

審査報告書の修正表

[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 5 年 12 月 18 日

令和 6 年 11 月 18 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
3	1～2	原発不明癌	原発不明癌、 <u>原発不明癌</u>

（下線部変更）

以上

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] 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 5 年 12 月 18 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、本品目の根治切除不能な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]

- 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
- 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
- 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

○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

○根治切除不能な尿路上皮癌

○根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和6年2月9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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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。

〈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。

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。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

ゲムシタビン塩酸塩及び白金系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 6 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。

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和 6 年 2 月 9 日付けで変更）

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] 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 5 年 12 月 18 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
- 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
- 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
- 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
- 根治切除不能な尿路上皮癌

（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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、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。

〈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。

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。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

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 6 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。

(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	5
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	26

[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 3 月	尿路上皮癌における術後補助療法
2022 年 5 月	根治切除不能な進行・再発の食道癌 ^{*4}
2023 年 3 月	非小細胞肺癌における術前補助療法
2023 年 11 月	悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
2024 年 2 月	根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

*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、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。

米国及び EU では、901 試験（副試験）を主要な試験成績として、2023 年 10 月に承認申請が行われ、米国では 2024 年 3 月に「OPDIVO, in combination with cisplatin and gemcitabine, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma.」、EU では 2024 年 5 月に「OPDIVO in combination with cisplatin and gemcitabine is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma.」を効能・効果として承認された。

なお、2024 年 8 月時点において、NIVO は根治切除不能な尿路上皮癌に係る効能・効果にて、9 の国又は地域で承認されている。

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。

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。

今般、901 試験（副試験）を主要な試験成績として、根治切除不能な尿路上皮癌に係る効能・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 901 試験（副試験）成績等が提出され、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ことを確認した。

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な尿路上皮癌患者 (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 1,000 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。

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))。

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、治験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。

- 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。

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

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。

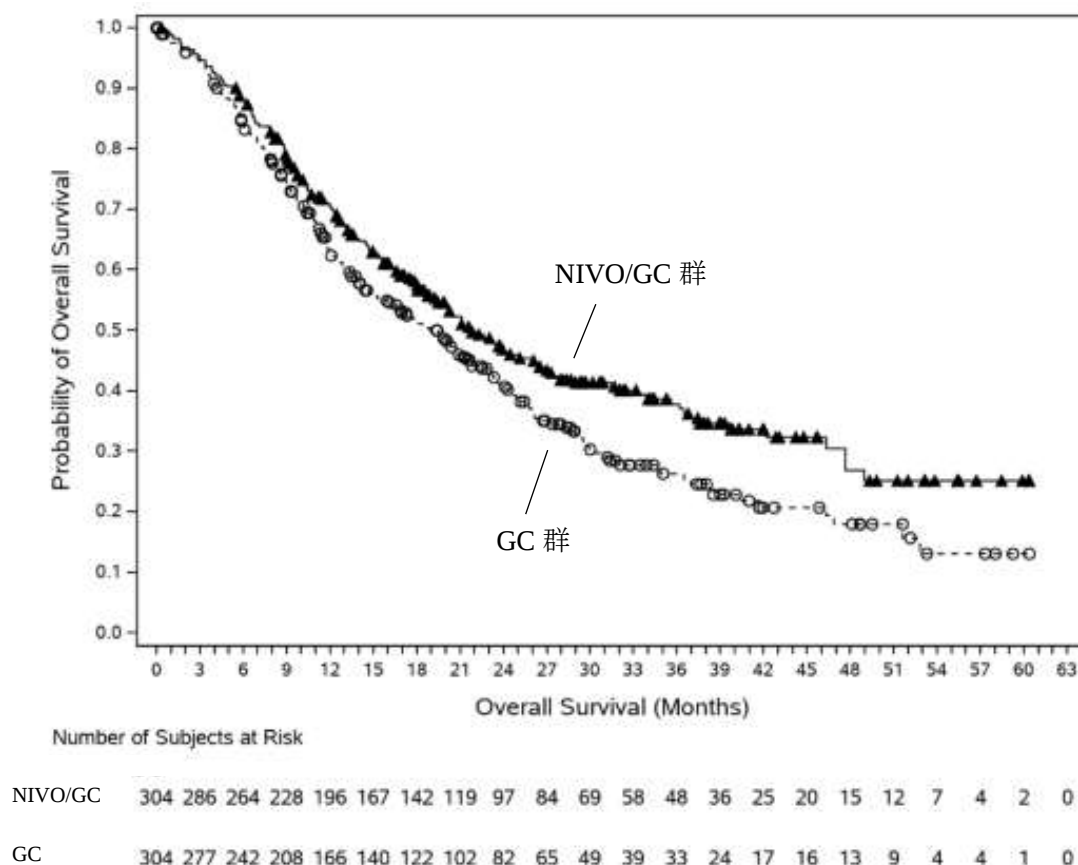


図1 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2023年5月9日データカットオフ)

