

## 審査報告書

令和2年1月9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 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] 平成31年3月28日、令和元年5月30日<sup>1)</sup>  
[剤形・含量] 1バイアル（2 mL、10 mL 又は 24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg、100 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  
[特記事項] 優先審査（令和元年7月25日付け薬生薬審発第0725第2号）  
[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①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・直腸癌患者に対する一定の有効性、また、②がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌患者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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-

<sup>1)</sup> ①高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌及び②食道癌に係る効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が、それぞれ①平成31年3月28日及び②令和元年5月30日に行われた。

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

(下線部追加)

[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 週間間隔で点滴静注する。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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

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 週間間隔で点滴静注する。

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

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 週間間隔で点滴静注する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和元年12月6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 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]	平成31年3月28日、令和元年5月30日 <sup>2)</sup>
[剤形・含量]	1バイアル（2 mL、10 mL 又は 24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg、100 mg 又は 240 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 <u>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</u> <u>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行又は再発の食道癌</u> (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週間間隔で点滴静注する。 <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌> 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注する。

<sup>2)</sup> ①MSI-High を有する結腸・直腸癌及び②食道癌に係る効能・効果を追加する一変申請が、それぞれ①平成31年3月28日及び②令和元年5月30日に行われた。

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

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
7.1 MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る資料及び機構における審査の概略 .....	5
7.2 食道癌に係る資料及び機構における審査の概略 .....	19
7.3 臨床試験において認められた有害事象等 .....	35
7.3.1 MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る臨床試験において認められた有害事象等 .....	35
7.3.2 食道癌に係る臨床試験において認められた有害事象等 .....	37
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 .....	38
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	39

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

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

本邦では、本薬は①2014 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、②2015 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、③2016 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、④2016 年 12 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」、⑤2017 年 3 月に「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、⑥2017 年 9 月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」、⑦2018 年 8 月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」を効能・効果として承認されている。また、2018 年 8 月に、上記①の効能・効果が「悪性黒色腫」に変更されている。

なお、(i) MSI-High を有する結腸・直腸癌及び(ii) 食道癌に係る効能・効果を追加する一変申請が、申請日（それぞれ(i) 平成 31 年 3 月 28 日及び(ii) 令和元年 5 月 30 日）は異なるものの同時期に申請がなされたことから、本報告書に纏めて記載した。また、「MSI-High を有する患者」に関して、本報告書では、①PCR 法又は IHC 法のいずれかの方法により DNA ミスマッチ修復機構が破綻していることが確認された患者を意図する場合（広義）には「MSI-High を有する患者」と記載し、②「MSI-High を有する患者」のうち、PCR 法により DNA ミスマッチ修復機構が破綻していることが確認された患者のみを意図する場合（狭義）には「MSI-High (PCR 法) を有する患者」と記載した。

### 1.2 開発の経緯等

#### 1.2.1 MSI-High を有する結腸・直腸癌について（上記 1.1 の (i)）； 審査の概略は 7.1 参照）

海外において、Bristol-Myers Squibb 社により、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（142 試験）が 2014 年 3 月から実施された。今般、142 試験を主要な試験成績として、MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

米国では、142 試験を主要な試験成績として、2017 年 2 月に承認申請が行われ、2017 年 7 月に「OPDIVO is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.」を効能・効果として迅速承認されている。

なお、2019 年 10 月時点において、MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る効能・効果にて 3 つの国又は地域で承認されている。

#### 1.2.2 食道癌について（上記 1.1 の (ii)）； 審査の概略は 7.2 参照）

海外において、申請者により、フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（473 試験）が 2015 年 12

月から実施された。

本邦においては、申請者により、フッ化ピリミジン系、白金系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(07試験)が2014年2月から実施された。また、473試験への患者登録が20■年■月から開始された。

今般、473試験を主要な試験成績として、食道癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、2019年10月時点において、食道癌に係る効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

## 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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

#### 6.1.1 分析法

142試験において、①dMMR及び②MSI-Highの判定には、それぞれ①IHC法及び②PCR法が用いられた。なお、PCR法を測定原理とする株式会社ファルコバイオシステムズの「MSI検査キット(FALCO)」が、本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品として、令和元年11月1日に一変申請された。

#### 6.2 臨床薬理試験

142試験、07試験及び473試験成績が提出されており、当該成績等に基づき、申請者は本薬のPKに癌腫による明確な差異はないと考える旨等を説明している。

#### 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床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

### 7.1 MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る資料及び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 に示す国内第 II 相試験 1 試験、国際共同第 II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 I b 相試験 1 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 1 試験の計 6 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	例数*	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	39 試験	II	化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮頸癌、子宮体癌又は軟部肉腫患者	2	本薬 240 mg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
	国際共同	275 試験	II	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者	2	本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
		12 試験	III	2 つ以上の化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	1	本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	009 試験	I b	転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者	2	本薬 0.3、2 又は 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性
		032 試験	I / II	胃癌コホート： 化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	7	本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
		142 試験	II	単独投与ステージ： 化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High (PCR 法) を有する結腸・直腸癌患者	74	本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性

\*：本薬が投与された dMMR 又は MSI-High を有する患者数

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3.1 MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る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。

#### 7.1.1 評価資料

##### 7.1.1.1 国内試験

##### 7.1.1.1.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.4-5 : 39 試験 < 2016 年 6 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] > )

化学療法歴のある<sup>3)</sup> 切除不能な進行・再発の子宮頸癌、子宮体癌又は軟部肉腫患者 (目標症例数 : 癌腫ごとに 20 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 240 mg を Q2W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され本薬が投与された 64 例のうち、MSI-High を有する患者は子宮体癌患者 2 例であった (以下、本審査報告書では、39 試験については当該 2 例のみについて記載する)。

有効性について、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による最良総合効果は、PR 2 例であった。

<sup>3)</sup> 子宮頸癌及び子宮体癌については 1 つ以上の化学療法歴のある患者、軟部肉腫については 2 つ以上の化学療法歴のある患者が対象とされた。



安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

### 7.1.1.2 国際共同試験

#### 7.1.1.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-3.1 : 275 試験<2015 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 4 月 15 日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者 (目標症例数 : 242 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 11 カ国、63 施設で実施された。

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

本試験に登録され本薬が投与された 270 例のうち、MSI-High を有する患者は 2 例であった (以下、本審査報告書では、275 試験については当該 2 例 (うち、日本人患者は 0 例) のみについて記載する)。

有効性について、RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による最良総合効果は CR 1 例及び SD 1 例であった。

安全性について、本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。

#### 7.1.1.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.4-4 : 12 試験<2014 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 8 月 13 日] >)

2 つ以上の化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 (目標症例数 : 290～480 例) を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 3 つの国又は地域、49 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 3 mg/kg 又はプラセボを Q2W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され本薬が投与された 330 例のうち、MSI-High を有する患者は 1 例であった (以下、本審査報告書では、12 試験については当該 1 例 (日本人患者) のみについて記載する)。

有効性について、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による最良総合効果は NE 1 例であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

### 7.1.1.3 海外試験

#### 7.1.1.3.1 海外第Ⅰb 相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : 009 試験<2011 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者<sup>4)</sup> (目標症例数 : 80 例) を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 14 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.3、2 又は 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され本薬が投与された 91 例のうち、MSI-High を有する患者は 2 例であった (以下、本審査報告書では、009 試験については当該 2 例 (0.3、2 mg/kg 群で各 1 例) のみについて記載する)。

有効性について、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による最良総合効果は SD 2 例であった。

<sup>4)</sup> Kamofsky performance score が 70%以上の患者が対象とされた。





画された<sup>10)</sup>。また、試験計画時には、治験実施施設の検査により dMMR 又は MSI-High (PCR 法) と判定され本試験に登録された患者のうち、中央検査により MSI-High (PCR 法) と判定された患者が有効性の解析対象とされたが、第 1 段階で治験実施施設の検査結果に基づき登録された 32 例のうち、11 例が中央検査によって MSI-High (PCR 法) と判定されなかったことから、有効性の解析対象が治験実施施設の検査により登録された患者に変更された。なお、中央検査で MSI-High (PCR 法) と判定された患者が少なくとも 48 例となるよう組み入れられた<sup>11)</sup> 結果、治験実施施設の検査に基づき登録され本薬が投与された患者は 74 例となり、全例が有効性の解析対象とされた。

上記の変更に伴い、有効性評価において 2 段階デザインは考慮しないこととされ、また、当初計画していた 48 例よりも多くの患者が解析対象とされたことから、奏効率の 95%CI の算出方法が Atkinson-Brown 法から Clopper-Pearson 法に変更された。また、免疫チェックポイント阻害剤である本薬の有効性については、奏効期間等も含めて総合的に検討することが適切と考え、本試験においては仮説検定に基づく評価は行わないこととされた (統計解析計画書第 版 (20 年 月 日付け<sup>12)</sup>)。

安全性の解析対象は、有効性の解析対象集団と同一の集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率の結果は表 2 のとおりであった (20 年 月 日データカットオフ)。

表 2 最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団、治験責任医師判定、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	74 例
CR	0
PR	23 (31.1)
SD	29 (39.2)
PD	18 (24.3)
NE	4 (5.4)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	23 (31.1 [20.8, 42.9])

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、4/74 例 (5.4%) に認められた。疾患進行による死亡例 3 例を除く死因は、突然死 1 例であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.1.R MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る機構における審査の概略

### 7.1.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした海外第 II 相試験 (142 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、本一変申請において、日本人の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者における本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は提出されていないものの、以下の点等を考慮すると、142 試験成績に基づき、日本人患者にお

<sup>10)</sup> 第 1 段階で本薬が投与された 19 例中 7 例以上に奏効が認められた場合に第 2 段階に移行し、第 1 段階と第 2 段階の合計 48 例中 20 例以上に奏効が認められた場合に有効性が期待できると判断することとされた。

<sup>11)</sup> 第 1 段階で本薬が投与された 19 例において、投与開始から 24 週時点での奏効例は最大 6 例と見積もられたため、本薬単独投与群への患者登録は中止された。その後、投与開始から 60 週時点で 1 例に奏効が認められ、奏効例が合計 7 例となったことから、第 2 段階への患者登録が再開され、中央検査により MSI-High (PCR) と判定された患者が少なくとも 48 例となるよう組み入れが行われた。

<sup>12)</sup> データベースロック日 (20 年 月 日) 以前に作成された。

る本薬の有効性及び安全性について評価を行うことは可能と判断した。

- 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 26 年 6 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）。
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。
- 本薬の既承認の効能・効果に係る有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 30 年 7 月 26 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）。

### 7.1.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のある治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.1.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、142 試験における主要評価項目及び MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する本薬の有効性について、分子病態を踏まえ、以下のように説明している。

マイクロサテライト配列はゲノム上に広く存在する 1～数塩基の繰り返し配列からなる反復配列であり、DNA 複製の際に誤って複製される確率が高い配列であるとされている。MSI-High とは、ミスマッチ修復関連タンパクの機能が欠損し、DNA ミスマッチ修復機構が破綻することにより、これらの複製エラーが修復されず、マイクロサテライト配列の反復回数の異常が高頻度に認められる状態を指す。

