

審査報告書

令和3年10月15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] オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg
- [一般名] ニボルマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] 小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和2年12月10日、令和3年2月18日¹⁾
- [剤形・含量] 1バイアル（2 mL、10 mL、12 mL 又は 24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg、100 mg、120 mg 又は 240 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の①治癒切除不能な進行・再発の胃癌及び②食道癌における術後補助療法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

¹⁾ ①化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌及び②食道癌に対する術後補助療法に係る効能又は効果並びに用法及び用量の追加に関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2年12月10日及び②令和3年2月18日に行われた。

- ~~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
- 食道癌における術後補助療法

(下線部追加、取消線部削除、二重線部は本申請後の令和3年5月27日付けで変更)

[用法及び用量]

<悪性黒色腫>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80 mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、~~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>

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

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回360 mgを3週間間隔で点滴静注する。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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

カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。

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

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

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

通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40 kg以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

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。

＜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＞

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

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

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

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

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

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。

~~＜再発又は難治性の古典的オジキンリンパ腫、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、二重線部は本申請後の令和 3 年 5 月 27 日付け、令和 3 年 8 月 25 日付け又は令和 3 年 9 月 27 日付けで変更）

[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3年9月7日

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

申請品目

[販売名]	オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg
[一般名]	ニボルマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	令和2年12月10日、令和3年2月18日 ²⁾
[剤形・含量]	1バイアル（2 mL、10 mL、12 mL 又は 24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg、100 mg、120 mg 又は 240 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	<input type="checkbox"/> 悪性黒色腫 <input type="checkbox"/> 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <input type="checkbox"/> 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 <input type="checkbox"/> 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 <input type="checkbox"/> 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 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 (取消線部削除)
[申請時の用法・用量]	<悪性黒色腫> 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 80 mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。 <切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌> 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。

²⁾ ①化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌及び②食道癌に対する術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量の追加に関する一変申請が、それぞれ①令和2年12月10日及び②令和3年2月18日に行われた。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

<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。

<治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

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

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

<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。

<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。ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。

<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）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
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	53
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	54

[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、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」、並びに⑧2020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」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、本一変申請後の2021年5月に上記⑦の効能・効果が「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に変更されている。

なお、(i) 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌及び(ii) 食道癌に対する術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が、申請日(それぞれ(i) 令和2年12月10日及び(ii) 令和3年2月18日)は異なるものの同時期になされたことから、本報告書に纏めて記載した。

1.2 開発の経緯等

1.2.1 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌について(上記1.1の(i)); 審査の概略は7.1参照)

申請者により、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(37試験)のパート1及び2がそれぞれ2016年4月及び2017年3月から実施された。また、申請者及びBristol-Myers Squibb社により、当該患者等を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(44試験)が2016年10月から実施された。

米国及びEUでは、44試験を主要な試験成績として、2020年11月に承認申請が行われ、米国では2021年4月に「OPDIVO, in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the treatment of patients with advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma.」を効能・効果として承認され、EUでは審査中である。

なお、2021年7月時点において、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌に係る効能・効果にて■カ国で承認されている。

本邦においては、37試験のパート1及び2並びに44試験への患者登録がそれぞれ20■年■月、20■年■月及び20■年■月から開始された。

今般、44試験及び37試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

1.2.2 食道癌に対する術後補助療法について（上記 1.1 の（ii）； 審査の概略は 7.2 参照）

申請者及び Bristol-Myers Squibb 社により、食道癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（43 試験）が 2016 年 7 月から実施された。

米国及び EU では、43 試験を主要な試験成績として、2020 年 11 月に承認申請が行われ、米国では 2021 年 5 月に「OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of completely resected esophageal or gastroesophageal junction cancer with residual pathologic disease in patients who have received neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT).」を効能・効果として、EU では 2021 年 7 月に「OPDIVO as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer who have residual pathologic disease following prior neoadjuvant chemoradiotherapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2021 年 7 月時点において、食道癌に対する術後補助療法に係る効能・効果にて ■ の国又は地域で承認されている。

本邦においては、43 試験への患者登録が 20■年■月から開始された。

今般、43 試験を主要な試験成績として、食道癌に対する術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

「臨床薬理試験に関する資料」として、胃癌については 44 試験成績等、食道癌については 43 試験等に基づく PPK 解析等が提出された。なお、機構は、提出された資料から、44 試験成績等に基づく胃癌患者における本薬の PK に関する申請者の考察は、いずれも初回承認時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。

6.1.1 PPK 解析

国内臨床試験（07 試験）、国際共同試験（473 試験及び 43 試験）及び海外臨床試験（001 試験、003 試験、017 試験及び 057 試験）で得られた本薬の PK データ（1,493 例、8,312 測定時点）に基づき、PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4）が実施された。当該解析の結果、43 試験に組み入れられた食道癌の術後患者³⁾（494 例）に、①本薬 240 mg を Q2W、②本薬 240 mg を Q2W で 8 回投与後に本薬 480 mg を Q4W 又は③本薬 480 mg を Q4W で投与した際の PK パラメータは表 1 のとおり予測された。また、申請者は当該予測結果に基づき、食道癌の術後患者における本薬の曝露量について、以下のように説明している。

- 本薬 240 mg を Q2W で 8 回投与後に本薬 480 mg を Q4W で投与した際と、本薬 480 mg を Q4W で投与した際の定常状態における曝露量は類似すると予測された。
- 本薬 480 mg を Q4W で投与した際の初回投与後及び定常状態における C_{max} は、日本人患者において忍容性が確認されている本薬 10 mg/kg を Q2W で単独投与（「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」参照）した際の定常状態における C_{max} ⁴⁾ と比較して低値を示すと予測された。

表 1 食道癌の術後患者における本薬の PK パラメータ（予測値）

用法・用量	初回投与後			定常状態		
	C_{max} ^{*1} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg} ^{*2} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ^{*3} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)
240 mg Q2W	60.6 (24.8)	38.3 (20.8)	33.6 (22.7)	156 (25.0)	115 (27.1)	94.5 (29.7)
240 mg Q2W (8 回) 後に 480 mg Q4W	60.6 (24.8)	38.3 (20.8)	33.6 (22.7)	202 (24.2)	114 (26.8)	79.2 (31.8)
480 mg Q4W	121 (24.8)	46.3 (21.1)	25.8 (24.2)	202 (24.1)	114 (26.8)	79.2 (31.7)

幾何平均値（変動係数%）、*1：初回投与後の最高血清中濃度、*2：初回投与後 28 日間の平均血清中濃度、*3：初回投与後 28 日目における最低血清中濃度

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

7.1 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃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 2 に示す国際共同第 II/III 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。

³⁾ 本薬の投与を受け、PK データ等が評価可能であった患者。

⁴⁾ 悪性黒色腫患者等を対象とした臨床試験で得られた本薬の PK データ（3,939 例、21,098 測定時点）に基づく PPK 解析により、日本人患者に本薬 10 mg/kg を Q2W で投与した際の定常状態における C_{max} （幾何平均値（変動係数%））は 412 $\mu\text{g/mL}$ （16.8）と予測された（「令和 2 年 8 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」参照）。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	37 試験	II/III	化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	<パート1> 40 ①21 ②19 <パート2> 724 ①362 ②362	<パート1> ①SOX 又は②CAPOX との併用で、本薬 360 mg を Q3W で静脈内投与 <パート2> SOX 又は CAPOX との併用で、①本薬 360 mg 又は②プラセボを Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		44 試験	III	化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	1,581 ①789 ②792	①FOLFOX との併用で本薬 240 mg を Q2W、又は CAPOX との併用で本薬 360 mg を Q3W で静脈内投与 ②FOLFOX 又は CAPOX	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、特記しない限り表3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 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃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。

表3 各臨床試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
CAPOX	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に OX 130 mg/m ² を静脈内投与、及び第 1～14 日目に Cape 1,000 mg/m ² を BID で経口投与
FOLFOX	2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に OX 85 mg/m ² 、LV 400 mg/m ² を静脈内投与、及び 5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与した後、5-FU 2,400 mg/m ² を 2 日間かけて静脈内投与
SOX	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に OX 130 mg/m ² を静脈内投与、及び第 1～14 日目に S-1 40 mg/m ² を BID で経口投与

7.1.1 評価資料

7.1.1.1 国際共同試験

7.1.1.1.1 国際共同第II/III相試験 (CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4 : 37 試験<2016年4月～実施中 [パート2の①PFSの中間解析、②OSの最終解析及び安全性のデータカットオフ日 : ①2018年10月31日、②2020年1月31日] >)

化学療法歴のない⁵⁾ HER2 陰性⁶⁾ の治癒切除不能な進行・再発の胃癌⁷⁾ 患者 (目標症例数は、パート1 : 30 例、パート2 : 650 例) を対象に、SOX 又は CAPOX⁸⁾ の併用下で本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした無作為化非盲検試験 (パート1) が本邦を含む2カ国、13施設で、IC (SOX 又は CAPOX)⁹⁾ の併用下で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無作為化二重盲検比較試験 (パート2) が本邦を含む3の国又は地域、130施設で実施された。

用法・用量は、①パート1では、SOX 又は CAPOX との併用で、本薬 360 mg を Q3W で静脈内投与、②パート2では、SOX 又は CAPOX との併用で、本薬 360 mg 又はプラセボを Q3W で静脈内投与するこ

⁵⁾ 再発の場合、術前又は術後補助療法 (化学放射線療法を含む) の最終投与日から再発までの期間が 180 日以上の患者は組入れ可能とされた。

⁶⁾ HER2 陽性 (施設基準に従って判定することとされ、施設基準がない場合には①IHC 法 3+又は②IHC 法 2+かつ ISH 陽性が目安とされた) の患者、及び HER2 判定不能又は未測定 of 患者は除外された。

⁷⁾ 食道胃接合部 (Siewert 分類 type I～III) の腺癌患者も組入れ可能とされた。

⁸⁾ パート1では、SOX 又は CAPOX のいずれかに無作為割付けされた。

⁹⁾ パート2では、SOX 又は CAPOX のいずれかを治験担当医師が選択することとされた。

ととされ、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。

パート1に登録され、無作為化された40例(本薬/SOX群21例、本薬/CAPOX群19例)のうち、治験薬が投与されなかった本薬/CAPOX群の1例を除く39例(本薬/SOX群21例、本薬/CAPOX群18例)が安全性の解析対象とされた(うち、日本人患者は本薬/SOX群10例、本薬/CAPOX群10例)。さらに、本薬の投与歴があった本薬/CAPOX群の1例を除く38例(本薬/SOX群21例、本薬/CAPOX群17例)がFAS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/SOX群10例、本薬/CAPOX群9例)。また、事前に規定されたパート2への移行基準¹⁰⁾を満たした場合に、パート2に移行することとされた(以下、本審査報告書では、37試験のパートについて特段の記載がない限り、パート2について記載する)。

