

審査報告書

令和2年8月26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] 令和元年11月12日、令和元年11月27日¹⁾
[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（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、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・直腸癌に対するニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。加えて、ニボルマブ（遺伝子組換え）480 mg を4週間間隔で点滴静注する用法及び用量を追加することは可能と考える。

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

¹⁾ 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・直腸癌に対するニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与の用法及び用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請及び②ニボルマブ（遺伝子組換え）の既承認の効能・効果に対する480 mg を4週間間隔で点滴静注する用法及び用量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令和元年11月12日及び②令和元年11月27日に行われた。

- 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。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

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

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

<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 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

(下線部追加、取消線部削除)

[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2年7月15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

- ① [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] 令和元年11月12日、令和元年11月27日²⁾
[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
○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
(令和2年2月21日付け承認時から変更なし)
- [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。
- <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

²⁾ ①MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する NIVO/IPI 投与の用法・用量を追加する一変申請及び②NIVO の既承認の効能・効果に対する 480 mg Q4W 投与の用法・用量を追加する一変申請が、それぞれ①令和元年11月12日及び②令和元年11月27日に行われた。

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

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

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 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。

~~＜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 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

（令和 2 年 2 月 21 日付け承認時から下線部追加、取消線部削除）

- ② [販 売 名] ヤーボイ点滴静注液 50 mg
[一 般 名] イピリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和元年 11 月 12 日
[剤形・含量] 1 バイアル（10 mL）中にイピリムマブ（遺伝子組換え）50 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 根治切除不能な悪性黒色腫
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
＜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＞
- （下線部追加）
- [申請時の用法・用量] 4. ＜根治切除不能な悪性黒色腫＞

通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。

2. <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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>

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

（下線部追加、取消線部削除）

[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.....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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
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.....	10
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.....	32
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	32

[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。

IPI は、米国 Medarex 社（現 Bristol-Myers Squibb 社）により創製された、ヒト CTLA-4 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、T 細胞に発現している負（T 細胞の活性化を抑制的に調節）の補助刺激受容体である CTLA-4 と、抗原提示細胞に発現している CD80 及び CD86（それぞれ B7.1 及び B7.2）分子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、本一変申請後の2020年2月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」及び「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」の効能・効果が追加承認された。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。

また、IPI は①2015年7月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、②2018年8月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として承認されている。

なお、（i）MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る効能・効果及び NIVO/IPI 投与の用法・用量を追加する一変申請及び（ii）NIVO の既承認の効能・効果に対する 480 mg Q4W 投与の用法・用量を追加する一変申請が、申請日（それぞれ（i）令和元年11月12日及び（ii）令和元年11月27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 を有する結腸・直腸癌患者」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 を有する結腸・直腸癌患者」と記載し、②「MSI-High を有する結腸・直腸癌患者」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) を有する結腸・直腸癌患者」と記載した。

1.2 開発の経緯等

1.2.1 MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する NIVO/IPI 投与について（上記 1.1 の（i））

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（PCR 法）を有する結腸・直腸癌患者を対象とした NIVO/IPI 投与等の海外第 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、NIVO については MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する NIVO/IPI 投与の用法・用量を追加する一変申請、また、IPI については MSI-

High を有する結腸・直腸癌に対する NIVO/IPI 投与の効能・効果及び用法・用量を追加する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、NIVO 及び IPI の承認申請が 2018 年 1 月に行われ、2018 年 7 月にそれぞれ以下の効能・効果として承認された。なお、2020 年 5 月時点において、MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する NIVO/IPI 投与は、3 の国又は地域で承認されている。

- NIVO :

OPDIVO, as a single agent or in combination with ipilimumab, 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. These indications are approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for these indications may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

- IPI :

YERVOY, in combination with nivolumab, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years of age 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.

1.2.2 NIVO480 mg Q4W 投与について (上記 1.1 の (ii))

NIVO は、既承認の効能・効果に対して、240 mg を Q2W で点滴静注する用法・用量で承認されている。今般、PPK 解析結果等に基づき、NIVO の既承認の効能・効果に対して 480 mg Q4W 投与の用法・用量を追加する NIVO の一変申請が行われた。

米国では、PPK 解析結果等に基づき、①2017 年 5 月に悪性黒色腫、NSCLC、RCC、cHL、頭頸部癌及び尿路上皮癌、②2018 年 1 月に悪性黒色腫における術後補助療法及び肝細胞癌、③2018 年 6 月に MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する用法・用量を追加する承認申請が行われ、それぞれ①及び②2018 年 3 月、③2019 年 4 月に承認されている。

EU では、PPK 解析結果等に基づき、①2017 年 5 月に悪性黒色腫及び RCC、②2019 年 5 月に悪性黒色腫における術後補助療法に対する用法・用量を追加する承認申請が行われ、それぞれ①2018 年 4 月及び②2019 年 10 月に承認されている。

なお、2020 年 5 月時点において、NIVO の 480 mg Q4W 投与は、24 の国又は地域で承認されている。

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。

6.1 臨床薬理試験

「臨床薬理試験に関する資料」として、表 1 に示す臨床試験のデータを用いた PPK 解析及び曝露－反応解析の結果が提出された。

表 1 PPK 解析及び曝露－反応解析に用いられた臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	癌腫	NIVO の用法・用量の概略
国内	ONO-4538-01 試験	I	固形癌	1、3、10 又は 20 mg/kg Q2W
	ONO-4538-02 試験	II	悪性黒色腫	2 mg/kg Q3W
	ONO-4538-05/CA209131 試験	II	SQ-NSCLC	3 mg/kg Q2W
	ONO-4538-06/CA209132 試験	II	NSQ-NSCLC	3 mg/kg Q2W
	ONO-4538-08/CA209315 試験	II	悪性黒色腫	3 mg/kg Q2W
	ONO-4538-15/CA209372 試験	II	cHL	3 mg/kg Q2W
国際共同	ONO-4538-22/CA209275 試験	II	尿路上皮癌	3 mg/kg Q2W
	ONO-4538-03/CA209025 試験	III	RCC	3 mg/kg Q2W
	ONO-4538-10/CA209026 試験	III	NSCLC	3 mg/kg Q2W
	ONO-4538-11/CA209141 試験	III	頭頸部癌	3 mg/kg Q2W
	ONO-4538-12/CA209316 試験	III	胃癌	3 mg/kg Q2W
海外	CA209001/MDX1106-01 試験	I	固形癌	0.3、1、3 又は 10 mg/kg Q4W (4 週間間隔で 2 回投与のみ)
	CA209003/MDX1106-03 試験	I	固形癌	0.1、0.3、1、3 又は 10 mg/kg Q2W
	CA209009 試験	I	RCC	0.3、2、10 mg/kg Q3W
	CA209039 試験	I	cHL	1 又は 3 mg/kg Q2W
	CA209032 試験	I / II	固形癌	3 mg/kg Q2W
	CA209010 試験	II	RCC	0.3、2、10 mg/kg Q3W
	CA209063 試験	II	SQ-NSCLC	3 mg/kg Q2W
	CA209205 試験	II	cHL	3 mg/kg Q2W
	CA209017 試験	III	SQ-NSCLC	3 mg/kg Q2W
	CA209037 試験	III	悪性黒色腫	3 mg/kg Q2W
	CA209057 試験	III	NSQ-NSCLC	3 mg/kg Q2W
	CA209066 試験	III	悪性黒色腫	3 mg/kg Q2W
	067 試験	III	悪性黒色腫	3 mg/kg Q2W

6.1.1 PPK 解析

表 1 に示す臨床試験 24 試験で得られた NIVO の PK データ (3,939 例、21,098 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3)。NIVO の PK は 2-コンパートメントモデルにより記述された。PPK 解析に含まれた日本人患者 (420 例) に NIVO

480 mg Q4W 又は既承認の用法・用量等で投与した際の PK パラメータ（推定値）は表 2 のとおりであり、日本人患者における NIVO の曝露量は以下のように推定された。

- NIVO 480 mg を Q4W で投与した際の $C_{avg,ss}$ は、NIVO 240 mg を Q2W で投与した際の $C_{avg,ss}$ と類似した。
- NIVO 480 mg を Q4W で投与した際の $C_{min,ss}$ は、NIVO 240 mg を Q2W で投与した際の $C_{min,ss}$ と比較して低値を示したものの、NIVO 3 mg/kg を Q2W で投与した際の $C_{min,ss}$ と比較して高値を示した。
- NIVO 480 mg を Q4W で投与した際の $C_{max,ss}$ は、NIVO 240 mg を Q2W で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して高値を示したものの、日本人患者において忍容性が確認されている NIVO 10 mg/kg を Q2W で投与（「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）した際の $C_{max,ss}$ と比較して低値を示した。