MSI-High を有する結腸・直腸癌では、上記のとおり DNA ミスマッチ修復機構の破綻により体細胞変異が高頻度に認められ、がん抗原特異的な T 細胞の標的となるネオアンチゲンの産生に伴い腫瘍内で活性化された細胞傷害性 T 細胞に富む微小環境が形成されているとされている。その一方で、免疫を抑制的に制御するシグナル分子（PD-1 等）が高発現し、腫瘍の排除に抵抗性の状態となっていることが報告されていること（New Eng J Med 2015; 372: 2509-20 等）を考慮すると、免疫チェックポイント阻害剤である本薬は、MSI-High を有する結腸・直腸癌に対して有効性が期待できると考える。

化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており（J Clin Oncol 2008; 26: 2311-9 等）、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があると考えことから、142 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。その結果、142 試験の①主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による本薬の奏効率 [95%CI] は 31.1 [20.8, 42.9] (%) (7.1.1.3.3 参照)、②副次評価項目とされた IRRC 判定による奏効率 [95%CI] は 27.0 [17.4, 38.6] (%) であり、下記に示す既存治療の試験成績を上回ったこと等も考慮すると、142 試験の対象患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、並びに L-OHP 又は CPT-11 を含む化学療法による治療を施行後に病勢進行が認められた治癒切除不能な進行・進行再発の結腸・直腸癌を対象としたフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む治療の奏効率は、11～22.7%であった（J Clin Oncol 2007; 25: 1539-44 等）。
- 2 つ以上の化学療法歴を有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11 及びベバシズマブ、並びに腫瘍組織中における KRAS 遺伝子が野生型の患者の場合はセツキシマブ又はパニツムマ



ブを含む治療を施行後に病勢進行が認められた治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、レゴラフェニブ群とプラセボ群との有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験において、レゴラフェニブ群における治験担当医師判定による奏効率は、1.0%であった（Lancet 2013; 381: 303-12）。

- 2つ以上の化学療法歴を有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11 及びベバシズマブ、並びに腫瘍組織中における **KRAS** 遺伝子が野生型の患者の場合はセツキシマブ又はパニツムマブに不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、トリフルリジン/チピラシル塩酸塩群とプラセボ群との有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験において、トリフルリジン/チピラシル塩酸塩群における治験担当医師判定による奏効率は、1.6%であった（N Engl J Med 2015; 372: 1909-19）。

また、142 試験には日本人患者は含まれていないものの、下記の理由等から、142 試験の結果に基づき、日本人の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

- 本一変申請で提出した臨床試験において、日本人及び外国人の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者について、それぞれ 3 例中 2 例及び 11 例中 3 例で奏効が認められており、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと。
- MSI-High を有する結腸・直腸癌と MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌について、腫瘍生物学的背景は同様であり、癌腫の違いにより本薬の有効性に国内外差が認められる可能性は低いと考えられること。
- 既承認の効能・効果（悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌及び古典的ホジキンリンパ腫）に係る承認申請時に提出した臨床試験において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 30 年 7 月 26 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）。

機構は、142 試験において、試験開始時に計画されていた Simon の 2 段階デザインにおける第 1 段階の有効性評価後に、有効性の解析対象が治験実施施設の検査によって dMMR 又は MSI-High（PCR 法）と判定された 74 例に変更されたことから、試験計画の変更による有効性評価への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

治験実施施設で用いられた検査法は、いずれも臨床現場で標準的に用いられている検査法であり、臨床検査室改善法（Clinical Laboratory Improvement Amendments）又は米国病理医協会が定める基準に準拠した検査室及び地域ごとに認定された測定機関において実施された。したがって、治験実施施設の検査により dMMR 又は MSI-High（PCR 法）と判定された 74 例を有効性の解析対象とすることは適切であったと考える。また、下記の理由等から、当該試験計画の変更は本薬の有効性に関する結論に影響を与えるものではないと考える。

- 変更前の解析計画において有効性の解析対象とされていた 48 例における奏効率 [95%CI] (%) は 33.3 [22.0, 56.6]（Atkinson and Brown 法）であり、計画変更後の解析対象集団 74 例における奏効率と同様であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における真のエンドポイントである OS と奏効との関係は明らかではなく、142 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果を基に、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難である。さらに、①142 試験の奏効率の 95%CI の下限値が、当初の試験計画において設定されていた閾値奏効率（30%）を下回っていたこと、②Simon の 2 段階デザインにおける第 1 段階の有効性評価後に有効性の解析対象が変更されたことを踏まえると、慎重に結果解釈を行う必要がある。

しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、日本人患者を含め、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 の治療歴を有する治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者において、本薬の有効性は期待できると判断した。

### 7.1.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3.1 MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る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、化学療法歴のある MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象<sup>13)</sup>であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.1.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、142 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

142 試験における安全性の概要は、表 3 のとおりであった。

	例数 (%)
	74 例
全有害事象	71 (95.9)
Grade 3 以上の有害事象	41 (55.4)
死亡に至った有害事象*	7 (9.5)
重篤な有害事象	31 (41.9)
投与中止に至った有害事象	6 (8.1)
休薬に至った有害事象	23 (31.1)

\*：本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内に発現又は増悪した有害事象

142 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、下痢 32 例 (43.2%)、疲労 31 例 (41.9%)、貧血 27 例 (36.5%)、悪心 25 例 (33.8%)、嘔吐 21 例 (28.4%)、腹痛及び咳嗽各 19 例 (25.7%)、発熱 18

<sup>13)</sup> ILD、肝機能障害、甲状腺機能異常、下垂体機能障害、infusion reaction、皮膚障害、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、重症筋無力症・心筋炎・横紋筋融解症・筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎、1 型糖尿病、重篤な血液障害、心臓障害及び結核（「平成 30 年 7 月 26 日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）



例 (24.3%)、便秘 15 例 (20.3%)、高血糖、そう痒症及び関節痛各 14 例 (18.9%)、AST 増加及び頭痛各 12 例 (16.2%)、無力症、リパーゼ増加及び背部痛各 11 例 (14.9%)、上気道感染、ALT 増加、食欲減退及び発疹各 10 例 (13.5%)、血中アルカリホスファターゼ増加及び浮動性めまい各 9 例 (12.2%)、消化不良及び斑状丘疹状皮疹各 8 例 (10.8%) であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、リパーゼ増加 7 例 (9.5%)、貧血及び悪性新生物進行各 6 例 (8.1%)、嘔吐、腸閉塞、疲労、アミラーゼ増加及び体重増加各 3 例 (4.1%)、下痢、腹痛、小腸閉塞、ALT 増加、血中ビリルビン増加、リンパ球数減少、高血糖、好中球減少症及び急性腎障害各 2 例 (2.7%) であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象は、悪性新生物進行 6 例 (8.1%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、悪性新生物進行 6 例 (8.1%)、腹痛、腸閉塞及び嘔吐各 3 例 (4.1%)、下痢、小腸閉塞及び発熱各 2 例 (2.7%) であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、下痢 5 例 (6.8%)、鼻咽頭炎、上気道感染、腸閉塞、ALT 増加、AST 増加、肺臓炎及び好中球減少症各 2 例 (2.7%) であった。発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者と既承認の効能・効果との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

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

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

表4 癌腫別<sup>\*1</sup>の安全性の概要<sup>\*2</sup>

	例数 (%)									
	①の患者 74例	②の患者 192例	③の患者 474例	④の患者 452例	⑤の患者 418例	⑥の患者 406例	⑦の患者 260例	⑧の患者 236例	⑨の患者 330例	⑩の患者 34例
全有害事象	71 (95.9)	172 (89.6)	457 (96.4)	438 (96.9)	407 (97.4)	397 (97.8)	255 (98.1)	229 (97.0)	300 (90.9)	32 (94.1)
Grade 3以上の有害事象	41 (55.4)	77 (40.1)	218 (46.0)	115 (25.4)	222 (53.1)	230 (56.7)	83 (31.9)	143 (60.6)	153 (46.4)	13 (38.2)
死亡に至った有害事象	7 (9.5)	5 (2.6)	48 (10.1)	1 (0.2)	67 (16.0)	24 (5.9)	5 (1.9)	56 (23.7)	35 (10.6)	0
重篤な有害事象	31 (41.9)	57 (29.7)	206 (43.5)	79 (17.5)	195 (46.7)	194 (47.8)	55 (21.2)	127 (53.8)	131 (39.7)	11 (32.4)
投与中止に至った有害事象	6 (8.1)	24 (12.5)	48 (10.1)	44 (9.7)	62 (14.8)	72 (17.7)	13 (5.0)	51 (21.6)	23 (7.0)	2 (5.9)
休薬に至った有害事象	23 (31.1)	49 (25.5)	146 (30.8)	128 (28.3)	118 (28.2)	177 (43.6)	85 (32.7)	56 (23.7)	63 (19.1)	11 (32.4)

\*1：本薬の用法・用量は、②及び⑩の患者では240 mg Q2W投与、その他の患者では3 mg/kg Q2W投与、\*2：473試験、15試験、12試験及び41試験では本薬投与期間中及び投与終了後28日以内又は後治療開始までの早い時点までに発現した有害事象、その他の試験では本薬投与期間中及び投与終了後30日以内に発現又は増悪した事象

既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても MSI-High を有する結腸・直腸癌患者で、発現率が10%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血 (MSI-High を有する結腸・直腸癌患者：36.5%、根治切除不能な悪性黒色腫患者：16.2%、非小細胞肺癌患者：13.4%、腎細胞癌患者：19.2%、古典的ホジキンリンパ腫患者：10.8%、頭頸部癌患者：18.6%、胃癌患者：13.0%、悪性黒色腫の術後患者：2.4%、悪性胸膜中皮腫患者：2.9%、以下、同順)、嘔吐 (28.4%、14.8%、11.0%、16.3%、15.4%、11.4%、13.6%、8.2%、5.9%) 及び高血糖 (18.9%、3.8%、5.3%、8.4%、6.5%、5.5%、0.6%、1.8%、0%) であった。同様に、発現率が3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象はリパーゼ増加 (9.5%、1.7%、0.2%、0.7%、4.6%、2.1%、0%、4.9%、5.9%)、腸閉塞 (4.1%、0%、0%、0%、0%、0%、0.6%、0%、0%、) 及び体重増加 (4.1%、0%、0%、0.7%、0%、0%、0.3%、0%、0%)、発現率が3%以上高かった重篤な有害事象は、腸閉塞 (4.1%、0%、0%、0%、0%、0%、0.6%、0%、0%) 及び嘔吐 (4.1%、0.8%、0%、0.2%、0.4%、0%、0.9%、0.2%、0%) であり、発現率が3%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

既承認の効能・効果の本薬群では認められず、142試験で2例以上に新たに認められた全 Grade の有害事象、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、投与中止に至った有害事象及び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。

142試験において、既承認の効能・効果に係る患者と比較して、発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象であったこと等を考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、当該患者においても本薬は忍容可能と判断した。

### 7.1.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、本申請で提出された臨床試験等における結腸・直腸癌患者の安全性情報に基づき、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

142 試験、001 試験<sup>14)</sup>、003 試験<sup>15)</sup> 及び 01 試験<sup>16)</sup> において本薬が投与された結腸・直腸癌患者における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 5 のとおりであり、有害事象の発現率状況に明確な国内外差は認められなかった。

