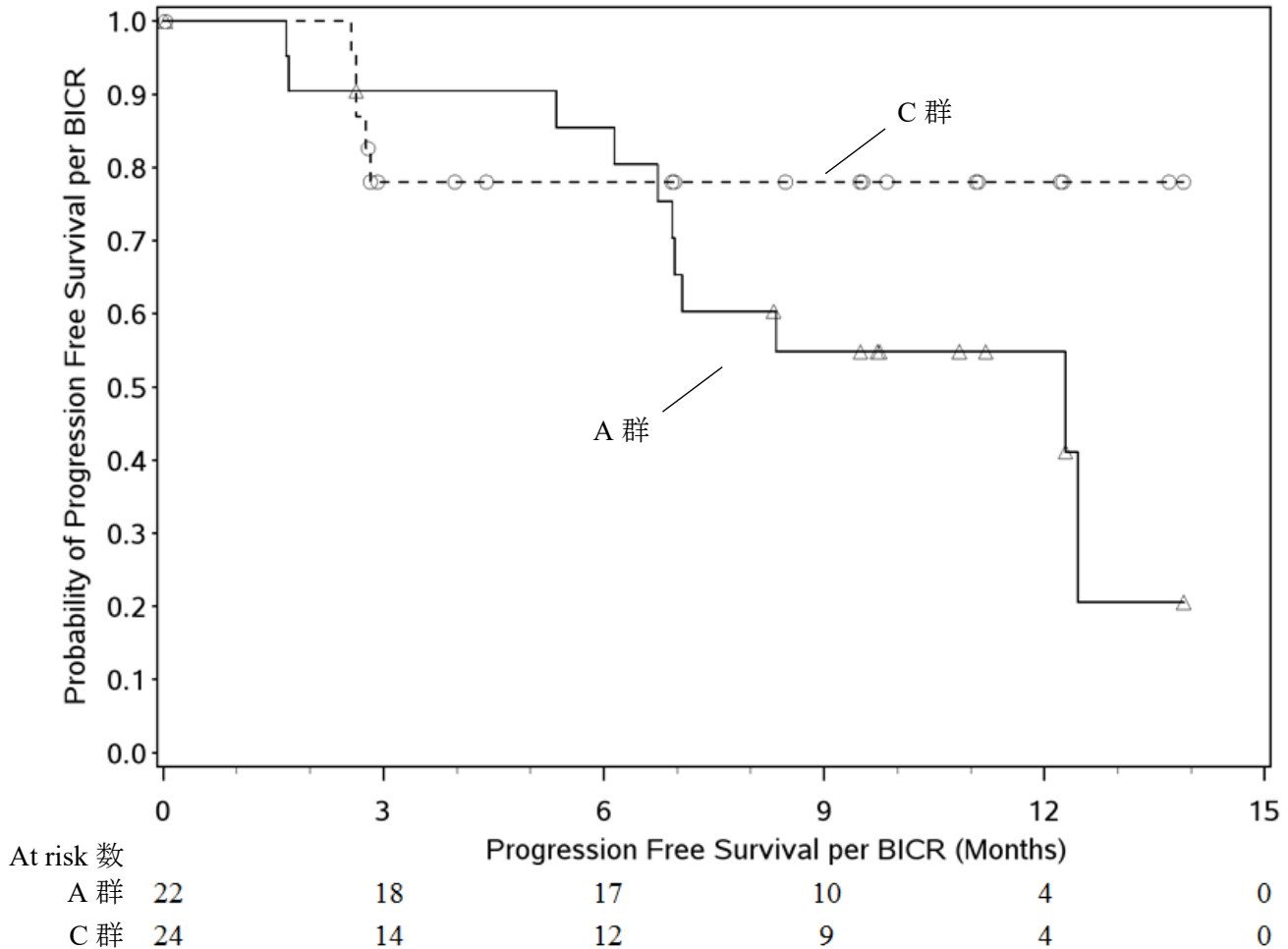


図3 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、ITT 集団、2020 年 2 月 12 日データカットオフ)

