

## 審査報告書

令和4年2月16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
- [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3年3月31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（4）新効能医薬品、（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、本品目の尿路上皮癌における術後補助療法としての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能又は効果]

- 悪性黒色腫
- 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

○食道癌における術後補助療法

○原発不明癌

○尿路上皮癌における術後補助療法

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和3年5月27日付け、令和3年11月25日付け又は令和3年12月24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、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>

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。

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

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。

通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40 kg以上の小児には、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こともできる。

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌>

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。

<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。

＜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、食道癌における術後補助療法＞

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、食道癌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。

~~＜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。~~

＜尿路上皮癌における術後補助療法＞

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、投与期間は 12 カ月間までとする。

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和 3 年 5 月 27 日付け、令和 3 年 8 月 25 日付け、令和 3 年 9 月 27 日付け、令和 3 年 11 月 25 日付け又は令和 3 年 12 月 24 日付けで変更）

## 審査報告(1)

令和4年1月11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3年3月31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  
 尿路上皮癌における術後補助療法

(下線部追加)

- [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。
- <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。

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。

＜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。

＜尿路上皮癌における術後補助療法＞

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、投与期間は 12 カ月間までとする。

（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 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
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 .....	4
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 .....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
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 .....	5
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 .....	26

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

本薬は、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、本薬は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」、⑨2021年11月に「食道癌における術後補助療法」並びに⑩2021年12月に「原発不明癌」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」に変更され、本一変申請後の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、2021年11月に上記⑥の効能・効果が「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に変更されている。

### 1.2 開発の経緯等

申請者及び Bristol-Myers Squibb 社により、尿路上皮癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（274試験）が2016年3月から実施された。

米国及びEUでは、274試験を主要な試験成績として、2021年3月に承認申請が行われ、米国では2021年8月に「OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of patients with urothelial carcinoma (UC) who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of UC.」を効能・効果として承認され、EUでは審査中である。

なお、2021年11月時点において、尿路上皮癌における術後補助療法に係る効能・効果にて、3カ国で承認されている。

本邦においては、274試験への患者登録が2021年11月から開始された。

今般、274試験を主要な試験成績として、尿路上皮癌における術後補助療法に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能及び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。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」として 274 試験成績等が提出されたが、機構は、本薬の PK 等に関する申請者の説明について、初回申請時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。

#### 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。また、参考資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	274 試験	Ⅲ	筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者	709 ①353 ②356	①本薬 240 mg 又は②プラセボを Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
参考	国際共同	275 試験	Ⅱ	白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者	270	本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	032 試験	Ⅰ/Ⅱ	化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者	274 ① 78 ② 92 ③104	①本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ②本薬 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ③本薬 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 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。



- FDA のドラフトガイダンス (Guidance for Industry: BCG-unresponsive nonmuscle invasive bladder cancer: Developing drugs and biologics for treatment. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 2016) を踏まえ、  
 ため、無作為化時点で膀胱内に高リスク NMIBC が認められた患者は試験の対象から除外することとされた。また、低リスク NMIBC は経尿道的切除術により治療可能であることから、DFS の評価に際し再発とみなさないこととされた。また、腎盂・尿管癌患者について、①試験途中に登録例の % を占めることが確認され、試験開始時の想定 (約 10%) より高かったこと、②原発部位は層別因子に設定されておらず、膀胱癌と比較して予後が悪い腎盂・尿管癌の割合が多くなることにより有効性評価に影響を及ぼすと考えられたことから、組入れの上限は 20% とされた (治験実施計画書改訂第 3 版 (2017 年 7 月 18 日付け))。

複数の主要解析対象集団を設定することに伴う多重性の調整については、ITT 集団及び PD-L1 陽性集団に対してそれぞれ 0.025 の有意水準 (両側) を割り当てた上で、試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 となるように調整された。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。

有効性について、DFS の中間解析 (2020 年 8 月 27 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 並びに図 1 及び図 2 のとおりであり、ITT 集団及び PD-L1 陽性集団のいずれにおいてもプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 2 DFS の中間解析結果 (治験責任医師判定、2020 年 8 月 27 日データカットオフ)

	ITT 集団		PD-L1 陽性集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	353	356	140	142
イベント数 (%)	170 (48.2)	204 (57.3)	55 (39.3)	81 (57.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	20.76 [16.49, 27.63]	10.84 [8.25, 13.86]	- [21.19, -]	8.41 [5.59, 21.19]
ハザード比 [95%CI]	0.70 [0.57, 0.86] *1		0.55 [0.39, 0.77] *2	
p 値*3 (有意水準 (両側))	0.0008 (0.01784)		0.0005 (0.01282)	

- : 推定不能、\*1 : 病理学的リンパ節転移 (N+, N0 又は不明かつ摘出リンパ節数 10 個未満、N0 かつ摘出リンパ節数 10 個以上)、PD-L1 発現状況 ( $\geq 1\%$ 、 $< 1\%$ 又は測定不能)、CDDP を含む術前補助療法歴 (有、無) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、中間解析における有意水準に対応した 98.22%CI は [0.55, 0.90] であった、\*2 : 病理学的リンパ節転移 (N+, N0 又は不明かつ摘出リンパ節数 10 個未満、N0 かつ摘出リンパ節数 10 個以上)、CDDP を含む術前補助療法歴 (有、無) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、中間解析における有意水準に対応した 98.72%CI は [0.35, 0.85] であった、\*3 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

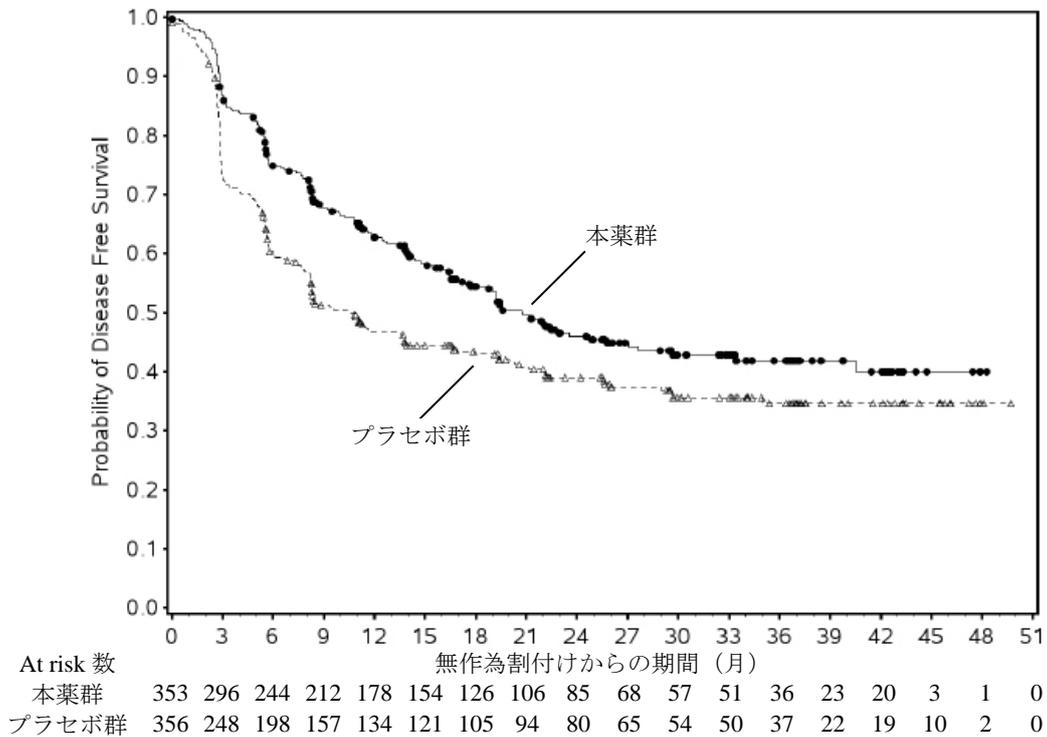


図1 DFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線  
(治験責任医師判定、ITT集団、2020年8月27日データカットオフ)