パート2に登録され、無作為化された724例(本薬/IC群362例、プラセボ/IC群362例)全例が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/IC群198例、プラセボ/IC群197例)。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬/IC群の3例、プラセボ/IC群の4例を除く717例(本薬/IC群359例、プラセボ/IC群358例)が安全性の解析対象とされた(うち、日本人患者は本薬/IC群195例、プラセボ/IC群194例)。

パート2の主要評価項目として、当該パートの開始時点ではRECIST ver1.1に基づくBIRC判定によるPFS及びOSが設定され、PFSについては、PFSに関する■件のイベントが確認された時点で有効性評価を目的とした1回の間中解析を実施することとされた(治験実施計画書改訂第■版(20■年■月■日付け))。

その後、

■ことから、パート2におけるPFSのハザード比の仮定が■から0.68に変更された。当該変更に伴い、PFSの最終解析に必要なPFSに関するイベント数が■件から430件に変更され、PFSの間中解析はPFSに関する323件のイベントが確認された時点で実施することとされた。また、PFSの間中解析又は最終解析において統計学的に有意なPFSの延長が認められた場合には、OSに関する■件のイベントが観察された時点で■を実施することとされた(治験実施計画書改訂第■版(20■年■月■日付け))。

さらに、¹¹⁾の結果から、■等から、■、PFSに関する解析実施後も盲検化を維持して試験を継続し、OSに関する464件のイベントが確認された時点でOSの最終解析を実施することとされた(治験実施計画書改訂第■版(20■年■月■日付け))。

複数の主要評価項目を設定することに伴う多重性の調整については、PFS及びOSに対してそれぞれ0.04及び0.01の有意水準(両側)を割り当て、パート2全体の第一種の過誤確率が両側0.05となるように調整された。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数が用いられた。

¹⁰⁾ 以下の①及び②の基準をいずれも満たした場合に、パート2に移行することとされた。なお、パート1において、本薬/IC投与の安全性プロファイルは忍容可能と判断され、本薬/SOX群及び本薬/CAPOX群の奏効率はそれぞれ57.1%(12/21例)及び76.5%(13/17例)であった。

① 独立データモニタリング委員会において、本薬/IC投与の安全性プロファイルが忍容可能と判断されること。

② RECIST ver.1.1に基づくBIRC判定による奏効(CR及びPR)が15例中2例以上に認められること。

¹¹⁾ ■

パート2における有効性について、主要評価項目の一つとされたBIRC判定によるRECIST ver.1.1に基づくPFSの中間解析（2018年10月31日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図1のとおりであり、プラセボ/IC群に対する本薬/IC群の優越性が検証された。

表4 PFSの中間解析結果（BIRC判定、ITT集団、2018年10月31日データカットオフ）

	本薬/IC群	プラセボ/IC群
例数	362	362
イベント数 (%)	141 (39.0)	184 (50.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.45 [8.44, 14.75]	8.34 [6.97, 9.40]
ハザード比 [95%CI] *1	0.68 [0.54, 0.85] *2	
p値 (両側) *3	0.0007	

*1: PD-L1発現状況¹²⁾ (TPS) (≥1%、<1%又は判定不能)、ECOG PS (0、1)、病期 (初発、再発) 及び実施国 (日本、その他) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: 中間解析における有意水準に対応した98.51%CIは [0.51, 0.90] であった、*3: 層別log-rank検定 (Cox比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準 (両側) 0.0149

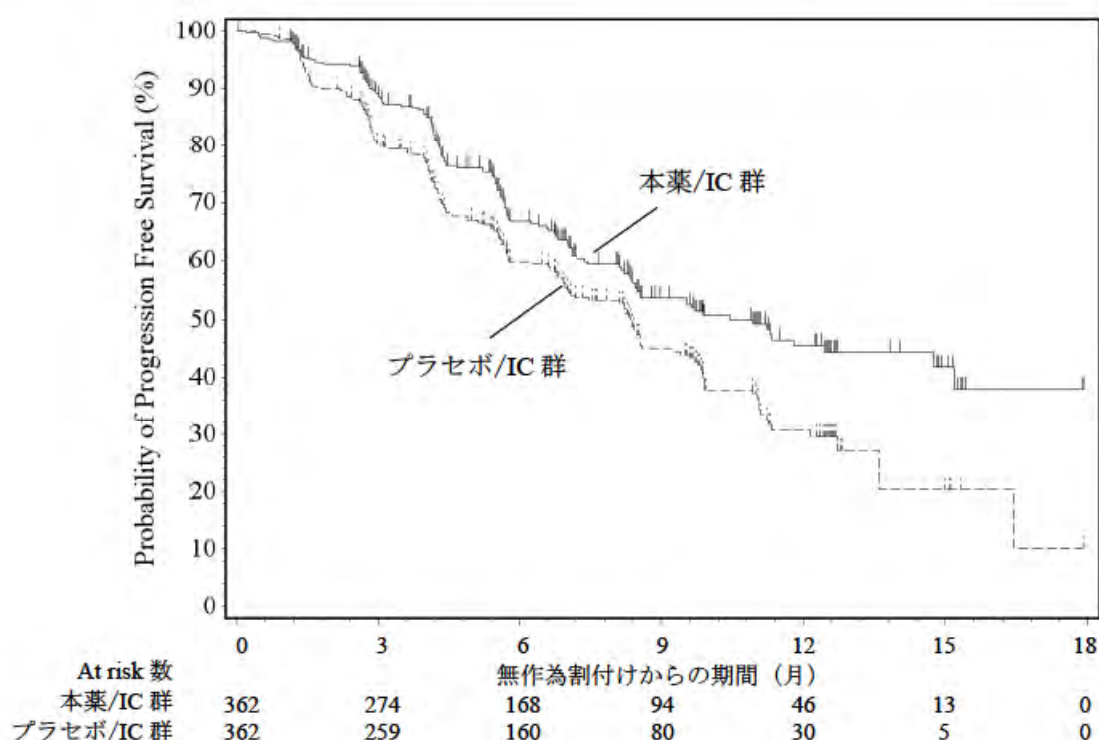


図1 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（BIRC判定、ITT集団、2018年10月31日データカットオフ）

また、もう一つの主要評価項目とされたOSの最終解析（2020年1月31日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表5及び図2のとおりであり、プラセボ/IC群に対する本薬/IC群の優越性は示されなかった。

¹²⁾ 「PD-L1 IHC 28-8 pharmDX」 (Dako社) を用いた中央検査機関による検査により判定された。

表5 OSの最終解析結果 (ITT集団、2020年1月31日データカットオフ)

	本薬/IC群	プラセボ/IC群
例数	362	362
イベント数 (%)	230 (63.5)	245 (67.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	17.45 [15.67, 20.83]	17.15 [15.18, 19.65]
ハザード比 [95%CI] *1	0.90 [0.75, 1.08]	
p値 (両側) *2	0.257	

*1: PD-L1発現状況¹²⁾ (TPS) ($\geq 1\%$ 、 $< 1\%$ 又は判定不能)、ECOG PS (0, 1)、病期 (初発、再発) 及び実施国 (日本、その他) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準 (両側) 0.05

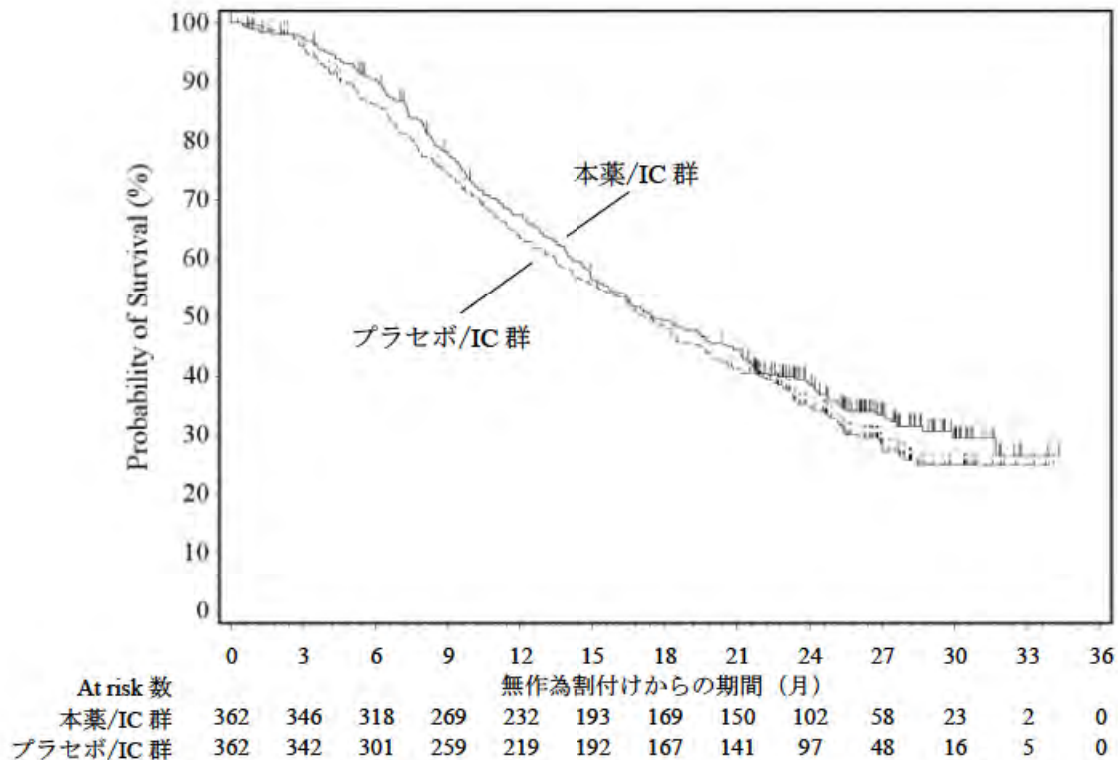


図2 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2020年1月31日データカットオフ)

安全性について、パート2における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/IC群15/359例(4.2%)、プラセボ/IC群20/358例(5.6%)に認められた(うち、日本人患者における死亡は本薬/IC群7例、プラセボ/IC群3例)。疾患進行による死亡例(本薬/IC群6例、プラセボ/IC群13例)を除く患者の死因は、本薬/IC群で出血性ショック、発熱性好中球減少症、硬膜下血腫、突然死、肝不全、播種性血管内凝固、死亡、肺炎及び髄膜炎各1例、プラセボ/IC群で肺炎2例、敗血症、脳血管発作、呼吸不全、自殺既遂及び溶血性貧血各1例であった。このうち、本薬/IC群の発熱性好中球減少症、突然死及び肝不全各1例、プラセボ/IC群の敗血症、呼吸不全及び溶血性貧血各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者における有害事象による死亡の死因は、本薬/IC群で出血性ショック、発熱性好中球減少症、硬膜下血腫及び突然死各1例、プラセボ/IC群で敗血症であり、うち、本薬/IC群の発熱性好中球減少症及び突然死各1例、プラセボ/IC群の敗血症は、治験薬との因果関係が否定されなかった)。なお、パート1における治験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。

