

審査報告書

令和 6 年 11 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ランダ注 10 mg/20 mL、同注 25 mg/50 mL、同注 50 mg/100 mL
[一 般 名] シスプラチン
[申 請 者] 日本化薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 6 年 1 月 19 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（20 mL、50 mL 又は 100 mL）中にシスプラチン 10 mg、25 mg、又は 50 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（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対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

◇シスプラチン通常療法

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

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

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

◇M-VAC 療法

尿路上皮癌

（下線部追記）

[用法及び用量]

◇シスプラチン通常療法

1.

尿路上皮癌には、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、J法を選択する。

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

~~なお、H法の投与量は症状により適宜減量する。~~

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

~~なお、I法の投与量は患者の状態により適宜減量する。~~

J法：シスプラチンとして 70 mg/m^2 （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

なお、H～J法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加、取消線部削除；用法・用量の追加・変更部分のみ抜粋）

審査報告 (1)

令和 6 年 9 月 18 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ランダ注 10 mg/20 mL、同注 25 mg/50 mL、同注 50 mg/100 mL
[一 般 名] シスプラチン
[申 請 者] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 1 月 19 日
[剤形・含量] 1 バイアル (20 mL、50 mL 又は 100 mL) 中にシスプラチン 10 mg、25 mg 又は 50 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

◇シスプラチン通常療法

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

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

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

◇M-VAC 療法

尿路上皮癌

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

◇シスプラチン通常療法

1.

尿路上皮癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、J 法を選択する。

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

~~なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。~~

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

~~なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。~~

J 法：シスプラチンとして 70 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

なお、H～J 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加、取消線部削除；用法・用量の追加・変更部分のみ抜粋)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

CDDP は、米国ミシガン州立大学の細菌学者 Barnett Rosenberg らにより創製された、白金錯体化合物であり、腫瘍細胞の DNA 鎖内又は DNA 鎖間に架橋を形成し、DNA 複製等を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、CDDP は下表の効能・効果で承認されている。

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

1.2 開発の経緯等

小野薬品工業株式会社及び Bristol-Myers Squibb 社により、根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（901 試験）の副試験¹⁾ が 2018 年 1 月から実施された。

本邦においては、901 試験（副試験）への患者登録が 20 年 月 から開始された。

今般、901 試験（副試験）を主要な試験成績として、尿路上皮癌に係る効能・効果を追加する CDDP の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新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。

¹⁾ 901試験は、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象に、NIVO/イピリムマブ投与とGC投与又はGEM/CBDCA投与の有効性及び安全性を比較する主試験と、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象に、NIVO/GC投与とGC投与の有効性及び安全性を比較する副試験で構成されている。なお、現在、901試験の主試験は実施中である。

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」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表1に示す試験が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	901 試験 (副試験)	III	化学療法歴のない根治切除不能の尿路上皮癌患者 (CDDP の適応あり)	608 ①304 ②304	①GC*との併用で、NIVO 360 mg を Q3W で静脈内投与 (最大 6 サイクル) した後に、NIVO 480 mg を Q4W で静脈内投与 ②GC*投与	有効性 安全性

*: 3 週間を 1 サイクルとして、GEM 1000 mg/m² を第 1 及び 8 日目、CDDP 70 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与

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

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 901 試験 (副試験) <2018 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 5 月 9 日] >)

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者²⁾ (目標症例数 600 例³⁾) を対象に、NIVO/GC 投与と GC 投与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 (901 試験) の副試験が、本邦を含む 29 の国又は地域、135 施設で実施された。

用法・用量は、NIVO/GC 群では、GC⁴⁾ との併用で NIVO 360mg を Q3W で静脈内投与 (最大 6 サイクル) した後に、NIVO 480 mg を Q4W で静脈内投与することとし、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。GC 群では、GC⁴⁾ を最大 6 サイクル投与することとされた。

²⁾ CDDP の適応となる患者が対象とされた。また、登録前の 12 カ月間に術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

³⁾ 主要評価項目の一つとされた OS について、治療効果発現までの時間を 3 カ月、NIVO/GC 群での治癒割合を 0.234、GC 群での治癒割合を 0.20 とする非比例ハザードモデルを仮定し、GC 群に対する NIVO/GC の平均ハザード比を 0.7 (NIVO/GC 群及び GC 群の OS の中央値はそれぞれ 23.5 カ月及び 16 カ月に相当)、有意水準 (両側) を 0.04 とした場合、イベント数を 356 件とすると検出力は約 85% と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は 600 例と設定された。なお、もう一つの主要評価項目とされた PFS について、治療効果発現までの時間を 3 カ月、NIVO/GC 群での治癒割合を 0.20、GC 群での治癒割合を 0.15 とする非比例ハザードモデルを仮定し、GC 群に対する NIVO/GC の平均ハザード比を 0.7 (NIVO/GC 群及び GC 群の PFS の中央値はそれぞれ 10.9 カ月及び 7.7 カ月に相当)、有意水準 (両側) を 0.01 とした場合、イベント数を 460 件とすると検出力は約 70% と算出された。

⁴⁾ 3 週間を 1 サイクルとして、GEM 1,000 mg/m² を第 1 及び 8 日目に、CDDP 70 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与することとされた。また、治療開始後に CDDP を中止した患者について、GC 投与サイクルの残りの期間 (最大 6 サイクル) は、治癒

本試験に登録され無作為化された 608 例（NIVO/GC 群 304 例、GC 群 304 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は NIVO/GC 群 26 例、GC 群 17 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった GC 群の 16 例を除く 592 例（NIVO/GC 群 304 例、GC 群 288 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は NIVO/GC 群 26 例、GC 群 17 例）。

本試験の主要評価項目は、OS 及び RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS とされた。

統計解析計画の主な変更及び経緯は、以下のとおりである。

① 主要評価項目：

試験開始時点では、PFS のみが主要評価項目として設定されていた。

こと等を踏まえ、BICR 判定による PFS に加えて OS が主要評価項目として設定された（治験実施計画書改訂第 4 版（2020 年 3 月 20 日付け））。

② 目標症例数：

主要評価項目に OS を追加したことに伴い、OS の適切な検出力を確保するため、目標症例数が 300 例から 600 例に変更された。

③ 解析時期：

OS 及び PFS の解析時期について、下記の変更が行われた。

- PFS に加えて OS が主要評価項目として設定されたことを踏まえ、PFS の中間解析を削除し、OS の中間解析が追加された（治験実施計画書改訂第 4 版（2020 年 3 月 20 日付け））。
- 実際の PFS のイベント発生率が当初予測していたよりも低かったことから、OS のイベントが必要数（356 件以上）に達した時点で、OS 及び PFS の最終解析を同時に実施することとされた（治験実施計画書改訂第 5 版（2023 年 4 月 27 日付け））。

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、PFS 及び OS 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、試験全体で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、OS の中間解析又は最終解析のいずれかで統計学的な有意差が認められた場合、OS の検定に割り当てられた有意水準 0.04 を PFS の検定に再利用することとされ、同様に PFS の最終解析で統計学的な有意差が認められた場合、PFS の検定に割り当てられた有意水準 0.01 を OS の最終解析に再利用することとされた。なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられ、OS の最終解析の有意水準は、Haybittle-Peto 法を用いて算出された⁵⁾。

有効性について、主要評価項目の一つとされた OS の中間解析が実施され、事前規定を満たさなかったことから試験が継続された。OS の最終解析（2023 年 5 月 9 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、GC 群に対する NIVO/GC 群の優越性が検証された。