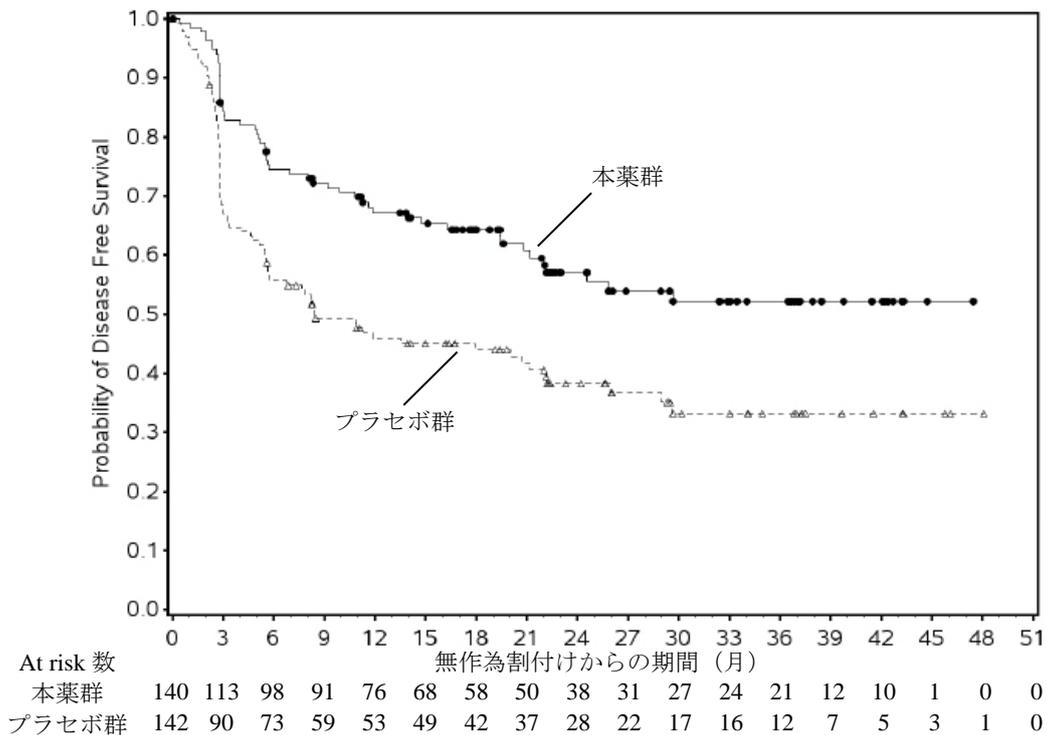


図2 DFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線  
(治験責任医師判定、PD-L1陽性集団、2020年8月27日データカットオフ)

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、本薬群4/351例(1.1%)、プラセボ群9/348例(2.6%)に認められた(日本人患者における死亡は認められなかった)。疾患進行による死亡(本薬群2例、プラセボ群3例)を除く患者の死因は、本薬群で免疫性肺臓炎及び大動脈破裂

各 1 例、プラセボ群で突然死 2 例、憩室炎、頭蓋内出血、敗血症及び壊死性食道炎各 1 例であった。このうち、本薬群の免疫性肺臓炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 国際共同試験

#### 7.2.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1.1、5.3.5.2-1.2、5.3.5.2-1.3 : 275 試験<2015 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 4 月 15 日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者 (目標症例数 : 242 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 11 カ国、63 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された 270 例が、安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は 23 例)。

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 53/270 例 (19.6%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は 3 例)。疾患進行による死亡 (39 例) を除く患者の死因は、肝不全 2 例、小腸閉塞/敗血症、小腸閉塞、敗血症、腸管穿孔、急性腎障害、心停止、心肺停止、急性呼吸不全、呼吸窮迫、循環虚脱、肺臓炎及び呼吸不全各 1 例であり、うち、循環虚脱、肺臓炎及び呼吸不全各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者における疾患進行による死亡 (2 例) を除く患者の死因は呼吸不全 1 例であり、本薬との因果関係が否定されなかった)。

### 7.2.2 海外試験

#### 7.2.2.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 032 試験<2014 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 1 月 13 日] >)

化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者 (目標症例数 : 本薬単独投与群 80 例、本薬と IPI 3 mg/kg との併用投与群 92 例、本薬と IPI 1 mg/kg との併用投与群 105 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 カ国、26 施設で実施された (以下、本審査報告書では、032 試験に関しては、本薬単独投与群について記載する)。

本薬単独投与群の用法・用量は、本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験の本薬単独投与群に登録され、治験薬が投与された 78 例が、安全性の解析対象とされた。

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 7/78 例 (9.0%) に認められた。疾患進行による死亡 (6 例) を除く患者の死因は、肺臓炎 1 例であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

## 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、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (274 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

なお、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、274 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

## 7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 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、筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、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事象<sup>5)</sup>であり、本薬の使用にあたっては、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。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者においても本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、274 試験において認められた安全性情報を基に、本薬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。

274 試験における安全性の概要は、表 3 のとおりであった。

	例数（%）	
	本薬群 351 例	プラセボ群 348 例
全有害事象	347 (98.9)	332 (95.4)
Grade 3 以上の有害事象	150 (42.7)	128 (36.8)
死亡に至った有害事象	12 (3.4)	14 (4.0)
重篤な有害事象	104 (29.6)	105 (30.2)
投与中止に至った有害事象	64 (18.2)	32 (9.2)
休薬に至った有害事象	116 (33.0)	90 (25.9)

274 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5% 以上高かった全 Grade の有害事象は、そう痒症（本薬群：106 例（30.2%）、プラセボ群：56 例（16.1%）、以下、同順）、発疹（66 例（18.8%）、34 例（9.8%））、食欲減退（44 例（12.5%）、25 例（7.2%））、呼吸困難（37 例（10.5%）、18 例（5.2%））、甲状腺機能亢進症（37 例（10.5%）、4 例（1.1%））及び甲状腺機能低下症（37 例（10.5%）、8 例（2.3%））であった。同様に、発現率が 2% 以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リパーゼ増加（22 例（6.3%）、13 例（3.7%））及びアミラーゼ増加（16 例（4.6%）、6 例（1.7%））であった。プラセボ群と比較して

<sup>5)</sup> 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、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻孔（「令和 3 年 11 月 12 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）。

本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者と既承認の効能・効果との間での本薬単独投与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。

下記①～⑩における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 4 のとおりであった。

- ① 筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（274 試験）の本薬群
- ② 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（066 試験及び 037 試験）並びに国際共同第Ⅲ相試験（238 試験）の本薬群
- ③ 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（017 試験及び 057 試験）の本薬群
- ④ 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（025 試験）の本薬群
- ⑤ 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（15 試験）及び海外第Ⅱ相試験（205 試験）
- ⑥ 頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（141 試験）の本薬群
- ⑦ 胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（12 試験）の本薬群
- ⑧ 悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（41 試験）
- ⑨ MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（142 試験）
- ⑩ 食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（473 試験）の本薬群

表 4 上記①～⑩のがん種別<sup>\*1</sup>の安全性の概要<sup>\*2</sup>

	例数 (%)									
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩
	351 例	926 例	418 例	406 例	260 例	236 例	330 例	34 例	74 例	192 例
全有害事象	347 (98.9)	895 (96.7)	407 (97.4)	397 (97.8)	255 (98.1)	229 (97.0)	300 (90.9)	32 (94.1)	71 (95.9)	172 (89.6)
Grade 3 以上の有害事象	150 (42.7)	333 (36.0)	222 (53.1)	230 (56.7)	83 (31.9)	143 (60.6)	153 (46.4)	13 (38.2)	41 (55.4)	77 (40.1)
死亡に至った有害事象	12 (3.4)	49 (5.3)	67 (16.0)	24 (5.9)	5 (1.9)	56 (23.7)	35 (10.6)	1 (2.9)	7 (9.5)	5 (2.6)
重篤な有害事象	104 (29.6)	285 (30.8)	195 (46.7)	194 (47.8)	55 (21.2)	127 (53.8)	131 (39.7)	11 (32.4)	31 (41.9)	57 (29.7)
投与中止に至った有害事象	64 (18.2)	92 (9.9)	62 (14.8)	72 (17.7)	13 (5.0)	51 (21.6)	23 (7.0)	2 (5.9)	6 (8.1)	24 (12.5)
休薬に至った有害事象	116 (33.0)	274 (29.6)	118 (28.2)	177 (43.6)	85 (32.7)	56 (23.7)	63 (19.1)	11 (32.4)	23 (31.1)	49 (25.5)

\*1：本薬の用法・用量は、274 試験、41 試験及び 473 試験では 240 mg Q2W 投与、その他の試験では 3 mg/kg Q2W 投与、  
\*2：12 試験、15 試験、41 試験及び 473 試験では本薬投与期間中及び投与終了後 28 日以内又は後治療開始までのうち、いずれか早い時点までに発現した有害事象、その他の試験では本薬投与期間中及び投与終了後 30 日以内に発現又は増悪した事象

