

審査報告書

令和5年2月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] 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4年4月25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、本品目と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与の非小細胞肺癌における術前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
- 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 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
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 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4年5月26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、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。

<非小細胞肺癌における術前補助療法>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360 mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

<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。

＜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。~~

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、1回 360 mg を 3 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

＜食道癌における術後補助療法、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 4 年 5 月 26 日付けで変更）

審査報告(1)

令和4年12月20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4年4月25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
非小細胞肺癌における術前補助療法
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
治癒切除不能な進行・再発の胃癌
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)

- [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、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。

<非小細胞肺癌における術前補助療法>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は 3 回までとする。

<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。

<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。

<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	5
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. 臨床の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	25
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	25

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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 は下表の効能・効果で承認されている。

承認年月	効能・効果
2014年7月	根治切除不能な悪性黒色腫
2015年12月	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
2016年8月	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
2016年12月	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
2017年3月	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
2017年9月	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
2018年8月	悪性黒色腫*1 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
2020年2月	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
2021年5月	切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫*2
2021年11月	食道癌における術後補助療法 治癒切除不能な進行・再発の胃癌*3
2021年12月	原発不明癌
2022年5月	根治切除不能な進行・再発の食道癌*4

*1：「根治切除不能な悪性黒色腫」から変更された、*2：「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」から変更された、*3：「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」から変更された、*4：「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」から変更された

1.2 開発の経緯等

申請者及び Bristol-Myers Squibb 社により、NSCLC の術前患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（816 試験）が 2017 年 3 月から実施された。

米国及び EU では、816 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2022 年 1 月及び 2022 年 1 月に承認申請が行われ、米国では 2022 年 3 月に「OPDIVO, in combination with platinum-doublet chemotherapy, is indicated as neoadjuvant treatment of adult patients with resectable (tumors ≥ 4 cm or node positive) non-small cell lung cancer (NSCLC).」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2022 年 11 月時点において、NSCLC における術前補助療法に係る効能・効果にて、8 カ国で承認されている。

本邦においては、816 試験への患者登録が 2017 年 7 月から開始された。

今般、816 試験を主要な試験成績として、NSCLC における術前補助療法に係る効能・効果を追加する 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 816 試験成績等が提出されたが、機構は、NIVO の PK 等に関する申請者の説明について、初回承認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。

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	816 試験	Ⅲ	臨床病期 I B～Ⅲ A の NSCLC の術前患者	505 ①113*1 ②179 ③213*2	①NIVO 3 mg/kg を Q2W で 3 回静脈内投与との併用で、IPI 1 mg/kg を NIVO の初回投与日に 1 回静脈内投与 ②Chemo を 3 サイクル静脈内投与との併用で、NIVO 360 mg を Q3W で 3 回静脈内投与 ③Chemo を 3 サイクル静脈内投与	有効性 安全性

*1：試験実施中に組入れが中止された、*2：NIVO/Chemo 群の追加以降に 179 例が登録された

臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、816 試験において用いられた Chemo¹⁾ の用法・用量は、表 2 のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

¹⁾ 無作為割付け後に治験担当医師により選択された。

表 2 816 試験において用いられた Chemo の用法・用量の一覧

	用法・用量
CDDP/VNR ^{*1, 2}	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² を第 1 日目並びに VNR 25 又は 30 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
CDDP/DTX ^{*1, 2}	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 及び DTX 60 又は 75 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与
CDDP/GEM ^{*1, 3}	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² を第 1 日目並びに GEM 1,000 又は 1,250 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
CDDP/PEM ^{*1, 4}	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 及び PEM 500 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与
CBDC/PTX	3 週間を 1 サイクルとして、CBDC AUC 5 又は 6 mg・min/mL 相当量及び PTX 175 又は 200 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与

*1: CDDP に対する忍容性がないと判断された場合には、CDDP を CBDC AUC 5 又は 6 mg・min/mL 相当量に変更可能とされた、*2: Chemo 群のみで選択可能とされた、*3: SQ-NSCLC 患者に対して選択可能とされた、*4: NSQ-NSCLC 患者に対して選択可能とされた

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、5.3.5.1-2 : 816 試験<2017年3月～実施中 [有効性のデータカットオフ日: 2020年11月15日 (pCRの主要解析)、2021年9月8日 (EFSの1回目の中間解析)、安全性のデータカットオフ日: 2022年9月6日] >)

臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者²⁾ (目標症例数: 500 例) を対象に、NIVO/IPI 又は NIVO/Chemo と、Chemo の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 14 の国又は地域、111 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た³⁾。

- NIVO/IPI 群: NIVO 3 mg/kg を Q2W で 3 回静脈内投与との併用で、IPI 1 mg/kg を NIVO の初回投与日に 1 回静脈内投与
- NIVO/Chemo 群: Chemo¹⁾ を 3 サイクル静脈内投与との併用で、NIVO 360 mg を Q3W で 3 回静脈内投与
- Chemo 群: Chemo¹⁾ を 3 サイクル静脈内投与

試験計画の変更経緯は、以下のとおりである。

① 主要評価項目:

試験開始時点では MPR が設定されていたが、海外規制当局による推奨等を踏まえ、BIPR による pCR⁴⁾ 及び BICR による EFS⁵⁾ に変更された (治験実施計画書改訂第 2 版 (2017 年 7 月 6 日付け))。

²⁾ 術前補助療法施行前の時点において、画像診断又は臨床診断により AJCC/UICC 病期分類 (第 7 版) に基づく臨床病期 I B (腫瘍径が 4 cm 以上)、II 又は III A の患者が対象とされた。なお、縦隔リンパ節転移が疑われる病理所見及び画像所見が認められ、当該リンパ節に対する生検が可能と判断された場合には、気管支鏡検査、胸腔鏡検査又は縦隔鏡検査による検体採取及び病理学的な確定診断が必要とされた。

また、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。

³⁾ 術前補助療法の完了又は最終投与後の 6 週間以内に根治手術を施行することとされた。術後補助療法は、治験担当医師の判断により各治験実施医療機関の基準に従い 4 サイクルまで施行可能とされ、用いる Chemo は表 2 の中から選択することとされた。また、術後補助療法に放射線療法を併用することは可能とされた。

⁴⁾ 根治手術により切除された肺及びリンパ節の組織検体において、腫瘍細胞が認められない患者の割合と定義された。なお、根治手術に不適応となった患者、根治手術前に規定外の術前補助療法を受けた患者、根治手術前に同意撤回等により治験治療を中止した患者及び BIPR に基づく病理学的評価が行われなかった患者は非奏効例とみなされた。

⁵⁾ 無作為化された日から以下①～③のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、疾患進行以外の理由で手術が行われなかった場合には、RECIST ver 1.1 に基づく疾患進行又は死亡をイベントとすることとされた。

①根治手術不能となる疾患進行、②切除後の進行又は再発、及び③あらゆる理由による死亡。

複数の評価項目を設定することに伴う多重性の調整については、fallback 法に基づき、pCR 及び EFS に対してそれぞれ 0.01 及び 0.04 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 に制御されるよう調整された。また、pCR、EFS の順に階層的に検定することとされ、pCR について統計学的な有意差が認められた場合には、pCR の検定に割り当てられた有意水準を EFS の検定に再利用することとされた。