表6 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

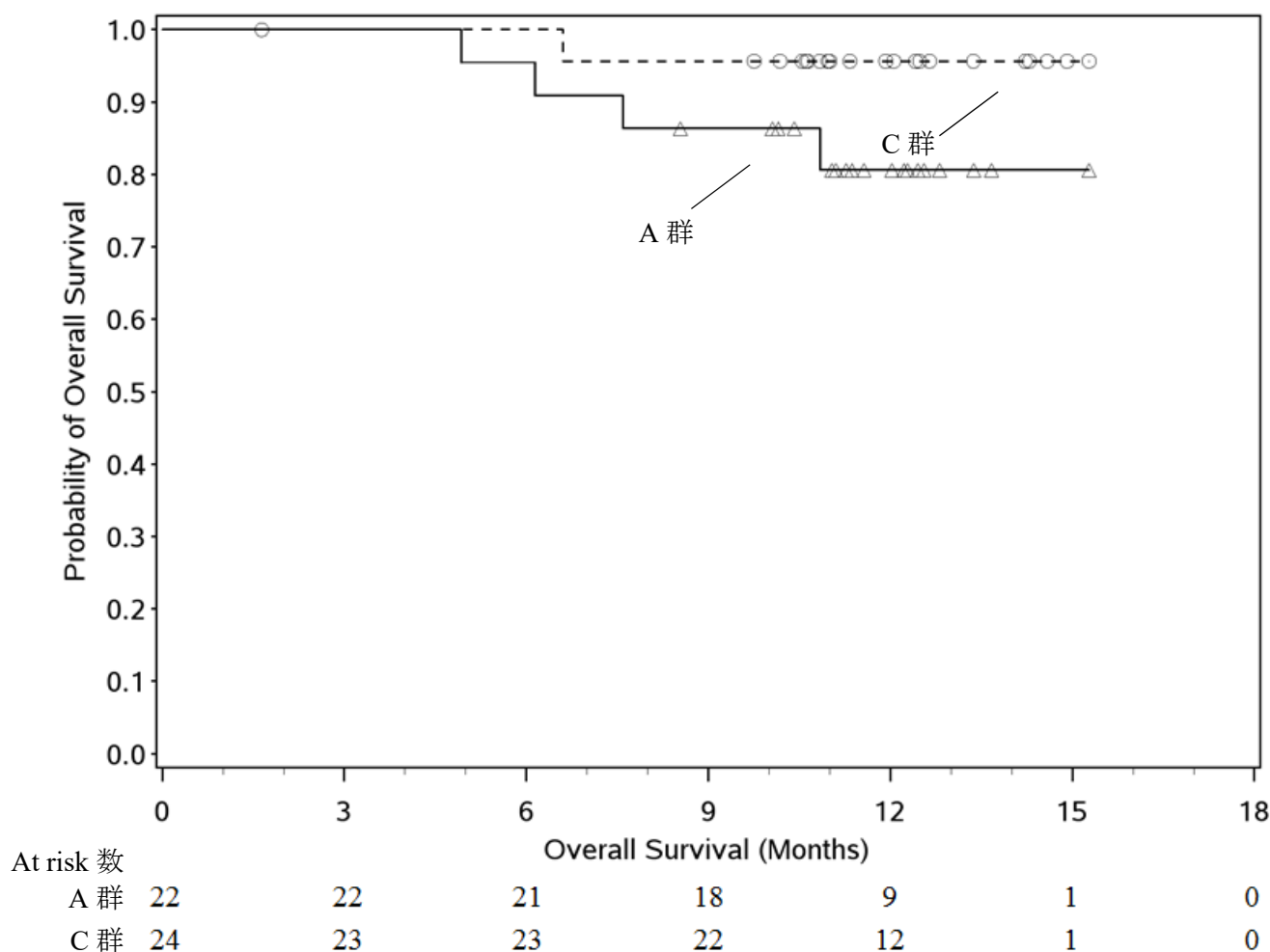


図4 日本人集団におけるOSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2020年2月12日データカットオフ)

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⁸⁾) 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])⁹⁾。

⁸⁾ 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。

⁹⁾ 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¹⁰⁾。

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

¹⁰⁾ 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 7 のとおりであった。

表 7 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。

また、申請者は、9ER 試験と、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、9ER 試験と同様に NIVO が他の抗悪性腫瘍剤と併用投与された下記の臨床試験との間での安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