既承認のいずれのがん種と比較しても筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、尿路感染（①70 例（19.9%）、②40 例（4.3%）、③14 例（3.3%）、④21 例（5.2%）、⑤8 例（3.1%）、⑥8 例（3.4%）、⑦7 例（2.1%）、⑧0 例、⑨6 例（8.1%）、⑩1 例（0.5%））であった。同様に、発現率が 1%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、尿路感染（①19 例（5.4%）、②6 例（0.6%）、③4 例（1.0%）、④4 例（1.0%）、⑤0 例、⑥3 例（1.3%）、⑦4 例（1.2%）、⑧0 例、⑨0 例、⑩1 例（0.5%））、発現率が 1%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、尿路感染（①14 例（4.0%）、②4 例（0.4%）、③1 例（0.2%）、④3 例（0.7%）、⑤1 例（0.4%）、⑥3 例（1.3%）、⑦1 例（0.3%）、

⑧0例、⑨0例、⑩1例（0.5%））であった。既承認のがん種と比較して筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者で発現率が1%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。

尿路感染について、既承認の効能・効果と比較して筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者で発現率が高い傾向が認められたものの、274試験の本薬群とプラセボ群との間で発現率に差異はなく、原疾患等による影響の可能性も考えられたことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者においても本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.2.2 安全性の国内外差について

申請者は、274試験において認められた安全性情報を基に、本薬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。

274試験の本薬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5のとおりであった。

表5 国内外の安全性の概要（274試験の本薬群）

	例数 (%)	
	日本人患者 27例	外国人患者 324例
全有害事象	27 (100)	320 (98.8)
Grade 3以上の有害事象	15 (55.6)	135 (41.7)
死亡に至った有害事象	1 (3.7)	11 (3.4)
重篤な有害事象	10 (37.0)	94 (29.0)
投与中止に至った有害事象	4 (14.8)	60 (18.5)
休薬に至った有害事象	11 (40.7)	105 (32.4)

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、上咽頭炎（日本人患者：9例（33.3%）、外国人患者：14例（4.3%）、以下、同順）、皮膚乾燥（7例（25.9%）、18例（5.6%））及び不眠症（5例（18.5%）、18例（5.6%））であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、リパーゼ増加（5例（18.5%）、17例（5.2%））及び低ナトリウム血症（2例（7.4%）、4例（1.2%））、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、ILD（2例（7.4%）、0例）、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（3例（11.1%）、9例（2.8%））及びリパーゼ増加（2例（7.4%）、5例（1.5%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かった死亡に至った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。

274試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者でGrade3以上の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ていないこと等を考慮すると、本薬の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.3 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.3.1 対象患者及び対照群の設定について

申請者は、以下の点等を踏まえ、274 試験の対象患者として、膀胱癌患者及び腎盂・尿管癌患者を一つの集団として纏めて有効性を評価することは適切であると考えている旨を説明している。

- 膀胱癌及び腎盂・尿管癌の組織型は同様であり、発癌のリスク因子、組織学的浸潤増殖様式等に明確な差異は認められないこと（Urology 2007; 70: 69-74 等）。
- 膀胱癌及び腎盂・尿管癌において、PD-L1 の発現状況に明確な差異は認められておらず（Cancer Immunol Immunother 2007; 56: 1173-82）、白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした 275 試験において、膀胱癌患者及び腎盂・尿管癌患者における本薬投与による奏効率はそれぞれ 21.8%（42/193 例）及び 12.1%（8/66 例）であり、腎盂・尿管癌においても一定の腫瘍縮小効果が認められていること。

また、申請者は、274 試験における対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

274 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.2.2014）等の国内外の診療ガイドラインを踏まえ、下記①～③の理由から、274 試験における対照群としてプラセボを設定した。

- ① CDDP を含む術前補助療法を受け、病理学的診断結果が ypT2-ypT4a 又は ypN+ の膀胱癌患者に対しては、経過観察することとされ、推奨される術後補助療法はなかったこと。
- ② CDDP を含む術前補助療法を受けておらず、病理学的診断結果が pT3-pT4a 又は pN+ の膀胱癌患者に対しては、術後補助療法が治療選択肢の一つとされていた（カテゴリー 2B<sup>6)</sup>）ものの、当該患者のうち CDDP を含む術後補助療法が不適応又は当該療法を拒否した患者に対して強く推奨される術後補助療法はなかったこと。
- ③ 病理学的診断結果が pT3-pT4a 又は pN+ の腎盂・尿管癌患者に対しては、術後補助療法が推奨されていた（カテゴリー 2A<sup>7)</sup>）ものの、当該患者のうち CDDP を含む術後補助療法が不適応又は当該療法を拒否した患者に対して強く推奨される術後補助療法はなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

274 試験の対象患者について、膀胱癌と比較して予後が悪い腎盂・尿管癌の割合が多くなることにより有効性評価に影響を及ぼすと考えられ、試験開始後に当該患者に対する組入れの上限が設定されたこと（7.1.1.1 参照）等を踏まえると、膀胱癌患者及び腎盂・尿管癌患者を一つの集団とみなし、本薬の有効性評価を行うことの適切性は不明であると考えている。したがって、274 試験の対象患者における本薬の有効性については、全体集団における結果に加えて、原発部位別の患者集団の結果についても確認した上で検討する必要があると判断した（7.R.3.3 参照）。

また、274 試験の対照群の設定については、下記のとおり考える。

<sup>6)</sup> 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

<sup>7)</sup> 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

CDDP を含む術前補助療法を受けた膀胱癌患者、並びに CDDP を含む術後補助療法が不適応な膀胱癌患者及び腎盂・尿管癌患者に対する対照群の設定について、申請者の説明を了承した。

一方、CDDP を含む術後補助療法を拒否した膀胱癌患者、及び CDDP を含む術後補助療法を拒否した腎盂・尿管癌患者に対する対照群の設定については、それぞれ以下の点から適切であったと判断することは困難である。

- CDDP を含む治療が可能な膀胱癌患者に対し、CDDP を含む術前補助療法が強く推奨されていた（カテゴリー1<sup>8)</sup>）ことに加え、当該療法歴がない場合には術後補助療法が治療選択肢の一つとされていたこと。
- CDDP を含む術後補助療法が可能な腎盂・尿管癌患者に対して術後補助療法が推奨されていた（カテゴリー2A<sup>7)</sup>）こと。

しかしながら、274 試験の計画時点において、CDDP を含む術前補助療法歴のない膀胱癌患者に対し術後補助療法を施行することに対する一致した見解は得られていなかったこと、また、腎盂・尿管癌患者に対する術後補助療法について具体的な治療レジメンに関する情報はなかったことを踏まえると、当該患者に対する対照群の設定に関する申請者の説明については一定の理解が可能である。したがって、CDDP を含む術後補助療法を拒否した患者とそれ以外の患者の成績も確認した上で、274 試験の成績を踏まえた術後補助療法としての本薬の臨床的位置付け及び投与対象について検討する必要があると判断した（7.R.4.1 参照）。

### 7.R.3.2 有効性の評価項目について

申請者は、274 試験における主要評価項目として DFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者において DFS が延長することは、再発までの期間を延長させることにより、患者の身体機能及び生活の質の維持につながり（Cancer 2009; 115: 4104-9 等）、臨床的意義があることから、274 試験の主要評価項目として DFS 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。

尿路上皮癌の術後患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、274 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における DFS の延長は一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明については理解可能であり、274 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた DFS の結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

### 7.R.3.3 有効性の評価結果について

274 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による DFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。

また、274 試験では、DFS について統計学的な有意差が認められた場合には、階層的な手順に従って副次評価項目の一つとされた OS について仮説検定を実施し、有効性の評価を目的とした 2 回の中間解

<sup>8)</sup> 高いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

析及び最終解析を、それぞれ以下の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。

- ITT 集団において、1 回目の中間解析は (i) DFS の最終解析時点又は (ii) 最終解析に必要な OS イベント数の約 57% が確認された時点、2 回目の中間解析は最終解析に必要な OS イベント数の 75% が確認された時点、最終解析は 404 件の OS イベントが確認された時点
- PD-L1 陽性集団において、1 回目の中間解析は (i) DFS の最終解析時点又は (ii) 最終解析に必要な OS イベント数の約 55% が確認された時点、2 回目の中間解析は最終解析に必要な OS イベント数の 75% が確認された時点、最終解析は 166 件の OS イベントが確認された時点

その結果、[redacted] ことから、[redacted]

[redacted] 1 回目の中間解析が行われた。ITT 集団及び PD-L1 陽性集団における OS の 1 回目の中間解析 (20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 並びに図 3 及び図 4 のとおりであり、[redacted]

表 6 OS の 1 回目の中間解析結果 (20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ)