表 5 安全性の概要（結腸・直腸癌、日本人患者：01 試験、外国人患者：142 試験、001 試験及び 003 試験）

	例数*1 (%)	
	日本人患者 4 例	外国人患者 107 例
全有害事象	4 (100)	104 (97.2)
Grade 3 以上の有害事象	2 (50.0)	65 (60.7)
死亡に至った有害事象*2	0	17 (15.9)
重篤な有害事象	1 (25.0)	53 (49.5)
投与中止に至った有害事象	0	12 (11.2)
休薬に至った有害事象	0	26 (24.3)

\*1：01 試験では本薬 1、3、20 mg/kg Q2W コホート、001 試験では本薬 0.3、1、3 及び 10 mg/kg Q4W コホート、003 試験では 10 mg/kg Q2W コホートに組み入れられた、\*2：各試験における死亡例数の合計

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本一変申請において、日本人の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした安全性データは提出されておらず、本薬が投与された日本人の結腸・直腸癌患者は限られていることから、当該患者における本薬の安全性の国内外差について上記の結果に基づき検討することには限界があるが、下記の点等を考慮すると、日本人の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者においても、本薬は忍容可能と判断した。

- 既承認の効能・効果に係る患者において、本薬の安全性に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 30 年 7 月 26 日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）。
- 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 26 年 6 月 18 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」等参照）。

#### 7.1.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、MSI-High の結腸・直腸癌に係る本薬の申請効能・効果は、「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」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 本薬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。
- 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薬を用いること。
- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<sup>14)</sup> 進行・再発の非小細胞肺癌患者、結腸・直腸癌患者等を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした海外第 I 相試験。

<sup>15)</sup> 進行・再発の非小細胞肺癌患者、結腸・直腸癌患者等を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした海外第 I 相試験。

<sup>16)</sup> 進行固形癌患者を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした国内第 I 相試験。

機構は、「7.1.R.2 有効性について」及び「7.1.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、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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」と設定することが適切であると判断した。

- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 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薬を用いること。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

#### 7.1.R.4.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

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、MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する本薬投与に係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（結腸癌）（v.2.2019）
  - 治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸癌患者に対する二次又は三次治療として本薬は推奨される。
- NCCN ガイドライン（直腸癌）（v.2.2019）
  - 治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する直腸癌患者に対する二次又は三次治療として本薬は推奨される。
- 国内診療ガイドライン（大腸癌）：
  - 治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する本薬の有効性が報告されている。

申請者は、142 試験の成績に基づく本一変申請における本薬の投与対象について、以下のように説明している。

142 試験では、1 つ以上の化学治療歴のある患者が対象とされ、①1 つの化学療法歴のある患者 16 例、②フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 の治療歴のある患者 53 例を含む 74 例に本薬が投与された。これらの患者集団における治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) はそれぞれ①43.8 [19.8, 70.1] 及び②26.4 [15.3, 40.3] であり、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する二次治療以降における既存治療と比較して高い奏効率が認められたこと（7.1.1.3.3 参照）から、本薬は化学療法後に増悪した MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する二次治療以降の治療選択肢の 1 つとして推奨されると考える。なお、一次治療又は二次治療における本薬の臨床的有用性については、化学療法歴のない又は 1 つの化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者（目標症例数：494 例）を対象として現在実施中の、本薬と本薬とイピリムマブとの併用投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化国際共同第Ⅲb 相試験（CA2098HW 試験）において引き続き検討予定である。

また、本薬と、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する固形癌（結腸・直腸

癌を含む) に対して承認されているペムブロリズマブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で両薬剤の使分けについては不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「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」と設定した。

- 本薬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。
- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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、MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する本薬の検証的な試験の成績は得られていないこと等を考慮すると、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対して、標準的な治療であるフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 より優先して本薬を使用することは推奨されないと判断した。したがって、効能・効果に関連する注意の項において、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切であると判断した。

加えて、本一変申請では、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報が得られていないことから、効能・効果に関連する注意の項において本薬以外の治療の実施を十分に考慮した上で、本薬投与の可否を慎重に判断する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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」と設定することが適切であると判断した。

- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

#### 7.1.R.4.2 MSI 検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する MSI 検査について、以下のように説明している。

142 試験では、治験実施施設の検査によって dMMR 又は MSI-High (PCR 法) と判定された患者が有効性及び安全性の解析対象とされた。本薬のコンパニオン診断薬として一変申請された「MSI 検査キット (FALCO)」については、結腸・直腸癌検体を用いた同等性試験の結果等に基づき、本薬の有効性及び安全性が期待される患者集団を適切に特定可能であることが確認されている。

以上より、本薬の使用にあたっては株式会社ファルコバイオシステムズが製造販売する「MSI 検査キット (FALCO)」を用いて患者を選択することが適切であり、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起する。



- 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薬を用いること。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.1.R.4.3 PD-L1 発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、本薬がヒト PD-1 に対する抗体医薬品であることから、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

142 試験では、Dako 社の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」」を用いて解析を行い、腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況<sup>17)</sup>を解析可能であった患者集団を対象として、PD-L1 発現状況別の本薬の①有効性及び②安全性について検討を行った。

##### ① 有効性：

PD-L1 発現状況別（カットオフ値：1 又は 5%）の治験責任医師判定による奏効率は表 6 のとおりであった。

いずれのカットオフ値を用いた場合にも、PD-L1 陽性集団と陰性集団との間で奏効率に明確な差異は認められなかったこと等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 6 PD-L1 発現状況別の有効性（142 試験）

PD-L1 発現	奏効が認められた患者数/総患者数	奏効率	
		[95%CI*]	(%)
<1%	13/45	28.9	[16.4, 44.3]
≥1%	6/21	28.6	[11.3, 52.2]
<5%	16/55	29.1	[17.6, 42.9]
≥5%	3/11	27.3	[6.0, 61.0]

\*：Clopper Pearson法

##### ② 安全性：

PD-L1 発現状況が 1%未満及び 1%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 95.6 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 48.9 及び 71.4%、重篤な有害事象はそれぞれ 42.2 及び 52.4%であった。また、PD-L1 発現割合が 5%未満及び 5%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 96.4 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 54.5 及び 63.6%、重篤な有害事象はそれぞれ 43.6 及び 54.5%であった。

PD-L1 発現状況別の本薬の安全性について、いずれのカットオフ値を用いた場合にも、PD-L1 陽性集団と陰性集団との間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬は忍容可能であると考えられる。

上記①及び②の検討結果から、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者において、本薬の反応性は PD-L1 の発現状況に依存していないと考える。

<sup>17)</sup> 腫瘍組織において PD-L1 の発現が認められた腫瘍細胞の割合。

以上より、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者への本薬の投与に際し、PD-L1 の発現状況に基づき投与対象と特定する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について概ね了承した。ただし、本薬の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、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。

#### 7.1.R.5 用法・用量について

本一変申請において、MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る申請用法・用量は、「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。」と設定されていた（既承認の内容と同一）。また、用法・用量に関連する注意の項では以下の旨が注意喚起されていた。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.1.R.2 有効性について」、「7.1.R.3 安全性について」及び「7.1.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において一変申請時に設定されていた内容（既承認の内容と同一）を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人には本薬として、1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

##### 7.1.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、MSI-Highを有する結腸・直腸癌に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

142試験では、海外第 I 相試験の結果（「平成27年11月18日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg」参照）等を基に本薬の用法・用量が3 mg/kg Q2Wと設定された。その結果、MSI-Highを有する結腸・直腸癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、PPK解析の結果等も考慮し（「平成30年7月26日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg、同点滴静注240 mg」参照）、MSI-Highを有する結腸・直腸癌に係る本薬の用法・用量を、既承認の効能・効果に対する用法・用量と同一の「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週間間隔で点滴静注する。」と設定することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

##### 7.1.R.6 製造販売後の検討事項について

製造販売後の検討事項については、食道癌に係る内容と併せて 7.2.R.5 に記載する。

## 7.2 食道癌に係る資料及び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 7 に示す国内第 II 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

表 7 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	例数*	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	07 試験	II	フッ化ピリミジン系、白金系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者	65	本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
	国際共同	473 試験	III	フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者	388 ①193 ②195	①本薬 240 mg を Q2W で静脈内投与 ②以下から治験担当医師により選択された治療 ・ DOC 75 mg/m <sup>2</sup> を Q3W で静脈内投与 ・ 7 週間を 1 サイクルとして PTX 100 mg/m <sup>2</sup> を第 1、8、15、22、29 及び 36 日目に静脈内投与	有効性 安全性

\*：07 試験については、本試験に登録され本薬が投与された患者数、473 試験については、本試験に登録され無作為化された患者のうち、GCP 違反に関連した 31 例を除く患者数

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、「7.3.2 食道癌に係る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。

### 7.2.1 評価資料

#### 7.2.1.1 国内試験

##### 7.2.1.1.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 07 試験 < 2014 年 2 月 19 日 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] > )

フッ化ピリミジン系、白金系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者<sup>18)</sup> (目標症例数 : 60 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討すること目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

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

本試験に登録され本薬を投与された 65 例全例が安全性の解析対象とされた。また、本試験に登録された 65 例のうち、重複癌を有する患者 1 例を除く 64 例が FAS とされ有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver1.1 に基づく中央判定による奏効率は表 8 のとおりであり、95%CI の下限は事前に規定された閾値奏効率 (5.0%)<sup>19)</sup> を上回った (20 年 月 日 データカットオフ)。

<sup>18)</sup> 頸部食道～胸部食道 (食道胃接合部を含む) を原発とする扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、又は腺癌の患者が対象とされた。なお、本試験に組み入れられた患者の組織型はすべて扁平上皮癌であった。

<sup>19)</sup> 悪性腫瘍に対するプラセボによる奏効率が 2.7% と報告されていたこと (J Natl Cancer Inst 2003; 95: 19-29) を参考に、本試験の閾値奏効率を 5% と設定した。

表 8 最良総合効果及び奏効率 (07 試験)  
(RECIST ver.1.1、FAS、中央判定、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	64 例
CR	3 (4.7)
PR	8 (12.5)
SD	16 (25.0)
PD	29 (45.3)
NE	8 (12.5)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	11 (17.2 [9.9, 28.2])

\* : Wilson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、6/65 例 (9.2%) に認められ、いずれも疾患進行によるものであった。

### 7.2.1.2 国際共同試験

#### 7.2.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 473 試験 <2015 年 12 月 14 日～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 11 月 12 日] >)

フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴<sup>20)</sup>のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者<sup>21)</sup> (目標症例数 : 390 例) を対象に、本薬と IC の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 8 の国又は地域、90 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 240 mg を Q2W で静脈内投与、IC 群では DOC (75 mg/m<sup>2</sup> を Q3W) 又は PTX (7 週間を 1 サイクルとして、第 1、8、15、22、29 及び 36 日目に PTX 100 mg/m<sup>2</sup>) で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 419 例 (本薬群 210 例、IC 群 209 例) のうち、GCP 違反に関連した 31 例<sup>22)</sup> (本薬群 17 例、IC 群 14 例) を除いた 388 例 (本薬群 193 例、IC 群 195 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 136 例、IC 群 138 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 2 例 (本薬群 1 例、IC 群 1 例) を除く 386 例 (本薬群 192 例、IC 群 194 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 135 例、IC 群 138 例)。