表 2 日本人患者における NIVO の PK パラメータ（推定値）

用法・用量	C_{max1} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,d28}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,d28}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
3 mg/kg Q2W	50.9 (21.3)	30.8 (21.5)	26.6 (26.6)	113 (26.4)	76.3 (33.2)	59.6 (38.9)
240 mg Q2W	72.6 (21.9)	43.7 (20.6)	37.8 (26.9)	161 (27.5)	108 (34.7)	84.7 (40.9)
480 mg Q4W	145 (21.9)	52.9 (21.7)	28.3 (31.7)	218 (24.3)	108 (34.7)	67.6 (46.7)
10 mg/kg Q2W	186 (16.1)	119 (14.8)	103 (15.8)	412 (16.8)	287 (18.0)	226 (19.4)

幾何平均値（変動係数%）

なお、食道癌又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者から得られた NIVO の PK データを含めた PPK 解析の結果、NIVO の用法・用量を 3 mg/kg 又は 240 mg を Q2W で投与から 480 mg を Q4W で投与に変更した場合の曝露量の変化は、食道癌及び MSI-High を有する結腸・直腸癌とそれ以外の既承認の癌腫の間で概ね同様であると予測された。

また、本一変申請後に、NSCLC 患者を対象に NIVO 480 mg を Q4W で投与した国際共同第 II 相試験（ONO-4538-63/CA209907 試験）で得られた PK データが提出され、 C_{max1} 及び $C_{min,d28}$ の実測値（幾何平均値（変動係数%））はそれぞれ 136 $\mu\text{g/mL}$ （24.5%）及び 26.6 $\mu\text{g/mL}$ （51.8%）であり、上記の NIVO 480 mg を Q4W で投与した際の C_{max1} 及び $C_{min,d28}$ の推定値と類似した。

6.1.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.2.1 有効性

悪性黒色腫患者（CA209003/MDX1106-03、CA209037、CA209066 及び ONO-4538-08/CA209315 試験）、SQ-NSCLC 患者（CA209003/MDX1106-03、CA209017、CA209063 及び ONO-4538-05/CA209131 試験）、NSQ-NSCLC 患者（CA209003/MDX1106-03、CA209057 及び ONO-4538-06/CA209132 試験）及び RCC 患者（CA209003/MDX1106-03、CA209010 及び ONO-4538-03/CA209025 試験）を対象に、NIVO 1～10 mg/kg を Q2W 又は 0.3～10 mg/kg を Q3W で投与した際のデータに基づき、NIVO の曝露量と有効性（OS 及び奏効率）との関連を検討する曝露－反応モデルが癌腫ごとに構築され、以下の検討が行われた。

- 悪性黒色腫患者を対象とした国内外の臨床試験（CA209037、CA209066 及び ONO-4538-08/CA209315 試験）で得られたデータを用いて、当該患者における NIVO の曝露量（ $C_{avg,d28}$ ）を予測し、NIVO 3 mg/kg を Q2W、240 mg を Q2W 又は 480 mg を Q4W で投与した際の OS 及び奏効率が検討された。

その結果、当該用法・用量間で OS 及び奏効率に明確な差異はないと予測された（図 1 及び図 2）。
 なお、曝露量の指標として $C_{\min,d28}$ を用いた場合においても、同様の結果が予測された。