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

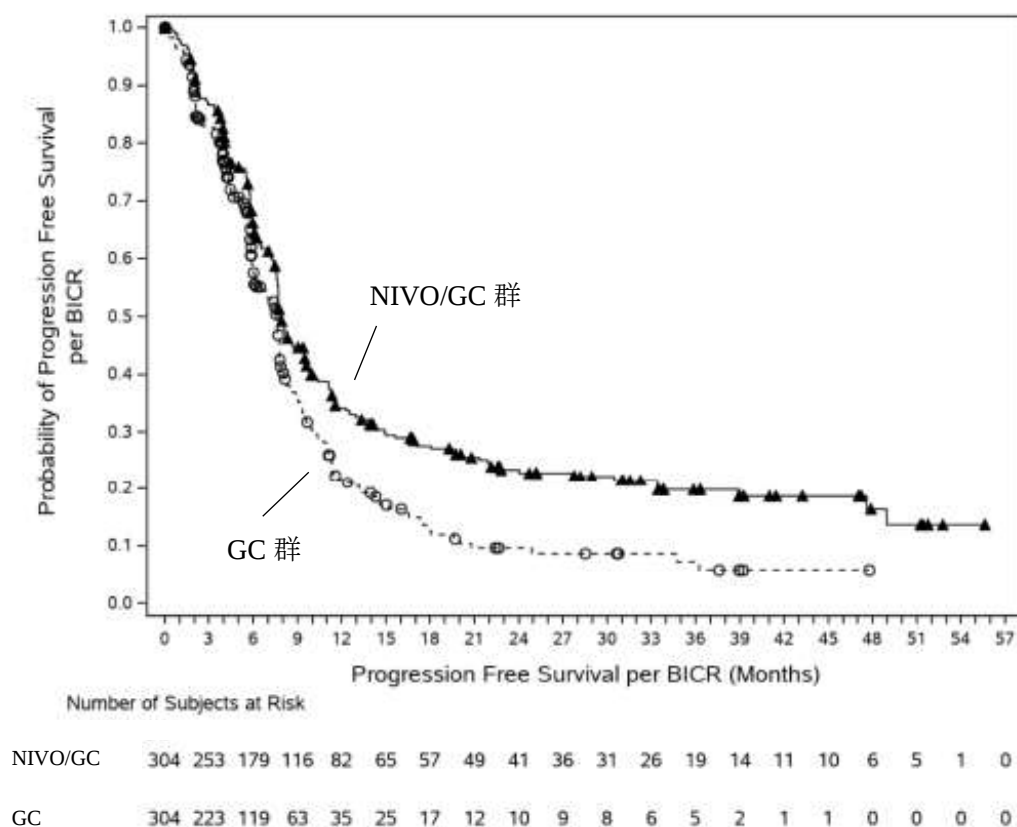


図2 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、ITT集団、2023年5月9日データカットオフ)

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。

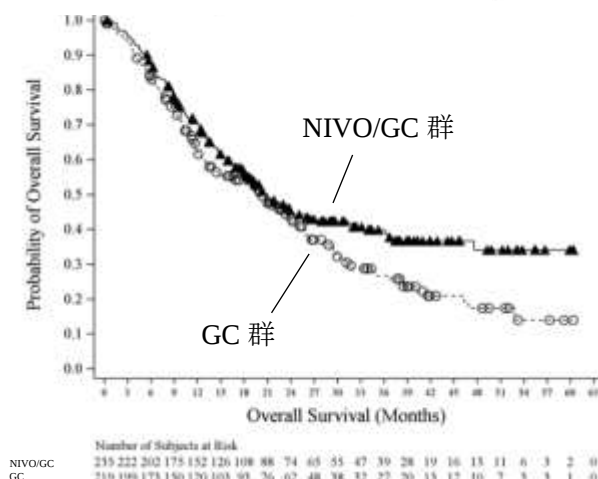
物学的な背景が原発部位により異なることを示唆するデータは得られていないことを踏まえると、腫瘍の原発部位によらず NIVO/GC 投与の有効性が期待できると考える。

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)

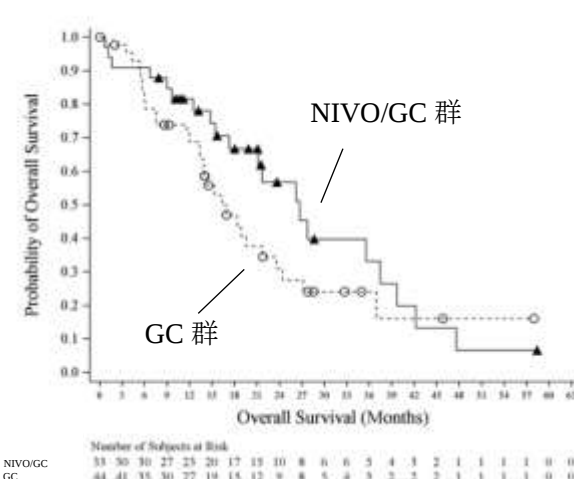
原発部位	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *1	交互作用の p 値*2
膀胱	NIVO/GC 群	235	128 (54.5)	21.06 [17.94, 26.38]	0.75 [0.59, 0.95]	0.8574
	GC 群	219	139 (63.5)	20.34 [14.13, 23.79]		
腎盂	NIVO/GC 群	33	20 (60.6)	26.71 [17.28, 37.45]	0.72 [0.40, 1.32]	
	GC 群	44	29 (65.9)	16.30 [13.34, 21.78]		
尿管	NIVO/GC 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