② 試験群及び解析対象集団：

試験開始時点では、NIVO/IPI 群及び Chemo 群⁶⁾ が設定されていたが、[REDACTED]
[REDACTED]⁷⁾ [REDACTED]⁸⁾ [REDACTED] から、Chemo と比較して抗 PD-1 抗体医薬品と Chemo との併用投与の有効性が高いことが示唆されたことを考慮し、NIVO/Chemo 群が追加された（治験実施計画書改訂第 2 版（2017 年 7 月 6 日付け））。また、NSCLC の術前患者を対象とした NADIM 試験⁹⁾ 及び NEOSTAR 試験¹⁰⁾ の結果から、NIVO/IPI と比較して NIVO/Chemo の有効性が高いことが示唆されたことを考慮し、NIVO/IPI 群への患者登録が中止され、治験実施計画書改訂第 2 版への改訂以降に NIVO/Chemo 群及び Chemo 群に登録された集団が主要解析対象集団とされた（治験実施計画書改訂第 3 版（2018 年 9 月 21 日付け））。加えて、試験開始時点では PD-L1 陽性（TPS \geq 1%）の集団が有効性の解析対象とされていたが、[REDACTED]
[REDACTED]¹¹⁾ [REDACTED] から、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/Chemo の有効性が期待できると考えられたため、PD-L1 の発現状況にかかわらず有効性の解析対象とすることとされた（治験実施計画書改訂第 3 版（2018 年 9 月 21 日付け））。

治験実施計画書改訂第 2 版への改訂以降に NIVO/Chemo 群及び Chemo 群に登録され無作為化された 358 例（NIVO/Chemo 群 179 例、Chemo 群 179 例）が ITT 集団とされ¹²⁾、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は NIVO/Chemo 群 33 例、Chemo 群 35 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった NIVO/Chemo 群及び Chemo 群の各 3 例を除く 352 例（NIVO/Chemo 群 176 例、Chemo 群 176 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は NIVO/Chemo 群 32 例、Chemo 群 35 例）。

③ 解析時期：

pCR 及び EFS の解析時期について、以下の変更が行われた。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。

- pCR について、NIVO/Chemo 群又は Chemo 群に割り付けられた患者のうち 260 例が根治手術を受けた時点（根治手術が受けられなかった場合には手術予定日を経過した時点）で解析を実施

6) 試験開始時点では、Chemo として CDDP/VNR、CDDP/DTX、CDDP/GEM 及び CDDP/PEM が選択可能とされた。その後、NADIM 試験⁹⁾ の予備的データに基づき CBDCA/PTX が追加された（治験実施計画書改訂第 3 版（2018 年 9 月 21 日付け））。

7) [REDACTED]
[REDACTED]

8) [REDACTED]
[REDACTED]

9) 臨床病期 IIIA の NSCLC の術前患者を対象に、NIVO/CBDCA/PTX 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 II 相試験。

10) 臨床病期 I ~ IIIA の NSCLC の術前患者を対象に、NIVO/IPI 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 II 相試験。

11) [REDACTED]
[REDACTED]

12) 治験実施計画書改訂第 2 版の作成日以前に NIVO/IPI 群及び Chemo 群に登録され無作為化された患者は、それぞれ 36 例及び 34 例であった。

することとされていた（治験実施計画書改訂第3版（2018年9月21日付け））が、pCRが得られる患者数が限られる可能性を考慮し、NIVO/Chemo群又はChemo群に割り付けられた全患者が根治手術を受けた時点（根治手術が受けられなかった場合には手術予定日を経過した時点）で解析を実施することとされた（治験実施計画書改訂第5版（2019年9月18日付け））。

- EFSについて、111件、148件及び185件のEFSに関するイベントが確認された時点でそれぞれ2回の中間解析及び最終解析を実施することとされていた（治験実施計画書改訂第3版（2018年9月21日付け））が、NADIM試験⁹⁾等の結果からEFSに関するイベントの集積には想定より長期間を要すると考えられたこと、イベント数が少ない時点での評価は適切でない旨の海外規制当局による助言等を考慮し、①1回目の中間解析は148件のEFSに関するイベントが確認された時点、②2回目の中間解析は167件のEFSに関するイベントが確認された時点又は1回目の中間解析のデータカットオフ日から1年後のいずれか早い時点、③最終解析は185件のEFSに関するイベントが確認された時点又は最後の患者が無作為割付けされた日から4年後のいずれか早い時点で実施することとされた（治験実施計画書改訂第7版（2021年8月18日付け））。

主要評価項目の一つとされたBIPRによるpCRの主要解析（20■■年■月■日データカットオフ）の結果は表3のとおりであり、Chemo群に対するNIVO/Chemo群の優越性が検証された。

表3 pCRの主要解析結果（BIPR、ITT集団、20■■年■月■日データカットオフ）

	NIVO/Chemo群	Chemo群
例数	179	179
pCRが得られた例数	43	4
pCR率 [95%CI] (%)	24.0 [18.0, 31.0]	2.2 [0.6, 5.6]
群間差 [95%CI] *1	21.6 [15.1, 28.2]	
p値 (両側) *2	<0.0001	

*1：PD-L1発現状況（1%以上、1%未満又は測定不能）、臨床病期（IB又はII、III A）及び性別（男性、女性）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準に対応した99%CIは[13.0, 30.3]であった、*2：有意水準（両側）0.01

また、もう一つの主要評価項目とされたBICRによるEFSの1回目の中間解析（2021年9月8日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図1のとおりであり、Chemo群に対するNIVO/Chemo群の優越性が検証された。

表4 EFSの1回目の中間解析結果（BICR、ITT集団、2021年9月8日データカットオフ）

	NIVO/Chemo群	Chemo群
例数	179	179
イベント数 (%)	64 (35.8)	87 (48.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	31.6 [30.2, -]	20.8 [14.0, 26.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.63 [0.45, 0.87]	
p値 (両側) *2	0.0052	

-：推定不能、*1：PD-L1発現状況（1%以上、1%未満又は測定不能）、臨床病期（IB又はII、III A）及び性別（男性、女性）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、有意水準に対応した97.38%CIは[0.43, 0.91]であった、*2：層別log-rank検定（Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.0262