担当医師の判断により GEM/CBDCA 投与（CBDCA：AUC 4.5又は5 mg・min/mL相当量、各サイクルの第1日目に静脈内投与）への切替えが許容された。

⁵⁾ 最終解析時のイベント数が事前に計画したイベント数と異なる場合に生じ得る第一種の過誤確率の増大を避けるため、中間解析時の実際のイベント数、最終解析時の実際のイベント数、最終解析時に対する中間解析時の実際のイベント数の比率、及び中間解析時に消費された実際の有意水準に基づき算出された。なお、中間解析と最終解析で異なる多重性の調整方法を用いることにより、試験全体の第一種の過誤確率が適切に制御されていることはシミュレーションに基づき確認された。

表 2 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

	NIVO/GC 群	GC 群
例数	304	304
イベント数 (%)	172 (56.6)	193 (63.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	21.72 [18.63, 26.38]	18.86 [14.72, 22.44]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.78 [0.63, 0.96] ^{*2}	
p 値 (両側) ^{*3}	0.0171	

*1 : PD-L1 発現状況 (1%未満、1%以上) 及び肝転移の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 有意水準に対応した 95.59%CI は [0.63, 0.96]、*3 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.0441

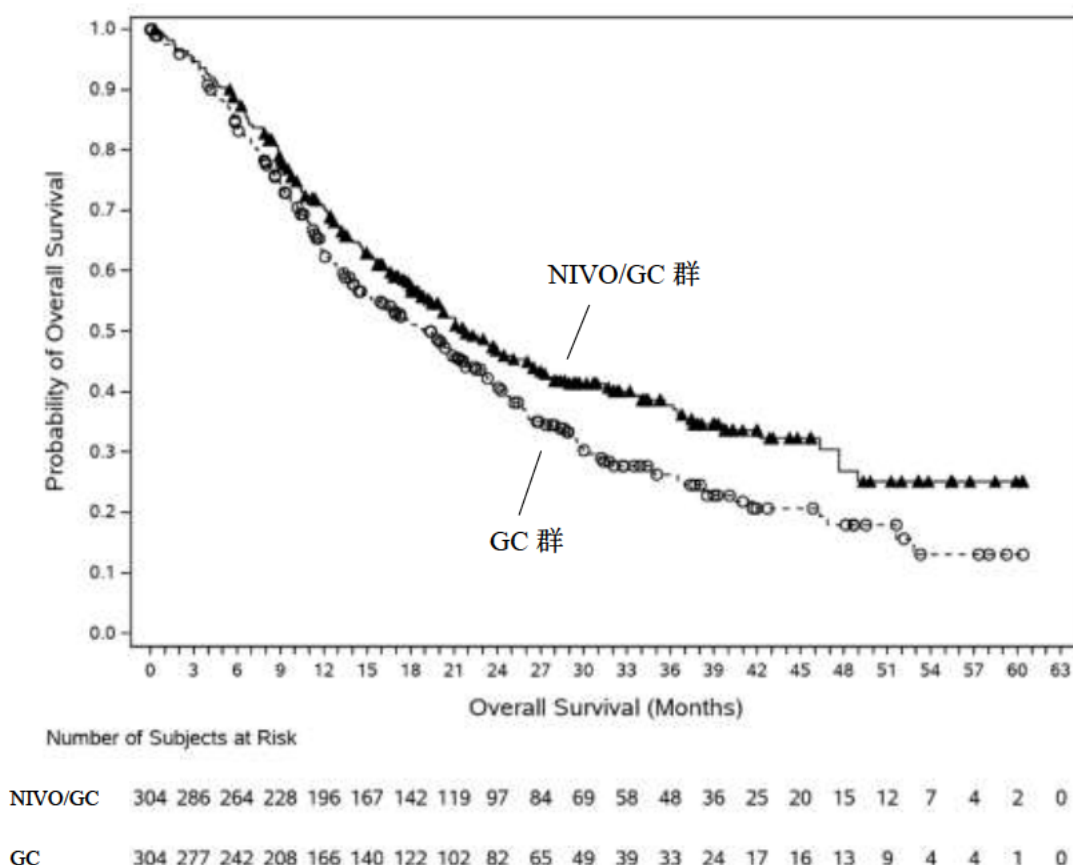


図 1 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

主要評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS の最終解析 (2023 年 5 月 9 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 3 及び図 2 のとおりであり、GC 群に対する NIVO/GC 群の優越性が検証された。

表 3 PFS の最終解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

	NIVO/GC 群	GC 群
例数	304	304
イベント数 (%)	211 (69.4)	191 (62.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.92 [7.62, 9.49]	7.56 [6.05, 7.75]
ハザード比 ^{*1} [95%CI]	0.72 [0.59, 0.88] ^{*2}	
p 値 (両側) ^{*3}	0.0012	

*1 : PD-L1 発現状況 (1%未満、1%以上) 及び肝転移の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 有意水準に対応した 99%CI は [0.55, 0.94]、*3 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.01

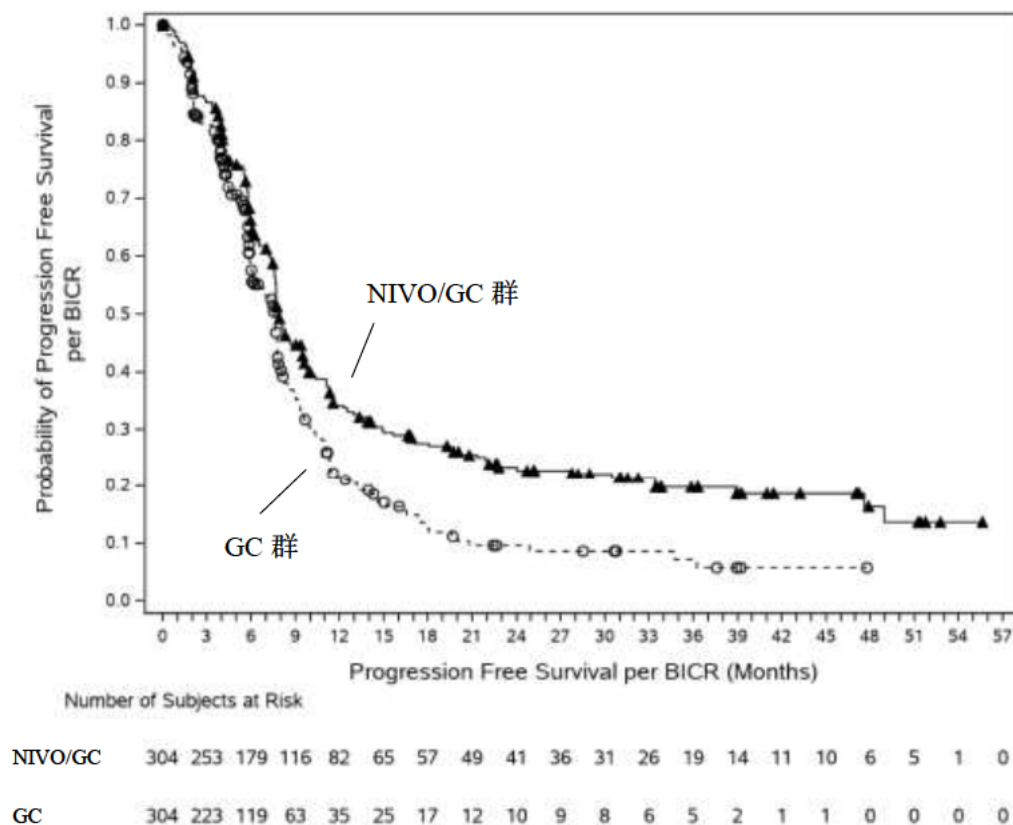


図2 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、ITT集団、2023年5月9日データカットオフ)