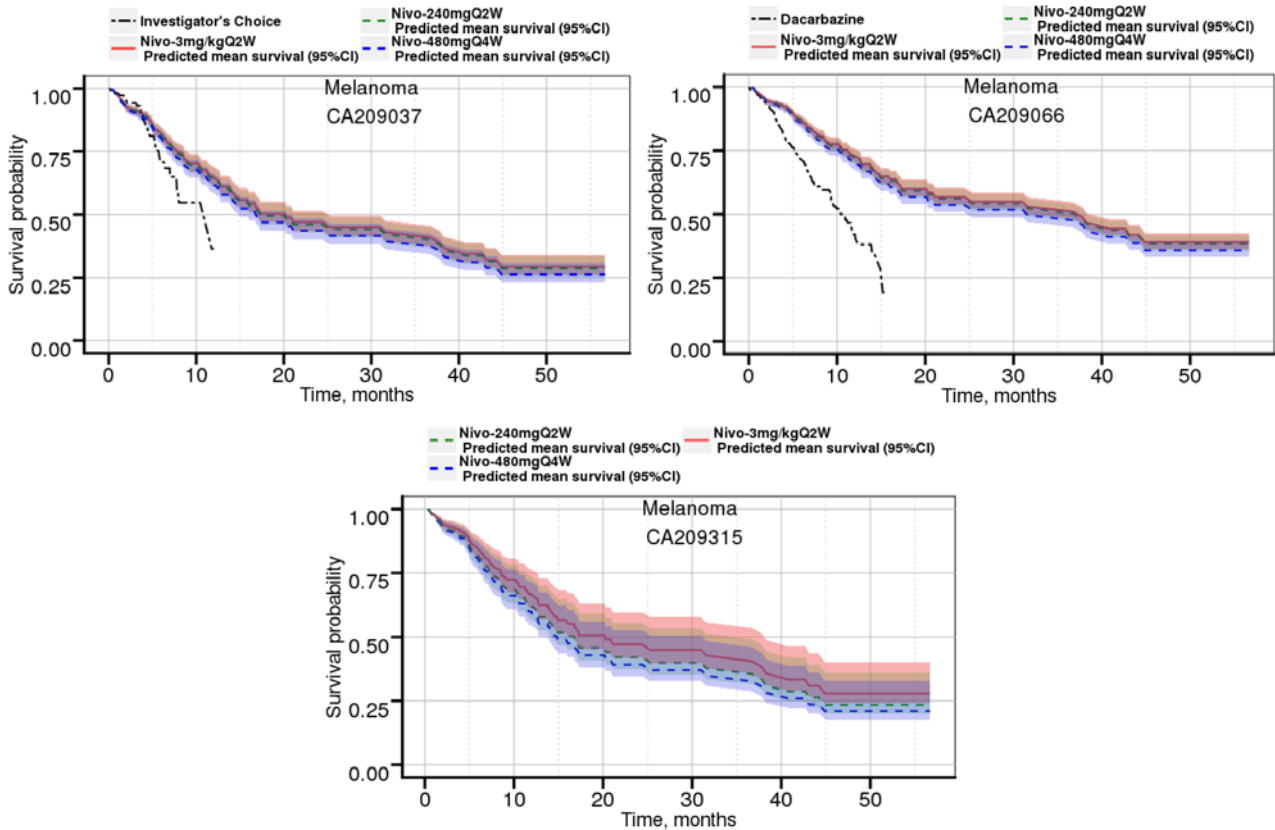


図 1 $C_{\text{avg},d28}$ 推定値から予測された、用法・用量別の OS の Kaplan-Meier 曲線（悪性黒色腫患者）

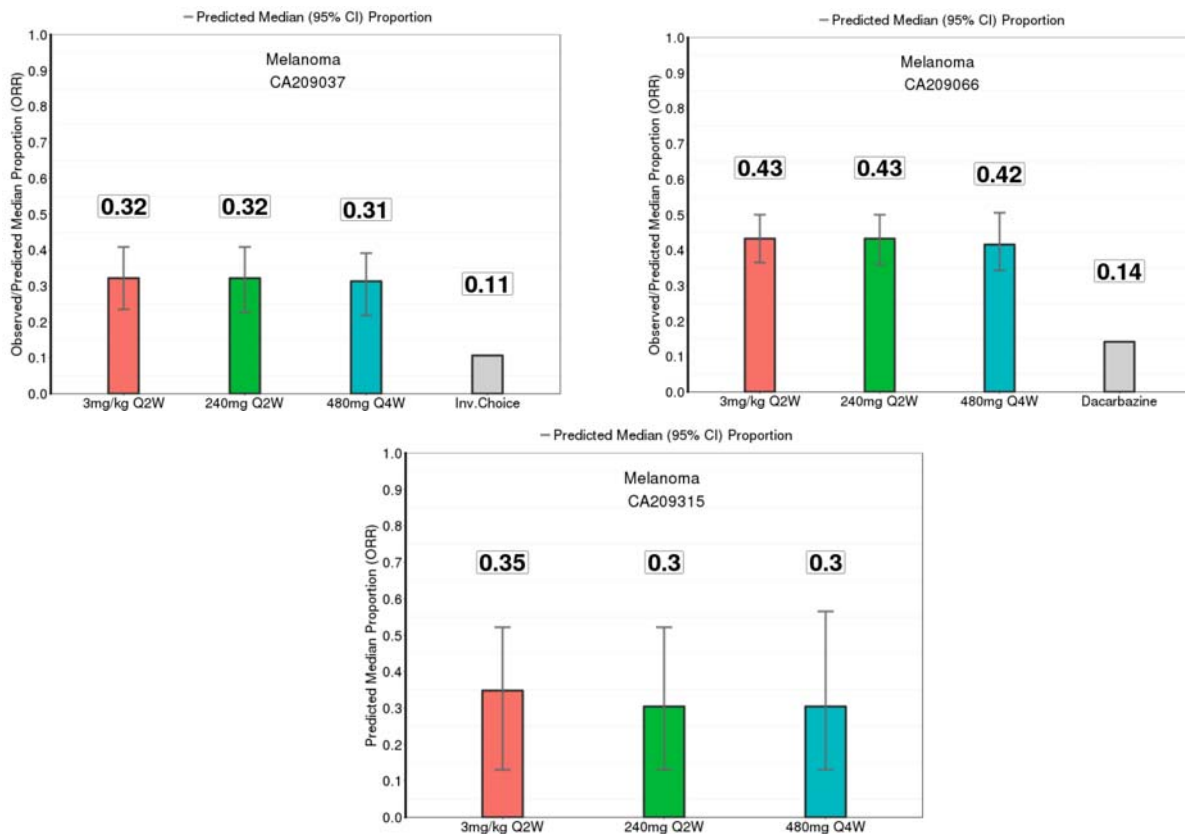


図 2 $C_{\text{avg},d28}$ 推定値から予測された、用法・用量別の奏効率（悪性黒色腫患者）

- SQ-NSCLC 患者（CA209017 及び ONO-4538-05/CA209131 試験）、NSQ-NSCLC 患者（CA209057 及び ONO-4538-06/CA209132 試験）及び RCC 患者（ONO-4538-03/CA209025 試験）においても、悪性黒色腫患者と同様に、用法・用量間で OS 及び奏効率に明確な差異はないと予測された。

6.1.2.2 安全性

悪性黒色腫患者（CA209003/MDX1106-03、CA209037 及び CA209066 試験）、SQ-NSCLC 患者（CA209003/MDX1106-03、CA209017 及び CA209063 試験）、NSQ-NSCLC 患者（CA209003/MDX1106-03 及び CA209057 試験）、RCC 患者（CA209003/MDX1106-03、CA209010 及び ONO-4538-03/CA209025 試験）、頭頸部癌患者（ONO-4538-11/CA209141 試験）、尿路上皮癌患者（CA209032 及び ONO-4538-22/CA209275 試験）、cHL 患者（CA209039 及び CA209205 試験）等を対象に、NIVO 1~10 mg/kg を Q2W 又は 0.3~10 mg/kg を Q3W で投与した際のデータに基づき、NIVO の曝露量と安全性（①投与中止又は死亡に至った有害事象、②Grade 3 以上の有害事象及び③Grade 2 以上の免疫関連有害事象）との関連を検討する曝露-反応モデルが①~③の有害事象ごとに構築され、以下の検討が行われた。

- 日本人の悪性黒色腫患者（ONO-4538-01、ONO-4538-02 及び ONO04538-08/CA209315 試験）、NSCLC 患者（ONO-4538-01、ONO-4538-05/CA209131、ONO-4538-06/CA209132 及び ONO-4538-10/CA209026 試験）、RCC 患者（ONO-4538-03/CA209025 試験）、頭頸部癌患者（ONO-4538-11/CA209141 試験）及び尿路上皮癌患者（ONO-4538-22/CA209275 試験）から得られたデータを用いて、日本人患者における NIVO の曝露量 ($C_{avg,d28}$) を予測し、日本人の悪性黒色腫、SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC、RCC、頭頸部癌及び cHL 患者に NIVO 3 mg/kg を Q2W、240 mg を Q2W 又は 480 mg を Q4W で投与した際の上記①の有害事象の発現率が検討された。その結果、当該用法・用量間で上記①の有害事象の発現率に明確な差異はないと予測された（図 3）。なお、曝露量の指標として C_{max1} を用いた場合においても、同様の結果が予測された。

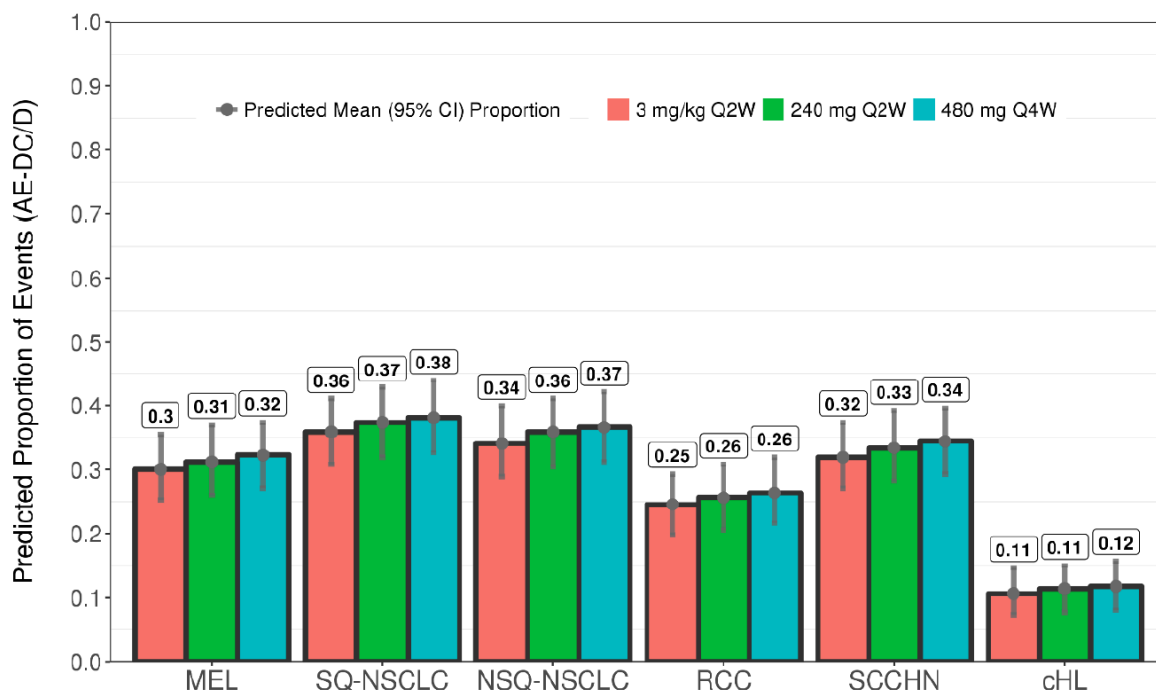


図 3 $C_{avg,d28}$ 推定値から予測された、用法・用量別の投与中止又は死亡に至った有害事象の発現率

- 上記②及び③の有害事象の発現率についても、上記①の有害事象の発現率と同様に、用法・用量間で明確な差異はないと予測された。

申請者は、上記の PPK 解析及び曝露－反応解析の結果を踏まえ、食道癌及び MSI-High を有する結腸・直腸癌を含む既承認の癌腫において、NIVO 240 mg を Q2W で投与した際と NIVO 480 mg を Q4W で投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測される旨を説明している。

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、NIVO の臨床薬理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 3 に示す国内第Ⅱ相試験 1 試験、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験、海外第Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅱ相試験 1 試験が提出された。なお、①国内第Ⅱ相試験 (17 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (067 試験)、②国際共同第Ⅲ相試験 (214 試験) 並びに③海外第Ⅱ相試験 (142 試験 (単独投与ステージ)) の成績については、それぞれ①悪性黒色腫に係る NIVO/IPI 投与の承認申請時 (「平成 30 年 4 月 13 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」及び「平成 30 年 4 月 13 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」参照)、②RCC に係る NIVO/IPI 投与の承認申請時 (「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」及び「平成 30 年 7 月 26 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」参照) 並びに③MSI-High を有する結腸・直腸癌及び食道癌に係る NIVO の承認申請時 (「令和 2 年 1 月 9 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) に提出され、評価済みであることから、記載を省略する。