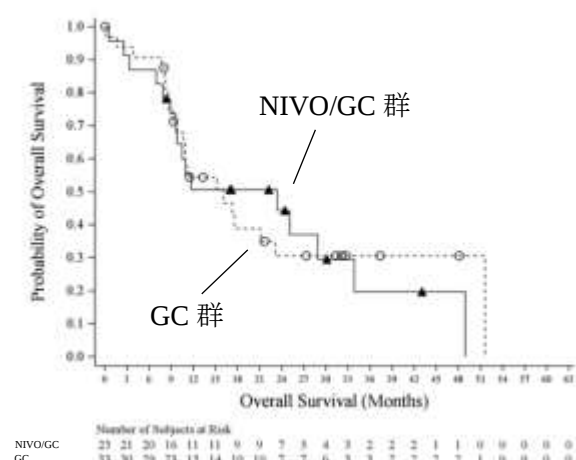
膀胱



腎盂



尿管



尿道及びその他

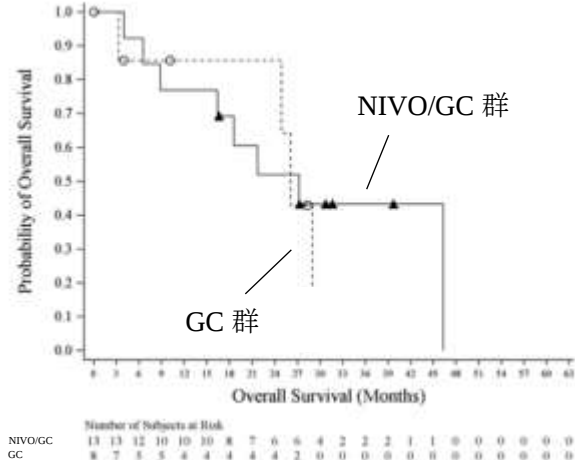


図 3 原発部位別の部分集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

(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

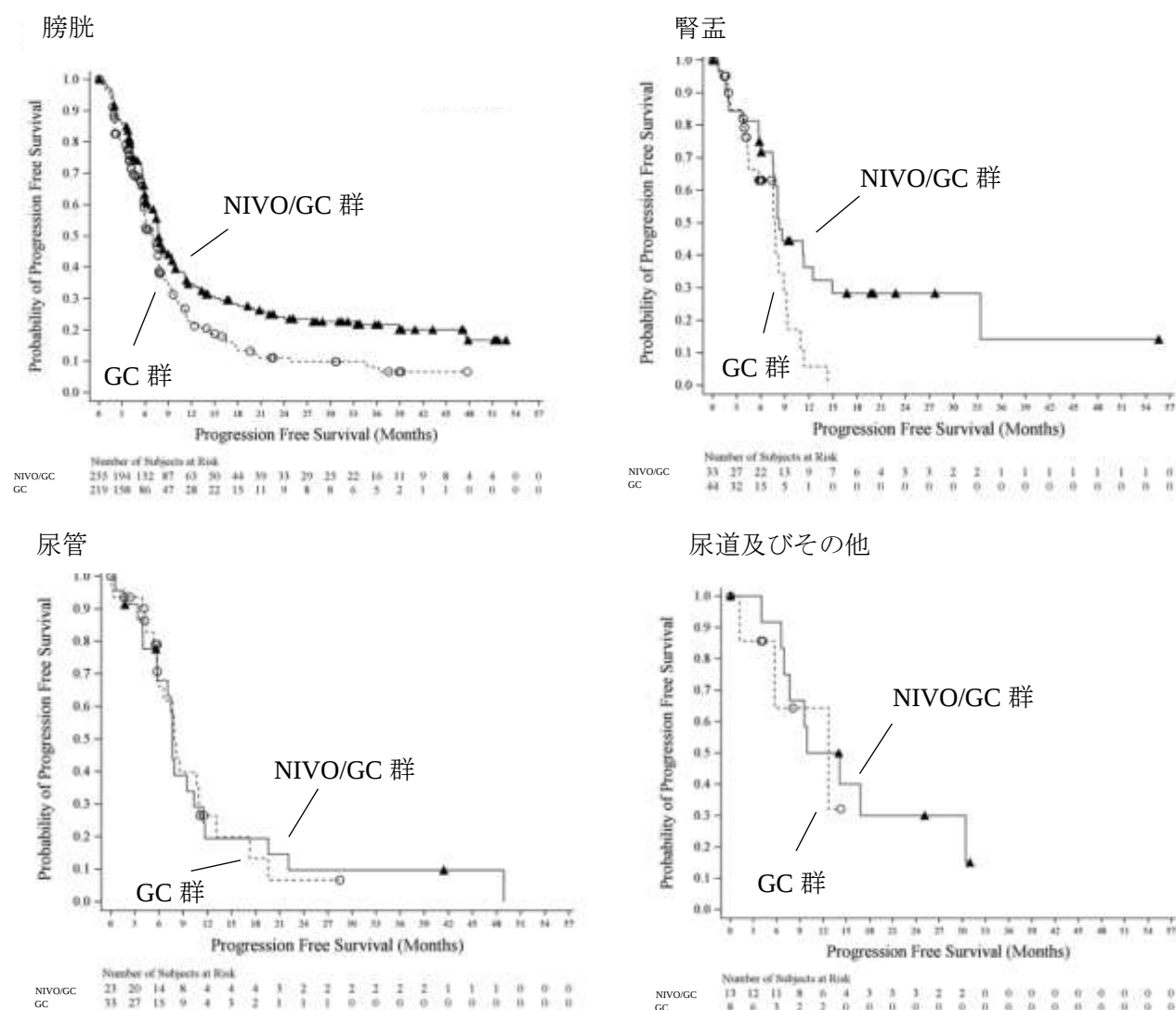


図 4 原発部位別の部分集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)
(左上図：膀胱、右上図：腎盂、左下図：尿管、右下図：尿道及びその他)