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、NIVO/GC群20/304例(6.6%)、GC群14/288例(4.9%)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(NIVO/GC群12例、GC群5例)を除く患者の死因は、NIVO/GC群で敗血症2例、腹部敗血症/多臓器機能不全症候群/心筋炎、急性腎障害、血小板減少症、血液量減少性ショック、失神及び腸閉塞各1例、GC群で急性腎障害、敗血症性ショック、低カリウム血症、血栓性脳卒中、COVID-19、胃腸出血、心肺停止、敗血症及び突然死各1例であった。このうち、NIVO/GC群の敗血症、腹部敗血症/心筋炎、急性腎障害、血小板減少症及び血液量減少性ショック各1例、GC群の急性腎障害及び敗血症性ショック各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、NIVO/GC投与の有効性及び安全性については、901試験(副試験)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日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)等を踏まえ、901試験(副試験)等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して、NIVO/GC 投与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、901 試験（副試験）の対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

901 試験（副試験）の計画時点における国内外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.2.2015）、膀胱癌診療ガイドライン（2015 年版）、腎盂・尿管癌診療ガイドライン（2014 年版））において、901 試験（副試験）の対象患者に対して GC 投与が推奨されていたことから、対照群として GC 投与を設定した。また、GC 投与の用法・用量について、国内外の診療ガイドラインにおいて、尿路上皮癌に対する GC 投与として Q3W 投与法⁶⁾と Q4W 投与法⁷⁾が記載されており、下記の理由から、Q3W 投与法を設定した。

- GC 投与の Q3W 投与法と Q4W 投与法の有効性、安全性等を比較した報告において、Q4W 投与法と比較して Q3W 投与法において副作用が軽減され、コンプライアンスが良好であったこと (Acta Oncol 2008; 47: 110-9、Ann Oncol 2002; 13: 1080-6)
- 膀胱癌診療ガイドライン（2015 年版）において、GC 投与の用法・用量は、Q4W 投与法が標準であるものの、骨髄抑制などの有害事象を軽減するため 15 日目の GEM を省略した Q3W 投与法も実施されていると記載されていたこと

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、901 試験（副試験）における主要評価項目及び当該試験の対象患者における NIVO/GC 投与の有効性について、以下のように説明している。

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌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、また、当該患者において PFS を延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化、身体機能の低下等を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えことから、901 試験（副試験）の主要評価項目として OS 及び PFS を設定した。

901 試験（副試験）において、主要評価項目とされた OS 及び PFS について、いずれも GC 群に対する NIVO/GC 群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。

901 試験（副試験）における原発部位別の部分集団における OS 及び PFS の結果は、それぞれ表 4 及び図 3 並びに表 5 及び図 4 のとおりであり、原発部位が尿管及び尿道の患者集団では NIVO/GC 投与の有効性が全体集団と異なる傾向が認められた。原発部位が尿管及び尿道の患者数及びイベント数は限られており、当該患者集団の結果を基に原発部位が尿管及び尿道の患者における NIVO/GC 投与の有効性を評価することには限界があるものの、国内外の診療ガイドラインにおいて尿路上皮癌の薬物療法は原発部位にかかわらず同様とされていること、NIVO/GC 投与の有効性に影響を及ぼすと考えられる腫瘍生

⁶⁾ 3週間を1サイクルとして、GEM 1,000 mg/m²を第1及び8日目に、CDDP 70 mg/m²を第2日目に静脈内投与する。

⁷⁾ 4週間を1サイクルとして、GEM 1,000 mg/m²を第1、8及び15日目に、CDDP 70 mg/m²を第2日目に静脈内投与する。

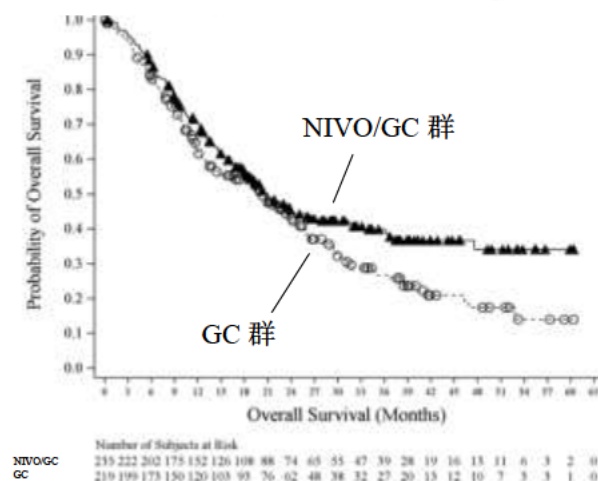
物学的な背景が原発部位により異なることを示唆するデータは得られていないことを踏まえると、腫瘍の原発部位によらず NIVO/GC 投与の有効性が期待できると考える。

表 4 原発部位別の部分集団における OS の最終解析結果 (ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

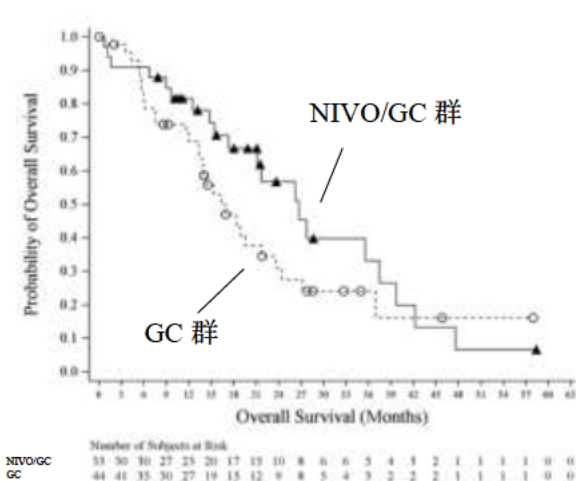
原発部位	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *1	交互作用の p 値*2
膀胱	NIVO/GC 群	235	128 (54.5)	21.06 [17.94, 26.38]	0.75 [0.59, 0.95]	0.8574
	GC 群	219	139 (63.5)	20.34 [14.13, 23.79]		
腎盂	NIVO/GC 群	33	20 (60.6)	26.71 [17.28, 37.45]	0.72 [0.40, 1.32]	
	GC 群	44	29 (65.9)	16.30 [13.34, 21.78]		
尿管	NIVO/GC 群	23	16 (69.6)	23.43 [9.63, 33.84]	1.38 [0.67, 2.86]	
	GC 群	33	21 (63.6)	16.07 [9.69, 23.10]		
尿道及び その他	NIVO/GC 群	13	8 (61.5)	27.24 [8.80, —]	0.18 [0.01, 2.43]	
	GC 群	8	4 (50.0)	26.12 [3.29, —]		

—: 推定不能、*1: ①投与群、②PD-L1 発現の有無、③肝転移の有無及び④投与群間で分布に不均衡が認められた患者背景因子 (膀胱: なし、腎盂: 年齢、ベースラインの ECOG PS、尿管: 年齢、性別、人種、放射線療法の治療歴、全身療法の治療歴、尿道及びその他: 性別、人種、ベースラインの ECOG PS) を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル、*2: ①投与群、②原発部位及び③投与群と原発部位との交互作用を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