表3 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	17 試験	II	化学療法歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者	30	NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
	国際共同	214 試験	III	化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	1,096 ①550 ②546	①NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ②6 週間を 1 サイクルとして、スニチニブ 50 mg を QD で 4 週間経口投与した後、2 週間休薬	有効性 安全性
	海外	142 試験	II	①併用投与ステージ： 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 ②Non-MSI-High 安全性コホート： 化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の dMMR 及び MSI-High (PCR 法) を有しない結腸・直腸癌患者	142 ①119 ②23	① NIVO 3mg/kg 及び IPI 1mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ② NIVO 1 又は 3 mg/kg 及び IPI 1 又は 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	067 試験	III	化学療法歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者	945 ①314 ②316 ③315	① NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ② NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ③ IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	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	NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性

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 海外試験

7.1.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1.1：142 試験＜2014年3月～実施中〔データカットオフ日：2017年7月6日〕＞）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、NIVO 単独投与、NIVO/IPI 投与等の有効性及び安全性を検討することを目的とした7つのコホート又はステージ³⁾ からなる非盲検非対照試験が実施され、うち、化学療法歴のある⁴⁾ MSI-High⁵⁾ を有する結腸・直腸癌患者を対象としたコホート（目標症例数：NIVO 単独群（単独投与ステージ）48例、NIVO/IPI 群（併用投与ステージ）48例）が、海外31施設で実施された（以下、本審査報告書では、142 試験については当該コホートの併用投与ステージについてのみ記載する）。

用法・用量は、NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で4回静脈内投与した後、NIVO 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。

主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率とされた。本試験は、閾値奏効率 30%⁶⁾、期待奏効率 52%、有意水準片側 5%、検出力 90%とした Simon の2段階デザインにより計画された⁷⁾。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、NIVO/IPI 群の第1段階及び NIVO 単独群で治験実施施設の検査結果に基づき登録された患者のうち、約 30%の患者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-

³⁾ コホート及びステージごとに、それぞれ以下の患者を対象に実施された。

- ① 化学療法歴のある MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした NIVO 単独投与のコホート（単独投与ステージ）。
- ② 化学療法歴のある MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした NIVO/IPI 投与のコホート（併用投与ステージ）。
- ③ 化学療法歴のある MSI-High を有しない結腸・直腸癌患者を対象とした NIVO/IPI 投与のコホート（Non-MSI-High 安全性コホート）。
- ④ 化学療法歴のない MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした NIVO/IPI 投与のコホート。
- ⑤ ██████████ MSI-High を有しない結腸・直腸癌患者を対象とした NIVO/IPI と cobimetinib との併用投与のコホート。
- ⑥ ██████████ MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした NIVO と BMS-986016 との併用投与のコホート。
- ⑦ ██████████ MSI-High を有しない結腸・直腸癌患者を対象とした NIVO とダラツムマブ（遺伝子組換え）との併用投与のコホート。

⁴⁾ ①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②L-OHP 又は CPT-11 を含む1つ以上の化学療法歴のある患者が対象とされた。

⁵⁾ 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組み入れられた。なお、dMMR 及び MSI-High（PCR 法）の判定基準は、それぞれ以下のとおりとされた。

- IHC 法により、腫瘍組織において、ミスマッチ修復タンパクである MLH1、MSH2、MSH6 又は PMS2 のいずれかの発現が認められない場合に dMMR と判定された。
- 腫瘍組織より抽出された DNA において、5種類のマイクロサテライトマーカーを解析対象とする場合には2種類以上のマーカーについて、6種類以上のマイクロサテライトマーカーを解析対象とする場合には30%以上のマーカーについて、PCR 法によりサイズの異常が検出された場合に MSI-High と判定された。

⁶⁾ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する標準的な二次治療（一次治療で選択されなかったフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11 等を含む治療法）の奏効率が11～22.7%であること（J Clin Oncol 2007; 25: 1539-44 等）、並びに三次治療以降で選択されるレゴラフェニブ及びトリフルリジン/チピラシル塩酸塩の奏効率がそれぞれ1.0及び1.6%であること（Lancet 2013; 381: 303-12、N Engl J Med 2015; 372: 1909-19）を参考に設定された。

⁷⁾ 第1段階で治験薬が投与された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。

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結果、治験実施施設の検査に基づき登録され治験薬が投与された患者は 119 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 2 版 (2017 年 7 月 6 日付け))。

安全性の解析対象は、有効性の解析対象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 4 のとおりであった (2017 年 7 月 6 日データカットオフ)。

表 4 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団、治験責任医師判定、2017 年 7 月 6 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	119 例
CR	4 (3.4)
PR	61 (51.3)
SD	37 (31.1)
PD	14 (11.8)
NE	3 (2.5)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	65 (54.6 [45.2, 63.8])

* : Clopper-Pearson 法

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、2/119 例 (1.7%) に認められ、死因はいずれも疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された。なお、Non-MSI-High 安全性コホートにおいて、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、5/23 例 (21.7%) に認められ、疾患進行による死亡例 3 例を除く死因は、肺塞栓症及び突然死各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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、提出された評価資料のうち、NIVO/IPI 投与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 NIVO/IPI 投与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、日本人患者における NIVO/IPI 投与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。

- NIVO 及び IPI の PK に明確な国内外差はいずれも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」及び「平成 27 年 5 月 19 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 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。
- NIVO/IPI 投与の既承認の効能・効果に係る有効性及び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 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同

点滴静注 240 mg」及び「平成 30 年 7 月 26 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」等参照）。

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、NIVO/IPI 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.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 NIVO/IPI 投与の有効性について、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、CTLA-4 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 (N Engl J Med. 2015; 372: 2509-20、Cancer Discov 2015; 5: 43-51 等) を考慮すると、免疫チェックポイント阻害剤の併用投与である NIVO/IPI 投与は、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、①142 試験の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 [95%CI] (%) は 54.6 [45.2, 63.8] (7.1.1.1 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 48.7 [39.5, 58.1] であり、下記に示す NIVO 単独投与を含む既存治療の試験成績を上回ったこと等も考慮すると、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する NIVO/IPI 投与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・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

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）。

- 142 試験の併用投与ステージと同様の患者を対象に、NIVO 単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした 142 試験の単独投与ステージにおいて、NIVO 単独投与の治験責任医師判定及び IRRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 31.1 [20.8, 42.9] 及び 27.0 [17.4, 38.6] であった（「令和 2 年 1 月 9 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）。

なお、142 試験において、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による標的病変の径の和の最良変化率は図 4 のとおりであった。また、奏効（CR 又は PR）が確定した 65 例において、奏効期間⁸⁾の中央値は未到達であった⁹⁾。

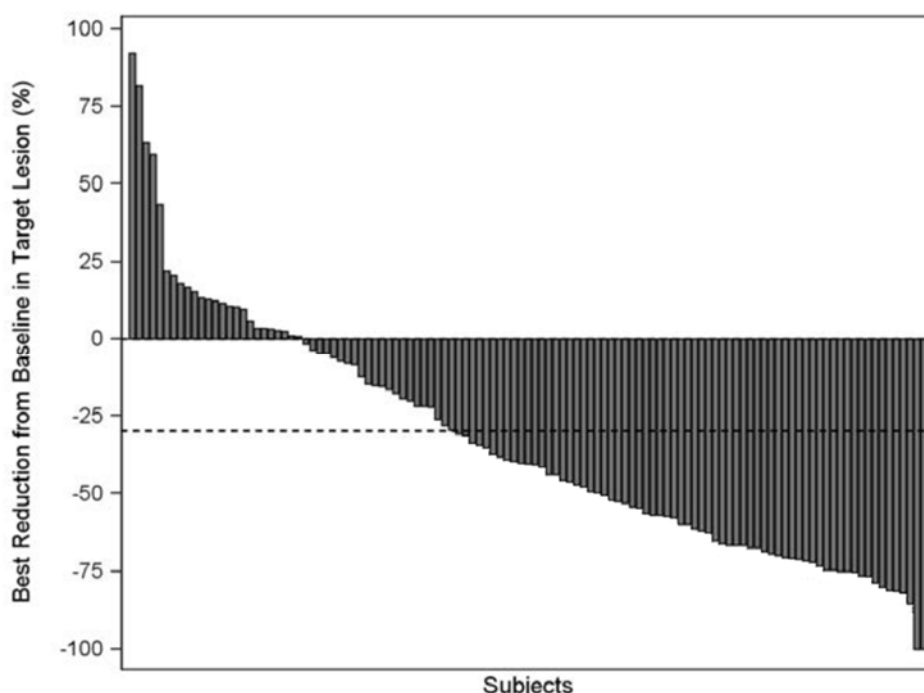


図 4 標的病変の径の和の最良変化率
(RECIST ver.1.1、142 試験、有効性解析対象集団、治験責任医師判定、2017 年 7 月 6 日データカットオフ)