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

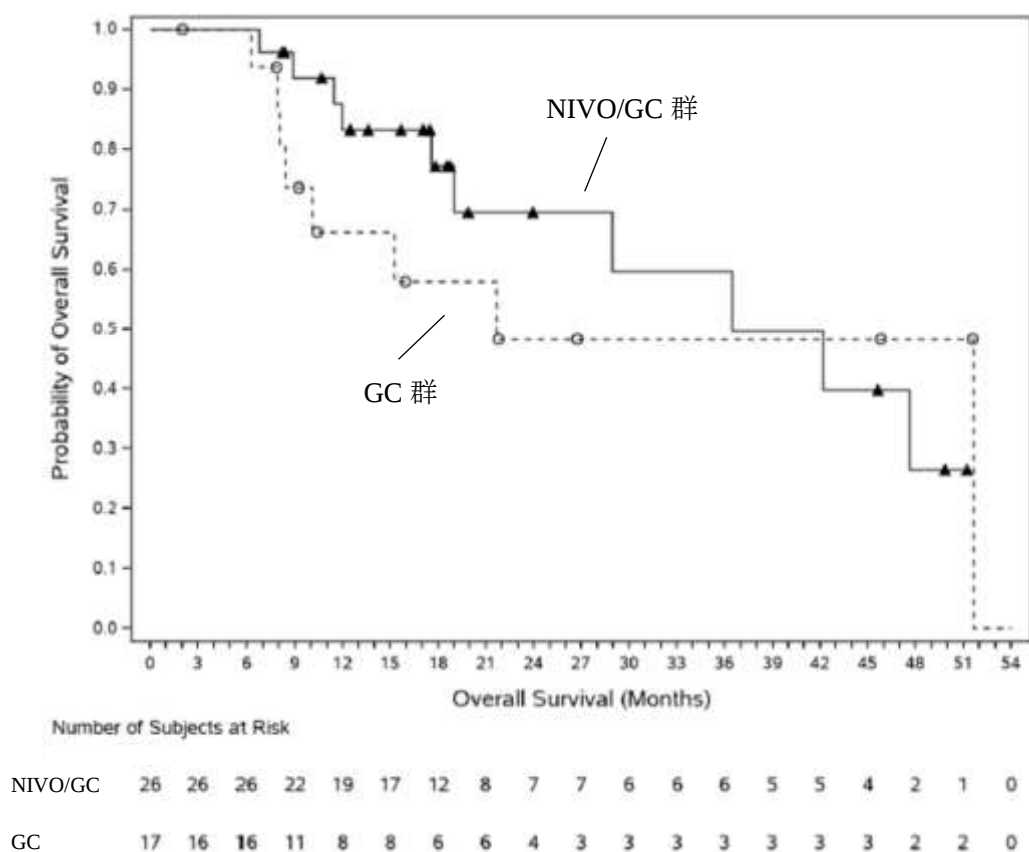


図 5 日本人集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

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

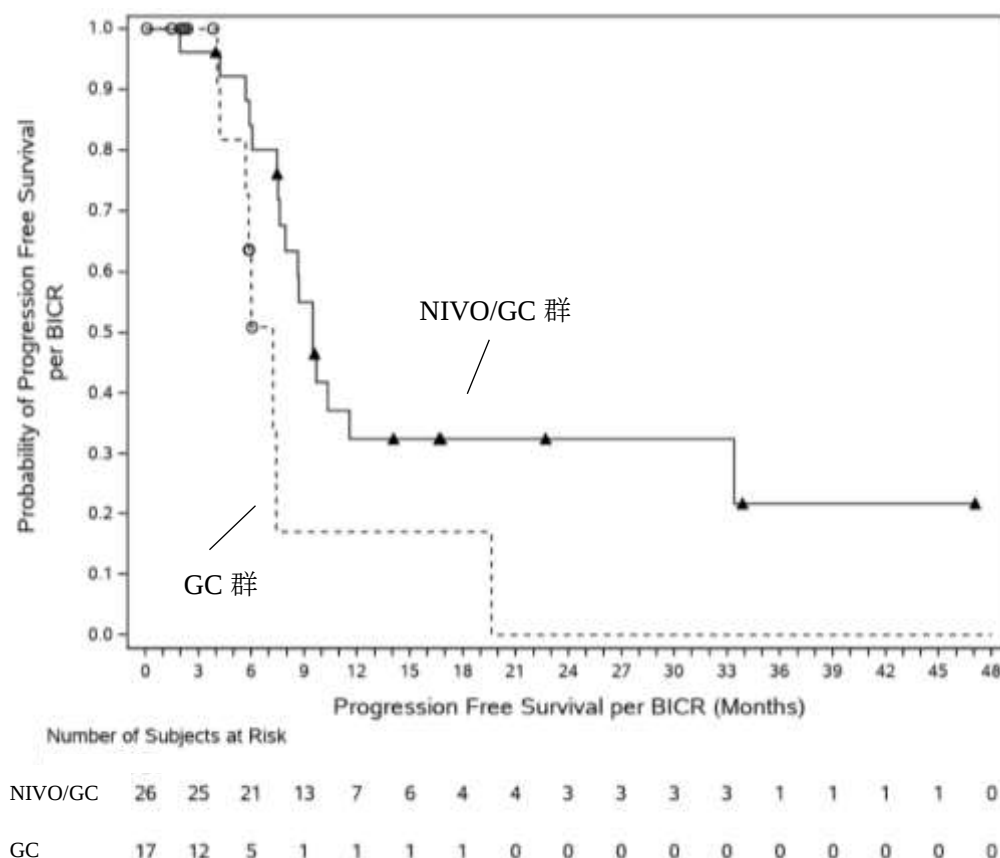


図6 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

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⁸⁾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、既知の有害事象の発現に注意すべきであるものの、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、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ことにより、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。なお、GC 群と比較して NIVO/GC 群で発現割合が 3%以上高かった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⁾ 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・髄膜炎・脊髄炎、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 6 年 1 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）