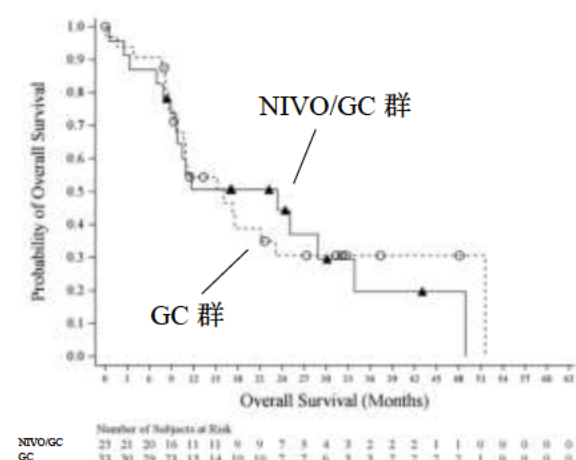
膀胱



腎盂



尿管



尿道及びその他

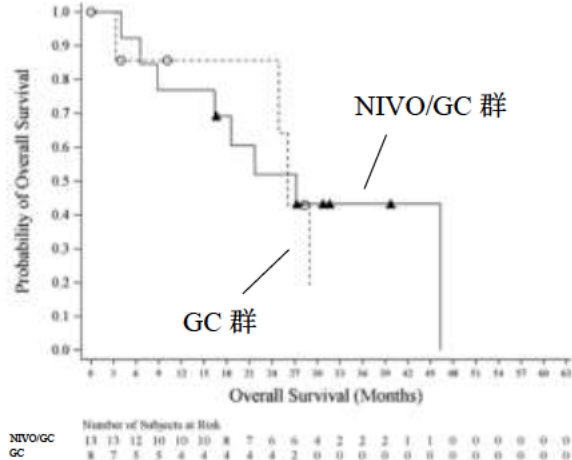


図 3 原発部位別の部分集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

(左上図: 膀胱、右上図: 腎盂、左下図: 尿管、右下図: 尿道及びその他)

表 5 原発部位別の部分集団における PFS の最終解析結果
(BICR 判定、ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

原発部位	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *1	交互作用の p 値 *2
膀胱	NIVO/GC 群	235	160 (68.1)	7.75 [7.33, 9.49]	0.72 [0.57, 0.91]	0.4602
	GC 群	219	143 (65.3)	6.93 [5.88, 7.72]		
腎盂	NIVO/GC 群	33	22 (66.7)	8.28 [7.49, 12.52]	0.48 [0.25, 0.95]	
	GC 群	44	24 (54.5)	7.75 [4.47, 8.84]		
尿管	NIVO/GC 群	23	20 (87.0)	7.66 [5.72, 10.35]	1.05 [0.52, 2.13]	
	GC 群	33	21 (63.6)	7.89 [5.78, 10.91]		
尿道及び その他	NIVO/GC 群	13	9 (69.2)	12.02 [6.57, 30.46]	1.69 [0.13, 21.84]	
	GC 群	8	3 (37.5)	12.71 [1.22, —]		

—：推定不能、*1：①投与群、②PD-L1 発現の有無、③肝転移の有無及び④投与群間で分布に不均衡が認められた患者背景因子（膀胱：なし、腎盂：年齢、ベースラインの ECOG PS、尿管：年齢、性別、人種、放射線療法の治療歴、全身療法の治療歴、尿道及びその他：性別、人種、ベースラインの ECOG PS）を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②原発部位及び③投与群と原発部位との交互作用を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

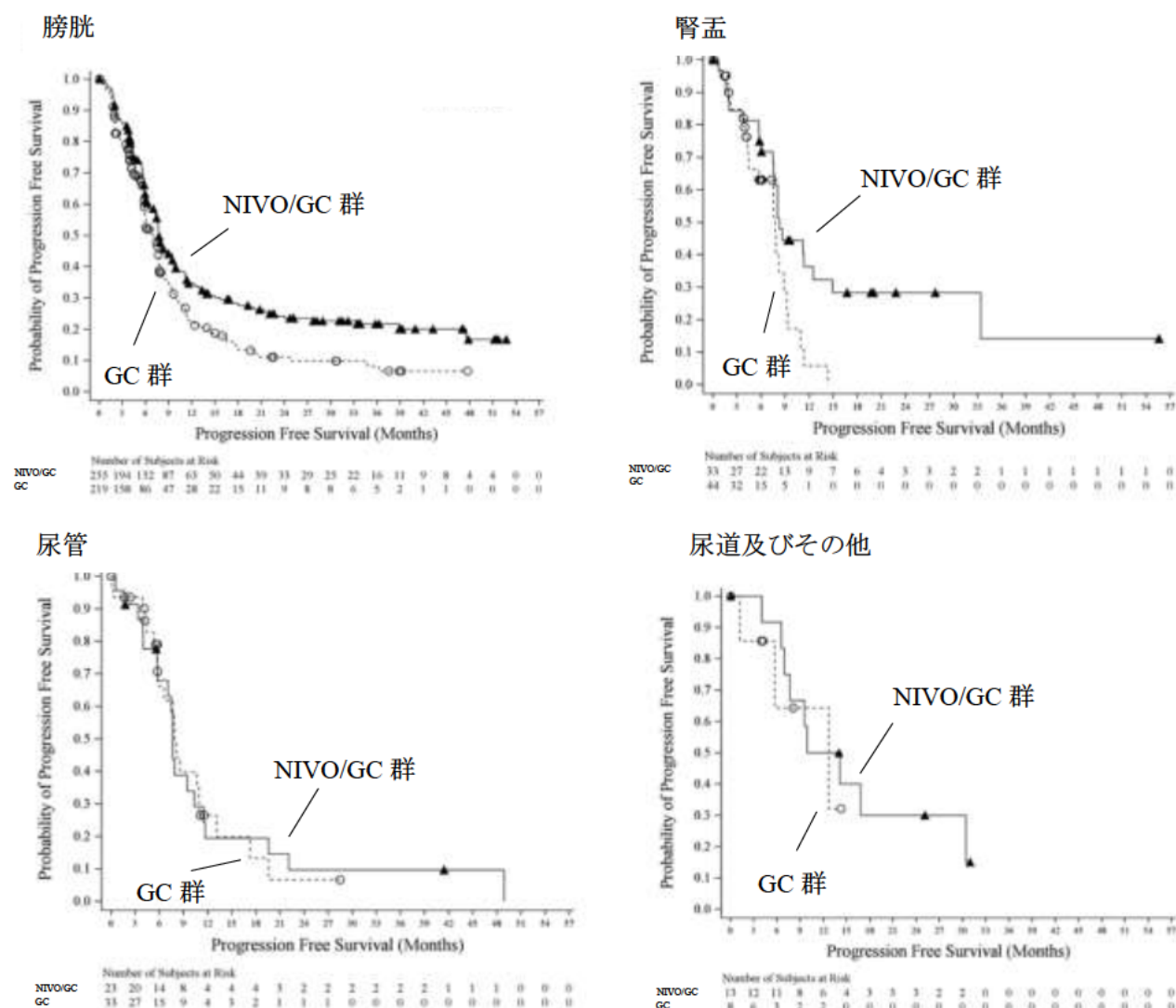


図 4 原発部位別の部分集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)
(左上図：膀胱、右上図：腎盂、左下図：尿管、右下図：尿道及びその他)

また、申請者は、日本人患者における NIVO/GC 投与の有効性について、以下のように説明している。

日本人集団における OS の最終解析及び PFS の最終解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 5 並びに表 7 及び図 6 のとおりであった。

表 6 日本人集団における OS の最終解析結果 (ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

	NIVO/GC 群	GC 群
例数	26	17
イベント数 (%)	10 (38.5)	8 (47.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	36.44 [18.99, -]	21.68 [8.41, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.73 [0.26, 2.04]	