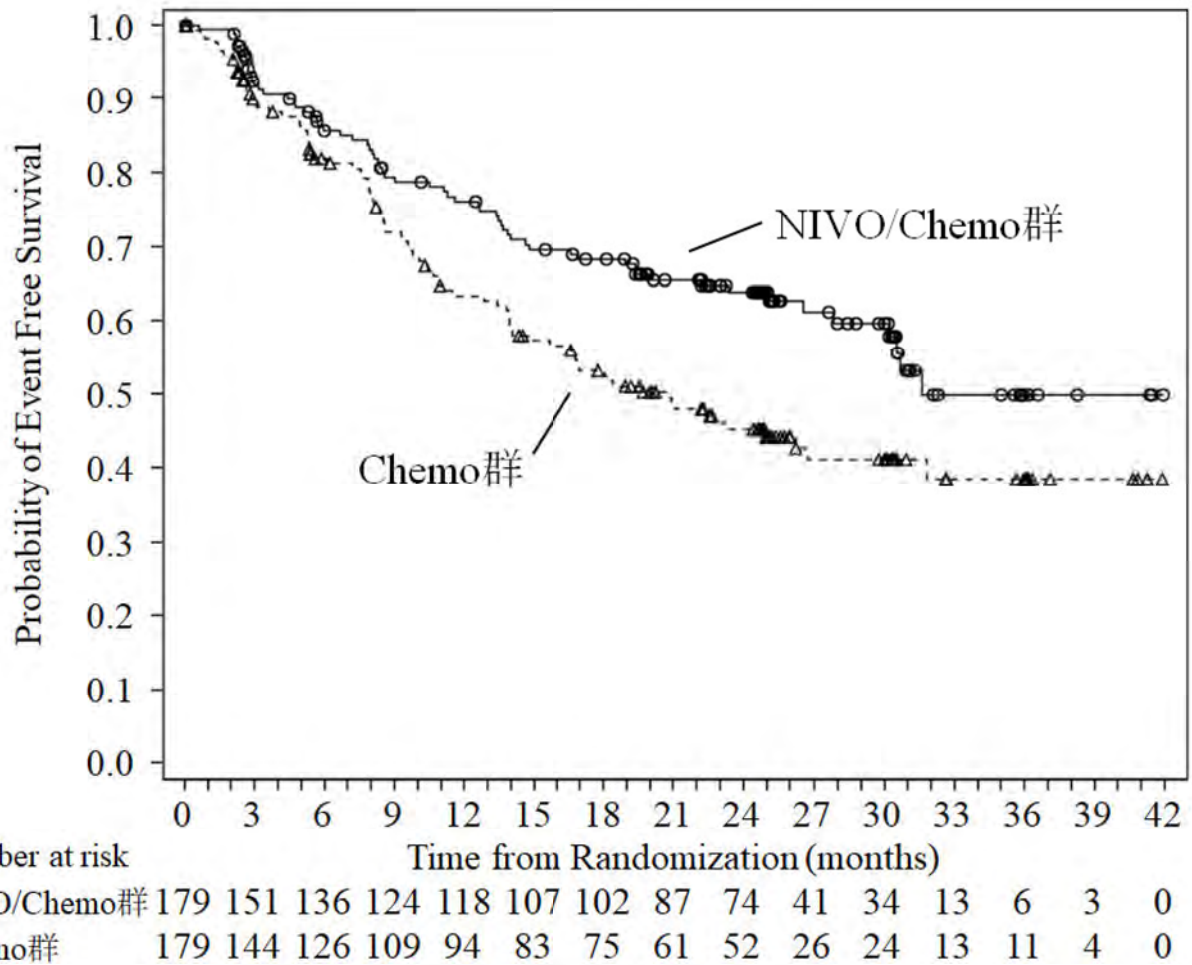


図1 EFSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR、ITT集団、2021年9月8日データカットオフ)

安全性について、術前補助療法としての治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。根治手術後90日以内の死亡は、NIVO/Chemo群5/149例(3.4%)、Chemo群2/135例(1.5%)に認められた(日本人患者における死亡は認められなかった)。死因は、NIVO/Chemo群で処置による出血、食道穿孔、肺炎、肺塞栓症及び大動脈破裂各1例、Chemo群で肺炎2例であった。このうち、Chemo群の肺炎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、臨床病期I B～III AのNSCLCの術前患者に対するNIVO/Chemoの有効性及び安全性については、816試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について」(令和3年12月10日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)等を踏まえ、816試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者に対する NIVO/Chemo の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、816 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、816 試験における対照群として Chemo (CDDP/VNR、CDDP/DTX、CDDP/GEM、CDDP/PEM 又は CBDCA/PTX) による術前補助療法を設定した。

- 816 試験の計画時点における国内外の診療ガイドラインでは、臨床病期¹³⁾ I～III A の NSCLC 患者に対する周術期治療として、術前補助療法と比較して術後補助療法がより強く推奨されていたものの、国内診療ガイドライン (2016 年版) における下記の旨の記載を踏まえると、816 試験の対象患者に対する既存治療と比較した NIVO/Chemo の臨床的有用性を、Chemo による術前補助療法を対照として検討することは可能と考えたこと。
 - 術前補助療法と術後補助療法を比較したメタアナリシスの結果から両者について同等の有効性が示されている (J Thorac Oncol 2009; 4: 1380-8) が、術前補助療法と比較して、得られているエビデンスが多いこと等から実臨床では根治手術後に術後補助療法の適応が検討されることが多いことを踏まえ、術前補助療法より術後補助療法を推奨することとした。
- 816 試験の計画時点での NCCN ガイドライン (v.7.2015) において、NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法の有効性がメタアナリシスにより示された旨の報告 (Lancet 2014; 383: 1561-71) 等に基づき、CDDP/VNR、CDDP/DTX、CDDP/GEM、CDDP/PEM、CBDCA/PTX 等による術前補助療法が、臨床病期¹³⁾ I～III A の NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとされていたこと。
- 816 試験の計画時点での国内診療ガイドライン (2016 年版) において、上記の報告 (Lancet 2014; 383: 1561-71) 等に基づき、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法が、臨床病期¹³⁾ I～III A の NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとされていたこと。
- NSCLC に対する術前補助療法として CDDP を含むレジメンと CBDCA を含むレジメンとの間で有効性に明確な差異はない旨が報告されていたこと (Lancet 2014; 383: 1561-71) 。

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、816 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

それぞれ下記の点等から、816 試験における主要評価項目として①pCR 及び②EFS を設定したことは適切であったと考える。

- ① 術前補助療法により pCR が得られた NSCLC 患者では、pCR が得られなかった患者と比較して、より長期の生存が認められる旨が報告されていたこと (J Thorac Oncol 2012; 7: 841-9) 。
- ② NSCLC の術前患者では、根治手術不能となる疾患進行が認められた場合又は遠隔再発が認められた場合には根治が期待できないこと、及び増悪又は遠隔再発までの期間の延長は患者の身体機能及

¹³⁾ AJCC/UICC 病期分類 (第 7 版) 。

することとされた。

OSの検定においては、EFSの検定に用いられた有意水準を再利用することとされた。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。

OSの1回目の中間解析(2021年9月8日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表6及び図2のとおりであり、統計学的な有意差は認められなかったもののChemo群と比較してNIVO/Chemo群で延長する傾向が認められた。なお、