7.1.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：44 試験＜2016年10月～実施中〔データカットオフ日：2020年5月27日〕＞）

化学療法歴のない¹³⁾ HER2 陰性¹⁴⁾ の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者等¹⁵⁾（目標症例数：2,005例¹⁶⁾）を対象に、本薬/IC¹⁷⁾ と IC の有効性及び安全性を比較すること等を目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 29 の国又は地域、175 施設で実施された。本試験は、試験開始時点では本薬/IPI と IC の有効性及び安全性を比較することを目的とした 2 群試験であったが、CA209012 試験¹⁸⁾ 及び KEYNOTE-059 試験¹⁹⁾ の結果から、本薬、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与の有効性が期待できると考えられたため、本薬/IC 群を加えた 3 群試験に変更された（改訂治験実施計画書 02（2016年12月7日付け）。その後、
を踏まえた独立データモニタリング委員会からの勧告に基づき、2018年6月5日に本薬/IPI 群への患者の組入れが中止された²⁰⁾（改訂治験実施計画書（20年 月 日付け））（以下、本審査報告書では、44 試験について特段の記載がない限り、44 試験の本薬/IC 群及び IC 群について記載する）。

用法・用量は、本薬/IC 群では、FOLFOX との併用で本薬 240 mg を Q2W 又は CAPOX との併用で本薬 360 mg を Q3W で最長 24 カ月間静脈内投与、IC 群では FOLFOX 又は CAPOX と設定され、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、無作為化された 1,581 例（本薬/IC 群 789 例、IC 群 792 例）全例が IIT 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/IC 群 57 例、IC 群 52 例）。また、IIT 集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬/IC 群の 7 例、IC 群の 25 例を除く 1,549 例（本薬/IC 群 782 例、IC 群 767 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/IC 群 57 例、IC 群 52 例）。

本試験の主要評価項目として、試験開始時点では の患者集団における が設定されていた。その後、 において が示されたこと等を踏まえ、主要評価項目として RECIST ver1.1 に基づく BIRC 判定による PFS 及び奏効率が追加され、主要な解析対象集団が から に変更された（改訂治験実施計画書 04（2018年1月5日付け））。また、CA209032 試験²¹⁾ において CPS \geq 5 集団で有効性が高い傾向が認められたこと等から、

ことから、 を考慮して、目標症例数が 例¹⁶⁾に変更された（改訂治験実施計画書（20年 月 日付け））。その後、KEYNOTE-059 試験、KEYNOTE-061 試験の結果等から、TPS よりも CPS に基づく PD-L1 の発現状況が本薬の有効性に関連す

¹³⁾ 再発の場合、術前又は術後補助療法（化学放射線療法又は放射線療法を含む）の最終投与日から無作為化までの期間が 6 カ月以上の患者は組入れ可能とされた。

¹⁴⁾ HER2 陽性（施設基準、試験の実施国の診療ガイドライン等に従って判定することとされた）の患者は除外された。HER2 判定不能又は未測定 of の患者は組入れ可能とされた。

¹⁵⁾ 食道胃接合部（Siewert 分類 type I～III）の腺癌及び食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組入れ可能とされた。

¹⁶⁾ 本薬/IC 群、IC 群及び本薬/IPI 群の合計。

¹⁷⁾ FOLFOX 又は CAPOX のいずれかを治験担当医師が選択することとされた。

¹⁸⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬/化学療法の有効性、安全性等を検討することを目的とした海外第 I/II 相試験。

¹⁹⁾ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、ペムプロリズマブ単独又はペムプロリズマブと化学療法（5-FU/CDDP 又は Cape/CDDP）との併用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 II 相試験。

²⁰⁾ 2018年6月5日までに組み入れられた本薬/IPI 群の患者は 409 例であった。

²¹⁾ 進行固形癌患者を対象に、本薬/IPI 投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした海外第 I/II 相試験。

²²⁾

る可能性が示唆されたことを踏まえ、本試験の主要評価項目は PD-L1 陽性 (CPS \geq 5) 集団における PFS 及び OS とされ、CPS \geq 1 集団及び ITT 集団における PFS 及び OS 等は副次評価項目に変更された (改訂治験実施計画書 07 (2018 年 9 月 14 日付け))。また、

ことから、目標症例数が 例から 2,005 例¹⁶⁾に変更された (改訂治験実施計画書 (20 年 月 日付け))。さらに、KEYNOTE-062 試験¹¹⁾の結果等から、本薬の有効性を評価するためにはより長い観察期間が必要と考えられたことから、PFS 及び OS の解析時点を変更し、有効性評価を目的とした①PFS の主要解析及び OS の 1 回の中間解析並びに②OS の最終解析を、それぞれ最後に登録された患者の追跡期間が①12 カ月以上及び②24 カ月以上となった時点で実施することとされた (改訂治験実施計画書 09 (2019 年 9 月 16 日付け))。

複数の評価項目及び解析対象集団を設定することに伴う多重性の調整については、CPS \geq 5 集団における PFS 及び OS に対してそれぞれ 0.02 及び 0.03 の有意水準 (両側) を割り当てた上で、Bonferroni 法に基づくグラフィカルアプローチによって試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 となるように調整された (図 3)。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

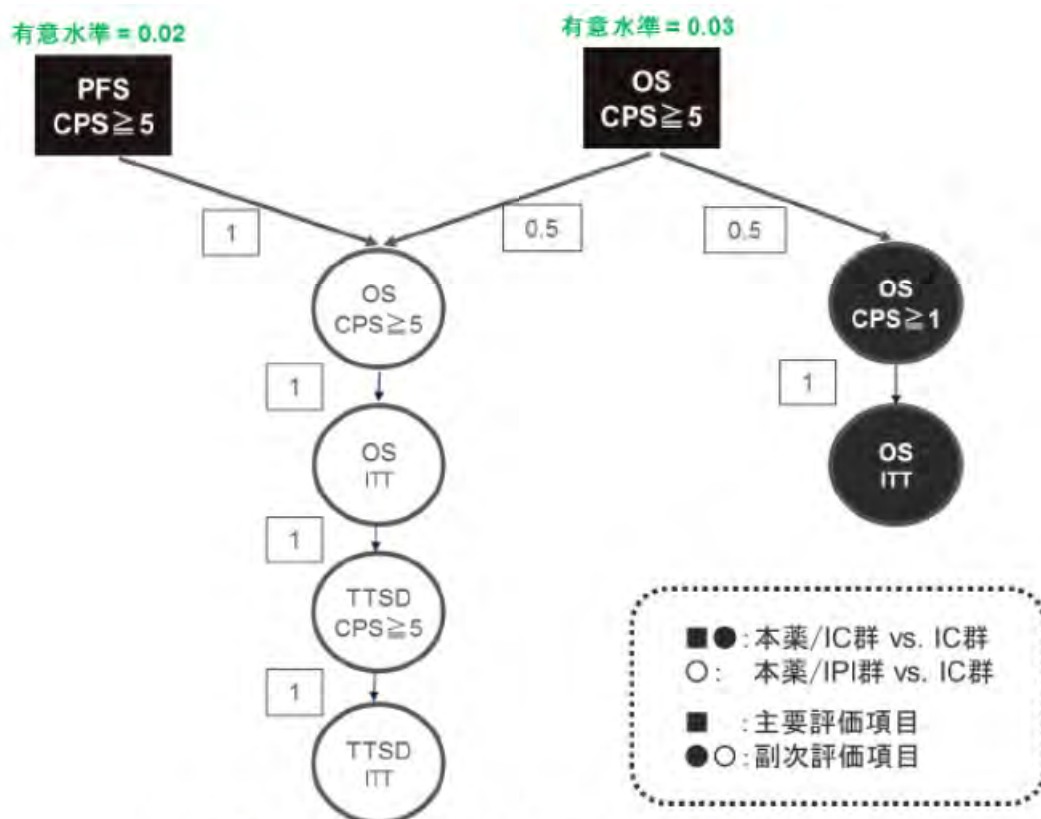


図3 OS及びPFSに関する検定手順及び有意水準(両側)の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされた CPS \geq 5 集団における RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による PFS の主要解析 (2020 年 5 月 27 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 4 のとおりであり、IC 群に対する本薬/IC 群の優越性が検証された。

表6 PFSの主要解析結果 (BIRC 判定、CPS \geq 5 集団、2020年5月27日データカットオフ)

	本薬/IC 群	IC 群
例数	473	482
イベント数 (%)	328 (69.3)	350 (72.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.69 [7.03, 9.17]	6.05 [5.55, 6.90]
ハザード比 [95%CI] *1	0.68 [0.58, 0.79] *2	
p 値 (両側) *3	<0.0001	

*1: PD-L1 発現状況¹²⁾ (TPS) (\geq 1%、<1%又は判定不能)、ECOG PS (0、1)、IC (FOLFOX、CAPOX) 及び実施国 (アジア、北米、その他) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 中間解析における有意水準に対応した 98%CI は [0.56, 0.81] であった、*3: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準 (両側) 0.02

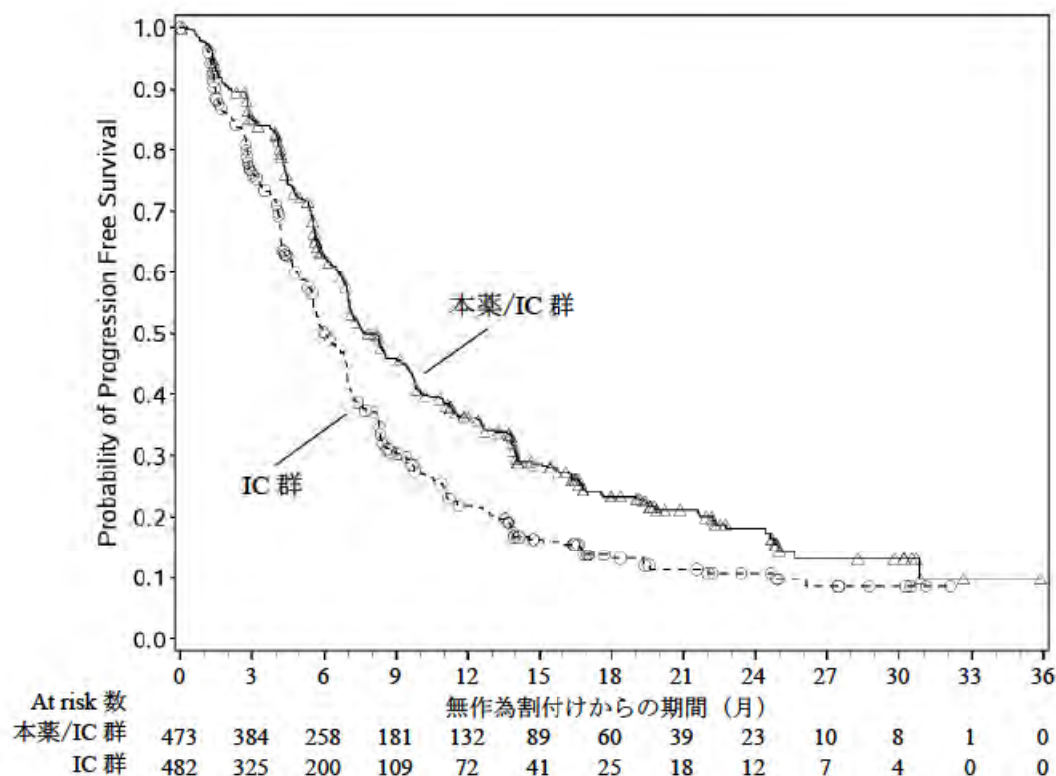


図4 PFSの主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BIRC 判定、CPS \geq 5 集団、2020年5月27日データカットオフ)