	ITT 集団		PD-L1 陽性集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	353	356	140	142
イベント数 (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
中央値 [95%CI] (カ月)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ハザード比 [95%CI]	[redacted] <sup>*1</sup>		[redacted] <sup>*2</sup>	
p 値 <sup>*3</sup> (有意水準 (両側))	[redacted]		[redacted]	

[redacted]、\*1: 病理学的リンパ節転移 (N+, N0 又は不明かつ摘出リンパ節数 10 個未満、N0 かつ摘出リンパ節数 10 個以上)、PD-L1 発現状況 ( $\geq 1\%$ 、 $< 1\%$  又は測定不能)、CDDP を含む術前補助療法歴 (有、無) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 病理学的リンパ節状況 (N+, N0 又は不明かつ摘出リンパ節数 10 個未満、N0 かつ摘出リンパ節数 10 個以上)、CDDP を含む術前補助療法歴 (有、無) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*3: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

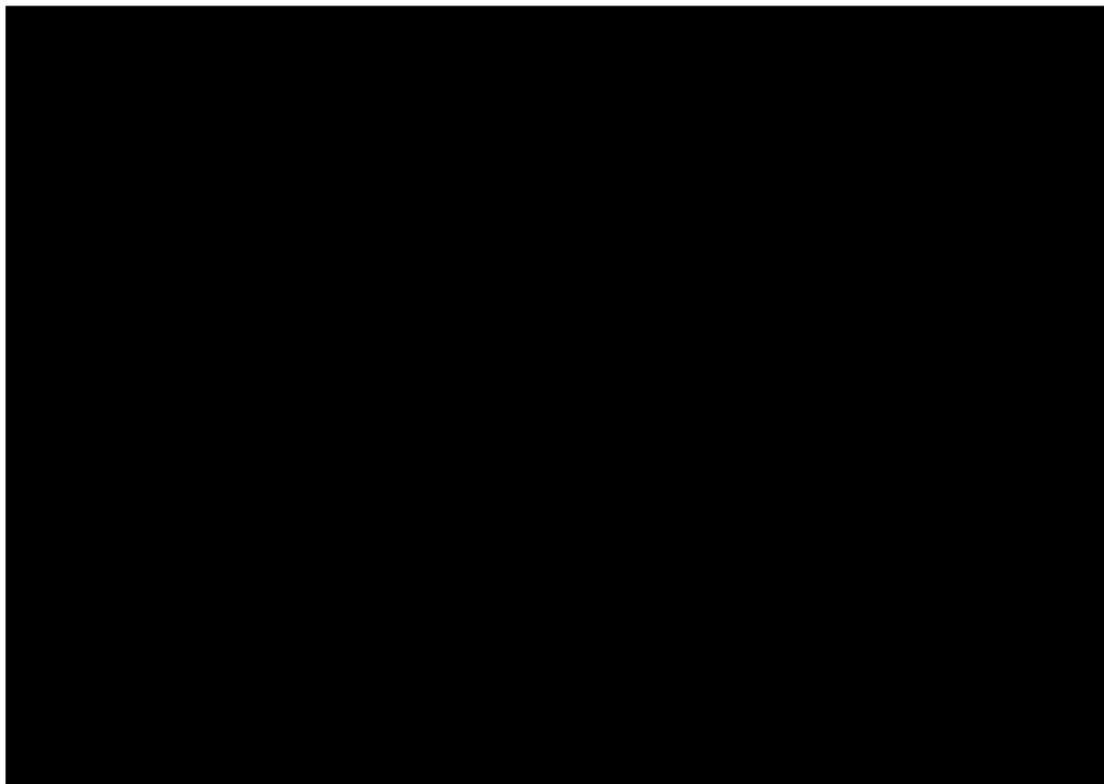


図 3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、20██年 █ 月 █ 日データカットオフ)

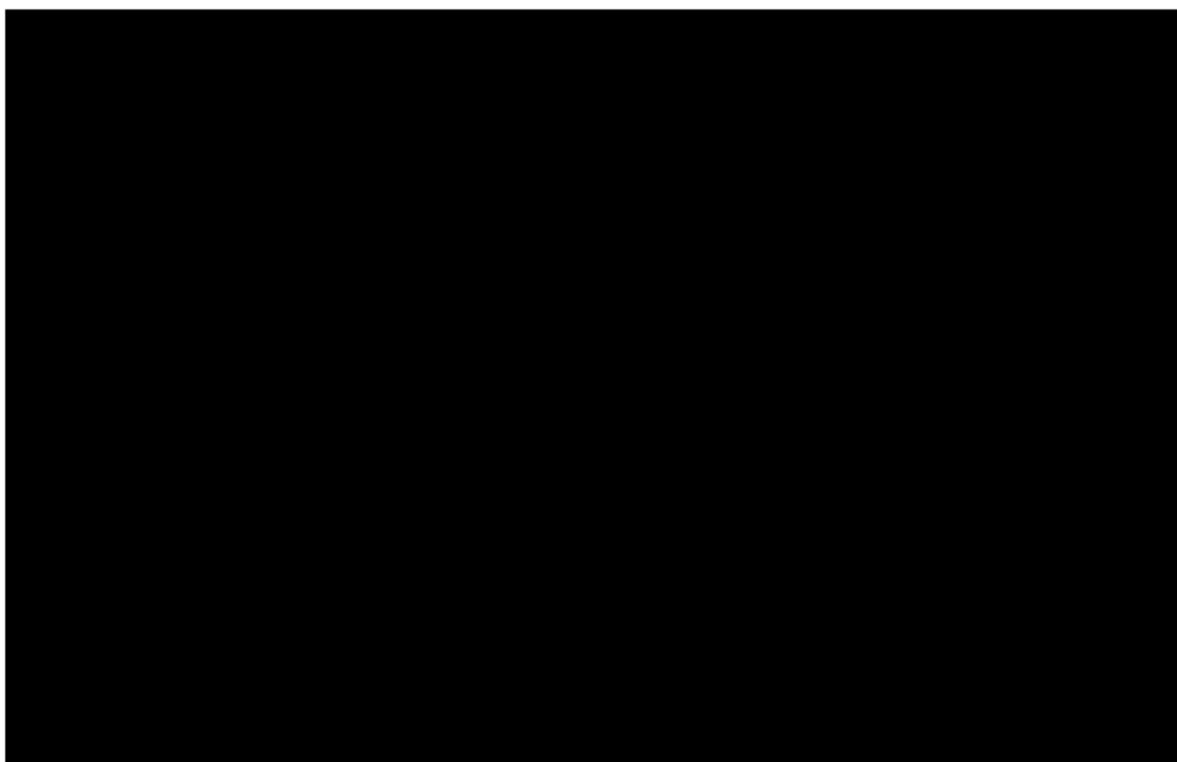


図 4 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1 陽性集団、20██年 █ 月 █ 日データカットオフ)

また、日本人集団における DFS の中間解析 (2020 年 8 月 27 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 並びに図 5 及び図 6 のとおりであった。

表7 日本人集団における DFS の中間解析結果 (治験責任医師判定、2020年8月27日データカットオフ)

	ITT 集団		PD-L1 陽性集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	27	22	11	8
イベント数 (%)	13 (48.1)	12 (54.5)	6 (54.5)	4 (50.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	29.67 [7.79, -]	9.72 [4.73, -]	29.67 [2.63, -]	25.95 [5.59, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.77 [0.35, 1.69]		1.10 [0.31, 3.92]	

—: 推定不能、\*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

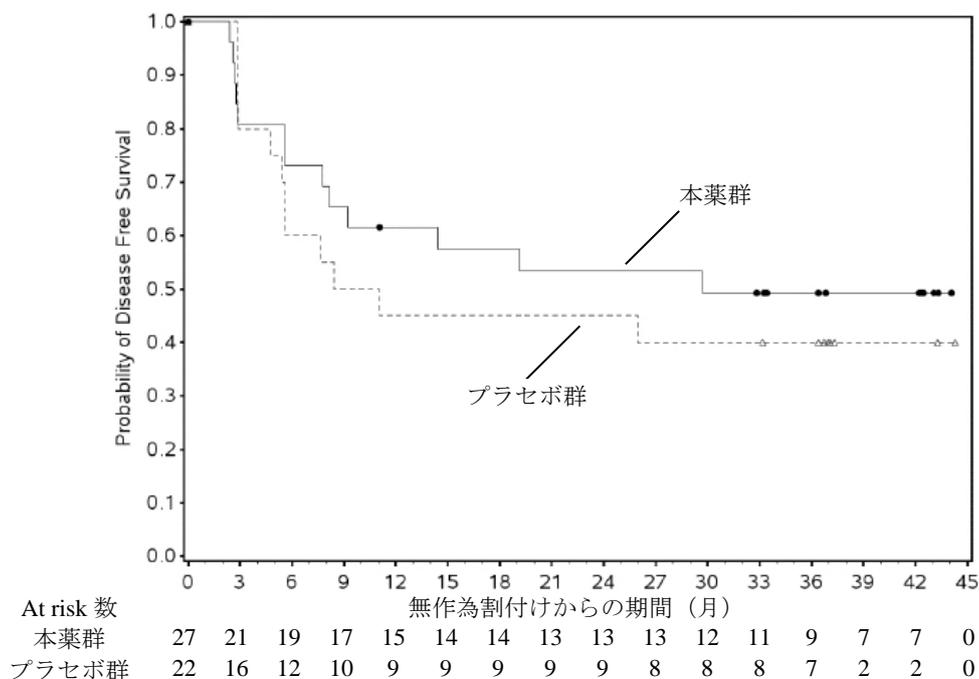


図5 日本人集団における DFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (治験責任医師判定、ITT 集団、2020年8月27日データカットオフ)