、

、

であり、

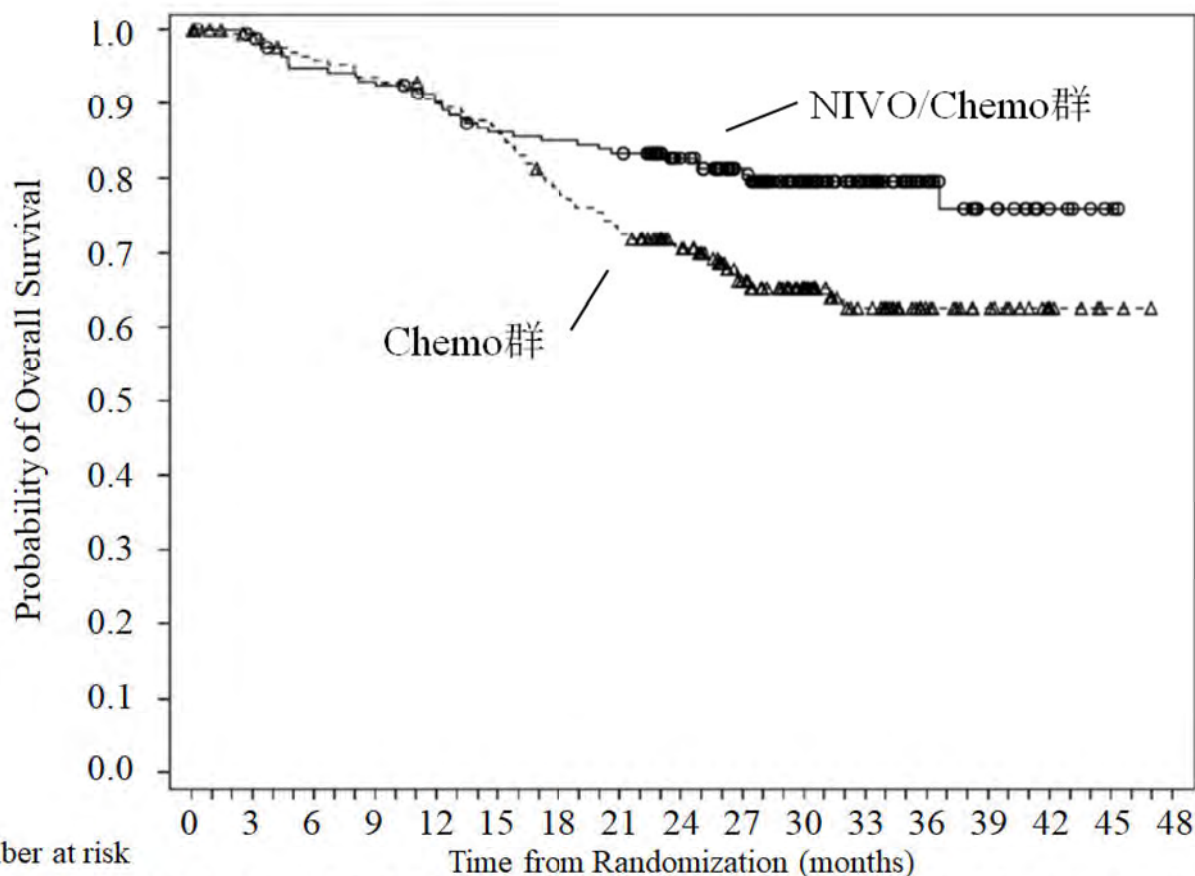
、

た。

表6 OSの1回目の中間解析結果 (ITT集団、2021年9月8日データカットオフ)

	NIVO/Chemo群	Chemo群
例数	179	179
イベント数 (%)	()	()
2年生存率 [95%CI]	82.7 [,]	70.6 [,]
ハザード比 [95%CI] *1	0.57 [0.38, 0.87]	
p値 (両側) *2	0.0079	

*1: PD-L1発現状況 (1%以上、1%未満又は評価不能)、臨床病期 (I B又はII、III A) 及び性別 (男性、女性) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、有意水準に対応した99.67%CIは [0.30, 1.07] であった、*2: 層別log-rank検定 (Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.0033



Number at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
NIVO/Chemo群	179	176	166	163	156	148	146	143	122	101	72	48	26	16	7	3	0
Chemo群	179	172	165	161	154	148	133	123	108	80	59	41	24	16	7	2	0

図2 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2021年9月8日データカットオフ)

加えて、816試験の日本人集団におけるEFSの1回目の中間解析(2021年9月8日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表7及び図3のとおりであった。

表7 日本人集団におけるEFSの1回目の中間解析結果 (BICR、ITT集団、2021年9月8日データカットオフ)

	NIVO/Chemo群	Chemo群
例数	33	35
イベント数 (%)	13 (39.4)	18 (51.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	30.7 [16.9, -]	19.6 [8.5, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.60 [0.30, 1.24]	

- : 推定不能、* : 非層別Cox比例ハザードモデル

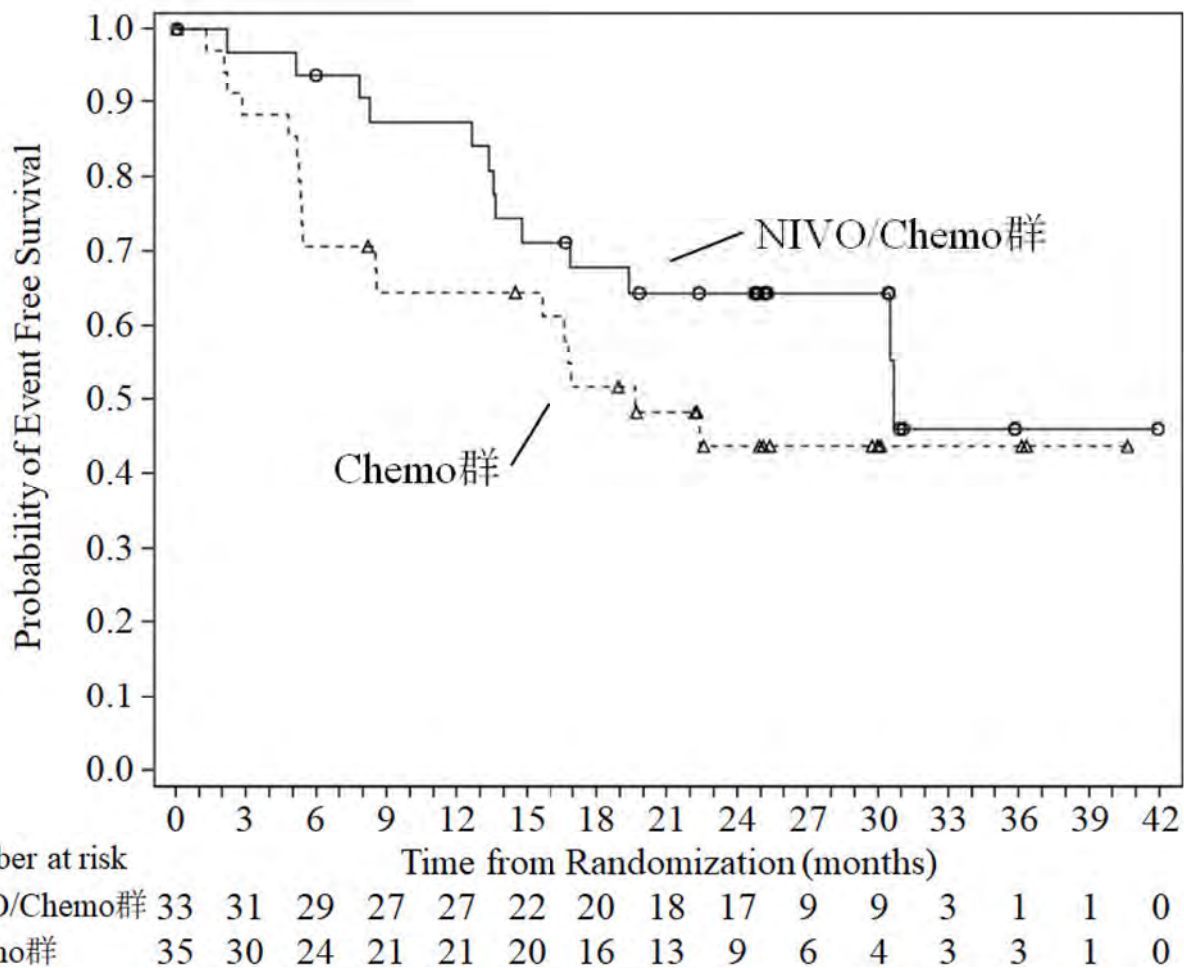


図3 日本人患者における EFS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR、ITT 集団、2021 年 9 月 8 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者に対する NIVO/Chemo の有効性は示されたと判断した。

- 816 試験の主要評価項目の一つとされた EFS について、Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 816 試験の副次評価項目の一つとされた OS について、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で OS が延長する傾向が認められたこと。
- 816 試験における日本人の患者数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者における NIVO/Chemo の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者に対する NIVO/Chemo 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された事象¹⁴⁾であり、NIVO 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、NIVO 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、NIVO 又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者において NIVO/Chemo 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、816 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO/Chemo 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。

816 試験における術前補助療法期¹⁵⁾ 及び根治手術期¹⁶⁾ の安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要（816 試験の術前補助療法期及び根治手術期）