本試験の主要評価項目は OS とされ、試験計画時には OS に関する 199 件のイベントが発生した時点で早期有効中止を目的とした中間解析を実施し、OS に関する 331 件のイベントが発生した時点で最終解析を実施することとされた。しかしながら、07 試験の結果、[ ] に際し、試験計画時の [ ] が必要と考えられたことから、中間解析の実施時期が OS に関する 265 件のイベントが発生した時点に変更された (治験実施計画書改訂第 [ ] 版 (20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日付け))。その後、[ ] に基づき、[ ] が予想されたことから、中間解析を実施しないこととされた (治験実施計画書改訂第 [ ] 版 (20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日付け))。なお、OS の解析は 331 件のイベントが発生した時点で実施され

<sup>20)</sup> ①手術の補助療法として化学療法が実施された患者及び②初回化学療法又は初回化学放射線療法により CR と判定され、かつ化学療法最終投与後 24 週以内に再発が認められた患者も組み入れられた。

<sup>21)</sup> 頸部食道～胸部食道 (食道胃接合部を含む) を原発とする扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌の患者が対象とされた。なお、本試験に組み入れられた患者の組織型はすべて扁平上皮癌であった。

<sup>22)</sup> 同一のモニターが担当した海外の 6 の治験実施施設のうち 3 施設において、IRB で治験関連文書が審議等されていないにもかかわらず、IRB の承認を受けた旨のモニタリング報告書が当該モニターにより作成されていた。そのため、当該 6 施設で登録された 31 例が除外された。



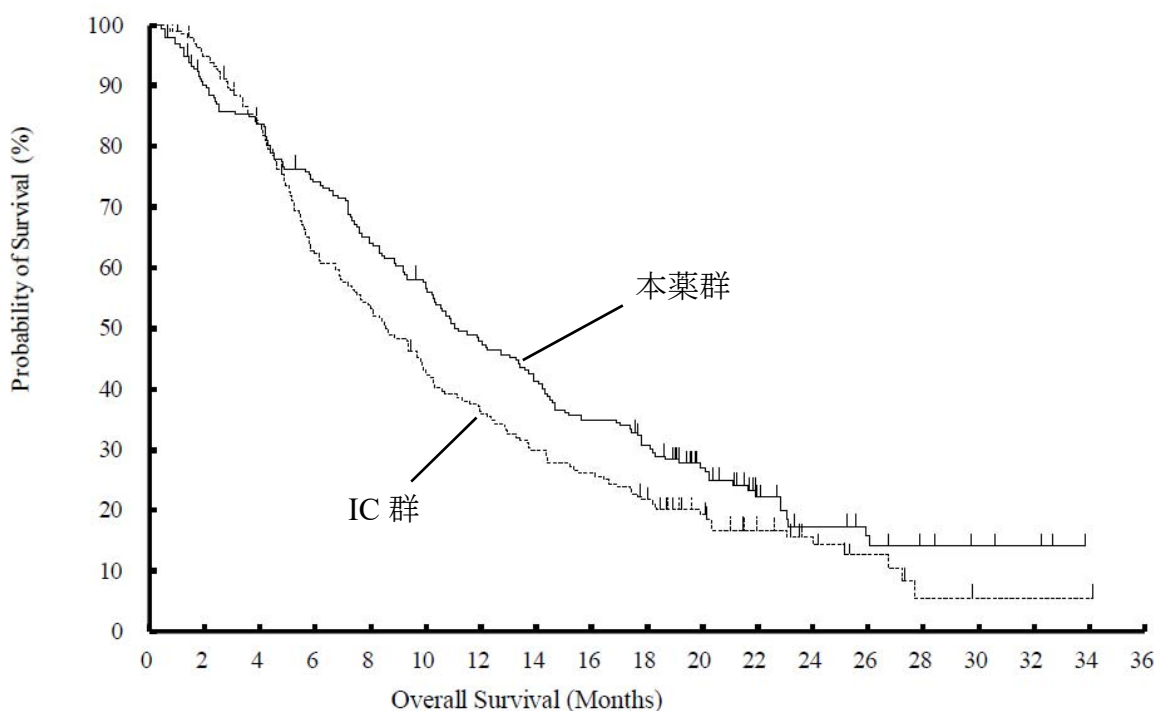
たものの、GCP 違反により 31 例が有効性の解析対象から除外されたため、当該時点におけるイベント数は 307 件となった。

有効性について、主要評価項目とされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 9 及び図 1 のとおりであり、IC 群に対する本薬群の優越性が示された。なお、GCP 違反に関連した 31 例を除外しない集団での OS の中央値 [95%CI] は、本薬群で 10.91 [9.23, 13.34] カ月、IC 群で 8.38 [7.20, 9.86] カ月、IC 群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] は、0.77 [0.62, 0.96] であった (p 値 (両側) =0.0189 ; 層別 log-rank 検定)。

表9 OSの解析結果 (ITT集団、2018年11月12日データカットオフ)

	本薬群	IC 群
例数	193	195
イベント数 (%)	148 (76.7)	159 (81.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.17 [9.99, 13.73]	8.54 [7.20, 9.89]
ハザード比 [95%CI] *1	0.79 [0.63, 0.99]	
p 値 (両側) *2	0.0381	

\*1 : 地域 (日本、日本以外)、転移臓器個数 (1 臓器以下、2 臓器以上) 及び PD-L1 発現状況 (1%以上、1%未満又は測定不能) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2 : 地域 (日本、日本以外)、転移臓器個数 (1 臓器以下、2 臓器以上) 及び PD-L1 発現状況 (1%以上、1%未満又は測定不能) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.05



At risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
本薬群	193	170	158	139	120	105	89	77	65	55	38	20	13	10	6	4	3	0	0
IC 群	195	182	157	116	100	79	66	55	48	39	26	16	11	6	2	1	1	1	0

図1 OSのKaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2018年11月12日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬群 13/192 例 (6.8%)、IC 群 9/194 例 (4.6%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は本薬群 8/135 例、IC 群 4/138 例)。疾患進行による死亡例 (本薬群 11 例、IC 群 3 例) を除く死因は、本薬群でリンパ節転移及び肺炎各 1 例、IC 群で肺炎 2 例、不明、脊髄膿瘍、腫瘍出血及び突然死各 1 例であった。このうち、IC 群の脊髄膿



瘍及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（うち、日本人患者における疾患進行による死亡を除く死因は IC 群の脊髄膿瘍及び肺炎各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった）。

## 7.2.R 食道癌に係る機構における審査の概略

### 7.2.R.1 有効性について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（473 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、機構は、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等に基づき、473 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

機構は、以下に示す検討の結果、フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 7.2.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、473 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。

473 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（食道及び食道胃接合部癌）（v.3.2015）において、473 試験の対象患者に対して、DOC 及び PTX の高い有効性が認められた旨の報告（Lancet Oncol 2014; 15: 78-86、Ann Oncol 2007; 18: 898-902）等に基づき、DOC 及び PTX が推奨されていたこと等から、473 試験における対照群では、治験担当医師が DOC 又は PTX のいずれかを選択することとした。

機構は、473 試験における DOC の用量として、本邦において食道癌に対して未承認の用量（75 mg/m<sup>2</sup>）が設定されたことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の理由から、DOC の用量を 75 mg/m<sup>2</sup> と設定したことは適切であったと考える。

- NCCN ガイドライン（食道及び食道胃接合部癌）（v.3.2015）において、化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する DOC の用量として、75～100 mg/m<sup>2</sup> が推奨されていることに加え、当該用量において本邦の承認用量である 70 mg/m<sup>2</sup> と比較して有効性が劣る可能性は低いと考えること。
- 本邦における DOC の製造販売後の使用成績調査の結果に基づき、食道癌において 75 mg/m<sup>2</sup> と 70 mg/m<sup>2</sup> との間で DOC の安全性プロファイルに明確な差異は認められないと判断されていること（「平成 22 年 9 月 28 日付け審査報告書 タキソテール点滴静注用 20 mg、同点滴静注用 80 mg」参照）。

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、対照群で選択された薬剤の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性については、別途確認する必要があると判断した（7.2.R.1.2 参照）。

### 7.2.R.1.2 有効性の評価項目及び評価結果について

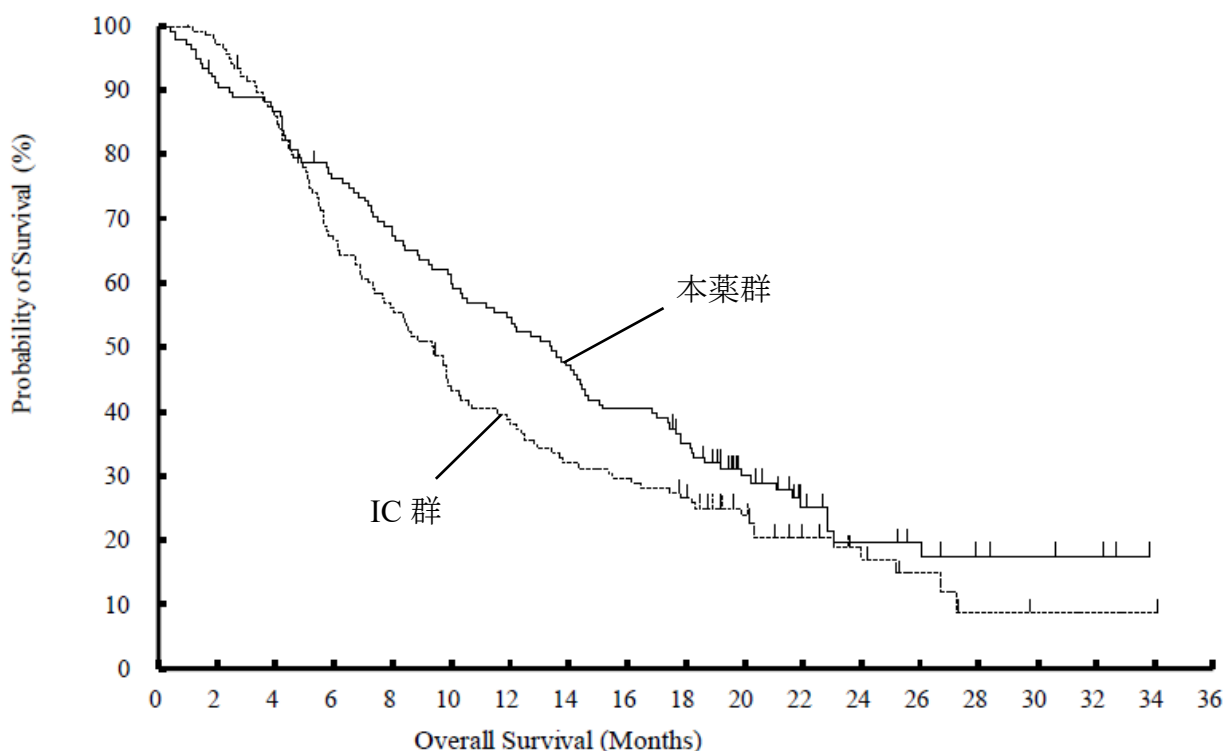
473 試験において、主要評価項目とされた OS について、IC に対する本薬の優越性が検証された(7.2.1.2 参照)。なお、IC 群で選択された各薬剤（DOC 及び PTX）に対する本薬の OS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.82 [0.58, 1.16] 及び 0.76 [0.59, 0.98] であり、IC 群で選択された薬剤間で、本薬の有効性評価に影響を及ぼす差異は認められなかった。

473 試験の日本人患者における OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 10 及び図 2 のとおりであった。