また、もう一つの主要評価項目とされた CPS \geq 5 集団における OS の中間解析 (2020年5月27日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表7及び図5のとおりであり、IC 群に対する本薬/IC 群の優越性が検証された。加えて、図3の検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、CPS \geq 1 集団及び ITT 集団における OS について、IC 群と比較して本薬/IC 群で統計学的に有意な延長が認められた (表7並びに図6及び7)。

表7 OSの中間解析結果(2020年5月27日データカットオフ)

患者集団	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *1	p値 (両側) *5
CPS \geq 5	本薬/IC群	473	309 (65.3)	14.39 [13.11, 16.23]	0.71 [0.61, 0.83] *2	<0.0001*6
	IC群	482	362 (75.1)	11.10 [10.02, 12.09]		
CPS \geq 1	本薬/IC群	641	434 (67.7)	13.96 [12.55, 14.98]	0.77 [0.68, 0.88] *3	<0.0001*7
	IC群	655	492 (75.1)	11.33 [10.64, 12.25]		
ITT	本薬/IC群	789	544 (68.9)	13.83 [12.55, 14.55]	0.80 [0.71, 0.90] *4	0.0002*7
	IC群	792	591 (74.6)	11.56 [10.87, 12.48]		

*1: PD-L1発現状況¹²⁾(TPS)(\geq 1%、 $<$ 1%又は判定不能)、ECOGPS(0、1)、IC(FOLFOX、CAPOX)及び実施国(アジア、北米、その他)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: 中間解析における有意水準に対応した98.4%CIは[0.59, 0.86]であった、*3: 中間解析における有意水準に対応した99.3%CIは[0.64, 0.92]であった、*4: 中間解析における有意水準に対応した99.3%CIは[0.68, 0.94]であった、*5: 層別log-rank検定(Cox比例ハザードモデルと同様の層別因子)、*6: 有意水準(両側)0.016、*7: 有意水準(両側)0.007

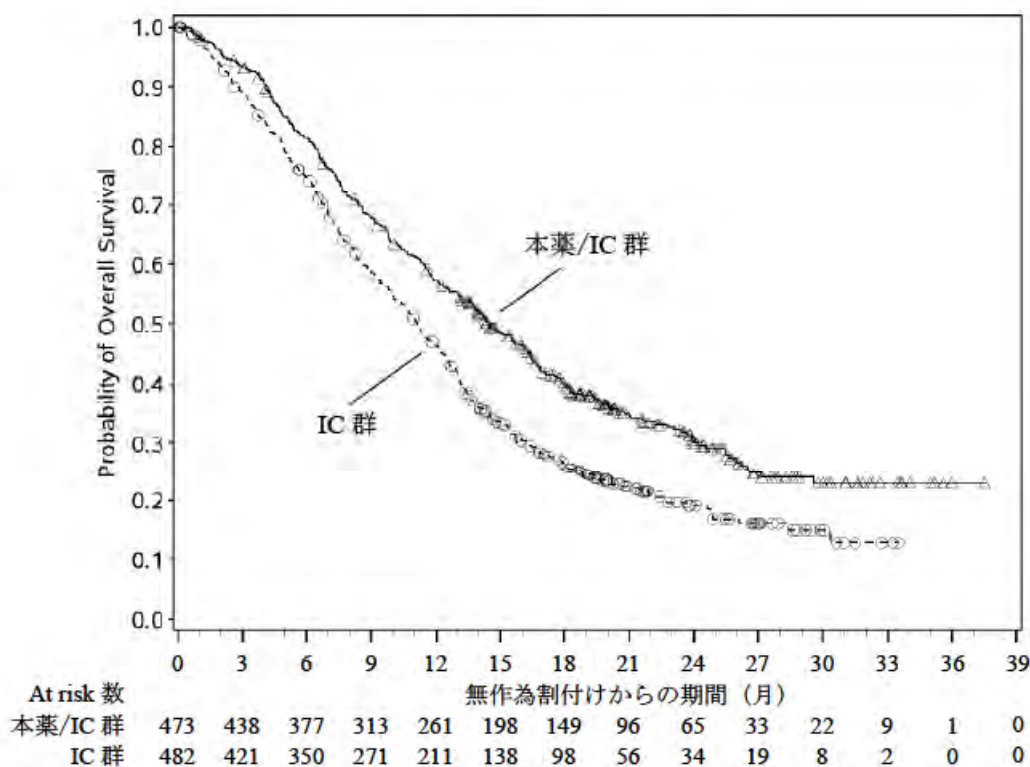


図5 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線(CPS \geq 5集団、2020年5月27日データカットオフ)

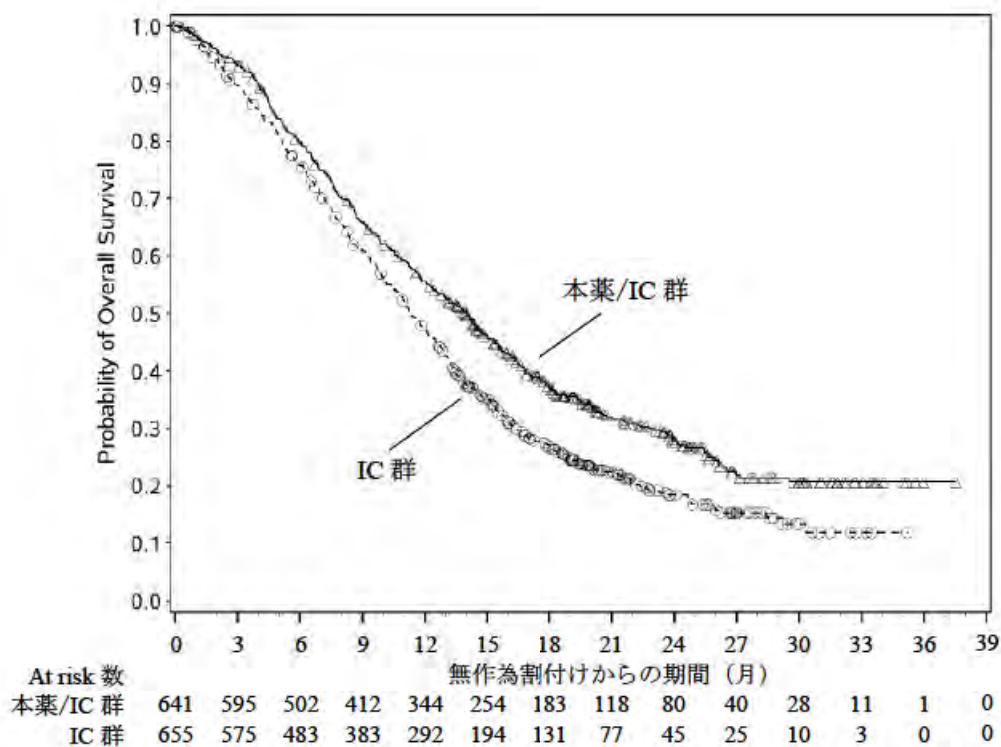


図 6 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (CPS \geq 1 集団、2020 年 5 月 27 日データカットオフ)

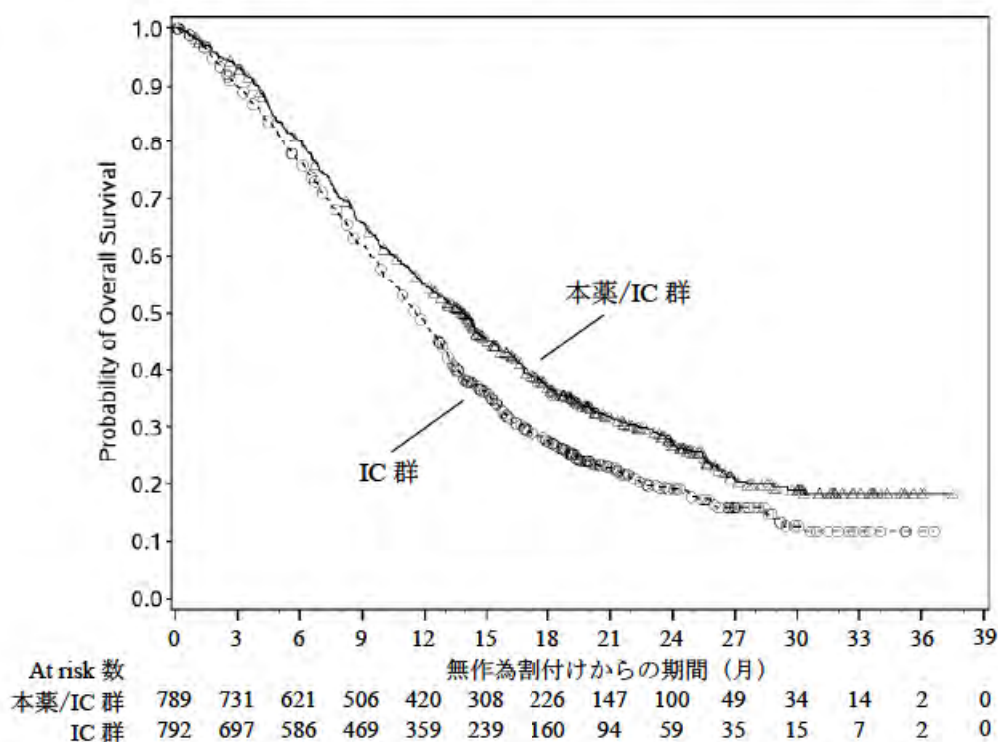


図 7 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2020 年 5 月 27 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬/IC 群 103/782 例 (13.2%)、IC 群 89/767 例 (11.6%) に認められた (日本人患者における死亡は認められなかった)。疾患進行による死亡例 (本薬/IC 群 67 例、IC 群 62 例) を除く患者の死因は、本薬/IC 群で悪性新生物進行及び肺炎各 3 例、胃腸出血、突然死、脳梗塞、発熱性好中球減少症及び心筋梗塞各 2 例、敗血症/腹部感染、下気道