－：推定不能、*：PD-L1 発現状況 (1%未満、1%以上) 及び肝転移の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

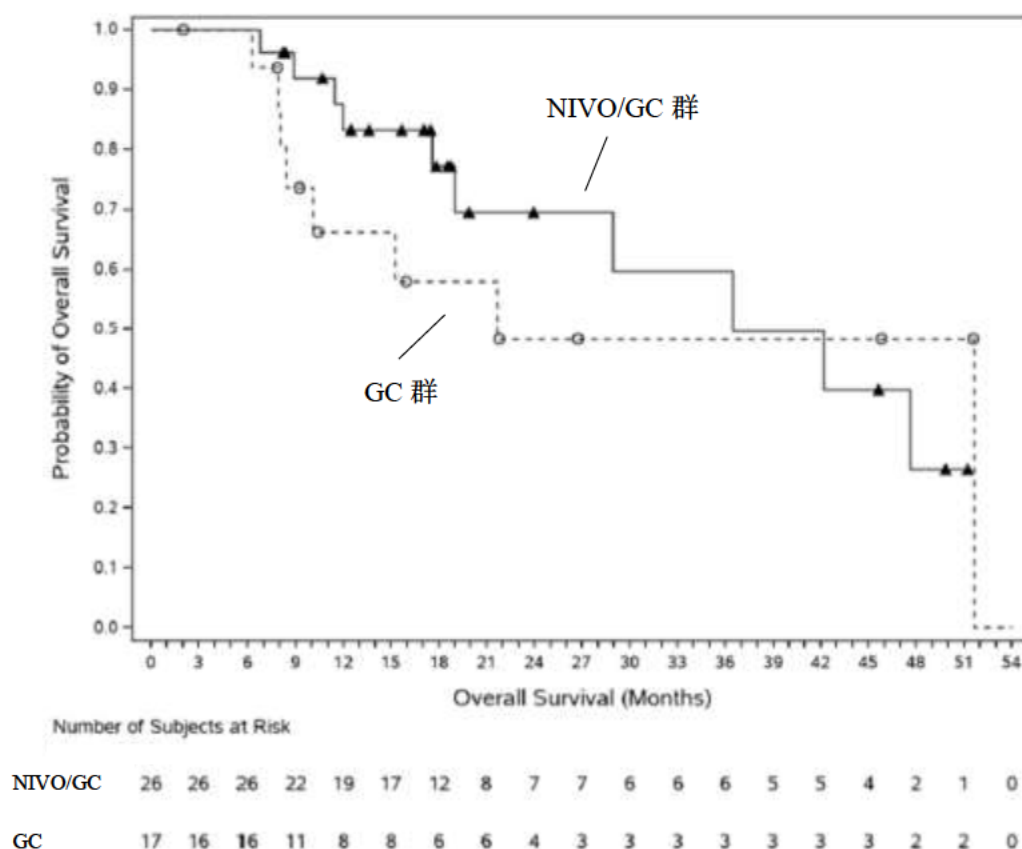


図 5 日本人集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

表 7 日本人集団における PFS の最終解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

	NIVO/GC 群	GC 群
例数	26	17
イベント数 (%)	17 (65.4)	8 (47.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.49 [7.49, 33.38]	7.20 [4.21, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.40 [0.16, 1.02]	

－：推定不能、*：PD-L1 発現状況 (1%未満、1%以上) 及び肝転移の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

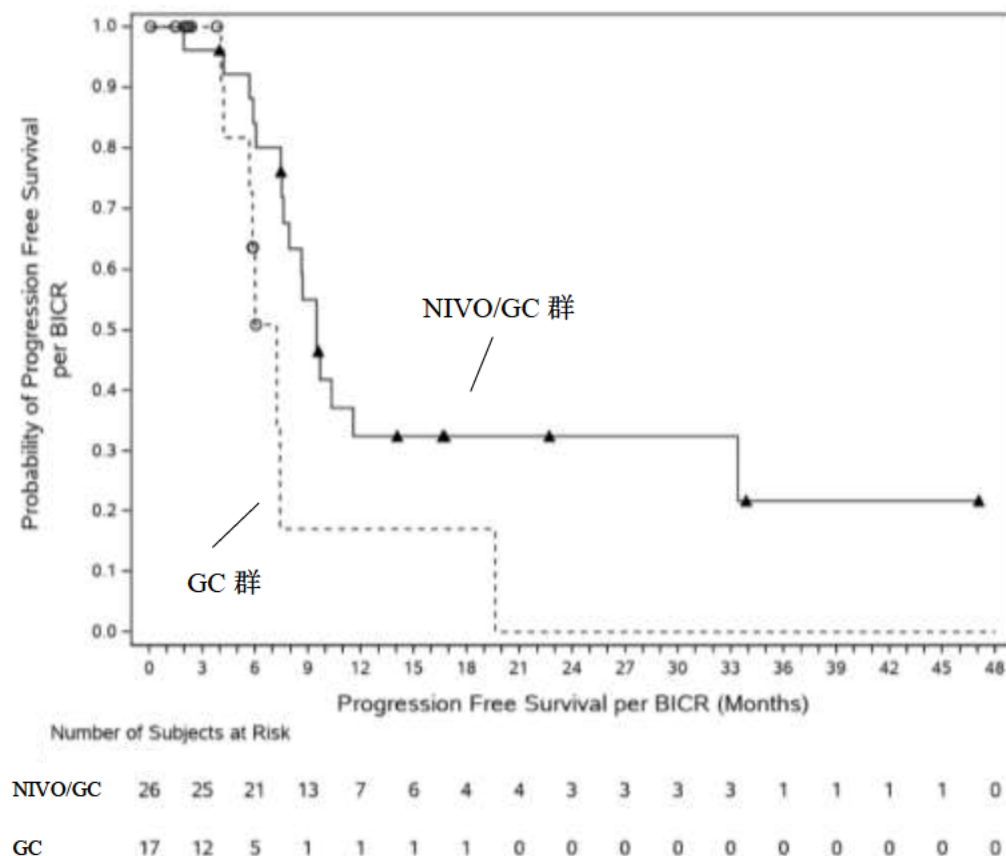


図 6 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

以上より、901 試験（副試験）の日本人集団と全体集団との間で、OS 及び BICR 判定による PFS に明確な差異は認められていないこと等から、日本人患者においても NIVO/GC 投与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、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する NIVO/GC 投与の有効性は示されたと判断した。

- 901 試験（副試験）の主要評価項目の一つとされた OS について、GC 群に対する NIVO/GC 群の優越性が検証されたこと
- 901 試験（副試験）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、日本人集団の結果を基に日本人患者における NIVO/GC 投与の有効性を評価することには限界があるものの、以下の点等を考慮すると、日本人患者においても NIVO/GC 投与の有効性は期待できると考えること
 - 901 試験（副試験）の主要評価項目とされた OS 及び PFS の結果について、日本人集団と全体集団の結果に明確に異なる傾向は認められなかったこと
 - NIVO 等の薬物動態並びに根治切除不能な尿路上皮癌患者の診断及び治療体系について、明確な国内外差は認められていないこと

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

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する NIVO/GC 投与又は GC 投与時に特に注意を要する有害事象は認められるものの、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められないと判断した。

また、機構は、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、過度の免疫反応による副作用も考慮した鑑別診断や管理、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、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者において NIVO/GC 投与及び GC 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、901 試験（副試験）において認められた安全性情報を基に、NIVO/GC 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

901 試験（副試験）における安全性の概要は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要（901 試験（副試験）、2023 年 5 月 9 日データカットオフ）