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 119 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。

⁸⁾ 奏効（CR 又は PR）が確定した患者において、最初に奏効（CR 又は PR）が認められた時点から PD 又は死亡までの期間と定義された。データカットオフ時点で PD 又は死亡が認められていない患者は、最終の画像評価時点で打ち切りとされた。

⁹⁾ 奏効期間の範囲は、1.0 (打ち切り) ～21.8 カ月 (打ち切り) であった。

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 119 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 NIVO/IPI 投与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 例における治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は 62.5 [47.4, 76.0] (Atkinson-Brown 法) であり、計画変更後の解析対象集団 119 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 と奏効率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 NIVO/IPI 投与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、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、NIVO/IPI 投与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、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・直腸癌患者において、NIVO/IPI 投与の有効性は期待できると判断した。

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、化学療法歴のある MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する NIVO/IPI 投与時に特に注意を要する有害事象は、①NIVO 及び②IPI の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞれ下記の事象に加えて IPI の心筋炎であり、NIVO/IPI 投与にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

- ① 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、結核及び睪炎（「令和 2 年 1 月 9 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）。
- ② 下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、ILD、筋炎及び infusion reaction（「平成 30 年 7 月 26 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」等参照）。

また、機構は、NIVO/IPI 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・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO 及び IPI 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 NIVO/IPI 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、142 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO 及び IPI 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 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要 (142 試験、安全性解析対象集団) *

	例数 (%)
	119 例
全有害事象	118 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	67 (56.3)
死亡に至った有害事象	5 (4.2)
重篤な有害事象	57 (47.9)
投与中止に至った有害事象	17 (14.3)
休薬に至った有害事象	53 (44.5)

*：治験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を集計した

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 53 例 (44.5%)、発熱 42 例 (35.3%)、疲労 39 例 (32.8%)、そう痒症 33 例 (27.7%)、悪心 31 例 (26.1%)、貧血 28 例 (23.5%)、腹痛 26 例 (21.8%)、嘔吐、食欲減退、背部痛及び AST 増加各 24 例 (20.2%)、無力症及び咳嗽各 22 例 (18.5%)、ALT 増加 21 例 (17.6%)、頭痛 20 例 (16.8%)、便秘 18 例 (15.1%)、甲状腺機能低下症及び関節痛各 17 例 (14.3%)、発疹 16 例 (13.4%)、血中クレアチニン増加及び不眠症各 15 例 (12.6%)、甲状腺機能亢進症及び呼吸困難 14 例 (11.8%)、リパーゼ増加及び皮膚乾燥各 13 例 (10.9%)、体重減少 12 例 (10.1%) であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、AST 増加 12 例 (10.1%)、貧血及び ALT 増加各 9 例 (7.6%)、リパーゼ増加 8 例 (6.7%)、腹痛、下痢、疲労、トランスアミナーゼ上昇及び低ナトリウム血症各 4 例 (3.4%)、大腸炎、小腸閉塞、無力症、背部痛、悪性新生物進行、急性腎障害及び発疹各 3 例 (2.5%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、発熱 4 例 (3.4%)、大腸炎、小腸閉塞、悪性新生物進行及び急性腎障害各 3 例 (2.5%) であった。発現率が 2%以上の治験薬の休薬に至った有害事象は、AST 増加 8 例 (6.7%)、ALT 増加 6 例 (5.0%)、低ナトリウム血症 4 例 (3.4%)、副腎機能不全、甲状腺機能亢進症、下垂体炎、インフルエンザ様疾患、発熱及び肺臓炎各 3 例 (2.5%) であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、142 試験と、142 試験と同様に NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした、RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (214 試験) 及び悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (067 試験) との間での NIVO/IPI 投与の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

142 試験、214 試験及び 067 試験の NIVO/IPI 群における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 142 試験、214 試験及び 067 試験^{*1}の安全性の概要^{*2}

	例数 (%)		
	142 試験 119 例	214 試験 547 例	067 試験 313 例
全有害事象	118 (99.2)	544 (99.5)	312 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	67 (56.3)	374 (68.4)	241 (77.0)
死亡に至った有害事象	5 (4.2)	29 (5.3)	28 (8.9)
重篤な有害事象	57 (47.9)	305 (55.8)	223 (71.2)
投与中止に至った有害事象	17 (14.3)	168 (30.7)	147 (47.0)
休薬に至った有害事象	53 (44.5)	293 (53.6)	182 (58.1)

*1：NIVO 及び IPI の用法・用量は、142 試験及び 214 試験では NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与、067 試験では NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与、*2：治験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を集計した

214 試験及び 067 試験のいずれと比較しても 142 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（142 試験：28 例（23.5%）、214 試験：72 例（13.2%）、067 試験：35 例（11.2%）、以下、同順）であった。同様に、142 試験で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、AST 増加（12 例（10.1%）、19 例（3.5%）、21 例（6.7%））、貧血（9 例（7.6%）、20 例（3.7%）、4 例（1.3%））であった。214 試験及び 067 試験のいずれと比較しても 142 試験で発現率が 3%以上高かった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。

なお、国内の製造販売後の情報からは、IPI による心筋炎を除き、NIVO 及び IPI の新たな安全性上の懸念は認められていない。

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、NIVO/IPI 投与の既承認の効能・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 NIVO 及び IPI 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、NIVO 及び IPI 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 NIVO/IPI 投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、IPI の製造販売後の使用経験等において、IPI 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心筋炎に着目して検討した。

7.R.3.2 心筋炎

申請者は、IPI の製造販売後の使用経験等において、IPI 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心筋炎について、以下のように説明している。

心筋炎に関連する有害事象として、MedDRA PT の「コクサッキー心筋炎」、「好酸球性心筋炎」、「心筋炎」、「髄膜炎菌性心筋炎」、「敗血症性心筋炎」、「梅毒性心筋炎」、「トキソプラズマ性心筋炎」、「ウイルス性心筋炎」、「マラリア性心筋炎」、「サイトメガロウイルス性心筋炎」、「真菌性心筋炎」、「自己免疫性心筋炎」、「感染後心筋炎」、「細菌性心筋炎」、「蠕虫性心筋炎」、「ループス心筋炎」、「感染性心筋炎」、「エンテロウイルス性心筋炎」、「放射線心筋炎」、「過敏性心筋症」及び「免疫性心筋炎」に該当する事象を集計した。

本薬の国内臨床試験、海外臨床試験、国内製造販売後及び海外製造販売後において、死亡に至った心筋炎はそれぞれ 1、28、3 及び 40 例に認められ、うち、1、27、3 及び 40 例は IPI との因果関係が否定されなかった。同様に、重篤な心筋炎はそれぞれ 3、96、27 及び 151 例に認められ、うち、3、94、27 及び 151 例は IPI との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IPI の臨床試験及び国内外の製造販売後において報告された心筋炎について、IPI 又は併用薬との因果関係の判定が困難な患者や、IPI 以外の要因も否定できない患者が多く認められる一方で、IPI との関連が疑われる重篤な心筋炎が、死亡に至った症例も含め複数認められていることから、IPI の投与に際しては心筋炎の発現に引き続き注意が必要である。したがって、臨床試験における心筋炎の発現状況等について添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、発現時の対応等について資料を用いて医療現場に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る NIVO の申請効能・効果については、既承認の効能・効果から変更はなかった。IPI の申請効能・効果については、NIVO の既承認の効能・効果と同一の「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、NIVO 及び IPI の効能・効果に関連する注意の項では、それぞれ以下の旨が設定されていた。

<NIVO>

- NIVO 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。
- NIVO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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。