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) において、GC 群と比較して NIVO/GC 群で発現割合の高かった有害事象は、いずれも NIVO の既知の有害事象であった。

以上より、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、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、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する NIVO/GC 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、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 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

901 試験 (副試験) の NIVO/GC 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 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要 (901 試験 (副試験) の NIVO/GC 群、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 26 例	外国人患者 278 例
全有害事象	26 (100)	277 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	20 (76.9)	213 (76.6)
死亡に至った有害事象	0	29 (10.4)
重篤な有害事象	11 (42.3)	131 (47.1)
投与中止に至った有害事象*	5 (19.2)	85 (30.6)
休薬に至った有害事象*	24 (92.3)	174 (62.6)
減量に至った有害事象*	7 (26.9)	61 (21.9)

*：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) の NIVO/GC 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 11 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 11 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象 (901 試験 (副試験) の NIVO/GC 群、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver 26.0)	例数 (%)	
	日本人患者 26 例	外国人患者 278 例
全有害事象*1		
好中球数減少	17 (65.4)	61 (21.9)
白血球数減少	16 (61.5)	49 (17.6)
血小板数減少	14 (53.8)	54 (19.4)
倦怠感	13 (50.0)	6 (2.2)
しゃっくり	8 (30.8)	10 (3.6)
血管痛	6 (23.1)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
好中球数減少	14 (53.8)	32 (11.5)
白血球数減少	10 (38.5)	21 (7.6)
血小板数減少	5 (19.2)	20 (7.2)
アミラーゼ増加	2 (7.7)	6 (2.2)
斑状丘疹状皮疹	2 (7.7)	0
重篤な有害事象*2		
下垂体機能低下症	2 (7.7)	0
休薬に至った有害事象*2,3		
好中球数減少	13 (50.0)	23 (8.3)
白血球数減少	4 (15.4)	11 (4.0)
コロナウイルス感染	2 (7.7)	0
疲労	2 (7.7)	5 (1.8)
下垂体機能低下症	2 (7.7)	0
減量に至った有害事象*2,3		
血小板数減少	3 (11.5)	8 (2.9)
白血球数減少	2 (7.7)	7 (2.5)

*1：日本人患者で発現割合が 20%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現割合が 5%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) において検討された日本人症例数は限られており、NIVO/GC 投与の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、上記の申請者の説明に加えて下記の点等を踏

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/GC 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割合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割合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

本一変申請に係る NIVO 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。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
根治切除不能な尿路上皮癌	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、NIVO の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、NIVO 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 NIVO 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、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、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）：
 - 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、NIVO/GC 投与が強く推奨される。

申請者は、NIVO/GC 投与の臨床的位置付け及び NIVO の効能・効果について、以下のように説明している。

901 試験（副試験）の結果、CDDP の適応となる根治切除不能な尿路上皮癌に対する NIVO/GC 投与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/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。

901 試験（副試験）開始後に、国内外において抗 PD-L1 抗体であるアベルマブが根治切除不能な尿路上皮癌に対する化学療法後の維持療法に係る効能・効果で承認され、最新の国内外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（膀胱癌）（v.4.2024）、膀胱癌診療ガイドライン（2019 年版 補足 2021 年）等）において、GC 投与完了後に疾患進行が認められない患者に対してアベルマブ投与が推奨されているが、アベルマブの投与対象は、白金製剤等の一次治療で疾患進行が認められていない場合のみであり、NIVO/GC 投与は一次治療の開始時点から NIVO を投与することが可能であることから、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する新たな治療選択肢を提供する意義があると考ええる。なお、901 試験（副試験）において、治験薬投与終了後の後治療の内容に係る規定はなく、治験担当医師の判断によりアベルマブによる維持療法を行うことが可能であり、対照群の 32/304 例（10.5%）において当該治療が行われた。

901 試験（副試験）は CDDP の適応となる尿路上皮癌患者が対象とされていたことから、901 試験（副試験）の対象患者を添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、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、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旨を注意喚起することが適切と判断した。

ただし、術前・術後補助療法の対象となる尿路上皮癌患者に対して NIVO/GC 投与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/GC 投与は推奨されないと考える。

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「根治切除不能な尿路上皮癌」と設定した。

- 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、NIVO の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、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、用法・用量に関連する注意の項において、CDDP との併用で治療を開始する旨を注意喚起すること（7.R.5 参照）により、NIVO/GC 投与の対象が CDDP の適応となる患者となることは明らかと考えることから、901 試験（副試験）で CDDP の適応となる尿路上皮癌患者が対象とされたことを踏まえて設定された、効能・効果に関連する注意の項における注意喚起は不要と判断した。また、901 試験（副試験）の対照群においてアベルマブによる維持療法を行った患者は限られること、NIVO/GC 投与とアベルマブによる維持療法を含む GC 投与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等を踏まえると、現時点でこれらの使い分けについては不明と考える。