	例数 (%)			
	術前補助療法期		根治手術期	
	NIVO/Chemo 群 176 例	Chemo 群 176 例	NIVO/Chemo 群 149 例	Chemo 群 135 例
全有害事象	165 (93.8)	173 (98.3)	106 (71.1)	101 (74.8)
Grade 3 以上の有害事象	76 (43.2)	79 (44.9)	29 (19.5)	44 (32.6)
死亡に至った有害事象	0	3 (1.7)	5 (3.4)	2 (1.5)
重篤な有害事象	30 (17.0)	24 (13.6)	29 (19.5)	24 (17.8)
投与中止に至った有害事象*	18 (10.2)	20 (11.4)	2 (1.3)	3 (2.2)
休薬に至った有害事象*	40 (22.7)	46 (26.1)	0	5 (3.7)
減量に至った有害事象*	22 (12.5)	28 (15.9)	3 (2.0)	4 (3.0)

*：いずれかの治験薬（根治手術期は術後補助療法に用いられた薬剤）の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象（NIVO 減量は不可とされた）

816 試験の術前補助療法期において、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、発疹（NIVO/Chemo 群：24 例（13.6%）、Chemo 群：5 例（2.8%）、以下、同順）及び末梢性ニューロパチー（11 例（6.3%）、1 例（0.6%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、嘔吐（4 例（2.3%）、0 例）であった。Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

¹⁴⁾ 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、重度の胃炎、ぶどう膜炎、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 4 年 4 月 11 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）

¹⁵⁾ 術前補助療法の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現又は増悪した事象が集計された。

¹⁶⁾ 根治手術後 90 日以内に発現又は増悪した事象が集計された。816 試験の安全性解析対象集団のうち、根治手術が施行されなかった NIVO/Chemo 群の 30 例及び Chemo 群の 44 例を除く 284 例（NIVO/Chemo 群 149 例、Chemo 群 135 例）が解析対象とされた。

816 試験の根治手術期において、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、処置による疼痛（NIVO/Chemo 群：17 例（11.4%）、Chemo 群：8 例（5.9%）、以下、同順）であった。同様に、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺塞栓症（3 例（2.0%）、0 例）であった。Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、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 816 試験と同様に NSCLC 患者に対して NIVO/Chemo 投与が行われた 227 試験のパート 1b 及び 2¹⁷⁾ と 816 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。

816 試験の術前補助療法期並びに 227 試験のパート 1b 及び 2 において NIVO/Chemo 群で認められた有害事象の発現状況を比較した結果は、表 9 のとおりであった。

表 9 安全性の概要（816 試験の術前補助療法期及び 227 試験のパート 1b 及び 2 の NIVO/Chemo 群）

	例数 (%)	
	816 試験 176 例	227 試験のパート 1b 及び 2 547 例
全有害事象	165 (93.8)	543 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	76 (43.2)	371 (67.8)
死亡に至った有害事象	0	70 (12.8)
重篤な有害事象	30 (17.0)	286 (52.3)
投与中止に至った有害事象*	18 (10.2)	144 (26.3)
休薬に至った有害事象*	40 (22.7)	330 (60.3)
減量に至った有害事象*	22 (12.5)	79 (14.4)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象（NIVO 減量は不可とされた）

227 試験と比較して 816 試験の術前補助療法期で発現率が 3%以上高かったいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、貧血（816 試験：9 例（5.1%）、227 試験：9 例（1.6%））であった。227 試験と比較して 816 試験の術前補助療法期で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の休薬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。

816 試験の術前補助療法期及び根治手術期において、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が高い有害事象及び重篤な有害事象が認められたものの、いずれも NIVO 若しくは併用された抗悪性腫瘍剤において既知の有害事象、又は手術に関連すると考えられる有害事象であった。また、816 試験の根治手術期において、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で死亡に至った有害事象の発現率が高かったものの、いずれの死亡に至った有害事象も NIVO/Chemo との因果関係は否定された。加えて、既承認の効能・効果に係る承認時に評価された臨床試験のうち 816 試験と同様に NSCLC 患者に対して NIVO/Chemo

¹⁷⁾ パート 1b は化学療法歴のない PD-L1 陰性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者対象に NIVO/IPI 又は NIVO/Chemo と Chemo の有効性及び安全性、パート 2 は化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に NIVO/Chemo と Chemo 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。なお、Chemo は、パート 1b では白金系抗悪性腫瘍剤と GEM との併用又は白金系抗悪性腫瘍剤と PEM との併用、パート 2 では CBDCA/PTX 又は白金系抗悪性腫瘍剤と PEM との併用とされた。

投与が行われた 227 試験のパート 1b 及び 2 と 816 試験との間で NIVO/Chemo 群における有害事象の発現率に明確な差異は認められなかった。

以上より、引き続きがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO 又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者においても NIVO/Chemo 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、816 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO/Chemo 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。

816 試験の術前補助療法期¹⁵⁾における NIVO/Chemo 群での日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要 (816 試験の術前補助療法期の NIVO/Chemo 群)

	例数 (%)	
	日本人患者 32 例	外国人患者 144 例
全有害事象	31 (96.9)	134 (93.1)
Grade 3 以上の有害事象	20 (62.5)	56 (38.9)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	3 (9.4)	27 (18.8)
投与中止に至った有害事象*	4 (12.5)	14 (9.7)
休薬に至った有害事象*	14 (43.8)	26 (18.1)
減量に至った有害事象*	5 (15.6)	17 (11.8)

*: いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象 (NIVO 減量は不可とされた)

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、便秘 (日本人患者: 26 例 (81.3%)、外国人患者: 33 例 (22.9%)、以下、同順)、悪心 (21 例 (65.6%)、46 例 (31.9%)、倦怠感 (17 例 (53.1%)、10 例 (6.9%)、食欲減退 (14 例 (43.8%)、23 例 (16.0%)、しゃっくり (13 例 (40.6%)、5 例 (3.5%)、好中球数減少 (13 例 (40.6%)、13 例 (9.0%)、貧血 (12 例 (37.5%)、39 例 (27.1%)、白血球数減少 (10 例 (31.3%)、4 例 (2.8%)、及び血小板数減少 (8 例 (25.0%)、8 例 (5.6%)) 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、好中球数減少 (10 例 (31.3%)、3 例 (2.1%)、白血球数減少 (3 例 (9.4%)、0 例)、食欲減退 (2 例 (6.3%)、0 例) 及び斑状丘疹状皮疹 (2 例 (6.3%)、0 例)、発現率が 5%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少 (9 例 (28.1%)、5 例 (3.5%)) 及び白血球数減少 (2 例 (6.3%)、0 例) 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、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の減量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。

816 試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を踏まえると、NIVO 又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても NIVO/Chemo 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象が認められたものの、いずれも NIVO 又は併用された抗悪性腫瘍剤において既知の有害事象であり、当該有害事象について、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率には明確な差異は認められなかったこと。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、NSCLC に係る NIVO の効能・効果は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）。また、効能・効果に関連する注意の項について、本一変申請後に申請者より下表のように設定する旨が説明された（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
切除不能な進行・再発の NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床試験に組み入れられた患者の <i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 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、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。 • 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。
NSCLC における術前補助療法	<ul style="list-style-type: none"> • 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、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。 • 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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、NSCLC に係る NIVO の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、上記の内容のとおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 NIVO の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、NSCLC の術前補助療法に係る NIVO/Chemo に関する記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.3.2022) :
 - 臨床病期 I B (腫瘍径が 4 cm 以上) ~ IIIA¹³⁾ の NSCLC の術前患者に対して、NIVO/Chemo (CDDP/PEM、CDDP/GEM 又は CBDCA/PTX) 投与が推奨される。