感染/肺塞栓症、ILD、呼吸不全、腸間膜血栓症、肺高血圧症、下痢、気道感染、血液量減少性ショック、塞栓症、腸管穿孔、急性心筋梗塞、敗血症性ショック、不整脈、誤嚥性肺炎、肺塞栓症、胃腸の炎症、脳血管発作、心停止及び肺臓炎各1例、IC群で心筋梗塞4例、無力症/食欲減退、胃出血/虚血性脳卒中、出血性ショック、頭蓋内圧上昇、下痢、不整脈、突然死、慢性閉塞性肺疾患、敗血症、静脈血栓症、心肺停止、急性心不全、血栓性微小血管症、腎不全、心停止、糖尿病性代謝代償不全、肺塞栓症、悪性新生物進行、ILD、髄膜転移、安楽死、急性呼吸不全及び不明各1例であった。このうち、本薬/IC群の発熱性好中球減少症2例、肺炎、胃腸出血、脳梗塞、ILD、腸間膜血栓症、下痢、敗血症性ショック、胃腸の炎症、脳血管発作及び肺臓炎各1例、IC群の無力症/食欲減退、下痢、肺塞栓症及びILD各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.R 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、本薬の有効性及び安全性については、44試験及び37試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」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）等を踏まえ、44試験、37試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.1.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、本薬/IC投与の有効性は示されたと判断した。

7.1.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、44試験及び37試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

下記の理由等から、44試験の対照群としてFOLFOX又はCAPOXのいずれかを、37試験の対照群としてSOX又はCAPOXのいずれかを選択することとした。

- 44試験及び37試験の計画時点におけるNCCNガイドライン（胃癌）（v.3.2015）において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者の一次治療として、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与（5-FU/CDDP、Cape/CDDP、FOLFOX及びCAPOX）が推奨されていたこと。
- 44試験及び37試験の計画時点における国内診療ガイドライン（胃癌）（2014年版、2015年5月速報）において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者の一次治療として、S-1/CDDP、Cape/CDDP、SOX及びCAPOXが推奨されていたこと。
- 複数の第Ⅲ相臨床試験、メタアナリシス等において、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の併用下で、CDDPと比較してOXでPFS、OS等に明確な差異は認められず、血液毒性が少ない傾向が認められた旨が報告されていたこと（Ann Oncol 2015; 26: 141-8、Gastric Cancer 2011; 14: 50-5等）。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.1.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、44 試験及び 37 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象として PFS の延長が認められた複数の臨床試験において、疾患進行に伴う臨床症状の悪化、QOL の低下までの期間が延長した旨が報告されていること（J Clin Oncol 2007; 25: 3210-6 等）から、当該患者において PFS が延長することにより患者の QOL の維持等が期待でき、臨床的意義があると考え、また、当該患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、44 試験及び 37 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定した。

また、申請者は、44 試験及び 37 試験における本薬/IC 投与の有効性の評価結果について、それぞれ以下のように説明している。

<44 試験>

主要評価項目の一つとされた CPS \geq 5 集団における RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による PFS について、IC 群に対する本薬/IC 群の優越性が検証された（7.1.1.1.2 参照）。

もう一つの主要評価項目とされた CPS \geq 5 集団における OS について、IC 群に対する本薬/IC 群の優越性が検証され、また、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当て（図 3）に従って検定が行われた CPS \geq 1 集団及び ITT 集団においても、IC 群と比較して本薬/IC 群で統計学的に有意な OS の延長が示された（7.1.1.1.2 参照）。

なお、対照群の薬剤（①FOLFOX 及び②CAPOX）別の IC 群に対する本薬/IC 群の PFS のハザード比 [95%CI] は CPS \geq 5 集団でそれぞれ①0.67 [0.54, 0.83] 及び②0.71 [0.57, 0.88]、OS のハザード比 [95%CI] は CPS \geq 5 集団で①0.71 [0.57, 0.88] 及び②0.69 [0.55, 0.85]、CPS \geq 1 集団で①0.77 [0.64, 0.92] 及び②0.75 [0.62, 0.90]、並びに ITT 集団で①0.78 [0.66, 0.91] 及び②0.81 [0.68, 0.96]（いずれも 2020 年 5 月 27 日データカットオフ）であり、IC 群で選択された薬剤間で本薬/IC 投与の有効性評価に影響を及ぼす差異は認められなかった。

また、44 試験の日本人集団における PFS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 8 及び図 8、並びに OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 9 及び図 9～11 のとおりであった。

表 8 44 試験：日本人集団における PFS の主要解析結果
(BIRC 判定、CPS \geq 5 集団、2020 年 5 月 27 日データカットオフ)

	本薬/IC 群	IC 群
例数	27	19
イベント数 (%)	17 (63.0)	12 (63.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.41 [5.39, 16.79]	10.87 [5.75, 13.77]
ハザード比 [95%CI] *		1.13 [0.54, 2.37]

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

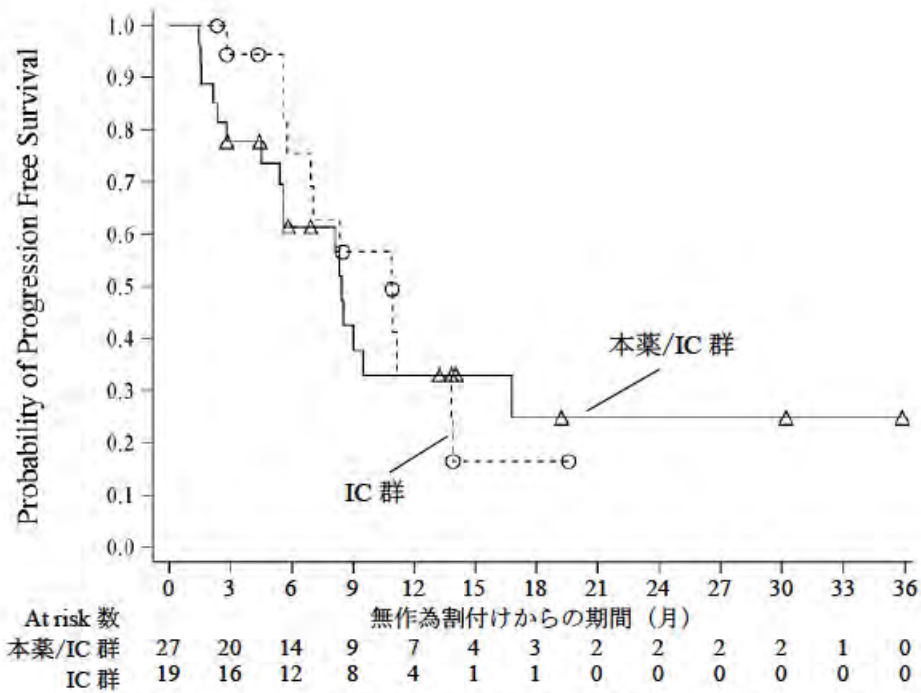


図8 44試験：日本人集団におけるPFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
(BIRC判定、CPS \geq 5集団、2020年5月27日データカットオフ)

表9 44試験：日本人集団におけるOSの中間解析結果（2020年5月27日データカットオフ）

患者集団	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *
CPS \geq 5	本薬/IC群	27	19 (70.4)	16.10 [8.97, 23.95]	1.08 [0.52, 2.24]
	IC群	19	12 (63.2)	16.23 [10.12, 21.06]	
CPS \geq 1	本薬/IC群	41	29 (70.7)	16.13 [11.56, 20.21]	1.14 [0.64, 2.03]
	IC群	33	19 (57.6)	16.23 [12.25, 21.06]	
ITT	本薬/IC群	57	37 (64.9)	17.02 [15.01, 23.95]	1.26 [0.76, 2.09]
	IC群	52	26 (50.0)	17.05 [13.93, -]	

—：推定不能、*：非層別Cox比例ハザードモデル。

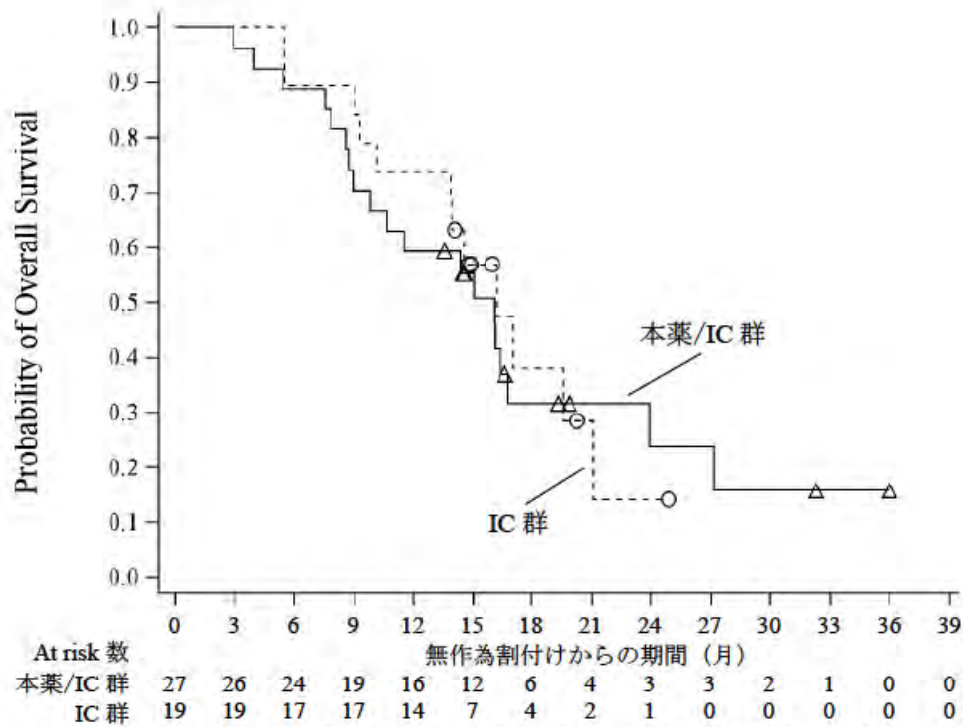


図9 44試験：日本人集団におけるOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(CPS \geq 5 集団、2020年5月27日データカットオフ)