- 化学療法歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (067 試験)
- 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 (214 試験)
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (142 試験) のうち、化学療法歴のある MSI-High を有する患者を対象としたコホート
- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (9LA 試験)

9ER 試験の A 群、067 試験、214 試験及び 142 試験の NIVO/IPI 群、並びに 9LA 試験の NIVO/IPI/Chemo 群において認められた有害事象の発現状況を比較した結果は、表 8 のとおりであった。

表 8 9ER 試験、067 試験、214 試験、142 試験及び 9LA 試験の安全性の概要

	例数 (%)				
	9ER 試験 (RCC)	067 試験*1 (悪性黒色腫)	214 試験*2 (RCC)	142 試験*2 (MSI-High を有する 結腸・直腸癌)	9LA 試験*3 (NSCLC)
	A 群 (NIVO/CABO) 320 例	NIVO/IPI 群 313 例	NIVO/IPI 群 547 例	NIVO/IPI 群 119 例	NIVO/IPI/Chemo 群 358 例
全有害事象	319 (99.7)	312 (99.7)	544 (99.5)	118 (99.2)	355 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	241 (75.3)	241 (77.0)	374 (68.4)	67 (56.3)	249 (69.6)
死亡に至った有害事象	20 (6.3)	26 (8.3)	28 (5.1)	5 (4.2)	51 (14.2)
重篤な有害事象	148 (46.3)	223 (71.2)	305 (55.8)	57 (47.9)	203 (56.7)
投与中止に至った有害事象	63 (19.7)	147 (47.0)	168 (30.7)	17 (14.3)	100 (27.9)
休薬に至った有害事象	252 (78.8) *4	182 (58.1)	293 (53.6)	53 (44.5)	194 (54.2)
減量に至った有害事象*5	126 (39.4)	1 (0.3) *6	—	—	23 (6.4)

*1 : NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与、*2 : NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与、*3 : 3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA/PTX 又は白金製剤/PEM との併用で NIVO 360 mg を Q3W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で最大 2 サイクル静脈内投与した後、NIVO 360 mg を Q3W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与、*4 : うち 21 例は休薬した治験薬が不明であった、*5 : NIVO 及び IPI の減量は規定されていなかった、*6 : 休薬に至った有害事象であったが、減量に至った有害事象として報告された

067 試験、214 試験、142 試験及び 9LA 試験のいずれと比較しても、9ER 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、以下のとおりであった (例数 (%) は、いずれも 9ER 試験、067 試験、214 試験、142 試験、9LA 試験の順)。

- 手掌・足底発赤知覚不全症候群 : 128 例 (40.0%)、0 例、9 例 (1.6%)、2 例 (1.7%)、0 例
- 高血圧 : 111 例 (34.7%)、23 例 (7.3%)、52 例 (9.5%)、8 例 (6.7%)、10 例 (2.8%)
- 甲状腺機能低下症 : 109 例 (34.1%)、60 例 (19.2%)、96 例 (17.6%)、17 例 (14.3%)、55 例 (15.4%)
- 味覚不全 : 76 例 (23.8%)、21 例 (6.7%)、40 例 (7.3%)、4 例 (3.4%)、15 例 (4.2%)
- 粘膜の炎症 : 66 例 (20.6%)、7 例 (2.2%)、18 例 (3.3%)、2 例 (1.7%)、19 例 (5.3%)
- 発声障害 : 55 例 (17.2%)、12 例 (3.8%)、18 例 (3.3%)、1 例 (0.8%)、7 例 (2.0%)
- 口内炎 : 54 例 (16.9%)、16 例 (5.1%)、29 例 (5.3%)、4 例 (3.4%)、7 例 (2.0%)
- 低リン酸血症 : 46 例 (14.4%)、5 例 (1.6%)、16 例 (2.9%)、2 例 (1.7%)、11 例 (3.1%)

発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、以下のとおりであった。

- 高血圧 : 40 例 (12.5%)、7 例 (2.2%)、18 例 (3.3%)、2 例 (1.7%)、3 例 (0.8%)
- 低ナトリウム血症 : 30 例 (9.4%)、10 例 (3.2%)、24 例 (4.4%)、4 例 (3.4%)、20 例 (5.6%)
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群 : 24 例 (7.5%)、0 例、0 例、0 例、0 例
- 低リン酸血症 : 19 例 (5.9%)、2 例 (0.6%)、6 例 (1.1%)、1 例 (0.8%)、4 例 (1.1%)