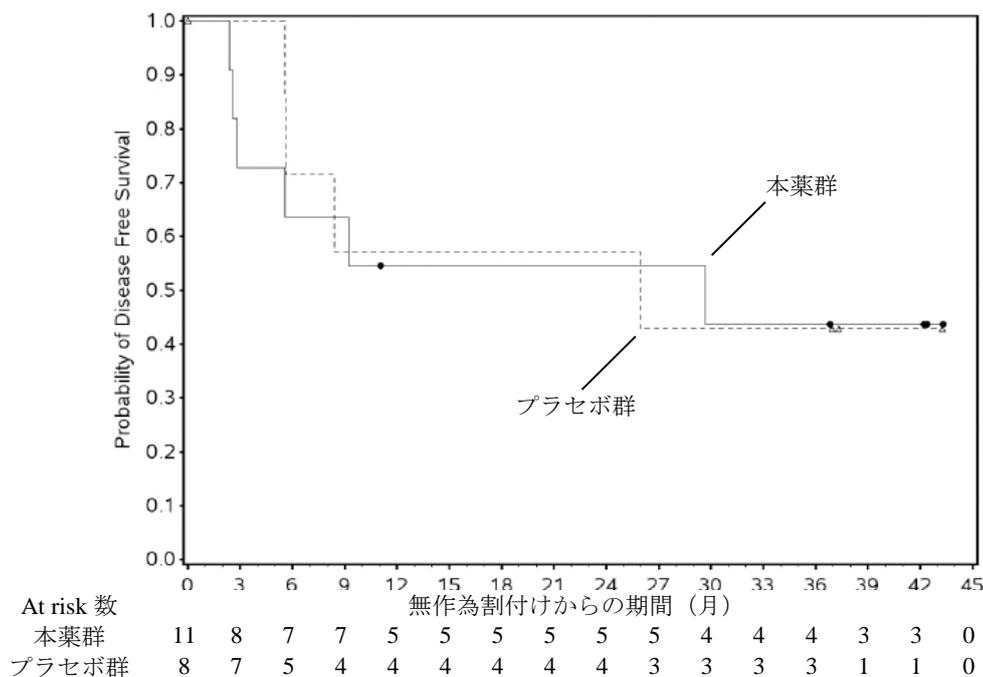


図6 日本人集団における DFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (治験責任医師判定、PD-L1 陽性集団、2020年8月27日データカットオフ)

申請者は、274 試験の日本人集団における DFS に関する上記の結果を踏まえ、日本人患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

日本人集団の投与群間における患者背景因子の不均衡が DFS の結果に影響を及ぼした可能性を考慮し、補足的な解析として PD-L1 発現状況<sup>9)</sup>、CDDP を含む術前補助療法歴及び病理学的リンパ節転移を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた解析を実施した結果、日本人の ITT 集団及び PD-L1 陽性集団におけるプラセボ群に対する本薬群の DFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.45 [0.16, 1.27] 及び 0.71 [0.11, 4.45] であった。

以上より、事後的な検討であり結果の解釈は慎重に行うべきであるものの、日本人の PD-L1 陽性集団における投与群間での患者背景因子の分布の不均衡が当該集団における DFS の結果に影響した可能性があると考えられた。また、上記の患者背景因子の影響を調整した解析結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、「7.R.3.1 対象患者及び対照群の設定について」の項における検討を踏まえ、原発部位別及び CDDP を含む術前補助療法歴の有無別、並びに術前補助療法歴のない患者においては CDDP を含む術後補助療法を拒否した患者とそれ以外の患者別の本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

274 試験において、原発部位別及び CDDP を含む術前補助療法歴の有無別の DFS の結果は表 8 のとおりであった。

表 8 原発部位別及び CDDP を含む術前補助療法歴の有無別の DFS の結果  
(治験責任医師判定、ITT 集団、2020 年 8 月 27 日データカットオフ)

		投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	
原発部位	膀胱	本薬群	279	129 (46.2)	21.88 [17.35, 40.54]	0.62 [0.49, 0.78] *1	
		プラセボ群	281	166 (59.1)	8.41 [7.26, 13.57]		
	腎盂	本薬群	44	24 (54.5)	19.45 [6.41, -]	1.23 [0.67, 2.23] *1	
		プラセボ群	52	25 (48.1)	25.95 [8.25, -]		
	尿管	本薬群	30	17 (56.7)	11.10 [5.59, 27.04]	1.56 [0.70, 3.48] *1	
		プラセボ群	23	13 (56.5)	8.44 [5.42, -]		
術前補助療法歴	あり	本薬群	153	70 (45.8)	19.29 [15.64, -]	0.52 [0.38, 0.71] *2	
		プラセボ群	155	100 (64.5)	8.21 [5.62, 10.84]		
	全体	本薬群	200	100 (50.0)	21.19 [15.05, 27.63]	0.92 [0.69, 1.21] *2	
		プラセボ群	201	104 (51.7)	16.69 [8.44, 29.54]		
	なし	CDDP 術後 不適応	本薬群	70	34 (48.6)	20.80 [8.41, -]	0.72 [0.46, 1.12] *2
		プラセボ群	85	53 (62.4)	8.25 [5.65, 16.69]		
	CDDP 術後 拒否	本薬群	123	62 (50.4)	22.11 [14.16, 29.67]	1.12 [0.76, 1.64] *2	
		プラセボ群	108	47 (43.5)	29.54 [13.70, -]		

—: 推定不能、\*1: 病理学的リンパ節転移 (N+, N0 又は不明かつ摘出リンパ節数 10 個未満、N0 かつ摘出リンパ節数 10 個以上)、PD-L1 発現状況 (≥1%、<1% 又は測定不能)、CDDP を含む術前補助療法歴 (有、無) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 病理学的リンパ節転移 (N+, N0 又は不明かつ摘出リンパ節数 10 個未満、N0 かつ摘出リンパ節数 10 個以上)、PD-L1 発現状況 (≥1%、<1% 又は測定不能) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

<sup>9)</sup> ITT 集団を対象とした解析において層別因子として設定された。

原発部位別の DFS の結果について、膀胱癌患者では ITT 集団と同様の結果が得られたが、腎盂・尿管癌患者においては、プラセボ群に対する本薬群の DFS のハザード比の点推定値が 1 を上回った。当該結果について、原発部位は層別因子として設定されていなかったことから投与群間での患者背景因子<sup>10)</sup>の分布の不均衡が DFS の結果に影響を及ぼした可能性があると考えられたものの、その影響について、投与群間で 10%以上の差異が認められた再発リスク因子<sup>11)</sup>を共変量として加えた層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた調整解析の結果<sup>12)</sup>に基づき明確に結論付けることは困難であった。しかしながら、上記の部分集団における DFS の結果は、限られた症例数における探索的な検討結果であり、膀胱癌及び腎盂・尿管癌における PD-L1 の発現状況等に明確な差異は認められていないこと、白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者と対象とした 275 試験において、膀胱癌だけでなく、腎盂・尿管癌においても本薬投与による一定の腫瘍縮小効果が認められていること (7.R.3.1 参照)等を考慮すると、上記の部分集団解析の結果は腎盂・尿管癌の患者に対する本薬の有効性を否定するものではないと考える。

また、CDDP を含む術前補助療法歴の有無別の DFS の結果について、当該療法歴のない患者においてハザード比が大きくなる傾向が認められた。このうち術後補助療法を拒否した患者における DFS のハザード比 [95%CI] は 1.12 [0.76, 1.64] であったことについて、投与群間での再発リスク因子<sup>10)</sup>の分布の不均衡が影響を及ぼした可能性があると考えられたことから、当該因子を共変量として加えた層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた調整解析を実施した。その結果、プラセボ群に対する本薬群の DFS のハザード比 [95%CI] は 0.95 [0.64, 1.43] と推定された。