<IPI>

- IPI 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。
- IPI 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、IPI 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。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への IPI 単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

しかしながら、本申請後に申請者より、MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する NIVO 単独投与に係る効能・効果に関連する注意の項の内容を踏まえて、以下のように効能・効果に関連する注意の項を変更する旨が説明された。

<NIVO>

- 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 NIVO 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。
- NIVO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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、NIVO 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。

<IPI>

- 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 IPI 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。
- IPI 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、IPI 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。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への IPI 単独投与又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 MSI-High を有する結腸・直腸癌患者への投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

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 及び IPI の効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、NIVO 及び IPI 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。

<NIVO>

- 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 NIVO 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用医薬品又は医療機器を用いること。
- NIVO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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、NIVO 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。

<IPI>

- 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 IPI 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、NIVO の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として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。
- IPI 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、IPI の有効性及び安全性を十分に理解した上で、IPI 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.R.4.1 NIVO/IPI 投与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 NIVO/IPI 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.4.2020）
 - 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 NIVO/IPI 投与は推奨される。
- NCCN ガイドライン（直腸癌）（v.6.2020）
 - 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 NIVO/IPI 投与は推奨される。

申請者は、142 試験の成績に基づく本一変申請における NIVO/IPI 投与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については 40 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については 82 例に NIVO/IPI 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①57.5 [40.9, 73.0] 及び②52.4 [41.1, 63.6] 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.R.2.1 参照）から、NIVO/IPI 投与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 NIVO/IPI 投与の臨床的有用性については、化学療法歴を問わない、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）を対象に現在実施中の、NIVO 単独投与と NIVO/IPI 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する予定である。当該試験結果が得られた際には、速やかに医療現場に情報提供するとともに、一変申請、添付文書における注意喚起の変更等の要否について検討する。

以上のように考えるものの、NIVO/IPI 投与と標準的な二次治療を比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮し、NIVO 及び IPI の効能・効果に関連する注意の項でそれぞれ下記の旨を注意喚起した上で、NIVO 及び IPI 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。

<NIVO>

- 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 NIVO 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。
- NIVO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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、NIVO 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。

<IPI>

- 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 IPI 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。
- IPI 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、IPI 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。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への IPI 単独投与又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 MSI-High を有する結腸・直腸癌患者への投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

また、NIVO/IPI 投与と、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌に対して承認されている NIVO 単独投与及び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いずれも得られていないことから、現時点でこれらの治療の使い分けについては不明であり、各治療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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する NIVO/IPI 投与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 NIVO/IPI 投与を選択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、申請者の設定のとおり、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 すべての治療歴のある患者が NIVO/IPI 投与の投与対象であることが明確になるよう、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 NIVO/IPI 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 NIVO/IPI 投与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、申請者の設定のとおり、効能・効果に関連する注意の項において NIVO/IPI 投与以外の治療の実施を十分に考慮した上で、NIVO/IPI 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。また、NIVO/IPI 投与の適応患者の選択にあたっては、NIVO のコンパニオン診断薬として承認されている MSI 検査キット (FALCO) を用いることが適切であることから、その旨を IPI の効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると考える。

以上より、NIVO 及び IPI の効能・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、NIVO 及び IPI 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。

<NIVO>

- 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 NIVO 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用医薬品又は医療機器を用いること。
- NIVO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

- 「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、NIVO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。

<IPI>

- フツ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IPI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、NIVOのMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として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。
- IPI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、IPIの有効性及び安全性を十分に理解した上で、IPI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.R.4.2 PD-L1発現状況別のNIVO/IPI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NIVO/IPI投与の有効性及び安全性、並びにNIVO/IPI投与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¹⁰⁾を解析可能であった患者集団を対象として、PD-L1発現状況別のNIVO/IPI投与の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7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陽性集団及び陰性集団の奏効率はいずれもNIVO単独投与を含む既存治療の試験成績（7.R.2.1参照）を上回ったこと等から、PD-L1の発現状況にかかわらずNIVO/IPI投与の有効性が期待できると考える。

表7 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%	34/65	52.3	[39.5, 64.9]
≥1%	14/26	53.8	[33.4, 73.4]
<5%	37/77	48.1	[36.5, 59.7]
≥5%	11/14	78.6	[49.2, 95.3]

*：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98.5及び100%、Grade3以上の有害事象はそれぞれ63.1及び50.0%、重篤な有害事象はそれぞれ50.8及び38.5%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

¹⁰⁾ 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。

それぞれ 98.7 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 62.3 及び 42.9%、重篤な有害事象はそれぞれ 48.1 及び 42.9%であった。

PD-L1 発現状況別の NIVO/IPI 投与の安全性について、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 NIVO/IPI 投与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 NIVO/IPI 投与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、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者において、NIVO/IPI 投与の反応性は PD-L1 の発現状況に依存していないと考える。

以上より、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 NIVO/IPI 投与に際し、PD-L1 の発現状況に基づき投与対象を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、NIVO/IPI 投与の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において提出された臨床薬理試験及び MSI-High を有する結腸・直腸癌に関する資料に基づき、NIVO 及び IPI の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定・変更されていた（既承認の内容に下線部追加）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	<p><悪性黒色腫></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>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IPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回80 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。 <p><根治切除不能又は転移性のRCC></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>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RCCに対してIPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。 <p><がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。<u>IPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。</u> <p><切除不能な進行・再発のNSCLC、再発又は難治性のcHL、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。 	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVOは、30分以上かけて点滴静注すること。 <p><根治切除不能又は転移性のRCC></p> <ul style="list-style-type: none"> 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NIVO単独投与の有効性及び安全性は確立していない。 <p><がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>NIVOの用法及び用量は「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、選択すること。</u> <p><切除不能な進行・再発のNSCLC、再発又は難治性のcHL、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌></p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p><悪性黒色腫></p> <ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、IPI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、NIVO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、IPI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。IPI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、NIVO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。
IPI	<p><根治切除不能な悪性黒色腫></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはIPIとして1回3 mg/kg（体重）をQ3Wで4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、NIVOと併用すること。 <p><根治切除不能又は転移性のRCC、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVOとの併用において、通常、成人にはIPIとして1回1 mg/kg（体重）をQ3Wで4回点滴静注する。 	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の休薬・中止の目安（既承認内容と同一のため省略）。 <p><根治切除不能な悪性黒色腫></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVO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、IPI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、IPIのNIVOへ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。NIVO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、NIVO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。 IPIは、90分かけて点滴静注すること。 <p><根治切除不能又は転移性のRCC、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌></p> <ul style="list-style-type: none"> IPIは、30分かけて点滴静注すること。

機構は、以下における検討の結果、NIVO及びIPIの用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項はそれぞれ下表のように設定・変更することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加）。

- 「7.R.2 有効性について」の項
- 「7.R.3 安全性について」の項
- 「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項
- 下記の項（7.R.5.1）

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	<p><悪性黒色腫></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>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IPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回80 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。 <p><根治切除不能又は転移性のRCC></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>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RCCに対してIPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。 <p><がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。 <u>IPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。</u> <p><切除不能な進行・再発のNSCLC、再発又は難治性のcHL、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。 	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVOは、30分以上かけて点滴静注すること。 <p><根治切除不能又は転移性のRCC></p> <ul style="list-style-type: none"> 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NIVO単独投与の有効性及び安全性は確立していない。 <p><切除不能な進行・再発のNSCLC、再発又は難治性のcHL、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌></p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p><悪性黒色腫></p> <ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、IPI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、NIVO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、IPI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。IPI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、NIVO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。
IPI	<p><根治切除不能な悪性黒色腫></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはIPIとして1回3 mg/kg（体重）をQ3Wで4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、NIVOと併用すること。 <p><根治切除不能又は転移性のRCC、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVOとの併用において、通常、成人にはIPIとして1回1 mg/kg（体重）をQ3Wで4回点滴静注する。 	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の休薬・中止の目安（既承認内容と同一のため省略）。 <p><根治切除不能な悪性黒色腫></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVO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、IPI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、IPIのNIVOへ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。NIVO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、NIVO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。 IPIは、90分かけて点滴静注すること。 <p><根治切除不能又は転移性のRCC、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌></p> <ul style="list-style-type: none"> IPIは、30分かけて点滴静注すること。