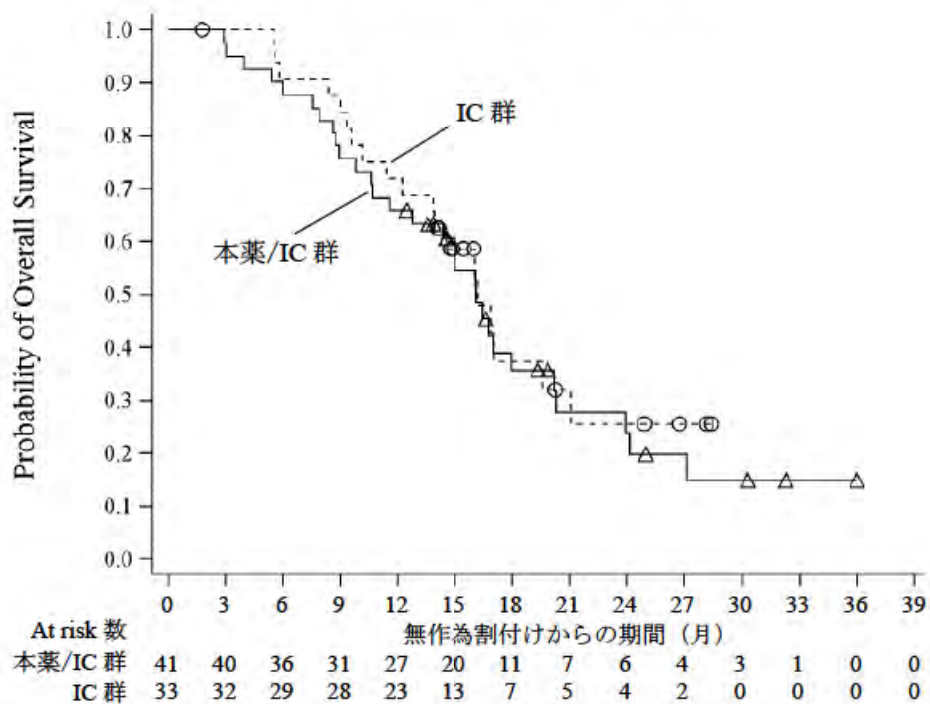


図10 44試験：日本人集団におけるOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(CPS \geq 1 集団、2020年5月27日データカットオフ)

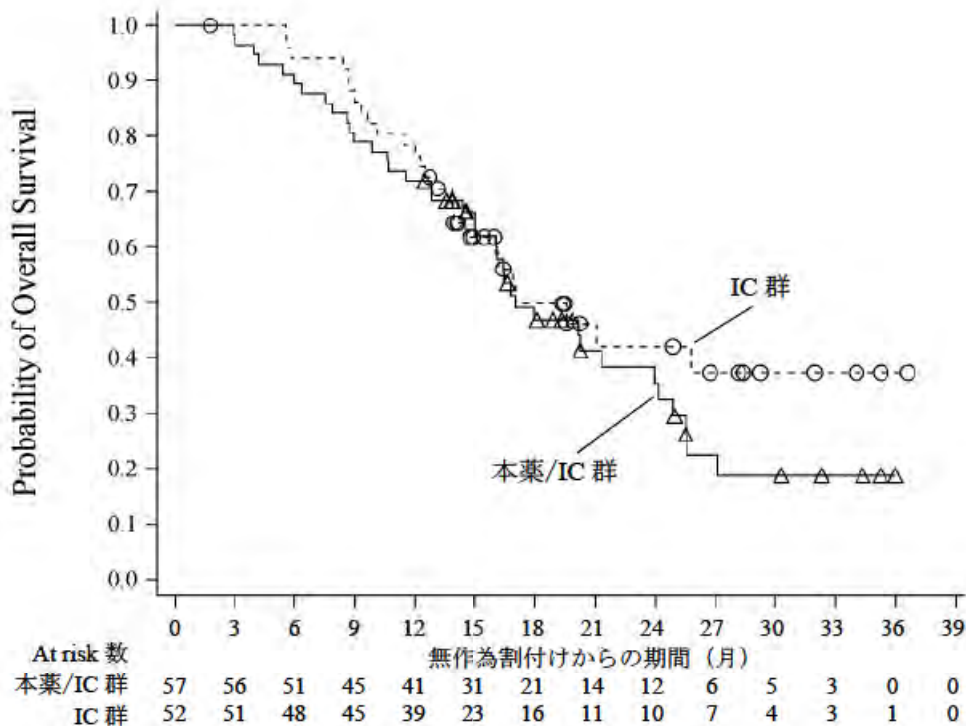


図 11 44 試験：日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2020 年 5 月 27 日データカットオフ)

<37 試験>

主要評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による PFS について、プラセボ/IC 群に対する本薬/IC 群の優越性が検証された(7.1.1.1.1 参照)。なお、対照群の薬剤(①SOX 及び②CAPOX)別のプラセボ/IC 群に対する本薬/IC 群の PFS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ①0.68 [0.51, 0.90] 及び②0.69 [0.47, 1.01] であり (2018 年 10 月 31 日データカットオフ)、プラセボ/IC 群で選択された薬剤間で本薬/IC 投与の有効性評価に影響を及ぼす差異は認められなかった。

もう一つの主要評価項目とされた OS については、プラセボ/IC 群に対する本薬/IC 群の統計学的に有意な延長は認められなかった (7.1.1.1.1 参照)。

また、37 試験の日本人集団における PFS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 10 及び図 12、並びに OS の最終結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 11 及び図 13 のとおりであった。

表 10 37 試験：日本人集団における PFS の中間解析結果 (BIRC 判定、ITT 集団、2018 年 10 月 31 日データカットオフ)

	本薬/IC 群	プラセボ/IC 群
例数	198	197
イベント数 (%)	79 (39.9)	94 (47.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.89 [8.11, -]	8.54 [7.06, 9.89]
ハザード比 [95%CI] *		0.83 [0.62, 1.13]

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

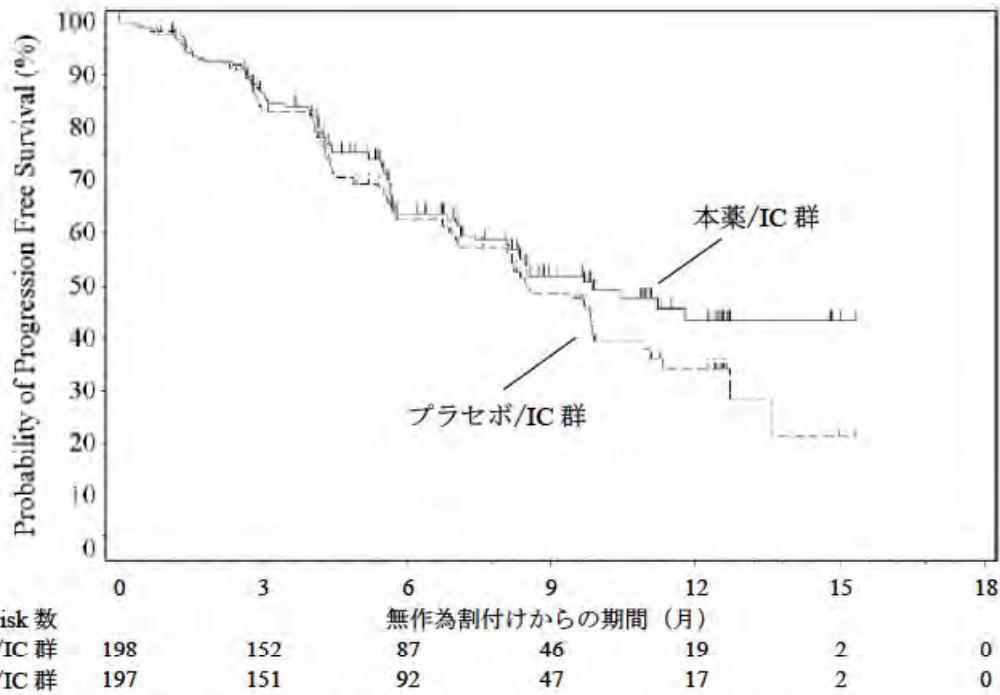


図 12 37 試験：日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BIRC 判定、ITT 集団、2018 年 10 月 31 日データカットオフ)

表 11 37 試験：日本人集団における OS の最終解析結果 (ITT 集団、2020 年 1 月 31 日データカットオフ)

	本薬/IC 群	プラセボ/IC 群
例数	198	197
イベント数 (%)	130 (65.7)	129 (65.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.53 [14.65, 20.40]	19.12 [16.76, 22.54]
ハザード比 [95%CI] *	1.04 [0.81, 1.32]	

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

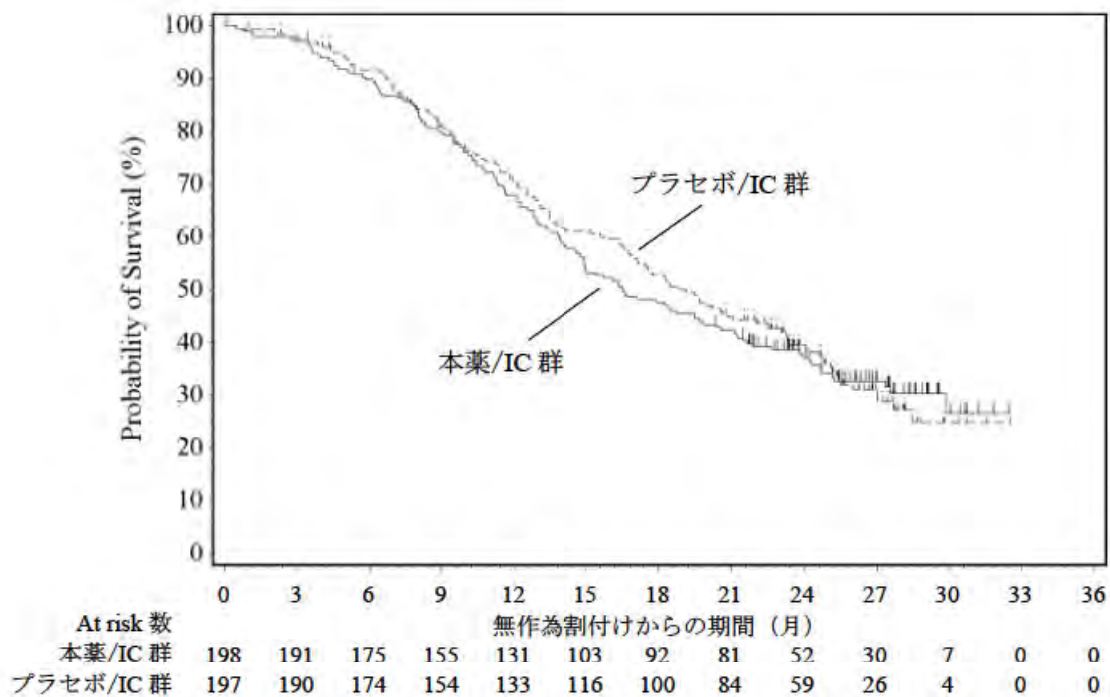


図 13 37 試験：日本人集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2020 年 1 月 31 日データカットオフ)

さらに、申請者は、①44 試験及び 37 試験における OS の結果の一貫性、②日本人集団と全体集団の結果の一貫性、並びに③44 試験及び 37 試験の対象患者における本薬/IC 投与の有効性について、以下のよう

① 44 試験及び 37 試験における OS の結果の一貫性について：

44 試験及び 37 試験の主要評価項目の一つとされた OS について、44 試験では対照群と比較して本薬/IC 群で統計学的に有意な延長が示された一方、37 試験では示されなかった理由については、下記のとおり考える。