以上より、事前に規定されていない探索的な解析であり、結果の解釈には限界があると考えられるものの、性別等の複数の再発リスク因子の投与群間での不均衡が CDDP を含む術後補助療法を拒否した患者における DFS の結果に影響を及ぼした可能性が考えられ、術前補助療法歴の有無によらず、274 試験の対象患者に対し本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、274 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 274 試験において、主要評価項目とされた ITT 集団及び PD-L1 陽性集団の DFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 274 試験において、副次評価項目の一つとされた PD-L1 陽性集団の OS について、

また、274 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、当該試験における日本人集団の結果のみに基づき日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があると考えられるものの、日本人集団における投与群間での患者背景因子の分布の不均衡が DFS 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、一定の理解は可能であり、下記の点も考慮すると、日本人患者を含め、274 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

<sup>10)</sup> 再発のリスク因子として、高齢者 (80 歳以上)、女性、非白人、好中球リンパ球比 >3、病理学的 T 分類、リンパ節転移あり、ECOG PS 2、Histological variants ありが公表論文において報告されている (World J Urol 2018; 36: 157-70、Bladder Cancer 2018; 26: 185-94、Cancer 2009; 115: 1224-33 等)。

<sup>11)</sup> 高齢者 (80 歳以上)、ECOG PS 1、Histological variants あり。

<sup>12)</sup> 腎盂癌患者及び尿管癌患者におけるプラセボ群に対する本薬群の DFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 1.17 [0.59, 2.29] 及び 1.30 [0.54, 3.11] であった。

- 既承認の効能・効果において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと。

原発部位別及び術前補助療法歴の有無別の本薬の有効性については、下記のとおり考える。

原発部位別の有効性について、限られた症例数における探索的な検討結果に基づき検討することには限界がある旨の申請者の説明について一定の理解は可能であるものの、当該結果から、膀胱癌患者と腎盂・尿管癌患者で有効性が同様であると結論付けることは困難であり、当該結果については、添付文書等において情報提供することが適切と判断した。

一方、術前補助療法の有無別の本薬の有効性について、事前に規定されていない探索的な解析に基づく検討であるものの、術前補助療法歴のある患者、及び術前補助療法歴のない患者のうち、CDDPを含む術後補助療法が不適応な患者の有効性に関する申請者の説明は受入れ可能であると考え。一方、CDDPを含む術後補助療法を拒否した患者集団において本薬によるDFSの延長傾向は認められていないこと等から、当該患者において、術前補助療法歴のある患者等と同様に本薬の有効性が期待できると判断することは困難である。CDDPを含む術後補助療法を拒否した患者における本薬の臨床的位置付けについては、尿路上皮癌に対する周術期の治療体系も考慮した上で7.R.4.1で議論する。

#### 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、本薬の効能・効果は、「尿路上皮癌における術後補助療法」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、添付文書の臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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旨が設定されていた。しかしながら、本一変申請後に申請者より、以下のように効能・効果に関連する注意の項を変更する旨が説明された。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 本薬の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- CDDPを含む術前補助療法を行っていない膀胱癌患者に対する術後補助療法として本薬の投与を考慮する場合、その対象は患者の状態によりCDDPを含む術後補助療法が適応とならない患者又はCDDPを含む術後補助療法を拒否した患者に限定されることに留意すること。

機構は、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「尿路上皮癌における術後補助療法」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、原発部位ごとの結果等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- CDDP等の白金系抗悪性腫瘍剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 本薬の術前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 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、尿路上皮癌に対する周術期治療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.5.2021)

- 膀胱癌について、CDDP を含む術前補助療法が強く推奨される（カテゴリー1<sup>8)</sup>）。CDDP を含む術前補助療法を実施している場合は、ypT2-ypT4a 又は ypN+ の術後患者に対する術後補助療法として、本薬投与が推奨される（カテゴリー2A<sup>7)</sup>）。また、CDDP を含む術前補助療法を実施していない場合は、pT3-pT4 又は pN+ の術後患者に対するより望ましい術後補助療法として CDDP を含む化学療法が推奨され、その他の選択肢として本薬投与が推奨される（カテゴリー2A<sup>7)</sup>）。
- 腎盂・尿管癌について、よりステージの進行した患者等の一部の患者に対して術前補助療法が推奨される（カテゴリー2A<sup>7)</sup>）。白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法を実施している場合は、ypT2-ypT4a 又は ypN+ の術後患者に対する術後補助療法として、本薬投与が推奨される（カテゴリー2A<sup>7)</sup>）。また、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法を実施していない場合は、pT3-pT4 又は pN+ の術後患者に対する術後補助療法として、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が推奨され（カテゴリー2A<sup>7)</sup>）、本薬投与は治療選択肢の一つである（カテゴリー2B<sup>6)</sup>）。

申請者は、上記の尿路上皮癌に対する周術期の治療体系及び 274 試験の結果を踏まえ、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

本薬の臨床的位置付けについては、CDDP を含む術前補助療法歴の有無別に下記のとおり考える。

- CDDP を含む術前補助療法歴のある患者については、274 試験において DFS の延長傾向（ハザード比 [95%CI] : 0.52 [0.38, 0.71]）が認められ、膀胱癌及び腎盂・尿管癌のいずれにおいても CDDP を含む術後補助療法は推奨されていないことを踏まえると、当該患者に対する術後補助療法の第一選択薬として本薬の投与は推奨される。
- CDDP を含む術前補助療法歴のない患者のうち、CDDP が不適応の患者については、274 試験において DFS の延長傾向（ハザード比 [95%CI] : 0.72 [0.46, 1.12]）が認められ、安全性は忍容可能であったこと、他の治療選択肢はないことを踏まえると、当該患者に対する術後補助療法の第一選択薬として本薬の投与は推奨される。
- CDDP を含む術前補助療法歴のない患者のうち、CDDP を含む術後補助療法が可能な患者については、CDDP を含む術後補助療法が推奨されている。当該療法と本薬の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績はないものの、CDDP を含む術後補助療法は強く推奨される治療ではないこと、CDDP と本薬の安全性プロファイルの差異等を踏まえると、本薬は、CDDP を含む術後補助療法を拒否した患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる。

ただし、術前補助療法としての本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前補助療法としての本薬の投与は推奨されない。なお、上記のとおり CDDP を含む術前補助療法歴のない尿路上皮癌患者のうち本薬の投与が考慮されるのは、CDDP を含む治療が不適応又は拒否した患者であると考えるが、膀胱癌においては CDDP を含む術前補助療法が強く推奨されていることを踏まえ、本薬の投与対象が CDDP を含む術後補助療法が不適応又は拒否した患者である旨について、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると考える。

以上より、274 試験に組み入れられた患者の病期を添付文書の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内容を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「尿路上皮癌における術後補助療法」と設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 本薬の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- CDDP を含む術前補助療法を行っていない膀胱癌患者に対する術後補助療法として本薬の投与を考慮する場合、その対象は患者の状態により CDDP を含む術後補助療法が適応とならない患者又は CDDP を含む術後補助療法を拒否した患者に限定されることに留意すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CDDP を含む術前補助療法歴のある患者、及び CDDP を含む術前補助療法歴のない患者のうち CDDP を含む術後補助療法が不適応の患者に対する術後補助療法としての本薬の臨床的位置付けに関する上記の申請者の説明を了承した。一方、CDDP を含む術前補助療法歴のない患者のうち CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法が可能な患者に対しては、「7.R.3.3 有効性の評価結果について」の項における検討の結果に加え、最新の診療ガイドラインにおいて CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法が推奨されていることも考慮すると、CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法より優先して本薬を使用することは推奨されないと考える。また、原発部位別の有効性について、膀胱癌患者と腎盂・尿管癌患者で有効性が同様であると結論付けることは困難であり、当該結果について添付文書等において情報提供することが適切と判断した（7.R.3.3 参照）。

以上より、添付文書の臨床成績の項において原発部位別の有効性の結果について情報提供し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「尿路上皮癌における術後補助療法」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、原発部位ごとの結果等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 本薬の術前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.4.2 PD-L1 発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、本薬がヒト 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 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬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。

274 試験では、Dako 社の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx」を用いて解析を行い、腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況を解析可能であった患者集団を対象として、PD-L1 発現状況別の本薬の①有効性及び②安全性について検討を行った。

##### ① 有効性：

PD-L1 発現状況別（カットオフ値：1%）の DFS の中間解析（2020 年 8 月 27 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 9 及び図 7 のとおりであった。