申請者は、NIVO/Chemo の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

816 試験の結果、NSCLC の術前患者に対する NIVO/Chemo の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、NIVO/Chemo は当該患者に対する第一選択として位置付けられると考える。

また、NSCLC に対する術後補助療法と術前補助療法との間で有効性に明確な差異はない旨が報告されていたこと（J Thorac Oncol 2009; 4: 1380-8）を踏まえ、816 試験の対象患者の設定に際し、術後補助療法に関する下記の報告を考慮し、臨床病期 I A の患者及び臨床病期 I B かつ腫瘍径 4 cm 未満の患者は 816 試験の対象から除外することとした。816 試験の対象から除外された当該患者に対する術前補助療法としての NIVO/Chemo の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する NIVO/Chemo 投与は推奨されないと考える。

- 臨床病期 I A の患者において、手術単独と比較して術後補助療法で生存期間の延長は認められな

った旨が報告されていたこと（J Clin Oncol 2008; 26: 3552-9）。

- 臨床病期 I B のうち腫瘍径が 4 cm 以上の患者において、手術単独と比較して術後補助療法で生存期間の延長が認められた旨が報告されていたこと（J Clin Oncol 2008; 26: 5043-51）。

以上より、816 試験の対象とされた患者の臨床病期について添付文書の臨床成績の項において情報提供し、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「NSCLC における術前補助療法」と設定した。なお、816 試験の対象とされた患者の臨床病期に加えて、816 試験では *EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象とされなかった旨についても、添付文書の臨床成績の項において情報提供する。

- 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、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。

また、申請者は、アテゾリズマブが「PD-L1 陽性の NSCLC における術後補助療法」を効能・効果として承認されていること（「令和 4 年 4 月 13 日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200 mg」参照）を踏まえ、NSCLC に対する周術期治療における NIVO/Chemo 投与による術前補助療法の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

アテゾリズマブは、手術で得られた腫瘍組織検体を用いた検査において PD-L1 陽性であることが確認された場合に術後補助療法として投与可能である一方、NIVO/Chemo 投与による術前補助療法は PD-L1 の発現状況にかかわらず推奨されると考える（7.R.4.2 参照）。したがって、抗 PD-1 又は PD-L1 抗体医薬品による周術期治療が積極的に考慮される場合には、NIVO/Chemo 投与による術前補助療法を実施せずに、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の実施後にアテゾリズマブの投与を行うことと比較して、NIVO/Chemo 投与による術前補助療法が優先されると考える。

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を概ね了承した。ただし、NIVO/Chemo 投与による術前補助療法を行った場合と、NIVO/Chemo 投与による術前補助療法を実施せずに、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後にアテゾリズマブ投与を行った場合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を踏まえると、NSCLC の周術期治療において、いずれの治療法が優先されるかは現時点で不明であり、各治療の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

以上より、NSCLC に係る効能・効果に関連する注意の項において、本一変申請後に申請者より説明された内容を注意喚起した上で、効能・効果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.4.2 PD-L1 発現状況別の NIVO/Chemo 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 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/Chemo の有効性及び安全性、並びに NIVO 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。

816 試験では、Agilent 社/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 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 NIVO/Chemo の有効性及び安全性について検討を行った。

① 有効性：

816 試験における PD-L1 発現状況別 (TPS のカットオフ値：1 及び 50%) の EFS の 1 回目の中間解析 (2021 年 9 月 8 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 11 及び図 4 のとおりであった。

PD-L1 の発現割合が小さい集団で Chemo 群に対する NIVO/Chemo 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、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群における EFS の延長傾向が認められており、NIVO/Chemo 投与により再発又は進行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、NIVO/Chemo の有効性は期待できると考える。

表 11 PD-L1 の発現状況別の EFS の 1 回目の中間解析結果 (816 試験、BICR、2021 年 9 月 8 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]	交互作用の p 値**2
TPS < 1%	NIVO/Chemo 群	78	25.1 [14.6, -]	0.85 [0.54, 1.32]	0.0395
	Chemo 群	77	18.4 [13.9, 26.2]		
1% ≤ TPS < 50%	NIVO/Chemo 群	51	- [27.8, -]	0.58 [0.30, 1.12]	
	Chemo 群	47	26.7 [11.5, -]		
TPS ≥ 50%	NIVO/Chemo 群	38	- [-, -]	0.24 [0.10, 0.61]	
	Chemo 群	42	19.6 [8.2, -]		