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

機構は、NIVO が 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/GC 投与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。

901 試験（副試験）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 発現状況が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/GC 投与の有効性及び安全性について検討を行った。

① 有効性：

901 試験（副試験）における PD-L1 発現状況別（TPS のカットオフ値：1%）の OS 及び 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 12 及び図 7 並びに表 13 及び図 8 のとおりであった。

表 12 PD-L1 の発現状況別の 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）

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
1%未満	NIVO/GC 群	192	21.06 [17.54, 26.71]	0.82 [0.63, 1.05]	0.5790
	GC 群	195	20.76 [16.07, 23.26]		
1%以上	NIVO/GC 群	112	25.10 [17.28, 35.55]	0.74 [0.52, 1.04]	
	GC 群	109	15.34 [11.70, 24.87]		

*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

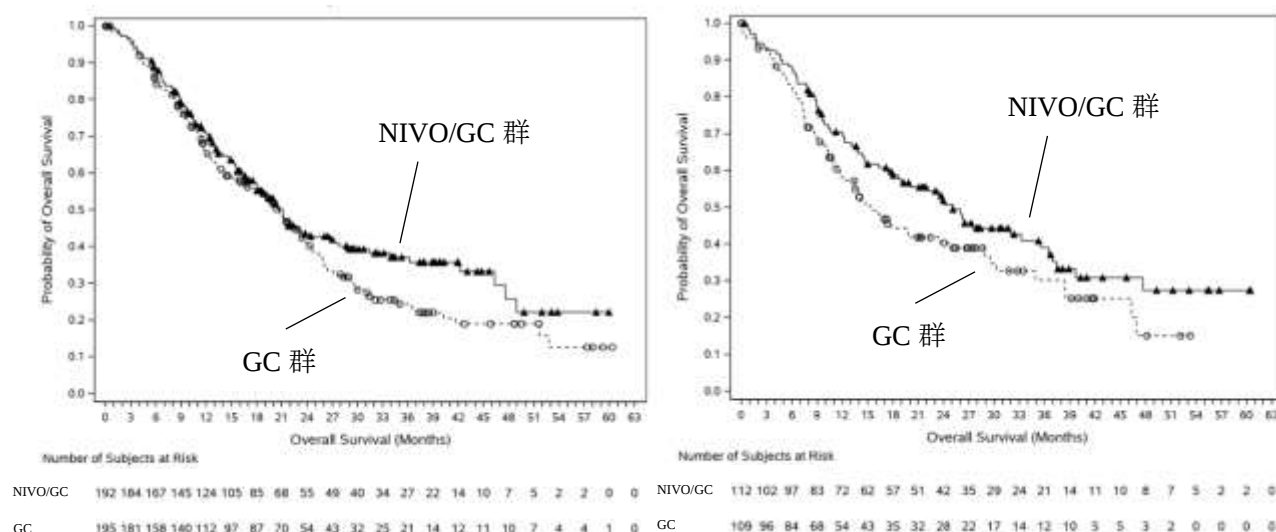


図 7 PD-L1 発現状況別の OS の最終解析結果の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ）
（左図：TPS < 1%、右図：TPS ≥ 1%）

表 13 PD-L1 の発現状況別の 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）

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
1%未満	NIVO/GC 群	192	7.66 [7.49, 8.64]	0.80 [0.62, 1.02]	0.0399
	GC 群	195	7.72 [6.18, 8.18]		
1%以上	NIVO/GC 群	112	8.08 [7.10, 11.37]	0.58 [0.41, 0.81]	
	GC 群	109	6.05 [5.78, 7.56]		

*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

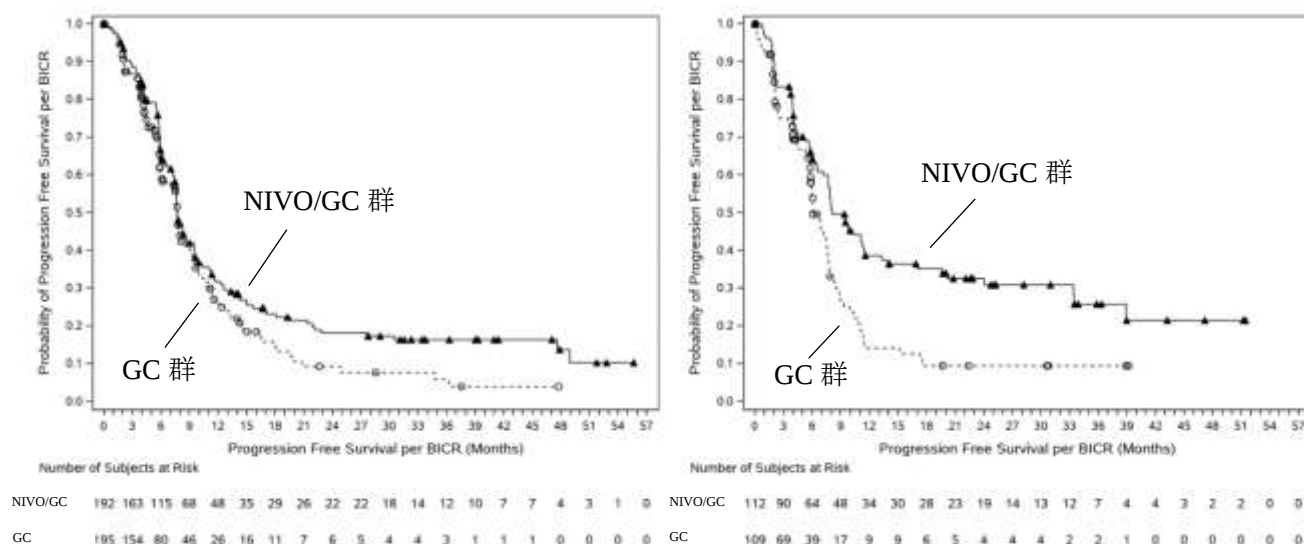


図8 PD-L1発現状況別のPFSの最終解析結果のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、ITT集団、2023年5月9日データカットオフ)
(左図：TPS<1%、右図：TPS≥1%)