7.R.5.1 NIVO 及び IPI の用法・用量について

申請者は、NIVO 単独投与時の用法・用量について、以下の点等を考慮し、既承認の効能・効果に係る用法・用量として承認されている 1 回 240 mg を Q2W で静脈内投与に加えて、1 回 480 mg を Q4W で静脈内投与の用法・用量を設定する旨を説明している。

- NIVO の PPK モデル及び曝露－反応モデルを用いたシミュレーションの結果を考慮すると、NIVO 480 mg Q4W 投与と NIVO の既承認用法・用量である 240 mg Q2W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測されたこと（6.1 参照）。
- 既承認の癌腫間で NIVO の安全性プロファイルに明確な差異は認められておらず（「令和 2 年 1 月 9 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）、NIVO 480 mg を Q4W で投与した際にも、癌腫間で安全性プロファイルに明確な差異は生じないと考えること。
- NIVO の投与間隔の延長により、患者及び医療機関の負担の軽減が期待できる等、臨床的な利点があると考えること。

また、申請者は、MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する申請用法・用量である「NIVO 240 mg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で 4 回投与」の設定根拠について、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 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）等を基に NIVO/IPI 投与の用法・用量を「NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与」と設定した。その結果、MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対する NIVO/IPI 投与の臨床的有用性が示されたことから、NIVO については 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）、「NIVO 240 mg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で 4 回投与」を MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する申請用法・用量として設定した。

ただし、NIVO を投与する際には、臨床試験成績を十分に理解した上で、患者の状態も考慮し、NIVO 単独投与又は NIVO/IPI 投与を選択する必要があることから、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起する。

- NIVO の用法・用量は「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、選択すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について概ね了承した。ただし、NIVO の用法及び用量は「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、選択する旨については、特記して注意喚起すべき内容はないことから、設定する必要はないと判断した。

以上より、NIVO 及び IPI の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、本一変申請に係る内容としてはそれぞれ下記の旨を設定することが適切であると判断した。

<NIVO>

- 用法・用量
<悪性黒色腫>

通常、成人には 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。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 IPI と併用する場合は、通常、成人には NIVO として、1 回 80 mg を Q3W で 4 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。

<根治切除不能又は転移性の RCC>

通常、成人には 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。化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の RCC に対して IPI と併用する場合は、通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を Q3W で 4 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。

<がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌>

通常、成人には 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。

IPI と併用する場合は、通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を Q3W で 4 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。

<切除不能な進行・再発の NSCLC、再発又は難治性の cHL、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

通常、成人には 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。

- 用法・用量に関連する注意

<効能共通>

NIVO は、30 分以上かけて点滴静注すること。

<IPI>

- 用法・用量

<がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌>

NIVO との併用において、通常、成人には IPI として 1 回 1 mg/kg (体重) を Q3W で 4 回点滴静注する。

- 用法・用量に関連する注意

<効能共通>

副作用発現時の休薬・中止の目安 (既承認内容と同一のため省略)。

<がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌>

IPI は、30 分かけて点滴静注すること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、①MSI-High を有する結腸・直腸癌に係る効能・効果及び NIVO/IPI 投与の用法・用量追加、並びに②NIVO の既承認の効能・効果に対する 480 mg Q4W 投与の用法・用量追加に係る製造販売後調査の計画について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 下記の理由等から、現時点では MSI-High を有する結腸・直腸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はないと考え、通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集する予定である。

- 142 試験において、NIVO/IPI 投与の既承認の効能・効果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 NIVO 及び IPI の既知の有害事象であったこと等を考慮すると、142 試験における NIVO/IPI 投与時の安全性プロファイルと既承認の効能・効果における NIVO/IPI 投与時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.R.3.1 参照）。
 - 悪性黒色腫及び RCC 患者を対象とした NIVO/IPI 投与の製造販売後調査が実施されており、日本人患者に対する NIVO/IPI 投与時の安全性情報は一定程度収集されていること。また、現時点までに当該調査において収集された日本人患者の安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。
- ② NIVO の安全性に関する曝露－反応モデルを用いたシミュレーションの結果（6.1.2.2 参照）及び癌腫間において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.R.3.1 参照）を踏まえると、480 mg Q4W 投与時と既承認の用法・用量である 240 mg Q2W 投与時の安全性プロファイルに明確な差異は生じないと考える。したがって、既承認の効能・効果に対して実施中の製造販売後調査において、NIVO が 480 mg Q4W で投与された患者も含めて、安全性情報を収集する予定である。

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、それぞれ下記のように判断した。

- ① MSI-High を有する結腸・直腸癌患者における新たな安全性上の懸念は認められなかったこと等を考慮すると、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。
- ② 申請者の計画のとおり、480 mg Q4W が投与された際の安全性情報を実施中の製造販売後調査において情報収集することで差し支えないと判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1.1 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 海外第Ⅱ相試験（142 試験）

7.2.1.1 併用投与ステージ

有害事象は 118/119 例（99.2%）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 87/119 例（73.1%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0/20.0J)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	118 (99.2)	67 (56.3)
血液及びリンパ系障害		
貧血	28 (23.5)	9 (7.6)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	17 (14.3)	1 (0.8)
甲状腺機能亢進症	14 (11.8)	0
胃腸障害		
下痢	53 (44.5)	4 (3.4)
悪心	31 (26.1)	1 (0.8)
腹痛	26 (21.8)	4 (3.4)
嘔吐	24 (20.2)	2 (1.7)
便秘	18 (15.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	42 (35.3)	0
疲労	39 (32.8)	4 (3.4)
無力症	22 (18.5)	3 (2.5)
臨床検査		
AST 増加	24 (20.2)	12 (10.1)
ALT 増加	21 (17.6)	9 (7.6)
血中クレアチニン増加	15 (12.6)	1 (0.8)
リパーゼ増加	13 (10.9)	8 (6.7)
体重減少	12 (10.1)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	24 (20.2)	2 (1.7)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	24 (20.2)	3 (2.5)
関節痛	17 (14.3)	1 (0.8)
神経系障害		
頭痛	20 (16.8)	2 (1.7)
精神障害		
不眠症	15 (12.6)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	22 (18.5)	1 (0.8)
呼吸困難	14 (11.8)	2 (1.7)
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	33 (27.7)	2 (1.7)
発疹	16 (13.4)	3 (2.5)
皮膚乾燥	13 (10.9)	0

重篤な有害事象は 57/119 例 (47.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 4 例 (3.4%)、大腸炎、小腸閉塞、悪性新生物進行及び急性腎障害各 3 例 (2.5%)、貧血、腹痛、下痢、腸閉塞、大腸閉塞、胆管閉塞、トランスアミナーゼ上昇及び背部痛各 2 例 (1.7%) であり、うち、発熱及び大腸炎各 3 例、急性腎障害、貧血、腹痛及びトランスアミナーゼ上昇各 2 例、下痢 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 17/119 例 (14.3%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、AST 増加、自己免疫性肝炎及び急性腎障害各 2 例 (1.7%) であり、うち、自己免疫性肝炎及び急性腎障害各 2 例、AST 増加 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 5.3.5.2-1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する NIVO/IPI 投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。NIVO/IPI 投与は、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られる。加えて、ニボルマブ（遺伝子組換え）480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する用法・用量を追加することは可能と考える。また、機構は、NIVO 及び IPI の有効性、用法・用量、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8月26日

申請品目

- ① [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] 令和元年 11 月 12 日、令和元年 11 月 27 日¹¹⁾
- ② [販売名] ヤーボイ点滴静注液 50 mg
[一般名] イピリムマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和元年 11 月 12 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、MSI-High を有する結腸・直腸癌の分子病態 (7.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 RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は 54.6 [45.2, 63.8] (65/119 例) であったこと等から、当該患者に対する NIVO/IPI 投与の一定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・直腸癌患者に対する NIVO/IPI 投与時に特に注意を要する有害事象は、①NIVO 及び②IPI の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞれ下記の事象に加えて IPI の心筋炎であると判断した。

¹¹⁾ ①MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する NIVO/IPI 投与の用法・用量を追加する一変申請及び②NIVO の既承認の効能・効果に対する 480 mg Q4W 投与の用法・用量を追加する一変申請が、それぞれ①令和元年 11 月 12 日及び②令和元年 11 月 27 日に行われた。

- ① 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、結核及び肺炎
- ② 下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、ILD、筋炎及び infusion reaction

また、機構は、NIVO/IPI 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであると考えられるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO 及び IPI 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 NIVO/IPI 投与は忍容可能であると判断した。