表10 日本人患者におけるOSの解析結果（ITT集団、2018年11月12日データカットオフ）

	本薬群	IC 群
例数	136	138
イベント数 (%)	101 (74.3)	109 (79.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.40 [10.35, 15.05]	9.36 [7.39, 10.58]
ハザード比 [95%CI] *1	0.77 [0.59, 1.01]	
p 値 (両側) *2	0.0621	

\*1：非層別 Cox 回帰、\*2：非層別 log-rank 検定



At risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
本薬群	136	123	117	102	90	80	73	63	54	45	29	16	11	9	5	4	3	0	0
IC 群	138	133	116	89	75	58	50	42	39	34	23	14	10	5	2	1	1	1	0

図2 日本人患者におけるOSの解析時のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2018年11月12日データカットオフ）

473 試験では、治験総括報告書の作成後に GCP 違反が判明し、当該 GCP 違反に関連した 31 例（本薬群 17 例、IC 群 14 例）を除外した集団が ITT 集団とされ有効性の再解析が行われたこと（7.2.1.2.1 参照）から、機構は、当該集団における本薬群と IC 群の比較可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ITT 集団における本薬群と IC 群の背景因子の偏りについて、有意水準を両側 5%として、年齢、体重等の量的データに関しては Student の t 検定、人種、ECOG PS 等の質的データに関しては Fisher の正確確率検定を用いて検討した。その結果、いずれの背景因子についても p 値は 0.05 を上回っており、両群間で分布の偏りは認められなかった。また、ITT 集団における背景因子の分布は、473 試験に登録され無作為化された 419 例における背景因子の分布と類似していたことから、ITT 集団において本薬群と IC 群の比較可能性は確保されていると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

473 試験について、登録され無作為化された 419 例から GCP 違反に関連した 31 例を除外した集団における本薬群と IC 群の比較可能性に関する上記の申請者の考察には限界がある。しかしながら、下記の点等を考慮し、フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた OS について、IC 群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。
- 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ていないこと。

#### 7.2.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3.2 食道癌に係る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、フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象<sup>12)</sup>に加えて肺炎であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、食道癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

##### 7.2.R.2.1 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、473 試験及び 07 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

473 試験及び 07 試験における安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

表 11 安全性の概要

	例数 (%)		
	473 試験		07 試験
	本薬群 192 例	IC 群 194 例	65 例
全有害事象	172 (89.6)	192 (99.0)	56 (86.2)
Grade 3 以上の有害事象	77 (40.1)	145 (74.7)	19 (29.2)
死亡に至った有害事象	5 (2.6)	9 (4.6)	0
重篤な有害事象	57 (29.7)	70 (36.1)	12 (18.5)
投与中止に至った有害事象	24 (12.5)	33 (17.0)	7 (10.8)
休薬に至った有害事象	49 (25.5)	116 (59.8)	18 (27.7)

473試験において、IC群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、甲状腺機能低下症（本薬群：19例（9.9%）、IC群：3例（1.5%）、以下、同順）、嚥下障害（15例（7.8%）、3例（1.5%））、そう痒症（23例（12.0%）、11例（5.7%））であった。同様に、発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、高カルシウム血症（9例（4.7%）、3例（1.5%））、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4例（2.1%）、0例）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、発熱（5例（2.6%）、1例（0.5%））であった。IC群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

07 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、下痢 14 例（21.5%）、食欲減退 12 例（18.5%）、肺感染 9 例（13.8%）、咳嗽 8 例（12.3%）、便秘、疲労、鼻咽頭炎、味覚異常及び発疹各 7 例（10.8%）であった。発現率が 3%以上の Grade 3 以上の有害事象は、肺感染 5 例（7.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、脱水、肝機能異常、低ナトリウム血症及び食欲減退各 2 例（3.1%）であった。発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、肺感染 4 例（6.2%）、脱水及びILD 各 2 例（3.1%）であった。発現率が 3%以上の投与中止に至った有害事象はILD 3 例（4.6%）であった。発現率が 3%以上の休薬に至った有害事象は肺感染 5 例（7.7%）、肺炎 4 例（6.2%）、下痢、倦怠感、肝機能異常及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 2 例（3.1%）であった。

また、申請者は、食道癌患者と既承認の効能・効果に係る患者との間での本薬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。

473 試験の本薬群及び既承認の効能・効果に係る患者において認められた有害事象の発現状況を比較した結果は、表 4 のとおりであった（7.1.R.3.1 参照）。473 試験において、既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても発現率が 10%以上高い全 Grade の有害事象は認められなかった。同様に、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、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

既承認の効能・効果に係る患者では認められず、473 試験で 2 例以上に新たに認められた全 Grade の有害事象は尿中ブドウ糖陽性、電解質失調及び食道気管支瘻各 2 例、2 例以上に新たに認められた Grade 3 以上の有害事象は食道気管支瘻 2 例、2 例以上に新たに認められた重篤な有害事象は食道気管支瘻 2 例であり、2 例以上に新たに認められた死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

以上より、既承認の効能・効果に係る患者では認められていない新たな重篤な有害事象として、食道気管支瘻が認められたものの、原疾患に起因する有害事象であったことを考慮すると、食道癌患者と既承認の効能・効果に係る患者との間で本薬の安全性に明確な差異はないと考える。

さらに、申請者は、473 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

473 試験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 12 のとおりであった。

表 12 安全性の概要

	例数 (%)			
	日本人集団		外国人患者	
	本薬群 135 例	IC 群 138 例	本薬群 57 例	IC 群 56 例
全有害事象	119 (88.1)	137 (99.3)	53 (93.0)	55 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	44 (32.6)	109 (78.9)	33 (57.9)	36 (64.3)
死亡に至った有害事象	3 (2.2)	3 (2.2)	2 (3.5)	6 (10.7)
重篤な有害事象	39 (28.9)	43 (31.2)	18 (31.6)	27 (48.2)
投与中止に至った有害事象	19 (14.1)	19 (13.8)	5 (8.8)	14 (25.0)
休薬に至った有害事象	35 (25.9)	83 (60.1)	14 (24.6)	33 (58.9)

本薬群において、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 の有害事象は認められなかった。同様に、発現率が 3%以上高かった投与中止に至った有害事象は ILD（日本人患者：5 例（3.7%）、外国人患者：0 例）であり、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、重篤な有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

なお、投与中止に至った有害事象として日本人患者のみに ILD が認められたものの、IC 群においても 3 例（2.2%）に ILD が認められていることを踏まえると、本薬に起因する有害事象として、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと考える。

機構は、放射線による治療歴の有無別の有害事象の発現状況の異同について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬群において、放射線による治療歴のある患者（135例）及び治療歴のない患者（57例）での全Gradeの有害事象の発現率はそれぞれ91.1及び86.0%、Grade 3以上の有害事象はそれぞれ41.5及び36.8%、重篤な有害事象はそれぞれ32.6及び22.8%であった。

また、放射線による治療歴のない患者と比較して治療歴のある患者で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は認められなかった。同様に、発現率が3%以上高かったGrade 3以上の有害事象は高カルシウム血症（放射線による治療歴のある患者：8例（5.9%）、治療歴のない患者：1例（1.8%）、以下、同順）、発現率が3%以上高かった重篤な有害事象は肺炎（7例（5.2%）、1例（1.8%））であり、発現率が3%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

さらに、本薬群において、放射線による治療歴のある患者のみで認められた有害事象のうち、気管瘻、抗利尿ホルモン不適合分泌、食道気管支瘻、虫垂炎及び細菌性肺炎各1例はGrade 3以上かつ重篤な有害事象であり、本薬との因果関係が否定されなかった。しかしながら、下記の点から、放射線による治療歴の有無にかかわらず本薬は忍容可能であると考えられる。

- 本薬群において、放射線による治療歴のない患者と比較して治療歴のある患者で発現率の高かった重篤な有害事象として肺炎が認められたものの、IC 群においても治療歴のある患者で 6 例（4.7%）に肺炎が認められており、治療歴のある患者において、本薬群と IC 群との間で当該事象の発現率に明確な差異は認められないこと。



- 放射線による治療歴のある患者においてのみ、本薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象が認められたものの、各有害事象の発現例数は1例であり、放射線治療歴との関連について結論付けることは困難であること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

473 試験において、IC 群と比較して本薬群で発現率が高かった有事事象の多くは本薬の既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果に係る患者と比較して、食道癌患者で新たに認められた重篤な有害事象があったものの、多くは原疾患に関連すると考えられる事象であったことから、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、食道癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

また、473 試験において、放射線による治療歴がある患者で IC 群と比較して本薬群で有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められていないものの、①治療歴のある患者において肺炎等の重篤な有害事象の発現率が高い傾向にあること、②治療歴のある患者においてのみ重篤な有害事象の発現が認められていること等を考慮すると、治療歴のある患者において本薬を投与する際には注意が必要である。ただし、肺炎、気管瘻、食道気管支瘻等は原疾患又は放射線治療に関連した事象と考えられること、本薬は食道癌に対するがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されること等を考慮すると、本薬の投与中は臨床症状、画像検査等のモニタリングを継続的に行い、有害事象が発生した際に本薬の投与中止等の適切な対応が行われる場合には、放射線による治療歴のある食道癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、本薬の製造販売後の使用経験等において、本薬との因果関係が否定されない有害事象として報告された有害事象、及び 473 試験における本薬の安全性の結果を基に、IC 群と比較して本薬群で発現率が高い傾向が認められた有害事象に着目して検討した。

### 7.2.R.2.2 膵炎

申請者は、本薬の製造販売後の使用経験等において、本薬との因果関係が否定されない有害事象として報告された膵炎について、以下のように説明している。

膵炎に関連する有害事象として、MedDRA PT の「アルコール性膵炎」、「アルコール性膵疾患」、「ウイルス性膵炎」、「サイトメガロウイルス性膵炎」、「ムンプス性膵炎」、「ループス膵炎」、「遺伝性膵炎」、「壊死性膵炎」、「外傷性膵炎」、「急性膵炎」、「虚血性膵炎」、「再発性膵炎」、「細菌性膵炎」、「自己免疫性膵炎」、「出血性壊死性膵炎」、「出血性膵炎」、「真菌性膵炎」、「浮腫性膵炎」、「閉塞性膵炎」、「放射線膵炎」、「慢性膵炎」、「免疫性膵炎」、「膵フレグモネ」、「膵炎」、「膵感染」、「膵腎症候群」、「膵膿瘍」及び「蠕虫性膵炎」に該当する事象を集計した。

本薬の海外臨床試験、国内臨床試験、海外製造販売後及び国内製造販売後において、重篤な膵炎はそれぞれ 396、11、204 及び 54 例に認められ、うち、288、8、182 及び 46 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

また、本薬の国内外の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本薬投与により死亡に至った膵炎（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 13 のとおりであった。

表 13 死亡に至った膵炎（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験等	年齢	性別	原疾患	抗悪性腫瘍剤の併用	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置
CA209-277	56	男	悪性黒色腫	なし*1	急性膵炎	3	19	約 70	中止
CA209-169	74	男	非小細胞肺癌	なし	急性膵炎	4	241	4	中止
CA209-580	54	男	非小細胞肺癌	なし	急性膵炎	5	539	4	中止
製造販売後	54	男	非小細胞肺癌	なし	自己免疫性膵炎	—	約 240	約 150	中止
製造販売後	64	男	肺の悪性腫瘍	なし	急性膵炎	—	2	5	中止
製造販売後	74	男	悪性黒色腫	なし	急性膵炎	—	—	5	中止
製造販売後	45	女	肺癌	なし	膵炎	—	4	—	中止
製造販売後	74	女	腎細胞癌	なし*2	急性膵炎	—	446	3	中止