以上より、TPSが1%以上の集団に比べてTPSが1%未満の集団でGC群に対するNIVO/GC群のPFSのハザード比が大きくなる傾向が認められたものの、TPSが1%未満の集団においても、GC群と比較してNIVO/GC群におけるOS及びPFSの延長傾向が認められていること等から、PD-L1の発現状況にかかわらず、NIVO/GC投与の有効性は期待できると考える。

② 安全性：

901試験（副試験）のNIVO/GC群において、TPSが1%未満及びTPSが1%以上の患者集団での全有害事象の発現割合はそれぞれ100.0及び99.1%、Grade3以上の有害事象はそれぞれ74.0及び81.3%、重篤な有害事象はそれぞれ46.9及び46.4%であった。PD-L1発現状況とNIVO/GC投与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、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して、PD-L1の発現状況にかかわらずNIVO/GC投与が推奨されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係るNIVOの用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

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360mgをQ3Wで6回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240mgをQ2W又は1回480mgをQ4Wで点滴静注する。	- 化学療法未治療患者に対するNIVO単独投与の有効性及び安全性は確立していない。 - 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」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、NIVO の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
GEM 及び白金製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 6 回点滴静注する。その後、NIVO として、1 回 240 mg を Q2W 又は 1 回 480 mg を Q4W で点滴静注する。	- 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。 - GEM 及び CDDP との併用において治療を開始すること。

7.R.5.1 NIVO の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る NIVO 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。

901 試験（副試験）における NIVO の用法・用量として、下記の点等に基づき、GC 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 で静脈内投与することと設定した。

- 901 試験（副試験）における GC 投与の用法・用量として Q3W 投与法を設定した（7.R.2.1 参照）ことから、GC と併用する期間については NIVO も Q3W で投与することが適切と考えたこと
- PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、他のがん種で有効性が認められている NIVO 3 mg/kg を Q2W 投与した場合⁹⁾ と、NIVO 360 mg を Q3W 投与した場合の NIVO の曝露量は同程度であったこと
- PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、上記の NIVO 3 mg/kg Q2W 投与、240 mg Q2W 投与及び 480 mg Q4W 投与における NIVO の有効性及び安全性プロファイルに明確な差異はないと考えられたことから、NIVO 単独投与期間の用法・用量は投与間隔の長い 480 mg Q4W 投与が適切と考えたこと

上記の設定により実施された 901 試験（副試験）において、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する NIVO/GC 投与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、901 試験（副試験）における設定に基づき、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する NIVO の用法・用量を設定した。なお、既承認の用法・用量の一つである 480 mg Q4W 投与及び 240 mg Q2W 投与における有効性及び安全性に明確な差異は認められておらず、既承認のすべての効能・効果に対し、用法・用量として 240 mg Q2W 投与及び 480 mg Q4W 投与が承認されている（「令和 6 年 1 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」参照）ことを踏まえ、化学療法との併用投与終了後における NIVO 単独投与の用法・用量は、901 試験（副試験）で用いられた 480 mg Q4W 投与に加えて、240 mg Q2W 投与も設定した。

また、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 単独投与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 単独投与は推奨されないと考える。

⁹⁾ 本邦において、NIVO は 901 試験（副試験）の開始時点で根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の NSCLC 等の効能・効果で承認されており、当該効能・効果に対する用法・用量は 3 mg/kg Q2W 投与又は 2 mg/kg Q3W 投与であった。

以上より、901 試験（副試験）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することが適切と考える。

- 化学療法未治療患者に対する NIVO 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 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、根治切除不能な尿路上皮癌患者において、GC以外の抗悪性腫瘍剤とNIVOとの併用投与が推奨されるか否かについて申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

901 試験（副試験）において、GEM 及び CDDP の併用投与を開始した後、腎機能障害の発現等により CDDP 投与を中止した場合に、治験担当医師の判断により CDDP の代替として、CBDCA の投与が可能とされており、下記の点等を考慮すると、腎機能障害の発現等により CDDP の投与が困難となった場合に、NIVO と併用する化学療法を GEM/CBDCA に変更することは許容可能と考える。

- 膀胱癌診療ガイドライン（2019 年版）において、腎機能障害を有する膀胱癌患者に対して、GEM/CBDCA 投与が治療選択肢の 1 つとして記載されていること
- 901 試験（副試験）の NIVO/GC 群及び GC 群における CDDP から CBDCA に変更された患者の OS 及び PFS の結果並びに当該変更の有無別の安全性の概要はそれぞれ表 14～表 16 のとおりであり、CBDCA に変更された患者において NIVO/CBDCA 投与の有効性を否定するものではなく、当該変更の有無別で安全性に明確な差異を認めなかったこと