	例数（%）	
	NIVO/GC 群 304 例	GC 群 288 例
全有害事象	303 (99.7)	284 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	233 (76.6)	195 (67.7)
死亡に至った有害事象	29 (9.5)	16 (5.6)
重篤な有害事象	142 (46.7)	105 (36.5)
投与中止に至った有害事象*	90 (29.6)	69 (24.0)
休薬に至った有害事象*	198 (65.1)	154 (53.5)
減量に至った有害事象*	68 (22.4)	65 (22.6)

*：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 の減量は不可とされた）

901 試験（副試験）において、GC 群と比較して NIVO/GC 群で発現割合が高かった有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 GC 群と比較して NIVO/GC 群で発現割合が高かった有害事象
(901 試験 (副試験)、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver 26.0)	例数 (%)	
	NIVO/GC 群 304 例	GC 群 288 例
全有害事象*1		
食欲減退	90 (29.6)	56 (19.4)
そう痒症	52 (17.1)	10 (3.5)
発疹	52 (17.1)	16 (5.6)
甲状腺機能低下症	40 (13.2)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
貧血	76 (25.0)	60 (20.8)
好中球減少症	61 (20.1)	44 (15.3)
好中球数減少	46 (15.1)	33 (11.5)
白血球数減少	31 (10.2)	11 (3.8)
血小板数減少	25 (8.2)	14 (4.9)
急性腎障害	15 (4.9)	4 (1.4)
死亡に至った有害事象*2		
悪性新生物進行	15 (4.9)	5 (1.7)
重篤な有害事象*2		
悪性新生物進行	18 (5.9)	7 (2.4)
休薬に至った有害事象*2,3		
好中球減少症	64 (21.1)	50 (17.4)
好中球数減少	36 (11.8)	23 (8.0)
減量に至った有害事象*2,3		
血小板数減少	11 (3.6)	1 (0.3)

*1 : NIVO/GC 群で発現割合が 10%以上高かった事象、*2 : NIVO/GC 群で発現割合が 3%以上高かった事象、*3 : いずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象 (NIVO の減量は不可とされた)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

901 試験 (副試験) の NIVO/GC 群及び GC 群において認められた有害事象は、いずれも NIVO、GEM 又は CDDP の既知の有害事象であったこと (7.2.1 参照) 等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、過度の免疫反応による副作用も考慮した鑑別診断や管理、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、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する NIVO/GC 投与及び GC 投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る CDDP の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、下表のように設定されていた (現行の内容に下線部追加)。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
◇CDDP 通常療法 尿路上皮癌	<CDDP 通常療法> 尿路上皮癌において、臨床試験に組み入れられた患者について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、CDDP の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、CDDP の効能・効果に関連する注意の項に本一変申請に係る新たな注意喚起を設定することなく、効能・効果を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.4.1 CDDPの臨床的位置付け及び効能・効果について

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、尿路上皮癌患者に対する GC 投与及び NIVO/GC 投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（膀胱癌）（v.4.2024）：
 - 根治切除不能な膀胱癌に対して、GC 投与が治療選択肢の一つとされている。
 - 周術期（術後）の膀胱癌に対して、GC 投与が、「その他推奨されるレジメン」として治療選択肢の一つとされている。
 - 根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する一次治療として、NIVO/GC 投与が強く推奨される。
- NCI-PDQ（膀胱癌）（2024 年 5 月 17 日版）：
 - ステージⅣの膀胱癌に対して、GC 投与及び NIVO/GC 投与は治療選択肢の一つである。
- EAU ガイドライン（筋層浸潤性及び遠隔転移を有する膀胱癌並びに上部尿路上皮癌）（2024 年版）：
 - エンホルツマブ ベドチンが禁忌又は投与できない場合に、白金製剤を含む化学療法（GC 投与又は GEM/CBDCA 投与）及びその後のアベルマブによる維持療法が、治療選択肢の一つとされている。
 - 周術期の膀胱癌に対して、CDDP を含む術前及び術後化学療法が推奨されている。
 - NIVO/GC 投与は、根治切除不能な膀胱癌患者に対する一次治療として強く推奨され、上部尿路上皮癌患者に対する一次治療としては弱く推奨される。
- ESMO ガイドライン（尿路上皮癌）（Ann Oncol 2024; 35: 485-90）：
 - 根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する一次治療として、エンホルツマブ ベドチン又はペムブロリズマブが禁忌又は投与できない場合、CDDP 適応の患者においては、GC 投与及び NIVO/GC 投与が強く推奨される。
- 膀胱癌診療ガイドライン（2019年版）：
 - 根治切除不能な膀胱癌に対する一次治療として、GC投与が推奨されている。
 - 後向き研究の結果から、GCのQ3W投与法とQ4W投与法の治療成績に明確な差異は認められていないと考えられるものの、Q4W投与法が標準的な投与法とされている。
 - CDDPを含む術前化学療法は、複数の無作為化比較試験において生存期間の延長を示した。
 - 術前化学療法が行われていない、病期分類がpT3～4かつ/又はN+の筋層浸潤膀胱癌に対して、CDDPを含む術後化学療法が有効であることが示唆されている。
- 腎盂・尿管癌診療ガイドライン（2023年版）：
 - 根治切除不能な腎盂・尿管癌患者のみを対象に、化学療法の有効性を示したエビデンスの高い報告はないものの、標準的な一次治療としてCDDPを含む化学療法が推奨されている。
 - 腎尿管全摘除術を施行した高リスクの非転移性上部尿路上皮癌に対して、CDDPを含む術後化学療法が強く推奨されている。

申請者は、NIVO/GC投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした901試験（副試験）の結果、NIVO/GC投与の臨床的有用性が示された（7.R.2及び7.R.3参照）ことから、NIVO/GC投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、901試験（副試験）はCDDPに適応を有する尿路上皮

癌患者を対象とされていたことから、当該患者の詳細について添付文書の臨床成績の項において情報提供することが適切と考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、効能・効果を「尿路上皮癌」と設定した。

- 尿路上皮癌において、臨床試験に組み入れられた患者について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、CDDPの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

また、申請者は、尿路上皮癌患者に対するNIVOを併用しないGC投与の有効性及び安全性、並びにCDDPの効能・効果について、以下のように説明している。

臨床腫瘍学の代表的な教科書及び公表論文における、尿路上皮癌に対するGC投与の記載内容は、下記のとおりであった。

<教科書>

- DeVita, Hellman, & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11th edition (Wolters Kluwer, 2019, Netherlands) :
 - 根治切除不能な膀胱癌に対する一次治療として、GC投与は従来のM-VAC療法と同等の有効性を示すとともに、忍容性の改善が認められた。
- 新臨床腫瘍学（改訂第7版、日本臨床腫瘍学会編、2024年） :
 - GC投与（Q3W投与法及びQ4W投与法）は、根治切除不能な尿路上皮癌に対して用いられる代表的な薬物療法である。

<公表論文>

- Clinical practice patterns for upper tract urothelial carcinoma: a nationwide survey in Japan (Jpn J Clin Oncol 2016; 46: 768-74) :
 - 国内1,119施設において上部尿路上皮癌に対する診療に関する調査が実施され、腎機能が正常な根治切除不能な上部尿路上皮癌に対して用いられた化学療法として、GC投与が87.7%と最も多かった。
- Treatment patterns in metastatic bladder cancer in Japan: results of the CancerMPact® survey 2020. (Future Oncol 2024; 20: 603-11) :
 - 本邦における泌尿器科学会認定専門医又は同等の医師76人を対象に、膀胱癌に対する治療方法に関する調査が実施され、CDDPの適応となる根治切除不能な膀胱癌に対して用いられた化学療法として、GC投与が72.9%と最も多かった。