PD-L1 発現割合が 1%以上の集団でプラセボ群に対する本薬群のハザード比が小さくなる傾向が認められたものの、PD-L1 発現割合が 1%未満の集団においても、プラセボ群と比較して本薬群における DFS の延長傾向が認められており、本薬投与により再発までの期間を一定期間延長させることには臨床的意

義があると考えられること等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず、本剤の有効性は期待できると考える。

表9 PD-L1 発現状況別の DFS の結果 (274 試験、2020 年 8 月 27 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	DFS		
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用*2の p 値
<1%	本薬群	207	17.05 [13.80, 20.76]	0.80 [0.62, 1.04]	0.0280
	プラセボ群	207	11.07 [8.28, 16.69]		
≥1%	本薬群	140	— [21.19, —]		
	プラセボ群	142	8.41 [5.59, 21.19]		

—：推定不能、\*1：病理学的リンパ節転移（N+、N0 又は不明かつ摘出リンパ節数 10 個未満、N0 かつ摘出リンパ節数 10 個以上）及び CDDP を含む術前補助療法歴（有、無）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：①PD-L1 発現状況、②投与群、及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を説明変数とした層別 Cox 比例ハザードモデル

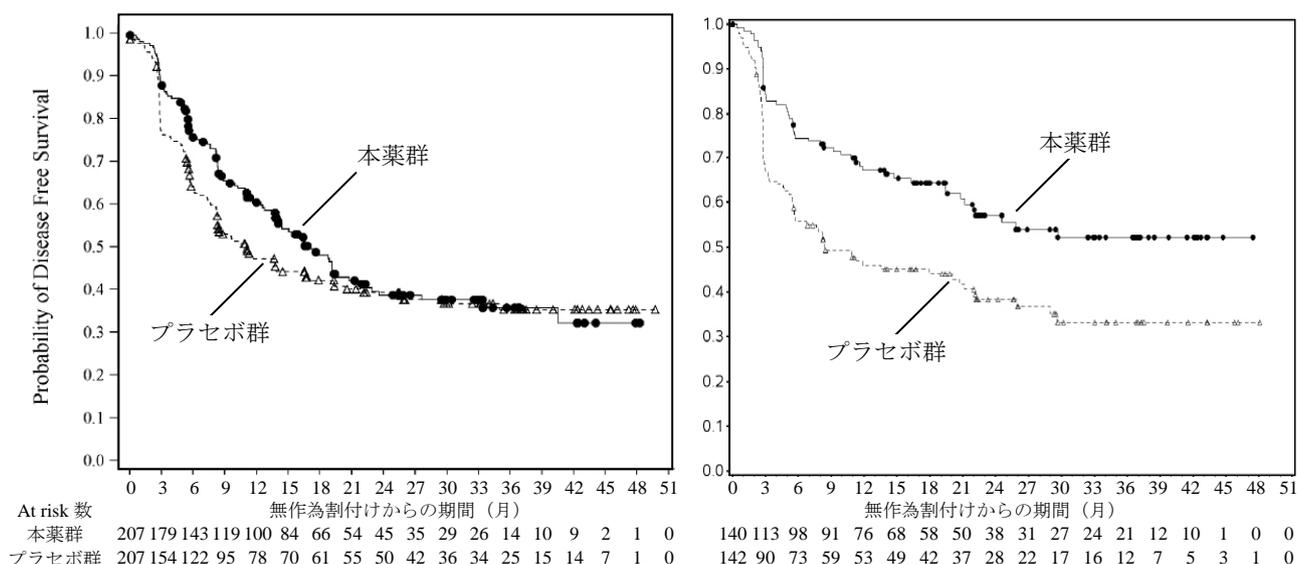


図7 PD-L1 発現状況別の DFS の Kaplan-Meier 曲線 (2020 年 8 月 27 日データカットオフ)  
(左図：<1%、右図：≥1%)

② 安全性：

本薬群において、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 99.1 及び 98.6%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 40.1 及び 46.8%、重篤な有害事象はそれぞれ 27.8 及び 32.4%であった。

PD-L1 発現状況別の本薬の安全性について、PD-L1 陽性集団と陰性集団との間で本薬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本薬は忍容可能であると考ええる。

上記①及び②の検討結果から、尿路上皮癌の術後患者に対して、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬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、本薬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を収集し、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、尿路上皮癌における術後補助療法に係る用法・用量は、「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。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では、以下の内容が設定されていた。

- 本薬は、30 分以上かけて点滴静注すること。
- 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。

機構は、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討等の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、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 本薬の用法・用量について

申請者は、尿路上皮癌における術後補助療法に係る本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のよう

に説明している。

下記の点等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の用法・用量を設定した。

- 筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者を対象とした 274 試験において、本薬 240 mg を Q2W で投与（最長 12 カ月間）の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。
- PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、240 mg Q2W 投与と 480 mg Q4W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられたこと等に基づき、既承認のすべての効能・効果に対する用法・用量として 480 mg Q4W 投与が承認されていること（「令和 2 年 8 月 26 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 240 mg」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、以下の理由から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、尿路上皮癌における術後補助療法としての本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常

- 274 試験の本薬群と既承認の効能・効果との間で、本薬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こと（7.R.2 参照）。
- 既承認の効能・効果を対象とした複数の製造販売後調査が実施中であるものの、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報等からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.3 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」及び「7.2 参考資料」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。

#### 7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (274 試験)

有害事象は本薬群 347/351 例 (98.9%)、プラセボ群 332/348 例 (95.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 272/351 例 (77.5%)、プラセボ群 193/348 例 (55.5%) に認められた。いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 351 例		プラセボ群 348 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	347 (98.9)	150 (42.7)	332 (95.4)	128 (36.8)
胃腸障害				
下痢	102 (29.1)	6 (1.7)	91 (26.1)	4 (1.1)
悪心	57 (16.2)	2 (0.6)	44 (12.6)	0
便秘	47 (13.4)	1 (0.3)	53 (15.2)	1 (0.3)
腹痛	36 (10.3)	2 (0.6)	40 (11.5)	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	106 (30.2)	0	56 (16.1)	0
発疹	66 (18.8)	2 (0.6)	34 (9.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	96 (27.4)	2 (0.6)	85 (24.4)	1 (0.3)
無力症	38 (10.8)	2 (0.6)	29 (8.3)	0
発熱	36 (10.3)	1 (0.3)	36 (10.3)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	70 (19.9)	19 (5.4)	66 (19.0)	22 (6.3)
臨床検査				
血中クレアチニン増加	48 (13.7)	2 (0.6)	48 (13.8)	2 (0.6)
アミラーゼ増加	44 (12.5)	16 (4.6)	28 (8.0)	6 (1.7)
リパーゼ増加	41 (11.7)	22 (6.3)	29 (8.3)	13 (3.7)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	45 (12.8)	1 (0.3)	44 (12.6)	1 (0.3)
関節痛	39 (11.1)	1 (0.3)	44 (12.6)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	44 (12.5)	3 (0.9)	25 (7.2)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	45 (12.8)	0	38 (10.9)	0
呼吸困難	37 (10.5)	1 (0.3)	18 (5.2)	1 (0.3)
内分泌障害				
甲状腺機能亢進症	37 (10.5)	0	4 (1.1)	0
甲状腺機能低下症	37 (10.5)	0	8 (2.3)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	47 (13.4)	4 (1.1)	35 (10.1)	1 (0.3)

重篤な有害事象は、本薬群で 104/351 例 (29.6%)、プラセボ群で 105/348 例 (30.2%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で尿路感染 9 例 (2.6%)、悪性新生物進行 8 例 (2.3%)、腸閉塞及び急性腎障害各 5 例 (1.4%)、敗血症 4 例 (1.1%)、大腸炎及び肺臓炎各 3 例 (0.9%)、プラセボ群で尿路感染 21 例 (6.0%)、悪性新生物進行 19 例 (5.5%)、尿路性敗血症 6 例 (1.7%)、腸閉塞 5 例 (1.4%)、水腎症及び尿路閉塞各 4 例 (1.1%)、肺炎及び血尿各 3 例 (0.9%) であり、うち、

本薬群の大腸炎、急性腎障害及び肺臓炎各 3 例、プラセボ群の血尿 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、本薬群で 64/351 例 (18.2%)、プラセボ群で 32/348 例 (9.2%) に認められた。各群で 3 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、本薬群で肺臓炎 6 例 (1.7%)、悪性新生物進行 5 例 (1.4%)、発疹 4 例 (1.1%)、大腸炎、下痢及び ALT 増加各 3 例 (0.9%)、プラセボ群で悪性新生物進行 9 例 (2.6%) であり、うち、本薬群の肺臓炎 6 例、発疹 4 例、大腸炎及び ALT 増加各 3 例、下痢 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 国際共同第Ⅱ相試験 (275 試験)