- : 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非層別 Cox 比例ハザードモデル

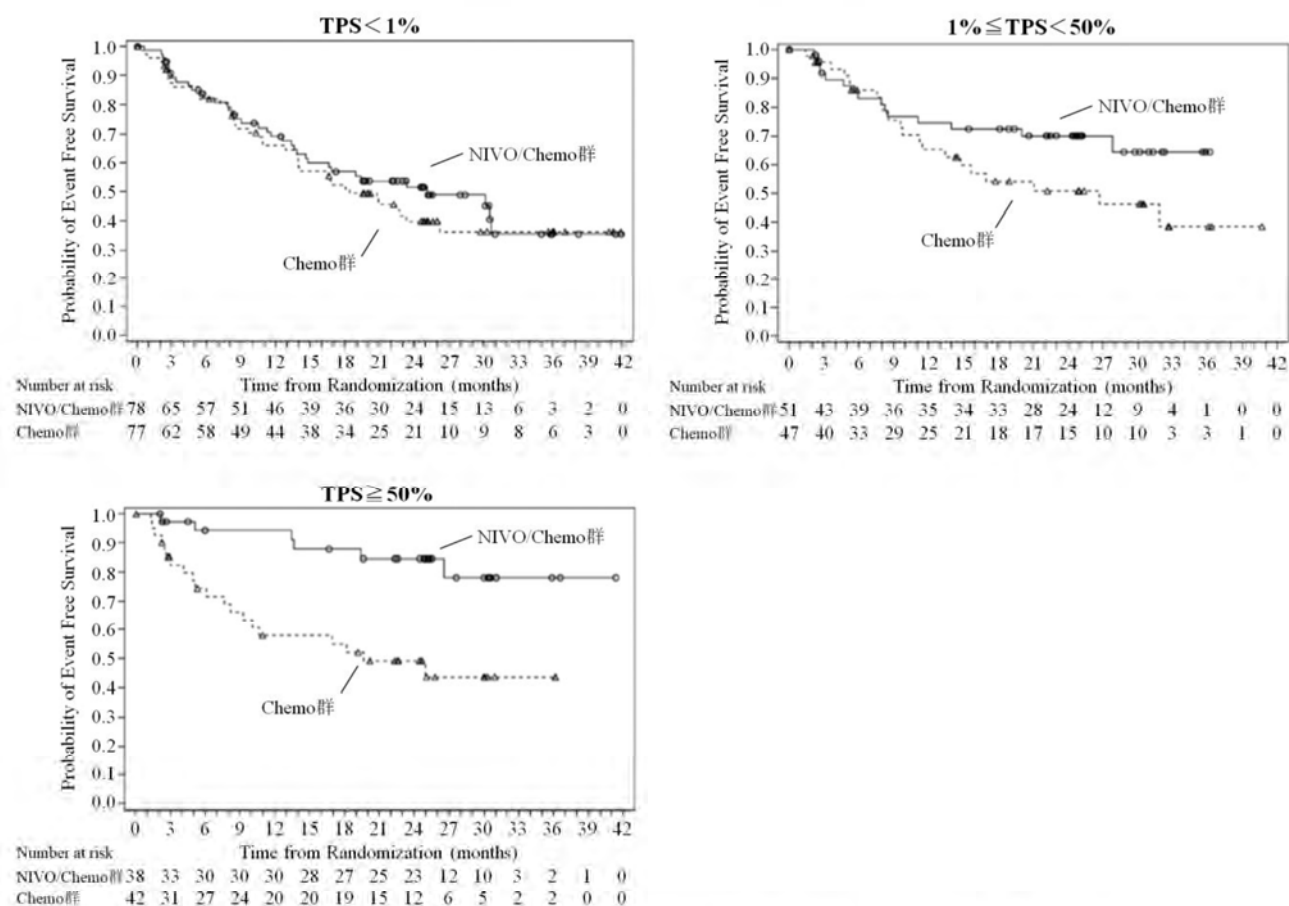


図 4 PD-L1 発現状況別の EFS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR、2021 年 9 月 18 日データカットオフ)
(左上図：TPS < 1%、右上図：1% ≤ TPS < 50%、左下図：TPS ≥ 50%)

② 安全性：

816 試験の術前補助療法期の NIVO/Chemo 群において、 $TPS < 1\%$ 、 $1 \leq TPS < 50\%$ 及び $TPS \geq 50\%$ の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 88.2%、96.0% 及び 94.7%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 42.1%、34.0% 及び 42.1%、重篤な有害事象はそれぞれ 19.7%、18.0% 及び 10.5% であった。PD-L1 発現状況と NIVO/Chemo の安全性との間に明確な差異は認められなかった。

上記①及び②の検討結果から、NSCLC の術前患者に対して、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/Chemo 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を了承した。なお、NIVO/Chemo 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、NSCLC の術前補助療法に係る NIVO の用法・用量は下表のように設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項について、本一変申請後に申請者より下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には NIVO として、1 回 360 mg を Q3W で点滴静注する。ただし、投与回数は 3 回までとする。	• 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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」、並びに以下の項に示す検討の結果、NSCLC の術前補助療法に係る 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
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には NIVO として、1 回 360 mg を Q3W で点滴静注する。ただし、投与回数は 3 回までとする。	• 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。

7.R.5.1 NIVO の用法・用量について

申請者は、NSCLC における術前補助療法に係る NIVO の用法・用量について、以下のように説明している。

816 試験における NIVO の用法・用量として、下記の点等に基づき、360 mg を Q3W で 3 回静脈内投与することと設定した。816 試験において、臨床病期 IB～IIIA の NSCLC の術前患者に対する NIVO/Chemo の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、816 試験における設定に基づき、NSCLC における術前補助療法に係る NIVO の用法・用量を設定した。

- 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした臨床試験 (057 試験¹⁸⁾ 等) において、NIVO 3 mg/kg Q2W 投与の有効性及び安全性が確認されていたこと。また、PPK 解析において、NIVO の曝露量は 3 mg/kg Q2W 投与時と 360 mg Q3W 投与時で同程度になると予測されたこと。
- NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法の有効性が示されたメタアナリシスについて、用いられた臨床試験の多くは術前補助療法の施行は 3 サイクルまでとされ、4 サイクルを超えて施行可能とされたものはなかったこと (Lancet 2014; 383: 1561-71)。

また、NSCLC の術前患者のうち、①NSQ-NSCLC 患者及び②SQ-NSCLC 患者に対してそれぞれ① CBDCA/PTX 又は CDDP/PEM 及び②CBDCA/PTX 又は CDDP/GEM 以外の抗悪性腫瘍剤と NIVO を併用投与した際の臨床試験成績は得られていないことから、上記の組合せ以外での NIVO 投与は推奨されないと考える。

以上より、816 試験において NIVO と併用された抗悪性腫瘍剤について添付文書の臨床成績の項で情報提供し、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、用法・用量を「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には NIVO として、1 回 360 mg を Q3W で点滴静注する。ただし、投与回数は 3 回までとする。」と設定した。

- 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、用法・用量において他の抗悪性腫瘍剤と併用する旨を記載していることから、用法・用量に関連する注意の項において「他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合」と記載する必要はないと判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 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。

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、NSCLC における術前補助療法としての NIVO の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 816 試験の NIVO/Chemo 群と既承認の効能・効果との間で、NIVO 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.3.1 参照)。
- 既承認の効能・効果に係る複数の製造販売後調査が実施され、日本人患者に対する NIVO の安全性情報は一定程度収集されていること。また、当該調査において収集された安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

¹⁸⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象に、NIVO 3 mg/kg Q2W 投与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Ⅲ相試験。

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 (816 試験)

術前補助療法期¹⁵⁾において、有害事象は NIVO/Chemo 群で 165/176 例 (93.8%)、Chemo 群で 173/176 例 (98.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は NIVO/Chemo 群で 147/176 例 (83.5%)、Chemo 群で 159/176 例 (90.3%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象 (術前補助療法期)

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	NIVO/Chemo 群 176 例		Chemo 群 176 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	165 (93.8)	76 (43.2)	173 (98.3)	79 (44.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	51 (29.0)	7 (4.0)	49 (27.8)	9 (5.1)
好中球減少症	31 (17.6)	20 (11.4)	32 (18.2)	23 (13.1)
白血球減少症	18 (10.2)	2 (1.1)	12 (6.8)	5 (2.8)
胃腸障害				
悪心	67 (38.1)	1 (0.6)	80 (45.5)	2 (1.1)
便秘	59 (33.5)	0	57 (32.4)	2 (1.1)
嘔吐	19 (10.8)	2 (1.1)	23 (13.1)	1 (0.6)
下痢	16 (9.1)	1 (0.6)	24 (13.6)	4 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	29 (16.5)	2 (1.1)	23 (13.1)	1 (0.6)
倦怠感	27 (15.3)	1 (0.6)	24 (13.6)	1 (0.6)
無力症	16 (9.1)	2 (1.1)	19 (10.8)	1 (0.6)
臨床検査				
好中球数減少	26 (14.8)	13 (7.4)	38 (21.6)	19 (10.8)
白血球数減少	14 (8.0)	3 (1.7)	20 (11.4)	6 (3.4)
代謝および栄養障害				
食欲減退	37 (21.0)	2 (1.1)	41 (23.3)	4 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
しゃっくり	18 (10.2)	0	27 (15.3)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	24 (13.6)	1 (0.6)	5 (2.8)	0
脱毛症	19 (10.8)	0	26 (14.8)	0

重篤な有害事象は、NIVO/Chemo 群で 30/176 例 (17.0%)、Chemo 群で 24/176 例 (13.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、NIVO/Chemo 群で肺炎及び嘔吐各 4 例 (2.3%)、発熱性好中球減少症及び塞栓症各 2 例 (1.1%)、Chemo 群で発熱性好中球減少症 5 例 (2.8%)、肺炎 3 例 (1.7%)、下痢及び好中球減少症各 2 例 (1.1%) であった。このうち、NIVO/Chemo 群の嘔吐 4 例、発熱性好中球減少症 2 例、塞栓症 1 例、Chemo 群の発熱性好中球減少症 5 例、肺炎、下痢及び好中球減少症各 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、NIVO/Chemo 群で 18/176 例 (10.2%)、Chemo 群で 20/176 例 (11.4%) 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、NIVO/Chemo 群でアナフィラキシー反応 3 例 (1.7%)、疲労及び好中球数減少各 2 例 (1.1%)、Chemo 群で好中球減少症 4 例 (2.3%)、血中クレアチニン増加、好中球数減少及び肺炎各 2 例 (1.1%) であっ