加えて、国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書で引用されている公表論文のうち、本一変申請に係るGC投与の用法・用量に関するものは、表10のとおりであった。

表 10 尿路上皮癌に対する GC 投与の有効性、安全性等が検討された公表論文

標題 [公表論文]	地域	例数	用法・用量 (CDDP以外は省略)	有効性に係る 主な結果	安全性に係る主な 結果 (死亡例)
Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study [J Clin Oncol 2000; 18: 3068-77]		①203 ②202	①4週間を1サイクルとして、 GEMとの併用で、CDDP 70 mg/m ² を2日目に投与 ②M-VAC療法	OS (中央値) : ①13.8カ月 ②14.8カ月	治験薬との因果関係が否定できない 死亡は①1%、②3% に認められた。
Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer [J Clin Oncol 2005; 23: 4602-8]		①203 ②202	①4週間を1サイクルとして、 GEMとの併用で、CDDP 70 mg/m ² を2日目に投与 ②M-VAC療法	OS (中央値) : ①14.0カ月 ②15.2カ月	記載なし
Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic bladder cancer: long-term follow-up of a 3-week regimen [Oncology 2005; 69: 391-8]		27	3週間を1サイクルとして、 GEMとの併用で、CDDP 75 mg/m ² を2日目に投与	奏効率 : 48%	治験薬との因果関係が否定できない 死亡は認められなかった。
Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? [Acta Oncol 2008;47: 110-9]		①151 ② 61	①3週間を1サイクルとして、 GEMとの併用で、CDDP 70 mg/m ² を2日目に投与 ②4週間を1サイクルとして、 GEMとの併用で、CDDP 70 mg/m ² を2日目に投与	OS (中央値) : ①12.5カ月 ②14.7カ月	記載なし
Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomized controlled trial [Lancet 2020; 395: 1268-77]	海外	①132 ②129	①3週間を1サイクルとして、 GEMとの併用で、CDDP 70 mg/m ² を1日目に投与 ②経過観察	DFS (中央値) : ①未到達 ②29.8カ月	治験薬との因果関係が否定できない 死亡は認められなかった。
A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience [Cancer 2008; 113: 2471-7]		42	3 週間を 1 サイクルとして、 GEM との併用で、CDDP 70 mg/m ² を 1 日目又は CDDP 35 mg/m ² を 1 日目及び 8 日目に 投与	pT0達成割合 : 26%	記載なし
Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer [Cancer 2015; 121, 2586-93]		①146 ② 66	①GEM との併用で CDDP を 投与 (詳細の記載なし) ②M-VAC療法	OSのハザード比*1 (95% CI) : 0.78 (0.40, 1.54)	記載なし
Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial [J Clin Oncol 2022; 40: 2013-22]		①248 ②245	術前又は術後化学療法として、 ①M-VAC療法 ②3週間を1サイクルとして、 GEMとの併用でCDDP 70 mg/m ² を1日目に投与	3年無増悪生存率 のハザード比*2 (95% CI) : 0.77 (0.57, 1.02)	化学療法中に死亡 に至った有害事象 が①3例、②1例に認 められた。
Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial [Lancet Oncol 2015; 16: 76-86]		①141 (i) 108 (ii) 20 ②143 (i) 57 (ii) 10	①術後化学療法として (i) GEM との併用で CDDP を 投与 (詳細の記載なし) 又 は (ii) M-VAC 療法 ②再発時に (i) GEMとの併 用でCDDPを投与 (詳細の 記載なし) 又は (ii) M-VAC 療法	OS (中央値) : ①6.74カ月 ②4.60カ月	治験薬との因果関係が否定されない 死亡が2例 (①好中 球減少を伴う敗血症1例、②不明1例) に認められた。

標題 [公表論文]	地域	例数	用法・用量 (CDDP以外は省略)	有効性に係る 主な結果	安全性に係る主な 結果（死亡例）
筋層浸潤性膀胱癌に対するネオア ジュバントGC投与の検討 [日泌尿会誌 2015; 106: 1-6]	国内	14	3又は4週間を1サイクルとし て、GEMとの併用で、CDDPを 投与（詳細の記載なし）	pT0達成割合： 29%	化学療法中に死亡 に至った有害事象 は、認められなかつ た。

*1：傾向スコアで補正され、②M-VAC群の①GC群に対するハザード比として算出された、*2：②M-VAC群の①GC群に対するハザード比として算出された

国内外の診療ガイドライン及び教科書における記載内容、並びに国内外の尿路上皮癌患者に対するGC投与の有効性、安全性等が検討された公表論文等を踏まえると、GC投与（Q3W投与法及びQ4W投与法）はNIVOを併用しない場合においても推奨されると考える。また、上記のとおり、GC投与は根治切除不能な尿路上皮癌に加えて、尿路上皮癌の術前・術後補助療法として国内外のガイドラインにおいて推奨されている。

以上より、CDDPの効能・効果を「尿路上皮癌」と設定した。

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、901試験（副試験）の対象患者以外の尿路上皮癌患者に対してもGC投与が国内外のガイドラインで推奨されていることを踏まえると、効能・効果に関連する注意の項において、901試験（副試験）に組み入れられた患者について、「臨床成績」の項の内容を熟知する旨の注意喚起を設定する必要はないと判断した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係るCDDPの用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<CDDP 通常療法> <u>尿路上皮癌には、GEM との併用療法として、J 法を選択する。</u> H 法：（記載省略） なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。 I 法：（記載省略） なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。 J 法：CDDP として 70 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。 <u>なお、H～J 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。</u>	<CDDP 通常療法> • 腎毒性を軽減するための処置について（現行の内容と同一） • <u>尿路上皮癌において、CDDP と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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。</u>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係るCDDPの用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<CDDP 通常療法> 尿路上皮癌には、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、<u>J 法を選択する。</u> H 法：（記載省略） なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。 I 法：（記載省略） なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。 <u>J 法：CDDP として 70 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。</u> なお、H～J 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。	<CDDP 通常療法> • 腎毒性を軽減するための処置について（現行の内容と同一） • <u>尿路上皮癌において、CDDP の用法及び CDDP と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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。</u>

7.R.5.1 CDDP の用法・用量について

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

901 試験（副試験）における CDDP の用法・用量として、NIVO 及び GC（GEM 及び CDDP 70 mg/m²）を Q3W で静脈内投与（最大 6 サイクル）した後に、NIVO を Q4W で静脈内投与することと設定され、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して、NIVO/GC 投与の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

また、国内外の診療ガイドライン及び教科書等において、尿路上皮癌患者に対する GC 投与の Q3W 投与法及び Q4W 投与法が推奨されている（7.R.4.1 参照）。

なお、CDDP の腎毒性を軽減するための処置については、CDDP 通常療法に対して設定している現行の内容と同じ対応が適切と考えることから、本一変申請における用法・用量に関連する注意の項の腎毒性を軽減するための処置については現行の内容と同一の設定とする。

上記の検討を踏まえ、本一変申請に係る CDDP の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下表のように設定した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<CDDP 通常療法> 尿路上皮癌には、<u>GEM との併用療法として、J 法を選択する。</u> H 法：（記載省略） なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。 I 法：（記載省略） なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。 <u>J 法：CDDP として 70 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。</u> なお、H～J 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。	<CDDP 通常療法> • 腎毒性を軽減するための処置について（現行の内容と同一） • <u>尿路上皮癌において、CDDP と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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。</u>