44 試験では 31.9%の患者で後治療が実施された一方、37 試験で後治療が実施された患者の割合は 65.3%であった (表 12 及び 13)。治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する治療において、疾患進行後に後治療を受けた患者の割合が高いほど疾患進行後の生存期間は延長すること (Cancer Chemother Pharmacol 2018; 81: 981-9) が報告されており、実際に 37 試験の生存期間の中央値は本薬/IC 群及び対照群でそれぞれ 17.45 カ月及び 17.15 カ月、44 試験については本薬/IC 群及び対照群でそれぞれ 13.83 カ月及び 11.56 カ月であり、44 試験と比較して 37 試験で生存期間が長い傾向が認められた。OS の延長効果に基づく有効性評価において、疾患進行後の生存期間が長くなるほど試験治療の効果を投与群間の差として検出することが困難となる傾向がある旨の報告 (J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1642-9) があることも考慮すると、44 試験と比較して 37 試験で後治療が実施された患者の割合が高かったこと等により、37 試験ではプラセボ/IC 群と比較して本薬/IC 群で統計学的に有意な OS の延長が認められなかったと考えられる。

また、後治療について、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対し、二次治療として PTX/RAM 投与 (Lancet Oncol 2014; 15: 1224-35) が国内外の診療ガイドラインにおいて推奨されており、三次治療以

降については、本薬単独投与が本邦を含む■の国又は地域²³⁾で承認されている。これらの治療法は、いずれも OS の延長効果に基づき有効性が示されており、本薬単独投与を含む後治療が実施されることにより、一次治療としての本薬/IC 投与による OS の延長効果を検出することが困難となったと考えられる。

表 12 44 試験：後治療の実施割合

	全体集団		日本人患者		外国人患者	
	本薬/IC 群 789 例	IC 群 792 例	本薬/IC 群 57 例	IC 群 52 例	本薬/IC 群 732 例	IC 群 740 例
二次治療を受けた患者	235 (29.8)	269 (34.0)	41 (71.9)	35 (67.3)	194 (26.5)	234 (31.6)
三次治療を受けた患者	64 (8.1)	91 (11.5)	15 (26.3)	16 (30.8)	49 (6.7)	75 (10.1)
後治療として以下の薬剤 が投与された患者						
本薬	6 (0.8)	28 (3.5)	2 (3.5)	14 (26.9)	4 (0.5)	14 (1.9)
本薬以外の免疫チェック ポイント阻害剤	7 (0.9)	38 (4.8)	0	3 (5.8)	7 (1.0)	35 (4.7)

表 13 37 試験：後治療の実施割合

	全体集団		日本人患者		外国人患者	
	本薬/IC 群 362 例	プラセボ/IC 群 362 例	本薬/IC 群 198 例	プラセボ/IC 群 197 例	本薬/IC 群 164 例	プラセボ/IC 群 165 例
二次治療を受けた患者	232 (64.1)	241 (66.6)	141 (71.2)	150 (76.1)	91 (55.5)	91 (55.2)
三次治療を受けた患者	102 (28.2)	140 (38.7)	63 (31.8)	103 (52.3)	39 (23.8)	37 (22.4)
後治療として以下の薬剤 が投与された患者						
本薬	39 (10.8)	92 (25.4)	31 (15.7)	83 (42.1)	8 (4.9)	9 (5.5)
本薬以外の免疫チェック ポイント阻害剤	8 (2.2)	8 (2.2)	0	1 (0.5)	8 (4.9)	7 (4.2)

② 日本人集団と全体集団の結果の一貫性について：

44 試験において、(i) OS 及び (ii) PFS に関して全体集団と日本人集団で一貫した結果が得られなかった理由については、それぞれ下記のように考える。

(i) OS について

後治療が実施された患者の割合が OS の結果に及ぼす影響については上記①のとおり考えることから、後治療が実施された患者の割合が、外国人集団と比較して日本人集団で高かったこと（表 12）により、全体集団と日本人集団の結果の一貫性が認められなかったと考えられる。

(ii) PFS について

44 試験において、日本人集団（CPS \geq 5 集団）における BIRC 判定による PFS のハザード比 [95%CI] は 1.13 [0.54, 2.37] であった一方、治験責任医師判定では 0.76 [0.39, 1.49] であり、全体集団（CPS \geq 5 集団）における BIRC 判定によるハザード比 (0.68) と一貫した結果が示されていることから、日本人集団において BIRC と治験責任医師との間での疾患進行に係る判定の差異が、日本人集団と全体集団の結果の一貫性に影響を及ぼした可能性が考えられた。そこで、44 試験での PFS の評価において、BIRC 判定により PD と判定される前に後治療が開始され打ち切りとされた患者の割合について検討した結果、全体集団では本薬/IC 群と IC 群との間で明確な差異は認められなかった（それぞれ 58/473 例 (12.3%) 及

²³⁾ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する三次治療以降の治療として、以下の国又は地域で本薬単独投与が承認されている（承認年月）：日本（2017 年 9 月）、XXXXXXXXXX。

び 59/482 例 (12.2%)) 一方、日本人集団では本薬/IC 群と比較して後治療が開始され打ち切りとされた患者の割合が IC 群で高かった (それぞれ 5/27 例 (18.5%) 及び 5/19 例 (26.3%))。当該打ち切りは、画像上の PD が確認される前に治験担当医師が臨床症状等を踏まえて疾患進行と判断し、後治療が開始されたことによるものと考えられ、informative censoring (PFS イベントとの関連が疑われる打ち切り) である可能性が否定できず、44 試験の日本人集団の IC 群における PFS が過大評価されている可能性が考えられる。なお、当該打ち切りを (A) 当該時点でイベントと取り扱った場合及び (B) 当該時点ではイベントとも打ち切りとも取り扱わなかった場合の日本人集団 (CPS \geq 5 集団) における PFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ (A) 1.01 [0.54, 1.91] 及び (B) 1.14 [0.58, 2.21] であった。

③ 44 試験及び 37 試験の対象患者における本薬/IC 投与の有効性について：

上記①及び②の内容に加えて、下記の点等を考慮すると、日本人患者を含め、44 試験及び 37 試験の対象患者に対し、本薬/IC 投与の有効性は期待できると考える。

- 44 試験の全体集団における OS について、IC 群と比較して本薬/IC 群で統計学的に有意な延長が認められたこと。
- 37 試験の全体集団における OS について、プラセボ/IC 群と比較して本薬/IC 群で統計学的に有意な延長は認められなかったものの、ハザード比は 1 を下回っており、延長傾向は示されていると考えること。
- 本邦において、本薬単独投与は三次治療における治療選択肢とされているものの、一次治療において PFS を延長することは、胃癌の臨床症状が最も良好な期間を延長することにつながり、患者の QOL の維持に寄与すること、並びに 37 試験の ITT 集団及び 44 試験の CPS \geq 5 集団において認められた PFS の延長効果の大きさには臨床的な意義があると考えられること。
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌を含む既承認の効能・効果における本薬の PK 及び有効性に明確な国内外差は認められていないこと (「平成 29 年 8 月 22 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)。

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・再発の胃癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、44 試験において本薬/IC 投与の OS の延長効果が検証されたことは、当該患者に対する一次治療として本薬/IC 投与の有効性を評価する上で重要であると考えられる。

一方で、OS について、44 試験の日本人集団と全体集団で結果の一貫性は認められておらず、また、日本人患者が全体集団の 54.6% を占める 37 試験においてプラセボ/IC 群と比較して本薬/IC 群で延長が認められたと判断することは困難であると考えられる。しかしながら、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌を含む既承認の効能・効果における本薬の PK 及び有効性に明確な国内外差は認められていないこと (「平成 29 年 8 月 22 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) 等を踏まえると、44 試験の日本人集団と全体集団及び 37 試験の全体集団と 44 試験の全体集団との間での OS の結果の差異は、三次治療以降において OS を延長することが検証されている本薬単独投与を含む後治療が実施された患者の割合の違いにより生じた可能性がある旨の申請者の説明について、一定の理解は可能であると考えられる。

また、三次治療として本薬単独投与の OS の延長効果が示されている状況において、一次治療による治療期間における PFS の延長効果を期待して本薬/IC 投与を実施することの臨床的意義に係る申請者

の説明についても一定の理解は可能であり、本薬/IC 投与の一次治療としての有効性については、PFS に対する効果の大きさも考慮した上で、評価することとした。44 試験の PFS について、informative censoring が否定できない打ち切り例の取扱いを変えた上記の解析結果等を踏まえると、当該打ち切りの分布の差異による影響のみに基づき日本人集団と全体集団で結果の一貫性が認められなかった理由を説明することには限界があるものの、37 試験の PFS について、日本人集団では全体集団と一貫した結果が示されていること等も考慮すると、下記の点より、44 試験及び 37 試験の結果に基づき、日本人患者を含めて、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/IC 投与の有効性は示されたと判断した。

- 44 試験において、OS の延長効果に基づき本薬/IC 投与の有効性が検証されたこと。
- 37 試験及び 44 試験の PFS について、対照群（プラセボ/IC 群又は IC 群）に対する本薬/IC 群の優越性が検証され、かつ一定の臨床的意義のある効果の大きさが認められていること（7.1.1.1.1 及び 7.1.1.1.2 参照）。
- 37 試験の全体集団及び 44 試験の日本人集団における OS について、対照群（プラセボ/IC 群又は IC 群）と比較して本薬/IC 群で明確に劣るような結果は示されていないこと。

ただし、44 試験において、PD-L1 の発現状況により本薬/IC 投与の有効性が異なる傾向が認められていること（7.1.1.1.2、表 7 及び図 5～7 等参照）から、PD-L1 発現状況別の本薬/IC 投与の臨床的位置付けについては、「7.1.R.4.2 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について」の項においてさらに検討することとした。

7.1.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3.1 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃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、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における本薬/IC 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象²⁴⁾であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、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、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、胃癌患者において本薬/IC 投与は忍容可能と判断した。

7.1.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、44 試験及び 37 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/IC 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

44 試験及び 37 試験における安全性の概要は、表 14 のとおりであった。

²⁴⁾ 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（「令和 3 年 7 月 13 日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）。

表 14 安全性の概要 (44 試験及び 37 試験)

	例数 (%)			
	44 試験		37 試験	
	本薬/IC 群 782 例	IC 群 767 例	本薬/IC 群 359 例	プラセボ/IC 群 358 例
全有害事象	776 (99.2)	752 (98.0)	358 (99.7)	357 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	621 (79.4)	519 (67.7)	257 (71.6)	232 (64.8)
死亡に至った有害事象	137 (17.5)	111 (14.5)	10 (2.8)	8 (2.2)
重篤な有害事象	423 (54.1)	335 (43.7)	135 (37.6)	120 (33.5)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	371 (47.4)	251 (32.7)	130 (36.2)	93 (26.0)
本薬又はプラセボ	—	—	63 (17.5)	33 (9.2)
S-1、Cape、5-FU、LV 又は OX	—	—	115 (32.0)	87 (24.3)
休業に至った有害事象 ^{*1}	513 (65.6)	380 (49.5)	297 (82.7)	284 (79.3)
本薬又はプラセボ	—	—	134 (37.3)	122 (34.1)
S-1、Cape、5-FU、LV 又は OX	—	—	296 (82.5)	282 (78.8)
減量に至った有害事象 ^{*2}	317 (40.5)	296 (38.6)	125 (34.8)	121 (33.8)