発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は、以下のとおりであった。

- 下痢 : 66 例 (20.6%)、26 例 (8.3%)、33 例 (6.0%)、1 例 (0.8%)、15 例 (4.2%)
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群 : 51 例 (15.9%)、0 例、0 例、0 例、0 例
- 高血圧 : 32 例 (10.0%)、0 例、3 例 (0.5%)、0 例、3 例 (0.8%)
- 疲労 : 25 例 (7.8%)、14 例 (4.5%)、15 例 (2.7%)、1 例 (0.8%)、7 例 (2.0%)

- 低ナトリウム血症：23例（7.2%）、3例（1.0%）、9例（1.6%）、4例（3.4%）、2例（0.6%）
- 粘膜の炎症：13例（4.1%）、1例（0.3%）、0例、0例、0例
- タンパク尿：11例（3.4%）、1例（0.3%）、0例、0例、0例

発現率が3%以上高かった減量に至った有害事象は、以下のとおりであった。

- 下痢：18例（5.6%）、0例、0例、0例、1例（0.3%）
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群：25例（7.8%）、0例、0例、0例、0例
- タンパク尿：10例（3.1%）、0例、0例、0例、0例

なお、発現率が3%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9のとおりであった。

表9 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 10 のとおりであった。

表 10 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 11 のとおりであった。

表 11 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 12 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 12 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 NIVO 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）。

- 化学療法未治療患者に対して IPI と併用する場合、IMDC リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること。
- NIVO 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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVO 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申請どおり設定することが適切であると判断した。

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。

加えて、9ER 試験において、IMDC リスク分類にかかわらず NIVO/CABO 投与の臨床的有用性が示された一方、214 試験において NIVO/IPI 投与の臨床的有用性が示されたのは IMDC リスク分類が intermediate/poor リスクの患者であり、NIVO と併用する抗悪性腫瘍剤の選択にあたっては、各臨床試験の対象となった患者の IMDC リスク分類等に関する情報は重要であると考えられる。

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。

- 化学療法未治療患者に対して IPI と併用する場合、IMDC リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること。
- NIVO 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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVO 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。

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た。ただし、NIVO/CABO と既承認のペムプロリズマブ/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¹¹⁾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 13 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。

¹¹⁾ 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 13 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