表 14 CDDP から CBDCA に変更された患者における OS の結果
(ITT 集団、2023 年 5 月 9 日データカットオフ)

	NIVO/GC 群	GC 群
例数	49	44
イベント数 (%)	34 (69.4)	32 (72.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.78 [8.97, 25.10]	21.78 [16.30, 24.87]
ハザード比 [95%CI] *	0.99 [0.59, 1.64]	

*：投与群及び共変量（PD-L1 発現状況及び肝転移の有無）を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

表 15 CDDP から CBDCA に変更された患者における PFS の結果
(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	49	44
イベント数 (%)	37 (75.5)	34 (77.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.10 [4.57, 9.49]	7.43 [5.72, 8.08]
ハザード比 [95%CI] *	0.80 [0.49, 1.29]	

*：投与群及び共変量（PD-L1 発現状況及び肝転移の有無）を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

表 16 CDDP から CBDCA への変更の有無別の安全性の概要
(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		GC 群	
CDDP から CBDCA への変更	なし 255 例	あり* 49 例	なし 245 例	あり* 43 例
全有害事象	254 (99.6)	49 (100)	241 (98.4)	43 (100)
Grade 3 以上の有害事象	188 (73.7)	45 (91.8)	157 (64.1)	38 (88.4)
死亡に至った有害事象	25 (9.8)	4 (8.2)	14 (5.7)	2 (4.7)
重篤な有害事象	110 (43.1)	32 (65.3)	83 (33.9)	22 (51.2)

* : CDDP から CBDCA への変更後に発現した①全有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③死亡に至った有害事象、④重篤な有害事象の発現例数 (%) は、NIVO/GC 群でそれぞれ①49 例 (100%)、②42 例 (85.7%)、③3 例 (6.1%)、④25 例 (51.0%)、GC 群でそれぞれ①40 例 (93.0%)、②32 例 (74.4%)、③2 例 (4.7%)、④17 例 (39.5%) であった

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、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して、GEM 及び CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤との併用において NIVO の投与を開始した臨床試験成績は得られていないこと、901 試験 (副試験) において腎機能障害の発現等により許容された併用する薬剤の変更は白金製剤である CDDP から CBDCA への変更であったこと等から、GC との併用において NIVO の投与を開始する旨を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起した上で、GEM 及び白金製剤との併用において NIVO を投与する旨を用法・用量に記載することが適切と考える。また、用法・用量において NIVO は GEM 及び白金製剤と併用することが明確になるため、用法・用量に関連する注意の項において NIVO 単独投与が推奨されない旨の注意喚起の設定は不要と考える。

以上より、本一変申請に係る NIVO 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することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
GEM 及び白金製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 6 回点滴静注する。その後、NIVO として、1 回 240 mg を Q2W 又は 1 回 480 mg を Q4W で点滴静注する。	- 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。 - GEM 及び CDDP との併用において治療を開始すること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、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、以下の理由等から、現時点では、根治切除不能な尿路上皮癌患者における 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。

- 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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、現時点で、根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象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、通常医薬品安全性監視活動において安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

- 901 試験（副試験）において、GC 群と比較して NIVO/GC 群で発現割合の高かった有害事象は、いずれも NIVO の既知の有害事象であったこと（7.R.3.1 参照）
- 901 試験（副試験）において、日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.3.2 参照）

ただし、NIVO と白金製剤との併用投与において、新たに検討すべき事項が確認された場合には、製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

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 17 のとおりであった。

表 17 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 18 のとおりであった。

表 18 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、NIVO/GC 投与の根治切除不能な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。NIVO/GC 投与は、根治切除不能な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。また機構は、臨床的位置付け、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 6 年 11 月 15 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 5 年 12 月 18 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 投与時に特に注意を要する有害事象は、NIVO の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象¹⁰⁾であると判断した。

また、機構は、NIVO/GC 投与にあたっては、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、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

¹⁰⁾ 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・髄膜炎・脊髄炎、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、脾炎、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 6 年 1 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)

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 NIVO の効能・効果について、申請どおり「根治切除不能な尿路上皮癌」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 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、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
GEM 及び白金製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 6 回点滴静注する。その後、NIVO 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。	- 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。 - GEM 及び CDDP との併用において治療を開始すること。

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、根治切除不能な尿路上皮癌患者における 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、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 6 年 2 月 9 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
- 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
- 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
- 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
- 根治切除不能な尿路上皮癌
- 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

[用法・用量] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 2 月 9 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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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。

〈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。

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。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

ゲムシタビン塩酸塩及び白金系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 6 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。

[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]（本申請において変更なし、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 2 月 9 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。

〈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〉

5. 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。
6. 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。
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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

8. 「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〉

9. 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。
10. 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。
11. 「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〉

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。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

13. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

14. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
15. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**MSI-High** が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
16. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
17. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

28. メルケル細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

29. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

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6年2月9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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

6. 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〉

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。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

8. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

9. 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。

10. 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。

11. 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。
12. 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
13. 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。
〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）〉
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。
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
15. 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。
16. 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。
17. 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。
〈食道癌における術後補助療法〉
18. 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〉
19. 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〉
20. 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。
〈根治切除不能な尿路上皮癌〉
21. 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。
22. GEM 及び CDDP との併用において治療を開始すること。
〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉
23. 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
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
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
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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 と GC との併用
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
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド-1
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
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
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
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
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
白金製剤		白金系抗悪性腫瘍剤
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