—：不明、\*1：イピリムマブの前治療歴があり、イピリムマブと膵炎との因果関係が否定されなかった。\*2：本薬投与終了 63 日後にパゾパニブ開始し、パゾパニブ開始から 67 日後に膵炎を発症。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定されない有害事象として報告された膵炎のうち、本薬との関連が明確でない患者も多く認められる一方で、本薬との関連が強く疑われる重篤な膵炎が、死亡に至った症例を含め複数認められていることから、本薬の投与に際しては膵炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験等における膵炎の発現状況、発現時の対応等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.2.R.2.3 その他

申請者は、473 試験において、IC 群と比較して本薬群で Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められた①腫瘍出血及び②瘻孔について、それぞれ以下のように説明している。

#### ① 腫瘍出血：

腫瘍出血に関連する有害事象として、MedDRA PT の「頭蓋内腫瘍出血」、「腫瘍出血」、「腫瘍壊死」、「出血性腫瘍壊死」、「腫瘍穿孔」及び「腫瘍瘻」に該当する事象を集計した。

473 試験及び 07 試験における腫瘍出血の発現状況は、表 14 のとおりであった。

表 14 腫瘍出血の発現状況（473 試験及び 07 試験）

PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)					
	473 試験				07 試験	
	本薬群 192 例		IC 群 194 例		本薬群 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腫瘍出血	3 (1.6)	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0

473 試験において、死亡に至った腫瘍出血は、本薬群で認められず、IC 群で 1 例 (0.5%) に認められ、当該 1 例は治験薬との因果関係は否定された。重篤な腫瘍出血は、本薬群で 3 例 (1.6%)、IC 群で 1 例 (0.5%) に認められ、うち、本薬群の 3 例は本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腫瘍出血は、本薬群で認められず、IC 群で 1 例 (0.5%) に認められた。治験薬の休薬に至った腫瘍出血は、本薬群で 2 例 (1.0%) に認められ、IC 群では認められなかった。

また、腫瘍出血の発現時期の中央値（範囲）は、本薬群及び IC 群でそれぞれ 36.0 日（19～66 日）及び 102 日であった。本薬群において腫瘍出血が認められた 3 例中 2 例が、放射線治療歴のある患者であった。

② 瘻孔：

瘻孔に関連する有害事象として、MedDRA PTの「リンパ瘻」、「乳管瘻」、「会陰瘻」、「動脈腸管瘻」、「動静脈瘻」、「口腔上顎洞瘻」、「口腔瘻」、「咽頭瘻」、「唾液腺瘻」、「喉頭瘻」、「大動脈腸管瘻」、「大動脈食道瘻」、「女性生殖器瘻」、「子宮瘻」、「小腸瘻」、「小腸結腸瘻」、「尿生殖器瘻」、「尿瘻」、「尿管瘻」、「尿道会陰瘻」、「尿道瘻」、「左房食道瘻」、「後天性気管食道瘻」、「憩室瘻」、「気管支瘻」、「気管支胸膜瘻」、「気管瘻」、「気管食道瘻」、「涙腺瘻」、「甲状舌管瘻」、「男性生殖器瘻」、「瘻孔」、「瘻孔の炎症」、「瘻孔分泌物」、「直腸前立腺瘻」、「直腸尿道瘻」、「眼球瘻」、「硬膜動静脈瘻」、「結腸瘻」、「耳後部瘻」、「肛門外陰部瘻」、「肝内門脈肝静脈瘻」、「肺動静脈瘻」、「肺瘻」、「胃瘻」、「胃胸腔瘻」、「胃脾瘻」、「胆嚢瘻」、「胆管気管支瘻」、「胆管瘻」、「胆管血管瘻」、「胸膜瘻」、「胸膜皮膚瘻」、「脳脊髄瘻」、「腎盂瘻」、「腔瘻」、「腫瘍瘻」、「腸管瘻」、「腸管皮膚瘻」、「腸膀胱瘻」、「腹膜皮膚瘻」、「膀胱瘻」、「膀胱皮膚瘻」、「睪瘻」、「膿瘻穿孔」、「迷路瘻」、「顎下瘻」、「食道気管支瘻」、「食道瘻」、「食道胸腔瘻」及び「骨瘻孔」に該当する事象を集計した。

473 試験及び 07 試験における瘻孔の発現状況は、表 15 のとおりであった。

表 15 瘻孔の発現状況 (473 試験及び 07 試験)

PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	473 試験				07 試験	
	本薬群 192 例		IC 群 194 例		本薬群 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
瘻孔	6 (3.1)	6 (3.1)	4 (2.1)	2 (1.0)	0	0
食道気管支瘻	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0
気管食道瘻	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
胃瘻	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
気管瘻	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
大動脈食道瘻	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
瘻孔	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
食道瘻	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
瘻孔の炎症	0	0	2 (1.0)	0	0	0

473 試験において、死亡に至った瘻孔は本薬群で 1 例 (0.5%：食道気管支瘻) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な瘻孔は、本薬群で 6 例 (3.1%：食道気管支瘻 2 例、気管食道瘻、胃瘻、気管瘻及び大動脈食道瘻各 1 例)、IC 群で 1 例 (0.5%：瘻孔) に認められ、うち、本薬群の 2 例 (1.0%：食道気管支瘻及び気管瘻各 1 例) は本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瘻孔は、本薬群で 2 例 (1.0%：食道気管支瘻及び気管瘻各 1 例)、IC 群で 2 例 (1.0%：瘻孔及び食道瘻各 1 例) に認められた。治験薬の休薬に至った瘻孔は、本薬群で 3 例 (1.6%：食道気管支瘻、気管食道瘻及び大動脈食道瘻各 1 例)、IC 群で 1 例 (0.5%：瘻孔の炎症) に認められた。

また、瘻孔の発現時期の中央値 (範囲) は、本薬群及び IC 群でそれぞれ 109.5 日 (6~196 日) 及び 25.5 日 (18~92 日) であった。本薬群において瘻孔が認められた 6 例全例が、放射線による治療歴のある患者であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

腫瘍出血及び瘻孔について、473 試験の本薬群と IC 群との間で発現率に明確な差異はなく、本薬投与による腫瘍出血及び瘻孔のリスクは明確ではないものの、因果関係が否定できない重篤な症例が本薬群で認められていることから、資材等を用いて医療現場に情報提供していくとともに製造販売後の発現状況等を注視し、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していくことが適切であると判断した。

### 7.2.R.3 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、食道癌に係る本薬の申請効能・効果は、「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行又は再発の食道癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 本薬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。
- 本薬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。

機構は、「7.2.R.1 有効性について」及び「7.2.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項において 473 試験で設定されていた組入れ基準等について情報提供し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「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」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

#### 7.2.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、食道癌に対する本薬の記載内容は以下のとおりであった。なお、米国 NCI-PDQ (2019 年 7 月 3 日版) において、食道癌に対する本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (食道及び食道胃接合部癌) (v.2.2019) :  
473 試験において、化学療法歴のある食道癌患者に対して IC 群と比較して本薬群が OS を有意に延長した。
- 国内診療ガイドライン (食道癌) :  
07 試験において、切除不能進行・再発食道癌に対する本薬の有効性が報告されているが、臨床応用は 473 試験の結果を待つ必要がある。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした 473 試験の主要評価項目とされた OS について、当該患者に対する既存の治療である DOC 又は PTX に対する本薬の優越性が示されたこと等から、当該患者に対して、本薬投与は推奨されると考える。

473 試験及び 07 試験では、いずれも組織型が扁平上皮癌、腺扁平上皮癌等であることが確認された患者が組入れ可能とされていたが、登録された患者の組織型はすべて扁平上皮癌であり、扁平上皮癌以外の組織型を有する食道癌患者に対する本薬の臨床的有用性を示す臨床試験成績は得られていない。しかしながら、国内外の診療ガイドラインにおいて食道癌に対する治療体系が組織型により明確に区別されておらず（NCCN ガイドライン（v.2.2019）等）、既承認の癌腫で扁平上皮癌以外の組織型（胃癌（腺癌）及び非小細胞肺癌（扁平上皮癌及び非扁平上皮癌））においても本薬の有効性が認められていることを踏まえると、がん化学療法に十分な知識と経験を持ち、本薬の臨床成績を熟知した医師の判断に基づき、扁平上皮癌以外の組織型を有する食道癌患者に対し、本薬を投与することは許容されると考える。

また、473 試験では、大動脈、気管等への明らかな浸潤が認められない患者、及び食道又は気管にステント治療法が実施されていない患者が対象とされたことから、大動脈、気管等への明らかな浸潤が認められる患者、及び食道又は気管にステント治療法が実施されている患者に関する臨床試験成績は得られていない。当該患者においては本薬投与による腫瘍縮小の結果、腫瘍出血、瘻孔形成、ステント逸脱等をきたすリスクについて考慮する必要があるものの、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって使用されることを考慮すると、当該患者においても個々の患者の状態に応じて本薬の投与を検討することは許容されると考える。

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、大動脈、気管等への明らかな浸潤が認められる患者、及び食道又は気管にステント治療法が実施されている患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、当該患者に対する本薬の使用は推奨されないと判断した。また、手術の補助療法としての本薬の有効性及び安全性は示されていないことから、手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を行うことが適切であると判断した。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、473 試験では下記の患者が対象とされていた旨を記載し、効能・効果に関連する注意の項で、添付文書の臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「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」と整備して設定することが適切であると判断した。

- フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある患者。
- 大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めない患者。
- 食道又は気管にステント治療法を実施していない患者。

#### 7.2.R.3.2 PD-L1 発現状況別の本薬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、本薬がヒト PD-1 に対する抗体医薬品であることから、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

473 試験では、Dako 社の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」」を用いて解析を行い、腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況<sup>16)</sup>を解析可能であった患者集団を対象として、PD-L1 発現状況別の本薬の①有効性及び②安全性について検討を行った。

① 有効性：

PD-L1 発現状況別（カットオフ値：1、5 及び 10%）の OS は表 16 及び図 3 のとおりであった（2018 年 11 月 12 日データカットオフ）。

いずれの部分集団においても OS の延長効果に大きな違いは認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 16 PD-L1 発現状況別の OS の結果（473 試験、2018 年 11 月 12 日データカットオフ）

PD-L1 発現*	投与群	例数	OS		交互作用の p 値	
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]		
<1%	本薬群	103	11.0 [8.8, 13.9]	0.86 [0.63, 1.18]	0.3421	
	IC 群	102	9.4 [6.9, 12.0]			
≥1%	本薬群	90	11.5 [9.3, 14.4]	0.69 [0.50, 0.95]		
	IC 群	93	8.3 [5.8, 9.9]			
<5%	本薬群	129	11.2 [9.2, 14.3]	0.80 [0.61, 1.05]		0.7132
	IC 群	129	9.4 [7.4, 11.3]			
≥5%	本薬群	64	10.9 [7.6, 14.2]	0.74 [0.50, 1.08]		
	IC 群	66	7.7 [5.7, 10.3]			
<10%	本薬群	137	11.0 [9.2, 13.9]	0.81 [0.62, 1.05]	0.5539	
	IC 群	143	9.3 [7.4, 10.7]			
≥10%	本薬群	56	11.5 [7.6, 14.2]	0.71 [0.46, 1.09]		
	IC 群	52	7.4 [5.2, 10.3]			