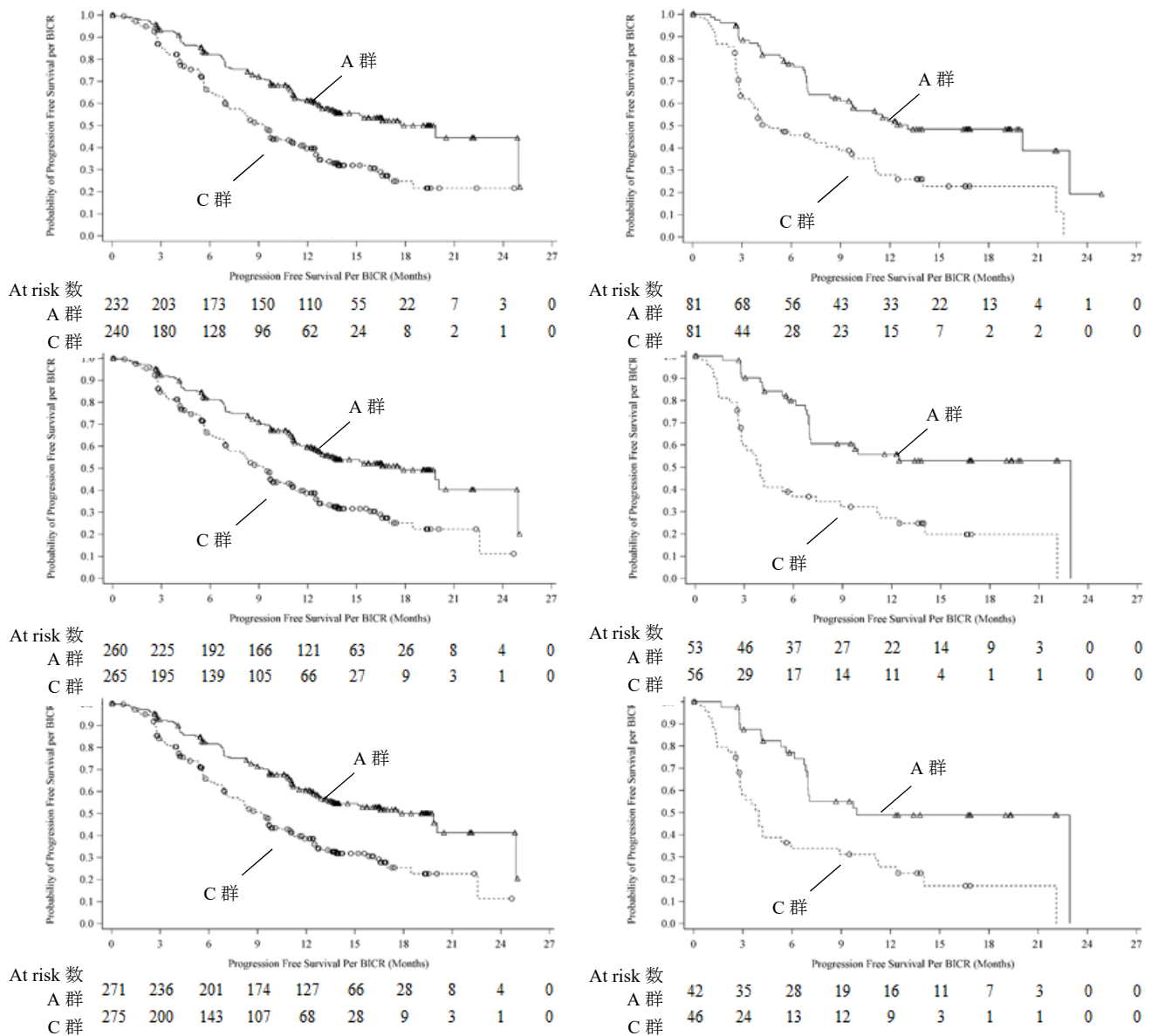


図5 PD-L1 発現状況別のPFSのKaplan-Meier 曲線 (2020年2月12日データカットオフ)
 (左上図: <1%、右上図: ≥1%、左中央図: <5%、右中央図: ≥5%、左下図: <10%、右下図: ≥10%)

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 NIVO 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）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<ul style="list-style-type: none"> • 通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を Q2W 又は 1 回 480 mg を Q4W で点滴静注する。 • <u>CABO と併用する場合は、通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を Q2W 又は 1 回 480 mg を Q4W で点滴静注する。</u> • 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の RCC に対して IPI と併用する場合は、通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を Q3W で 4 回点滴静注する。その後、NIVO として、1 回 240 mg を Q2W 又は 1 回 480 mg を Q4W で点滴静注する。 	<ul style="list-style-type: none"> • NIVO は、30 分以上かけて点滴静注すること。 • 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する NIVO 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

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、NIVO の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.5.1 NIVO 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 NIVO 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に加えて、下記の点等を考慮すると、NIVO の用法・用量について、240 mg を Q2W 又は 480 mg を Q4W で静脈内投与と設定することは可能と考える。

- PPK モデル及び曝露－反応モデルを用いたシミュレーションの結果から、NIVO 240 mg を Q2W と NIVO 480 mg を Q4W との間で、有効性及び安全性に明確な差異はないと予測されたこと（6.1 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、NIVO/CABO 投与を受けた根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした新たな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る旨を説明している。

- 9ER 試験において、C 群と比較して A 群で発現率の高かった有害事象が認められたものの、いずれの事象も NIVO 又は CABO の既知の有害事象であり、NIVO/CABO 投与について新たに特定された安全性の検討事項はないこと（7.R.3 参照）。
- 既承認の効能・効果である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等が実施されており、日本人患者における NIVO の安全性情報は一定程度収集されていること。

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（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 14 のとおりであった。

表 14 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]	オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg
[一般名]	ニボルマブ (遺伝子組換え)
[申請者]	小野薬品工業株式会社
[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 オブジーボ点滴静注 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、NIVO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。