た。このうち、NIVO/Chemo 群のアナフィラキシー反応 3 例、疲労及び好中球数減少各 2 例、Chemo 群の好中球減少症 4 例、血中クレアチニン増加及び好中球数減少各 2 例、肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

また、根治手術期¹⁶⁾において、有害事象は NIVO/Chemo 群で 106/149 例 (71.1%)、Chemo 群で 101/135 例 (74.8%) 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 NIVO/Chemo 群で 38/149 例 (25.5%)、Chemo 群で 47/135 例 (34.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象 (根治手術期)

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	NIVO/Chemo 群 149 例		Chemo 群 135 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	106 (71.1)	29 (19.5)	101 (74.8)	44 (32.6)
血液およびリンパ系障害				
貧血	25 (16.8)	3 (2.0)	37 (27.4)	12 (8.9)
心臓障害				
心房細動	6 (4.0)	1 (0.7)	7 (5.2)	0
胃腸障害				
悪心	14 (9.4)	0	22 (16.3)	0
便秘	12 (8.1)	0	13 (9.6)	0
下痢	8 (5.4)	0	6 (4.4)	0
嘔吐	5 (3.4)	0	7 (5.2)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疼痛	15 (10.1)	1 (0.7)	24 (17.8)	0
発熱	10 (6.7)	0	6 (4.4)	0
感染症および寄生虫症				
肺炎	9 (6.0)	3 (2.0)	11 (8.1)	6 (4.4)
傷害、中毒および処置合併症				
処置による疼痛	17 (11.4)	0	8 (5.9)	0
創合併症	14 (9.4)	1 (0.7)	15 (11.1)	0
臨床検査				
好中球数減少	5 (3.4)	1 (0.7)	8 (5.9)	3 (2.2)
代謝および栄養障害				
食欲減退	9 (6.0)	0	12 (8.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	10 (6.7)	0	10 (7.4)	0
呼吸困難	9 (6.0)	1 (0.7)	10 (7.4)	1 (0.7)

重篤な有害事象は、NIVO/Chemo 群で 29/149 例 (19.5%)、Chemo 群で 24/135 例 (17.8%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、NIVO/Chemo 群で肺塞栓症 3 例 (2.0%)、肺炎、処置後合併症及び急性腎障害各 2 例 (1.3%)、Chemo 群で肺炎 6 例 (4.4%)、創傷感染、肺癰及び感染性胸水各 2 例 (1.5%) であった。このうち、NIVO/Chemo 群の急性腎障害 1 例、Chemo 群の肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬¹⁹⁾の投与中止に至った有害事象は、NIVO/Chemo 群で 2/149 例 (1.3%)、Chemo 群で 3/135 例 (2.2%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、NIVO/Chemo 群で肺炎及び食道破裂各 1 例 (0.7%)、Chemo 群で末梢性ニューロパシー、好中球減少症、好中球数減少、食欲減退

¹⁹⁾ 術後補助療法に用いられた薬剤。

及び味覚障害各1例(0.7%)であった。このうち、Chemo群で認められた有害事象は、いずれも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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、NIVO/Chemo投与のNSCLCにおける術前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、NIVO/Chemo投与は、NSCLCの周術期治療における治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また、機構は、臨床的位置付け及び効能・効果、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5年2月2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4年4月25日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、臨床病期IB~III AのNSCLCの術前患者を対象とした国際共同第III相試験(816試験)において、主要評価項目の一つとされたEFSについて、Chemo群に対するNIVO/Chemo群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと等から、当該患者に対するNIVO/Chemo投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、臨床病期IB~III AのNSCLCの術前患者に対するNIVO/Chemo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された事象²⁰⁾であり、NIVO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、NIVO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

²⁰⁾ 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、重度の胃炎、ぶどう膜炎、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4年4月11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)

作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO 又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、臨床病期 I B～III A の NSCLC の術前患者において NIVO/Chemo 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、NSCLC に係る NIVO の効能・効果及び効能・効果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。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
切除不能な進行・再発の NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> 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、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。
NSCLC における術前補助療法	<ul style="list-style-type: none"> 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、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。 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。

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

- 816 試験において、PD-L1 の発現状況により NIVO/Chemo 投与の有効性が異なる傾向が認められていることについては周術期治療における治療選択に際し有用な情報である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PD-L1 発現状況別の NIVO/Chemo 投与の有効性について、816 試験における PD-L1 発現状況別の部分集団解析の結果に基づき結論付けることは難しいものの、816 試験における PD-L1 の発現状況別の解析結果については資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切と判断した。

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した上で、816 試験における PD-L1 発現状況別の解析結果について資材等を用いて医療現場に情報提供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、NSCLC の術前補助療法に係る 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
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には NIVO として、1 回 360 mg を Q3W で点滴静注する。ただし、投与回数は 3 回までとする。	<ul style="list-style-type: none"> 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、NSCLCにおける術前補助療法としてのNIVOの安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1-2)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、NIVO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4年5月26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
- 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 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
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 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4年5月26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、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。

<非小細胞肺癌における術前補助療法>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360 mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

<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。

<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。~~

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、1回 360 mg を 3 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

＜食道癌における術後補助療法、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、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 4 年 5 月 26 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。~~

<非小細胞肺癌における術前補助療法>

3. 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。

~~4. 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>

54. 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^注 リスク分類が *intermediate* 又は *poor* リスクの患者を対象とすること。

~~65. 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。~~

76. 「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>

87. 「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>

98. 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。

109. 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。

1140. 「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。

<治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

1244. 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。

<切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫>

1342. 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>

1443. 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。

1544. 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。

1645. 「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。

1746. 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. 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。~~

18. 「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、適切な全身検索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4年5月26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。

<非小細胞肺癌における術前補助療法>

5. 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。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

65. 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>

76. 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>

87. 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。

<治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

98. 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。

109. 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。

1140. 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。

1244. 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。

<切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫>

1342. 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>

1413. 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。

1544. 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPS 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、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

1645. 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た上で、選択すること。

<食道癌における術後補助療法>

1744. 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>

1845. 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>

1946. 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
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BIPR	blinded independent pathological review	盲検下独立病理判定
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX との併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/DTX		CDDP と DTX との併用
CDDP/GEM		CDDP と GEM との併用
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
CDDP/VNR		CDDP と VNR との併用
Chemo		NSCLC に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む標準的な化学療法
CI	confidence interval	信頼区間
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
EFS	event free survival	無イベント生存期間
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
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
MPR	major pathologic response	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NIVO	nivolumab (genetical recombination)	ニボルマブ (遺伝子組換え)
NIVO/CBDCA/PTX		NIVO、CBDCA 及び PTX の併用
NIVO/Chemo		NIVO と Chemo との併用
NIVO/IPI		NIVO と IPI との併用
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ	non-squamous	非扁平上皮
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	非扁平上皮非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
pCR	pathologic complete response	病理学的完全奏効
PD-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
PK	pharmacokinetics	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
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔

Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
SOC	system organ class	器官別大分類
SQ	squamous	扁平上皮
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
TPS	tumor proportion score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
UICC	Union for International Cancer Control	
VNR	vinorelbine ditartrate	ビノレルビン酒石酸塩
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
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		肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編
057 試験		CA209057 試験
227 試験		ONO-4538-27/CA209227 試験
816 試験		ONO-4538-55/CA209816 試験
白金系抗悪性腫瘍剤		CBDCA 又は CDDP
ペムプロリズマブ		ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）