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、CDDP と併用する薬剤として NIVO も想定されること、診療ガイドラインにおいて尿路上皮癌に対する GC 投与の用法として、Q3W 投与法及び Q4W 投与法の両方が推奨されていること等を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下表のように整備した上で設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
＜CDDP 通常療法＞ 尿路上皮癌には、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、J 法を選択する。 H 法：（記載省略） なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。 I 法：（記載省略） なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。 J 法：CDDP として 70 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。 なお、H～J 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。	＜CDDP 通常療法＞ - 腎毒性を軽減するための処置について（現行の内容と同一） - 尿路上皮癌において、CDDP の用法及び CDDP と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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。

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、尿路上皮癌患者における CDDP の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の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。

- 901 試験（副試験）の NIVO/GC 群及び GC 群と既承認の効能・効果に係る患者との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること
- 本邦の製造販売後の安全性情報（副作用報告等）から、CDDP の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。

7.2 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（901 試験（副試験））

有害事象は NIVO/GC 群で 303/304 例（99.7%）、GC 群で 284/288 例（98.6%）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/GC 群で 296/304 例（97.4%）、GC 群で 267/288 例（92.7%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	NIVO/GC群 304例		GC群 288例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	303 (99.7)	233 (76.6)	284 (98.6)	195 (67.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	192 (63.2)	76 (25.0)	160 (55.6)	60 (20.8)
好中球減少症	105 (34.5)	61 (20.1)	89 (30.9)	44 (15.3)
血小板減少症	53 (17.4)	24 (7.9)	36 (12.5)	15 (5.2)
胃腸障害				
悪心	158 (52.0)	1 (0.3)	153 (53.1)	3 (1.0)
便秘	90 (29.6)	0	81 (28.1)	2 (0.7)
嘔吐	69 (22.7)	4 (1.3)	56 (19.4)	6 (2.1)
下痢	57 (18.8)	5 (1.6)	41 (14.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	86 (28.3)	6 (2.0)	77 (26.7)	6 (2.1)
無力症	65 (21.4)	6 (2.0)	59 (20.5)	6 (2.1)
臨床検査				
好中球数減少	78 (25.7)	46 (15.1)	60 (20.8)	33 (11.5)
血小板数減少	68 (22.4)	25 (8.2)	47 (16.3)	14 (4.9)
白血球数減少	65 (21.4)	31 (10.2)	41 (14.2)	11 (3.8)
血中クレアチニン増加	63 (20.7)	2 (0.7)	50 (17.4)	1 (0.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	90 (29.6)	5 (1.6)	56 (19.4)	3 (1.0)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	46 (15.1)	15 (4.9)	45 (15.6)	15 (5.2)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	52 (17.1)	2 (0.7)	10 (3.5)	0
発疹	52 (17.1)	2 (0.7)	16 (5.6)	1 (0.3)

重篤な有害事象は、NIVO/GC 群で 142/304 例 (46.7%)、GC 群で 105/288 例 (36.5%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 3%以上の重篤な有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群で発現割合が 3%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	NIVO/GC群 304例		GC群 288例	
	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象
重篤な有害事象	142 (46.7)	75 (24.7)	105 (36.5)	48 (16.7)
悪性新生物進行	18 (5.9)	0	7 (2.4)	0
急性腎障害	13 (4.3)	8 (2.6)	4 (1.4)	4 (1.4)
尿路感染	13 (4.3)	2 (0.7)	16 (5.6)	3 (1.0)

治験薬の投与中止に至った有害事象は、NIVO/GC 群で 90/304 例 (29.6%)、GC 群で 69/288 例 (24.0%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 3%以上の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。

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対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、尿路上皮癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、CDDP の臨床的位置付け等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 11 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ランダ注 10 mg/20 mL、同注 25 mg/50 mL、同注 50 mg/100 mL
[一 般 名] シスプラチン
[申 請 者] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 1 月 19 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（901 試験）の副試験において、主要評価項目とされた OS 及び BICR 判定による PFS について、いずれも GC 群に対する NIVO/GC 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する NIVO/GC 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、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する NIVO/GC 投与又は GC 投与時に注意を要する有害事象は認められるものの、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められず、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、過度の免疫反応による副作用も考慮した鑑別診断や管理、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、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者において NIVO/GC 投与又は GC 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、本一変申請に係る CDDP の効能・効果について、申請どおり「尿路上皮癌」と設定することが適切と判

断した。また、機構は、効能・効果に関連する注意の項において、新たな注意喚起を設定する必要はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係るCDDPの用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容に下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<CDDP 通常療法> 尿路上皮癌には、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、<u>J法を選択する。</u> H法：（記載省略） なお、H法の投与量は症状により適宜減量する。 I法：（記載省略） なお、I法の投与量は患者の状態により適宜減量する。 <u>J法：CDDPとして70 mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。</u> なお、H～J法の投与量は患者の状態により適宜減量する。	<CDDP 通常療法> • 腎毒性を軽減するための処置について（現行の内容と同一） • <u>尿路上皮癌において、CDDPの用法及びCDDPと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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。</u>

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、尿路上皮癌患者におけるCDDPの安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要は低く、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、CDDPの使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (下線部追記)

◇シスプラチン通常療法

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

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

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

◇M-VAC 療法

尿路上皮癌

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

◇シスプラチン通常療法

1.

尿路上皮癌には、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、J法を選択する。

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

~~なお、H法の投与量は症状により適宜減量する。~~

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

~~なお、I法の投与量は患者の状態により適宜減量する。~~

J法：シスプラチンとして 70 mg/m^2 （体表面積）を1日1回投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

なお、H～J法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

[警 告] (変更なし)

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

[禁 忌] (変更なし)

1. 重篤な腎障害のある患者〔腎障害を増悪させることがある。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがある。〕
2. 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意] (取消線部削除)

<シスプラチン通常療法>

胆道癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追記)

<シスプラチン通常療法>

1. 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。

成人の場合

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

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

小児の場合

- 本剤投与前、300～900 mL/m²（体表面積）の適当な輸液を 2 時間以上かけて投与する。
- 本剤投与時、投与量に応じて 300～900 mL/m²（体表面積）の生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
- 本剤投与終了後、600 mL/m²（体表面積）以上の適当な輸液を 3 時間以上かけて投与する。
- 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。
- 尿路上皮癌において、本剤の用法及び本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。

<M-VAC 療法>

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BICR	blind independent central review	盲検下独立中央審査
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19		重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
DFS	disease-free survival	無病生存期間
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EAU ガイドライン	European Association of Urology Oncology guidelines on Muscle- invasive and Metastatic Bladder Cancer, Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ESMO ガイドライン	ESMO Clinical Practice Guidelines	
GC		GEM と CDDP との併用
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GEM/CBDCA		GEM と CBDCA との併用
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
M-VAC		メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソ ルビシン及び CDDP の併用
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NIVO		ニボルマブ（遺伝子組換え）
NIVO/GC		NIVO、GEM 及び CDDP の併用
NIVO/イピリムマ ブ		NIVO とイピリムマブ（遺伝子組換え）との 併用
OS	overall survival	全生存期間
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド-1
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
SOC	system organ class	器官別大分類
アベルマブ		アベルマブ（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

エンホルツマブ ベドチン		エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
901 試験		ONO-4538-56/CA209901 試験
腎盂・尿管癌診療ガイドライン		腎盂・尿管癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
ドキソルビシン		ドキソルビシン塩酸塩
白金製剤		白金系抗悪性腫瘍剤
ビンブラスチン		ビンブラスチン硫酸塩
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
膀胱癌診療ガイドライン		膀胱癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編