- 化学療法未治療患者に対して IPI と併用する場合、IMDC リスク分類が **intermediate** 又は **poor** リスクの患者を対象とすること。
- NIVO 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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVO の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、NIVO 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"> • 通常、成人にはNIVOとして、1回 240 mg を Q2W 又は 1回 480 mg を Q4W で点滴静注する。 • CABO と併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回 240 mg を Q2W 又は 1回 480 mg を Q4W で点滴静注する。 • 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の RCC に対して IPI と併用する場合は、通常、成人には NIVO として、1回 240 mg を Q3W で 4 回点滴静注する。その後、NIVO として、1回 240 mg を Q2W 又は 1回 480 mg を Q4W で点滴静注する。 	<ul style="list-style-type: none"> • NIVO は、30 分以上かけて点滴静注すること。 • 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する NIVO 単独投与の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

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、現時点では、根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する NIVO/CABO 投与に係る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。

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 19 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 20 に示す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を実施することが適切と判断した。

表 19 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"> ILD 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 大腸炎、小腸炎、重度の下痢 1型糖尿病 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害） 神経障害 腎障害 脳炎 重度の皮膚障害 静脈血栓塞栓症 infusion reaction 重篤な血液障害 血球貪食症候群 結核 膵炎 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 	<ul style="list-style-type: none"> 過度の免疫反応 胚胎児毒性 心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等） 赤芽球癆 腫瘍出血 瘻孔 NIVO 投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍] 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での根治切除不能な悪性黒色腫患者における有効性 使用実態下での再発又は難治性の cHL 患者における有効性 使用実態下でのがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性 		

今般の一変申請において変更なし

表 20 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"> 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査、NIVO 単独投与） 再発又は難治性の cHL 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（NIVO/IPI 投与） 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした特定使用成績調査（NIVO/IPI 投与） がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした使用成績調査（NIVO 単独投与） 未治療の進行性又は転移性 RCC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（9ER 試験） 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*1 	<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査、NIVO 単独投与） 再発又は難治性の cHL 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 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*2 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動、*1：9 試験が実施中、*2：5 試験が実施中

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3年10月16日まで）と設定する。

[効能・効果]

- 悪性黒色腫
 - 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 - 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
 - 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
 - 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
 - がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
 - ~~がん化学療法後に増悪した~~切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
 - がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
 - がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌
- （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3年5月27日付けで変更）

[用法・用量]

＜悪性黒色腫＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80 mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回360 mgを3週間間隔で点滴静注する。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。

カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

＜がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

~~＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌＞~~

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 2 年 11 月 27 日付け又は令和 3 年 5 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。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、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。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[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 日付け又は令和 3 年 5 月 27 日付けで変更）

＜悪性黒色腫＞

1. 「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。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

2. 臨床試験に組み入れられた患者の EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無等について、「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。
3. 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。
＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞
4. 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、IMDC リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること。
5. 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。
6. 「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。
＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞
7. 「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。
＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞
8. プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない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。
9. 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。
10. 「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。
＜がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞
11. 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
12. 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。
＜がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞
13. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
＜がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌＞
14. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
15. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
16. 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
17. 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。
＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌＞
18. 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。
19. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
20. 「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] (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日付け又は令和3年5月27日付けで変更)

<効能共通>

1. 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

<悪性黒色腫>

2. 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

3. 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
4. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

5. 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

6. 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。

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

7. 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。

<がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

8. 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。

<がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫>

9. 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

10. 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
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
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
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX との併用
Chemo		NSCLC に対する白金製剤を含む標準的な化学療法（白金製剤 / PEM 又は CBDCA/PTX）
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
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
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

略語	英語	日本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 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
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
003 試験		CA209003 試験
009 試験		CA209009 試験
010 試験		CA209010 試験
017 試験		CA209017 試験
025 試験		ONO-4538-03/CA209025 試験
057 試験		CA209057 試験
214 試験		ONO-4538-16/CA209214 試験
669 試験		CA209669 試験
9ER 試験		ONO-4538-81/CA2099ER 試験
9LA 試験		ONO-4538-77/CA2099LA 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		スニチニブリンゴ酸塩
白金製剤		白金系抗悪性腫瘍剤 (CBDCA 又はシスプラチン)
白金製剤/PEM		白金製剤と PEM との併用
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