有害事象は 267/270 例 (98.9%) 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 174/270 例 (64.4%) に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は、疲労 87 例 (32.2%)、悪心 60 例 (22.2%)、食欲減退 59 例 (21.9%)、発熱及び下痢各 47 例 (17.4%)、貧血 46 例 (17.0%)、尿路感染及び咳嗽各 45 例 (16.7%)、便秘 42 例 (15.6%) であった。

重篤な有害事象は、147/270 例 (54.4%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 33 例 (12.2%)、尿路感染 15 例 (5.6%)、全身健康状態低下 9 例 (3.3%)、敗血症 8 例 (3.0%)、下痢及び小腸閉塞各 6 例 (2.2%)、呼吸不全 5 例 (1.9%) であり、うち、下痢 4 例、呼吸不全 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、56/270 例 (20.7%) に認められた。5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、悪性新生物進行 10 例 (3.7%)、全身健康状態低下 5 例 (1.9%) であった。

### 7.3.3 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (032 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 66/78 例 (84.6%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、疲労 46 例 (59.0%)、そう痒症 28 例 (35.9%)、貧血 27 例 (34.6%)、悪心 24 例 (30.8%) であった。

重篤な有害事象は、41/78 例 (52.6%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 7 例 (9.0%)、急性腎障害 5 例 (6.4%) であった。このうち、急性腎障害 2 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、9/78 例 (11.5%) に認められた。5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

## 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、本品目の尿路上皮癌における術後補助療法としての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えることから、治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また、機構は、有効性、効能・効果、臨床的位置付け等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和4年2月15日

### 申請品目

[販 売 名] 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  
[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3年3月31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 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、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事象<sup>13)</sup>であり、本薬の使用にあたっては、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。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者に対しても本薬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。

#### 1.2 有効性、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.3 有効性について」及び「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、筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者に対する本薬の有効性及び臨床的位置付けについて、以下のように判断した。

<sup>13)</sup> 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、過度の免疫反応、心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻孔(「令和3年11月12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)。

- ① 筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（274 試験）において、主要評価項目とされた DFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示された。
- ② 原発部位別の本薬の有効性（審査報告（1）7.R.3.3、表 8）について、限られた症例数における探索的な検討結果に基づき検討することには限界があるものの、当該結果から、膀胱癌患者と腎盂・尿管癌患者で有効性が同様であると結論付けることは困難であり、当該結果については、添付文書等において情報提供することが適切である。
- ③ 術前補助療法の有無別の本薬の有効性（審査報告（1）7.R.3.3、表 8）について、CDDP を含む術後補助療法を拒否した患者集団において本薬による DFS の延長傾向は認められていないこと等から、当該患者において、術前補助療法歴のある患者等と同様に本薬の有効性が期待できると判断することは困難である。
- ④ 上記③の検討結果に加え、CDDP を含む術前補助療法歴のない患者のうち CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法が可能な患者に対しては、最新の診療ガイドラインにおいて CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法が推奨されていることも考慮すると、CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤を含む治療より優先して本薬を使用することは推奨されない。

機構は、以上の検討の結果、添付文書の臨床成績の項において 274 試験に組み入れられた患者の病期、原発部位別の有効性の結果等について情報提供し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「尿路上皮癌における術後補助療法」と設定することが適切であると判断した。

#### <効能・効果に関連する注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、原発部位ごとの結果等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 本薬の術前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上で、以下の意見が出された。

- 274 試験では、膀胱癌患者と比較して予後が悪い腎盂・尿管癌患者の割合が多くなることで、有効性評価に影響を及ぼすと考えられ、腎盂・尿管癌患者の組入れに上限が設定されている。当該設定により、膀胱癌患者集団の結果が全体集団の結果に反映され、有効性が示されやすくなる一方で、原発部位ごとの部分集団解析の精度が低下することになることは、試験計画時点で予見されるものと考えられる。したがって、腎盂・尿管癌を適応に含めることの可否については、上記の試験設定上の問題も考慮した上で、臨床的な観点から慎重に検討する必要がある。
- 部分集団解析による検討には限界があり、投与群間での患者背景因子の不均衡が影響した可能性も考慮すると、現時点で腎盂・尿管癌患者に対する本薬の有効性が否定されるものではないと考える。しかしながら、当該解析の結果、原発部位により本薬の有効性が異なる傾向が示唆されており、腎盂・尿管癌患者において本薬投与によるベネフィットが期待できない可能性も想定されることから、原発部位別の有効性の結果について臨床現場に十分に周知する必要がある。

機構は、上記の専門協議における議論及び以下の点を踏まえ、腎盂・尿管癌に対する本薬の投与について、術前補助療法歴も考慮した上で慎重に検討すべきであると考えことから、当該内容が明確となるよう、本薬の効能・効果に関連する注意の項を以下のように変更し設定することが適切であると判断した。

- NCCN ガイドライン (v.5.2021) において、腎盂・尿管癌では、よりステージの進行した患者等の一部の患者に対して術前補助療法が推奨され、術前補助療法歴の有無により術後補助療法の治療選択肢が異なること。

<効能・効果に関連する注意>

- CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 本薬の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本薬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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 本薬の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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。

### 1.3 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、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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、投与期間は 12 カ月間までとする。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬は、30 分以上かけて点滴静注すること。
- 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。

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。

### 1.4 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、尿路上皮癌における術後補助療法としての本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認

取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 2. 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、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和3年5月27日付け、令和3年11月25日付け又は令和3年12月24日付けで変更)

- 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
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法

[用法・用量] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和3年5月27日付け、令和3年8月25日付け、令和3年9月27日付け、令和3年11月25日付け又は令和3年12月24日付けで変更)

<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240mgを2週間間隔又は1回480mg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80mg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240mgを2週間間隔又は1回480mg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、~~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>

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。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

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。

通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。なお、体重 40 kg 以上の小児には、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こともできる。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌＞

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。

＜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。

＜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、食道癌における術後補助療法＞

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、食道癌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。

~~＜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療切除不能な進行・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。~~

＜尿路上皮癌における術後補助療法＞

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、投与期間は 12 カ月間までとする。

[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、二重線部は本一変申請後の令和 3 年 5 月 27 日付け、令和 3 年 8 月 25 日付け、令和 3 年 11 月 25 日付け又は令和 3 年 12 月 24 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~~る~~場合、IMDC<sup>注</sup> 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。~~

11.12. 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. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。~~

12.14. 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>

~~13.15. 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。~~

~~14.16. 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。~~

15.17. 「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。

~~16.18. 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>

~~17.19. 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。~~

~~20. 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。~~

18.24. 「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。

<食道癌における術後補助療法>

19. 術前補助療法により病理学的完全奏効 (pCR) が認められなかった患者に投与すること。

20. 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

21. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCR の定義等について、「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。

<原発不明癌>

22. 「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検査及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。

23. 「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。

<尿路上皮癌における術後補助療法>

24. シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

25. 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「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、腎盂・尿管

癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、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。

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

27. 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和3年5月27日付け、令和3年11月25日付け又は令和3年12月24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、~~本剤単独投与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。

9. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。

10. 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPS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、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。

11. 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選択すること。

<~~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>

129. 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の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根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

1340. 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。

＜食道癌における術後補助療法＞

14. 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。

＜原発不明癌＞

15. 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。

＜尿路上皮癌における術後補助療法＞

16. 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
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
DFS	disease-free survival	無病生存期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPI	ipilimumab (genetical recombination)	イピリムマブ (遺伝子組換え)
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancers	
NMIBC	non-muscle invasive bladder cancer	筋層非浸潤性膀胱癌
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
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
WHO	World Health Organization	世界保健機関
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		膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版 日本泌尿器科学会編、及び腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版 日本泌尿器科学会編
017 試験		CA209017 試験
025 試験		ONO-4538-03/CA209025 試験
032 試験		CA209032 試験
037 試験		CA209037 試験
057 試験		CA209057 試験
066 試験		CA209066 試験
12 試験		ONO-4538-12 試験
141 試験		ONO-4538-11/CA209141 試験
142 試験		CA209142 試験

15 試験		ONO-4538-15 試験
205 試験		CA209205 試験
238 試験		ONO-4538-21/CA209238 試験
274 試験		ONO-4538-33/CA209274 試験
275 試験		CA209275 試験
41 試験		ONO-4538-41 試験
473 試験		ONO-4538-24/BMS CA209473 試験
本薬		ニボルマブ（遺伝子組換え）