\*：非層別 Cox 回帰

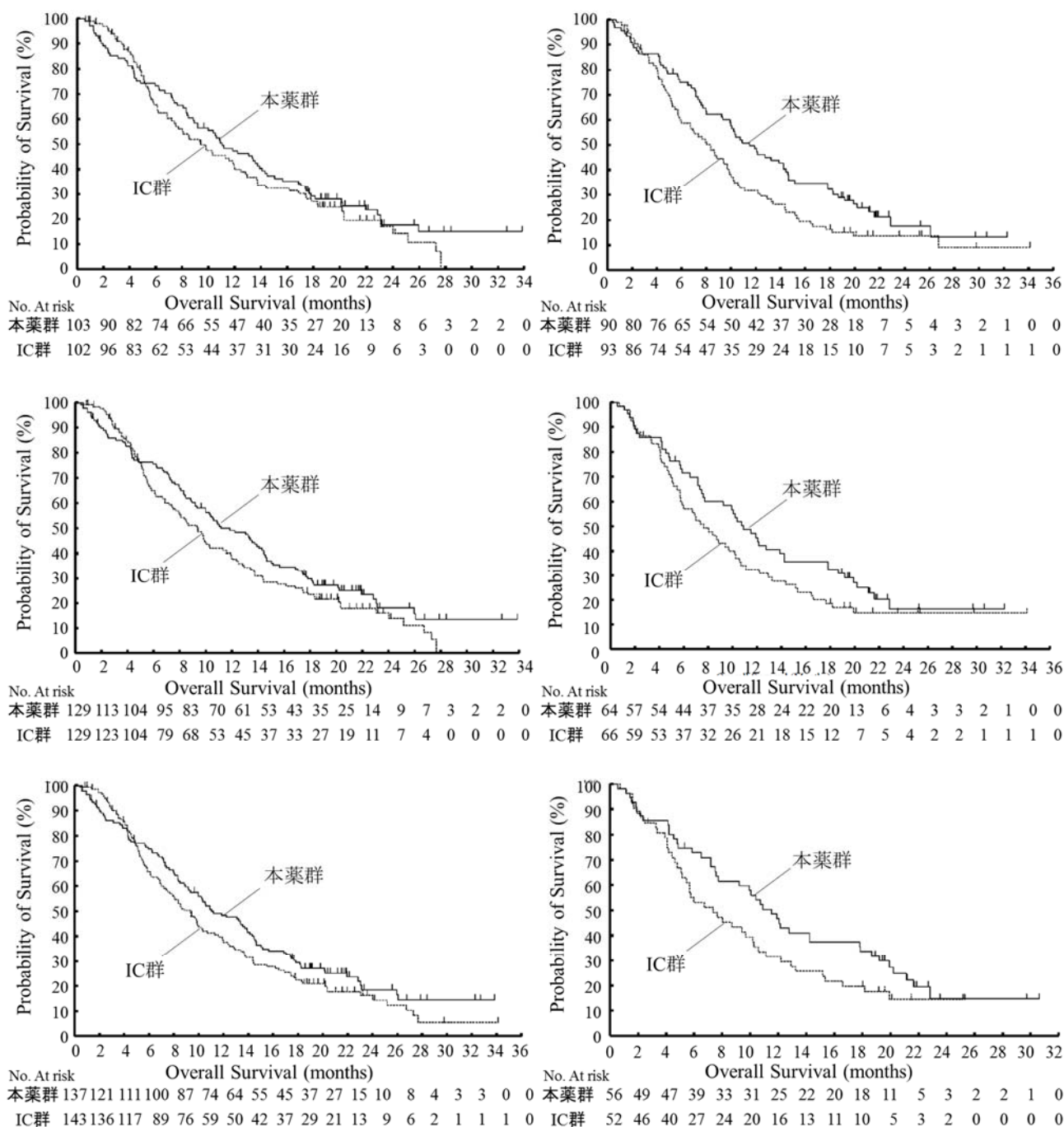


図3 PD-L1発現状況別のOSのKaplan-Meier曲線 (ITT 集団、2018年11月12日データカットオフ)  
 (左上図<1%、右上図≥1%、左中央図<5%、右中央図≥5%、左下図<10%、右下図≥10%)

② 安全性：

本薬群において、PD-L1発現割合が1%未満及び1%以上の患者集団での全Gradeの有害事象の発現率はそれぞれ93.1及び85.6%、Grade3以上の有害事象はそれぞれ38.2及び42.2%、重篤な有害事象はそれぞれ29.4及び30.0%であった。PD-L1発現割合が5%未満及び5%以上の患者集団での全Gradeの有害事象の発現率はそれぞれ89.8及び89.1%、Grade3以上の有害事象はそれぞれ37.5及び45.3%、重篤な有害事象はそれぞれ27.3及び34.4%であった。PD-L1発現割合が10%未満及び10%以上の患者集団での



全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 90.4 及び 87.5%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 37.5 及び 46.4%、重篤な有害事象はそれぞれ 27.2 及び 35.7%であった。

PD-L1 発現状況別の本薬の安全性について、いずれのカットオフ値を用いた場合にも、PD-L1 陽性集団と陰性集団との間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬は忍容可能であると考ええる。

上記①及び②の検討結果から、食道癌において、本薬の反応性は PD-L1 の発現状況に依存していないと考える。

以上より、フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者への本薬の投与に際し、PD-L1 の発現状況に基づき投与対象と特定する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について概ね了承した。ただし、本薬の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報を収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.2.R.4 用法・用量について

本一変申請において、食道癌に係る用法・用量は、「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。」と設定されていた（既承認の内容と同一）。また、用法・用量に関連する注意の項では以下の旨が注意喚起されていた。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.2.R.1 有効性について」及び「7.2.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において申請時に設定されていた内容を注意喚起した上で、食道癌に係る本薬の用法・用量を「通常、成人には本薬として、1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

##### 7.2.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

473 試験では、PPK 解析の結果等を考慮し（「平成 30 年 7 月 26 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）、本薬の用量として体重換算用量ではなく固定用量である 240 mg Q2W 投与を選択した。その結果、臨床的に意義のある結果が示され（7.2.R.1 参照）、かつ安全性についても忍容可能であったこと（7.2.R.2 参照）から、食道癌に係る本薬の用法・用量を「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。」と設定する

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.2.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、①MSI-High を有する結腸・直腸癌及び②食道癌について、それぞれ下記の検討等を踏まえ、本一変申請にかかる製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

#### ① MSI-High を有する結腸・直腸癌：

- 142 試験における本薬の安全性プロファイルと既承認の効能・効果における本薬の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められていないこと（7.1.R.3.1 参照）等を考慮すると、日本人の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する投与経験はないものの、日本人の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者において新たな安全性上の懸念は生じないと考えられること（7.1.R.3.2 参照）。

#### ② 食道癌：

- 473 試験において、既承認の効能・効果と比較して、食道気管支瘻が重篤な有害事象として新たに認められたものの、原疾患に起因する有害事象であったことを考慮すると、473 試験における本薬の安全性プロファイルと既承認の効能・効果における本薬の安全性プロファイルに明確な差異はないと考えること（7.2.R.2.1 参照）。
- 473 試験において、投与中止に至った有害事象として日本人患者でのみ ILD が認められているものの、IC 群においても同様に ILD が認められおり、本薬に起因する有害事象として、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められなかったこと（7.2.R.2.1 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①及び②に係る製造販売後調査について、「7.1.R.3 安全性について」及び「7.2.R.2 安全性について」の項における検討の結果、並びに既承認の効能・効果を対象とした製造販売後調査が実施されており、日本人患者における本薬投与時の安全性情報は一定程度集積されていることも考慮し、現時点では、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。

## 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「評価資料」（7.1.1 及び 7.2.1）の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 7.3.1 MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る臨床試験において認められた有害事象等

#### 7.3.1.1 国内第Ⅱ相試験（39 試験）

有害事象は 1/2 例（50.0%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/2 例（50.0%）に認められた。認められた有害事象は、気管支炎、上気道感染、肺感染及び肺臓炎各 1 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/2 例（50.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 1 例（50.0%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（275 試験）

有害事象は 2/2 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/2 例（50.0%）

に認められた。認められた有害事象は、貧血、洞性徐脈、腹痛、下痢、小腸炎、悪心、悪寒、疲労、注射部位反応、末梢性浮腫、皮下組織膿瘍、上気道感染、尿路感染、大腸菌性尿路感染、ストーマ部蜂巣炎、血中クレアチニン増加、リパーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、脱水、低アルブミン血症、低カリウム血症、不安、タンパク尿、咳嗽、斑状丘疹状皮疹及び suprapubic growth with abscess 各 1 例であった。

重篤な有害事象は 1/2 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、下痢、小腸炎、ストーマ部蜂巣炎及び suprapubic growth with abscess 各 1 例 (50.0%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (12 試験)

有害事象は 1/1 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/1 例 (100%) に認められた。認められた有害事象は、血中甲状腺刺激ホルモン減少及び蕁麻疹各 1 例 (100%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.1.4 海外第 I b 相試験 (009 試験)

有害事象は 2/2 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/2 例 (100%) に認められた。認められた有害事象は、甲状腺機能低下症、腹部膨満、腹痛、便秘、悪心、嘔吐、疲労、悪性新生物進行、坐骨神経痛、尿閉、発疹及び高血圧各 1 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/2 例 (50.0%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、腹部膨満及び悪性新生物進行各 1 例 (50.0%) であり、本薬との因果関係は否定された。

#### 7.3.1.5 海外第 I / II 相試験 (032 試験)

有害事象は 7/7 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/7 例 (85.7%) に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、腹痛及び疲労各 5 例 (71.4%)、貧血、下痢及びそう痒症各 3 例 (42.9%) であった。

重篤な有害事象は 4/7 例 (57.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、感染性下痢、大腸炎、ALT 増加、AST 増加、貧血、医療機器関連感染、腹部敗血症、トランスアミナーゼ上昇及びてんかん各 1 例 (14.3%) であり、うち、ALT 増加及び AST 増加各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/7 例 (42.9%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加、AST 増加、大腸炎及び悪性新生物進行各 1 例 (14.3%) であり、うち、ALT 増加、AST 増加及び大腸炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.1.6 海外第 II 相試験 (142 試験)

有害事象は 71/74 例 (95.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 51/74 例 (68.9%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、下痢 32 例 (43.2%)、疲労 31 例 (41.9%)、貧血 27 例 (36.5%)、悪心 25 例 (33.8%)、嘔吐 21 例 (28.4%)、腹痛及び咳嗽各 19 例 (25.7%)、発熱 18 例 (24.3%)、便秘 15 例 (20.3%) であった。

重篤な有害事象は 31/74 例 (41.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 6 例 (8.1%)、腹痛、腸閉塞及び嘔吐各 3 例 (4.1%)、下痢、小腸閉塞及び発熱各 2 例 (2.7%) であり、うち、下痢 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 6/74 例 (8.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、腹痛、大腸炎、口内炎、嘔吐、ALT 増加、悪性新生物進行及び急性腎障害各 1 例であり、うち、大腸炎、口内炎、ALT 増加及び急性腎障害各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 食道癌に係る臨床試験において認められた有害事象等