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、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、NIVO 及び IPI 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。

<NIVO>

- 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 NIVO 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用医薬品又は医療機器を用いること。
- NIVO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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、NIVO 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。

<IPI>

- 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 IPI 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、NIVO の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として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。
- IPI 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、IPI の有効性及び安全性を十分に理解した上で、IPI 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。

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.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、NIVO及びIPI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であると判断した(下線部は本一変申請における変更箇所)。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	<p><悪性黒色腫></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>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IPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回80 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。 <p><根治切除不能又は転移性のRCC></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>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RCCに対してIPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。 <p><がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。 <p><u>IPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。</u></p> <p><切除不能な進行・再発のNSCLC、再発又は難治性のcHL、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W <u>又は1回480 mgをQ4W</u>で点滴静注する。 	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVOは、30分以上かけて点滴静注すること。 <p><根治切除不能又は転移性のRCC></p> <ul style="list-style-type: none"> 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NIVO単独投与の有効性及び安全性は確立していない。 <p><切除不能な進行・再発のNSCLC、再発又は難治性のcHL、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌></p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p><悪性黒色腫></p> <ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、IPI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、NIVO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、IPI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。IPI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、NIVO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。
IPI	<p><根治切除不能な悪性黒色腫></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、成人にはIPIとして1回3 mg/kg（体重）をQ3Wで4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、NIVOと併用すること。 <p><根治切除不能又は転移性のRCC、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVOとの併用において、通常、成人にはIPIとして1回1 mg/kg（体重）をQ3Wで4回点滴静注する。 	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の休薬・中止の目安（既承認内容と同一のため省略）。 <p><根治切除不能な悪性黒色腫></p> <ul style="list-style-type: none"> NIVO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、IPI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、IPIのNIVOへ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。NIVO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、NIVO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。 IPIは、90分かけて点滴静注すること。 <p><根治切除不能又は転移性のRCC、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌></p> <ul style="list-style-type: none"> IPIは、30分かけて点滴静注すること。

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 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.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、①MSI-Highを有する結腸・直腸癌に係る効能・効果及びNIVO/IPI投与の用法・用量追加、並びに②NIVOの既承認の効能・効果に対する480 mg Q4W投与の用法・用量追加に係る安全性情報について、申請者の提案どおり、①については通常の医薬品安全性監視活動により、②については既承認の効能・効果に対して現在実施中の製造販売後調査等により、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。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点におけるNIVO及びIPIの医薬品リスク管理計画（案）について、それぞれ表9及び表11に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表10及び表12に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び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9 NIVOの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"> • 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 • 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 • 内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害） • 神経障害 • 腎障害 • 脳炎 • 重度の皮膚障害 • 静脈血栓塞栓症 • infusion reaction • 重篤な血液障害 • 血球貪食症候群 • 結核 • 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 • 膵炎 	<ul style="list-style-type: none"> • 過度の免疫反応 • 胎児毒性 • 心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等） • 赤芽球瘡 • NIVO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 [造血管腫瘍] • <u>腫瘍出血</u> • <u>瘻孔</u> 	<p>該当なし</p>
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		

今般の一変申請において変更なし、波線：今般の一変申請後に、重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに追加

表 10 NIVO の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、有効性に関する調査・試験及び追加の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"> 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） 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 再発又は難治性の cHL 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 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） 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 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査 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 製造販売後臨床試験（ONO-4538-05 試験、06 試験、08 試験、03 試験、12 試験、41 試験、24 試験、24E 試験及び 07 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 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） 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 再発又は難治性の cHL 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 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） 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 製造販売後臨床試験（ONO-4538-05 試験、06 試験、08 試験、03 試験及び 12 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

表 11 IPI の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"> 下痢・大腸炎・消化管穿孔 肝障害 皮膚障害 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全 末梢性ニューロパチー 腎障害 ILD infusion reaction 筋炎 心筋炎 	<ul style="list-style-type: none"> 過度の免疫反応 生殖発生毒性 敗血症 	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

表 12 IPI の追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加の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"> 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした NIVO との併用による特定使用成績調査 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした NIVO との併用による特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

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 及び IPI 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、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。なお、再審査期間は下記のとおり設定する。

<NIVO>

- 悪性黒色腫（残余期間：令和 6 年 7 月 3 日まで）
- 切除不能な進行・再発の NSCLC（残余期間：令和 3 年 10 月 16 日まで）
- 根治切除不能又は転移性の RCC（残余期間：令和 3 年 10 月 16 日まで）
- 再発又は難治性の cHL（残余期間：令和 8 年 12 月 1 日まで）
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌（残余期間：令和 3 年 10 月 16 日まで）
- 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（残余期間：令和 3 年 10 月 16 日まで）
- 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（残余期間：令和 10 年 8 月 20 日まで）
- 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（残余期間：令和 3 年 10 月 16 日まで）
- 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（残余期間：令和 3 年 10 月 16 日まで）

<IPI>

- 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（残余期間：令和 6 年 6 月 20 日まで）

（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）

[効能・効果]（二重下線部は本一変申請後の令和 2 年 2 月 21 日付けで追加）

○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、取消線部削除、二重下線部は本一変申請後の令和2年2月21日付けで追加、二重取消線部は本一変申請後の令和2年2月21日付けで削除)

~~1~~ ＜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。

~~2~~ ＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

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

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

~~3~~ ＜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 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 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、二重下線部は本一変申請後の令和 2 年 2 月 21 日付けで追加、二重取消線部は本一変申請後の令和 2 年 2 月 21 日付けで削除)

<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用医薬品又は医療機器薬を用いること。

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>

69. 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>

711. 「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、二重下線部は本一変申請後の令和2年2月21日付けで追加)

<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) の上乘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。

(ヤーボイ点滴静注液 50 mg)

[効能・効果] (下線部追加)

根治切除不能な悪性黒色腫

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

~~1.~~ ＜根治切除不能な悪性黒色腫＞

通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。

~~2.~~ ＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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＞

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

[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. 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数カ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、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)

本剤の成分に対し重度の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)

＜効能共通＞

- ~~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。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。~~
- ~~2. 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。~~

＜根治切除不能な悪性黒色腫＞

2. 「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。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

3. 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。
4. 「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

＜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

5. 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。
6. 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、ニボルマブ（遺伝子組換え）のMSI-High を有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として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。
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、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。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加）

＜効能共通＞

1. 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。

投与延期及び中止の基準

副作用	処置
<ul style="list-style-type: none">• Grade 2 の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）• Grade 3 の皮膚障害• 症候性の内分泌障害	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。
<ul style="list-style-type: none">• Grade 3 以上の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）• 局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade 2 以上の眼障害• Grade 4 の皮膚障害	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events） ver.4.0 に準じる。

＜根治切除不能な悪性黒色腫＞

2. ニボルマブ（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、本剤のニボルマブ（遺伝子組換え）へ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。ニボルマブ（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、ニボルマブ（遺伝子組換え）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。
3. 本剤は、90 分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、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＞

4. 本剤は、30 分かけて点滴静注すること。

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
C _{avg,d28}	average serum concentration over the first 28 days of treatment	初回投与後 28 日間の平均血清中濃度
C _{avg,ss}	average serum concentration at steady state	定常状態における平均血清中濃度
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max,ss}	maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
C _{max1}	maximum serum concentration after the first dose	初回投与後の最高血清中濃度
C _{min,d28}	minimum serum concentration at day 28	初回投与後 28 日目における最低血清中濃度
C _{min,ss}	trough serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CR	complete response	完全奏効
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原-4
dMMR	mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
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
IPI	Ipilimumab (genetical recombination)	イピリムマブ (遺伝子組換え)
IRRC	independent radiology review committee	独立画像判定委員会
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 (直腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NE	not evaluable	評価不能
NIVO	Nivolumab (genetical recombination)	ニボルマブ (遺伝子組換え)
NIVO/IPI		NIVO と IPI との併用
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ-NSCLC	non-squamous cell non-small cell lung cancer	非扁平上皮非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行

PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド-1
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMS2	postmeiotic segregation increased 2	
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
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
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
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
SQ-NSCLC	squamous cell non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
067 試験		CA209067 試験
142 試験		CA209142 試験
17 試験		ONO-4538-17 試験
214 試験		ONO-4538-16/CA209214 試験
ベバシズマブ		ベバシズマブ (遺伝子組換え)
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
レゴラフェニブ		レゴラフェニブ水和物