#### 7.3.2.1 国内第Ⅱ相試験 (07 試験)

有害事象は 56/65 例 (86.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 40/65 例 (61.5%) に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は、下痢 14 例 (21.5%)、食欲減退 12 例 (18.5%) であった。

重篤な有害事象は 12/65 例 (18.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺感染 4 例 (6.2%)、脱水及びILD各 2 例 (3.1%) であり、うち、肺感染、脱水及びILD各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 7/65 例 (10.8%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、ILD 3 例 (4.6%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (473 試験)

有害事象は本薬群で 172/192 例 (89.6%)、IC 群で 192/194 例 (99.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 129/192 例 (67.2%)、IC 群で 185/194 例 (95.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 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率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	本薬群 192 例		IC 群 194 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	172 (89.6)	77 (40.1)	192 (99.0)	145 (74.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	21 (10.9)	16 (8.3)	57 (29.4)	22 (11.3)
好中球減少症	1 (0.5)	0	36 (18.6)	27 (13.9)
胃腸障害				
下痢	33 (17.2)	2 (1.0)	31 (16.0)	3 (1.5)
便秘	31 (16.1)	0	39 (20.1)	0
悪心	21 (10.9)	0	38 (19.6)	1 (0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	30 (15.6)	1 (0.5)	36 (18.6)	1 (0.5)
疲労	18 (9.4)	2 (1.0)	49 (25.3)	9 (4.6)
倦怠感	13 (6.8)	0	48 (24.7)	0
臨床検査				
好中球数減少	3 (1.6)	1 (0.5)	76 (39.2)	58 (29.9)
白血球数減少	2 (1.0)	1 (0.5)	72 (37.1)	46 (23.7)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	36 (18.8)	4 (2.1)	66 (34.0)	10 (5.2)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	0	48 (24.7)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	29 (15.1)	0	22 (11.3)	1 (0.5)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	25 (13.0)	1 (0.5)	36 (18.6)	2 (1.0)
脱毛症	3 (1.6)	0	99 (51.0)	0

重篤な有害事象は本薬群で 57/192 例 (29.7%)、IC 群で 70/194 例 (36.1%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 8 例 (4.2%)、発熱 5 例 (2.6%)、IC 群で発熱性好中球減少症 14 例 (7.2%)、肺炎 12 例 (6.2%)、肺感染及び食欲減退各 5 例 (2.6%) であり、うち、本薬群の発熱 5 例、肺炎 1 例、IC 群の発熱性好中球減少症 14 例、肺感染及び食欲減退各 5 例、肺炎 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 24/192 例 (12.5%)、IC 群で 33/194 例 (17.0%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ILD 5 例 (2.6%)、肺臓炎 4 例 (2.1%)、IC 群で肺炎 4 例 (2.1%)、ILD 3 例 (1.5%) であり、うち、本薬群の ILD 5 例、肺臓炎 4 例、IC 群の ILD 3 例、肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。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 5.3.5.2-1.1、CTD 5.3.5.4-3.1、CTD 5.3.5.4-5 (MSI-High を有する結腸・直腸癌)、CTD

5.3.5.1-1（食道癌））に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項（MSI-High を有する結腸・直腸癌）>

#### 実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守、治験薬の投与に係る規定の不遵守）

#### 治験依頼者

- 安全性情報の一部が、治験薬概要書の改訂に先立って適切な時期に、治験責任医師及び実施医療機関の長に報告されていなかった

<改善すべき事項（食道癌）>

#### 実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（層別因子の誤登録）
- 一部の被験者における、改訂された説明文書を用いた再同意取得に係る不備

## 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①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・直腸癌患者に対する一定の有効性、また、②がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する有効性がそれぞれ示されており、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。したがって、本薬は、当該患者に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。

また、機構は、本薬の臨床的位置付け、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、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2年1月8日

### 申請品目

[販売名] オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 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] 平成31年3月28日、令和元年5月30日<sup>23)</sup>

[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「7.1.R.2 有効性について」及び「7.2.R.1 有効性について」の項における検討の結果、①MSI-Highを有する結腸・直腸癌及び②食道癌に対する本薬の有効性について、それぞれ以下の①及び②のように判断した。

- ① MSI-Highを有する結腸・直腸癌の分子病態（7.1.R.2.1 参照）等を踏まえた上で、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（142試験）において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による本薬の奏効率[95%CI] (%)は31.1 [20.8, 42.9]であったこと等から、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示された。
- ② フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（473試験）において、主要評価項目とされたOSについて、IC群に対する本薬群の優越性が示されたことから、当該患者に対する本薬の有効性は示された。

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

- MSI-Highを有する結腸・直腸癌患者に対する本薬の有効性について、本一変申請では、主に奏効率に基づく評価が行われたことから、引き続き、生存期間に関する情報を確認することは重要である。

機構は、上記の専門委員の意見等を踏まえ、MSI-Highを有する結腸・直腸癌患者を対象に現在実施中の本薬の国際共同第Ⅲb相試験（CA2098HW試験）の結果が得られた際には、速やかに医療現場に情報

<sup>23)</sup> ①MSI-Highを有する結腸・直腸癌及び②食道癌に係る効能・効果を追加する一変申請が、それぞれ①平成31年3月28日及び②令和元年5月30日に行われた。



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。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.1.R.3 安全性について」及び「7.2.R.2 安全性について」の項における検討の結果、①MSI-Highを有する結腸・直腸癌患者及び②食道癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象<sup>24)</sup>に加えて膵炎であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、上記の①及び②の患者においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.3 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「7.1.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.2.R.3 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、①MSI-Highを有する結腸・直腸癌及び②食道癌に係る本薬の効能・効果及び効能・効果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であると判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
①	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>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薬を用いること。</li> <li>本薬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。</li> <li>「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul>
②	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬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。</li> <li>本薬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。</li> <li>「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

## 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.1.R.5 用法・用量について」及び「7.2.R.4 用法・用量について」の項に

<sup>24)</sup> ILD、肝機能障害、甲状腺機能異常、下垂体機能障害、infusion reaction、皮膚障害、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、重症筋無力症・心筋炎・横紋筋融解症・筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎、1型糖尿病、重篤な血液障害、心臓障害及び結核（「平成30年7月26日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）

おける検討の結果、用法・用量に関連する注意の項に以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.2.R.5 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、①MSI-High を有する結腸・直腸癌患者及び②食道癌患者を対象とした新たな製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の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。

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。

機構は、審査報告（1）の「7.2.R.2 安全性について」の項及び上記の検討を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 18 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 19 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ILD</li> <li>• 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症</li> <li>• 大腸炎、<u>小腸炎</u>、重度の下痢</li> <li>• 1型糖尿病</li> <li>• <u>肝不全</u>、肝機能障害、<u>肝炎</u>、硬化性胆管炎</li> <li>• 内分泌障害（甲状腺機能障害、<u>下垂体機能障害</u>、副腎障害）</li> <li>• 神経障害</li> <li>• 腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）</li> <li>• 脳炎</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> <li>• 静脈血栓塞栓症</li> <li>• infusion reaction</li> <li>• 重篤な血液障害</li> <li>• <u>結核</u></li> <li>• 血球貪食症候群</li> <li>• 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用</li> <li>• <u>膝炎</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 過度の免疫反応</li> <li>• 胎児毒性</li> <li>• 心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）</li> <li>• 赤芽球瘍</li> <li>• 本薬投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍]</li> <li>• <u>腫瘍出血</u></li> <li>• <u>瘻孔</u></li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
該当なし		

下線：今般追加する検討事項、波線：今般の一変申請後に、重要な特定されたリスクに追加

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>• がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査</li> <li>• 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象としたイピリムマブとの併用による特定使用成績調査</li> <li>• 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象としたイピリムマブとの併用による特定使用成績調査</li> <li>• 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象としたイピリムマブとの併用による特定使用成績調査</li> <li>• がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした一般使用成績調査</li> <li>• <u>製造販売後臨床試験（05 試験、06 試験、08 試験、025 試験、12 試験、41 試験、473 試験、24E 試験*及び 07 試験の継続試験）</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>• がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査</li> <li>• 製造販売後臨床試験（05 試験、06 試験、08 試験、025 試験及び 12 試験の継続試験）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u></li> <li>• <u>患者向け資材の作成及び提供</u></li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動、\*：473 試験を主たる治験とする人道的見地から実施される治験

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に

実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和3年10月16日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

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

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

[用法・用量]（下線部追加）

<悪性黒色腫>

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

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

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2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240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

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

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

1. 化学療法未治療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

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

2. 化学療法未治療の場合、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。

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

3. 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。

<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>

4. 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

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

5. 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。

<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>

6. 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。
7. 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薬を用いること。
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、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。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した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>

9. 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。

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

10. 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。

<悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又

は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

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。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

<効能共通>

1. 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

2. 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。

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

3. 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。

<悪性黒色腫>

4. 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。

以上



## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BIRC	blinded independent review committee	盲検下独立評価委員
CI	confidence interval	信頼区間
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CR	complete response	完全奏効
dMMR	mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
DOC	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
IC	investigator's choice	治験担当医師により選択された治療薬
IDMC	Independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRB	institutional review board	倫理審査委員会
IRRC	independent radiology review committee	独立画像判定委員会
ITT	intention-to-treat	
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Kirsten ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLH1	mutL homolog 1	
MSH2	mutS homolog 2	
MSH6	mutS homolog 6	
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN ガイドライン (結腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NCCN ガイドライン (食道及び食道胃接合部癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers	
NCCN ガイドライン (直腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PK	pharmacokinetics	薬物動態

PMS2	postmeiotic segregation increased 2	
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
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
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
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
イピリムマブ		イピリムマブ (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
国内診療ガイドライン (食道癌)		食道癌診療ガイドライン 2017 年版 日本食道学会編
国内診療ガイドライン (大腸癌)		大腸癌治療ガイドライン 2019 年版 大腸癌研究会編
001 試験		CA209001 試験
003 試験		CA209003 試験
009 試験		CA209009 試験
01 試験		ONO-4358-01 試験
017 試験		CA209017 試験
025 試験		ONO-4538-03/CA209025 試験
032 試験		CA209032 試験
037 試験		CA209037 試験
05 試験		ONO-4538-05 試験
057 試験		CA209057 試験
06 試験		ONO-4538-06 試験
066 試験		CA209066 試験
07 試験		ONO-4538-07 試験
08 試験		ONO-4538-08 試験
12 試験		ONO-4538-12 試験
141 試験		ONO-4538-11/CA209141 試験
142 試験		CA209142 試験
15 試験		ONO-4538-15 試験
205 試験		CA209205 試験
238 試験		ONO-4538-21/CA209238 試験
24E 試験		ONO-4538-24E 試験
275 試験		CA209275 試験
39 試験		ONO-4538-39 試験
41 試験		ONO-4538-41 試験
473 試験		ONO-4538-24/BMS CA209473 試験
ベバシズマブ		ベバシズマブ (遺伝子組換え)
ペムプロリズマブ		ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)
本薬		ニボルマブ (遺伝子組換え)
本薬/イピリムマ		本薬とイピリムマブとの併用

ブ		
レゴラフェニブ		レゴラフェニブ水和物