— : 44 試験では薬剤別の情報は収集されなかったため不明、*1 : いずれかの治験薬の投与中止又は休業に至った有害事象、*2 : S-1、Cape、5-FU、LV 又は OX のいずれかの減量に至った有害事象

44 試験において、IC 群と比較して本薬/IC 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は認められなかった。IC 群と比較して本薬/IC 群で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (本薬/IC 群 : 132 例 (16.9%)、IC 群 : 100 例 (13.0%)、以下、同順)、貧血 (86 例 (11.0%)、56 例 (7.3%)) 及びリパーゼ増加 (55 例 (7.0%)、28 例 (3.7%)) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった治験薬の休業に至った有害事象は、好中球減少症 (132 例 (16.9%)、98 例 (12.8%))、好中球数減少 (84 例 (10.7%)、53 例 (6.9%)) 及び血小板減少症 (64 例 (8.2%)、38 例 (5.0%)) であった。IC 群と比較して本薬/IC 群で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

37 試験において、プラセボ/IC 群と比較して本薬/IC 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、発疹 (本薬/IC 群 : 61 例 (17.0%)、プラセボ/IC 群 : 21 例 (5.9%)、以下、同順) 及びそう痒症 (60 例 (16.7%)、20 例 (5.6%)) 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、好中球数減少 (71 例 (19.8%)、58 例 (16.2%))、発現率が 3%以上高かった治験薬の休業に至った有害事象は、好中球数減少 (137 例 (38.2%)、119 例 (33.2%))、食欲減退 (62 例 (17.3%)、43 例 (12.0%)) 及び肺炎 (18 例 (5.0%)、7 例 (2.0%))、発現率が 3%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、悪心 (21 例 (5.8%)、9 例 (2.5%)) であった。プラセボ/IC 群と比較して本薬/IC 群で発現率が 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、44 試験及び 37 試験と、本薬の既承認の効能・効果のうち、当該試験と同様に本薬 (360 mg Q3W 投与) が他の抗悪性腫瘍剤と併用投与された、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (227 試験のパート 1b²⁵⁾ 及び 9LA 試験²⁶⁾) との間での安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

²⁵⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬/化学療法と化学療法単独の有効性及び安全性を比較すること等を目的とした国際共同第Ⅲ相試験の、PD-L1 陰性患者を対象としたコホート。

²⁶⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬/IPI/化学療法と化学療法単独の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

44 試験及び 37 試験の本薬/IC 群、227 試験の本薬/化学療法²⁷⁾群及び 9LA 試験の本薬/IPI/化学療法²⁸⁾群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 15 のとおりであった。

表 15 安全性の概要 (44 試験、37 試験、227 試験及び 9LA 試験)

	例数 (%)			
	胃癌 (44 試験)	胃癌 (37 試験)	NSCLC (227 試験)	NSCLC (9LA 試験)
	本薬/IC 群 782 例	本薬/IC 群 359 例	本薬/化学療法群 172 例	本薬/IPI/化学療法群 358 例
全有害事象	776 (99.2)	358 (99.7)	172 (100)	355 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	621 (79.4)	257 (71.6)	130 (75.6)	249 (69.6)
死亡に至った有害事象	137 (17.5)	10 (2.8)	25 (14.5)	51 (14.2)
重篤な有害事象	423 (54.1)	135 (37.6)	91 (52.9)	203 (56.7)
投与中止に至った有害事象*	371 (47.4)	130 (36.2)	42 (24.4)	100 (27.9)
休薬に至った有害事象*	513 (65.6)	297 (82.7)	106 (61.6)	194 (54.2)

* : 44 試験、227 試験及び 9LA 試験では薬剤別の情報は収集されなかったため、いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象

227 試験及び 9LA 試験のいずれと比較しても、44 試験及び 37 試験のいずれにおいても発現率が 10% 以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (44 試験 : 308 例 (39.4%)、37 試験 : 144 例 (40.1%)、227 試験 : 38 例 (22.1%)、9LA 試験 : 105 例 (29.3%)、以下、同順)、末梢性ニューロパチー (232 例 (29.7%)、51 例 (14.2%)、4 例 (2.3%)、12 例 (3.4%))、AST 増加 (157 例 (20.1%)、69 例 (19.2%)、15 例 (8.7%)、23 例 (6.4%))、腹痛 (151 例 (19.3%)、61 例 (17.0%)、10 例 (5.8%)、24 例 (6.7%))、末梢性感覚ニューロパチー (143 例 (18.3%)、201 例 (56.0%)、5 例 (2.9%)、6 例 (1.7%)) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 (103 例 (13.2%)、53 例 (14.8%)、0 例、0 例) であった。227 試験及び 9LA 試験のいずれと比較しても、44 試験及び 37 試験のいずれにおいても発現率が 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及び重篤な有害事象、発現率が 5% 以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

44 試験及び 37 試験において、対照群 (IC 群又はプラセボ/IC 群) と比較して本薬/IC 群で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又は IC において既知の有害事象であった。また、NSCLC 患者と比較して胃癌患者で発現率が高かった有害事象についても、本薬及び併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であり、重篤な有害事象の発現率に明確な差異は認められなか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、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、胃癌患者において本薬/IC 投与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、44 試験及び 37 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/IC 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

44 試験及び 37 試験の本薬/IC 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 16 のとおりであった。

²⁷⁾ ①CBDCA/GEM 若しくは CDDP/GEM、又は②CBDCA/PEM 若しくは CDDP/PEM。

²⁸⁾ ①CBDCA/PTX、又は②CBDCA/PEM 若しくは CDDP/PEM。

表 16 安全性の概要 (44 試験及び 37 試験の本薬/IC 群)

	例数 (%)			
	44 試験		37 試験	
	日本人患者 57 例	外国人患者 725 例	日本人患者 195 例	外国人患者 164 例
全有害事象	57 (100)	719 (99.2)	195 (100)	163 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	33 (57.9)	588 (81.1)	133 (68.2)	124 (75.6)
死亡に至った有害事象	0	137 (18.9)	4 (2.1)	6 (3.7)
重篤な有害事象	23 (40.4)	400 (55.2)	72 (36.9)	63 (38.4)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	26 (45.6)	345 (47.6)	65 (33.3)	65 (39.6)
本薬又はプラセボ	—	—	36 (18.5)	27 (16.5)
S-1、Cape、5-FU、LV 又は OX	—	—	54 (27.7)	61 (37.2)
休業に至った有害事象 ^{*1}	39 (68.4)	474 (65.4)	173 (88.7)	124 (75.6)
本薬又はプラセボ	—	—	77 (39.5)	57 (34.8)
S-1、Cape、5-FU、LV 又は OX	—	—	173 (88.7)	123 (75.0)
減量に至った有害事象 ^{*2}	45 (78.9)	272 (37.5)	66 (33.8)	59 (36.0)

—：44 試験では薬剤別の情報は収集されなかったため不明、*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休業に至った有害事象、*2：S-1、Cape、5-FU、LV 又は OX のいずれかの減量に至った有害事象

44 試験において、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、末梢性感覚ニューロパチー（日本人患者：37 例（64.9%）、外国人患者：106 例（14.6%）、以下、同順）、食欲減退（35 例（61.4%）、189 例（26.1%））、好中球数減少（26 例（45.6%）、144 例（19.9%））、血小板数減少（20 例（35.1%）、148 例（20.4%））、手掌・足底発赤知覚不全症候群（19 例（33.3%）、84 例（11.6%））、倦怠感（13 例（22.8%）、39 例（5.4%））、末梢性浮腫（12 例（21.1%）、74 例（10.2%））、上咽頭炎（8 例（14.0%）、22 例（3.0%））及び肝障害（6 例（10.5%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（15 例（26.3%）、75 例（10.3%））、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、過量投与（4 例（7.0%）、7 例（1.0%））及び腸炎（3 例（5.3%）、1 例（0.1%））、発現率が 5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（12 例（21.1%）、23 例（3.2%））、発現率が 5%以上高かった治験薬の休業に至った有害事象は、好中球数減少（13 例（22.8%）、71 例（9.8%））、下痢（7 例（12.3%）、32 例（4.4%））、末梢性感覚ニューロパチー（4 例（7.0%）、5 例（0.7%））、腸炎（3 例（5.3%）、1 例（0.1%））及び上咽頭炎（3 例（5.3%）、0 例）、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球数減少（16 例（28.1%）、32 例（4.4%））、食欲減退（14 例（24.6%）、2 例（0.3%））、血小板数減少（11 例（19.3%）、31 例（4.3%））、手掌・足底発赤知覚不全症候群（10 例（17.5%）、19 例（2.6%））、下痢（9 例（15.8%）、20 例（2.8%））、悪心（7 例（12.3%）、13 例（1.8%））及び末梢性感覚ニューロパチー（6 例（10.5%）、14 例（1.9%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

37 試験において、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、末梢性感覚ニューロパチー（日本人患者：148 例（75.9%）、外国人患者：53 例（32.3%）、以下、同順）、食欲減退（131 例（67.2%）、78 例（47.6%））、血小板数減少（99 例（50.8%）、51 例（31.1%））、好中球数減少（98 例（50.3%）、59 例（36.0%））、便秘（80 例（41.0%）、40 例（24.4%））、倦怠感（61 例（31.3%）、0 例）、味覚不全（58 例（29.7%）、1 例（0.6%））、白血球数減少（58 例（29.7%）、20 例（12.2%））、しゃっくり（32 例（16.4%）、4 例（2.4%））、皮膚乾燥（24 例（12.3%）、3 例（1.8%））及び血管痛（22 例（11.3%）、1 例（0.6%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、食欲減退（25 例（12.8%）、4 例（2.4%））、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事

象は、食欲減退（18例（9.2%）、1例（0.6%））、発現率が5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少（88例（45.1%）、49例（29.9%））、血小板数減少（59例（30.3%）、32例（19.5%））、食欲減退（54例（27.7%）、8例（4.9%））、下痢（34例（17.4%）、9例（5.5%））、悪心（33例（16.9%）、9例（5.5%））、白血球数減少（26例（13.3%）、5例（3.0%））、末梢性感覚ニューロパチー（24例（12.3%）、9例（5.5%））及び倦怠感（13例（6.7%）、0例）、発現率が5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、食欲減退（25例（12.8%）、3例（1.8%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

44試験及び37試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、下記の点等を考慮すると、本薬及び併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/IC投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬及び併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

7.1.R.4 臨床的位置付け及び用法・用量について

本一変申請において、胃癌に係る本薬の用法・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240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は360mgを3週間間隔で点滴静注する。」と設定されていた（既承認の内容に下線部追加）。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。

- 本薬は、30分以上かけて点滴静注すること（既承認の内容と同一）。
- 本薬単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

機構は、「7.1.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、用法・用量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、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 本薬は、30分以上かけて点滴静注すること（既承認の内容と同一）。
- 本薬単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬を併用する必要性について慎重に判断すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

7.1.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした44試験及び37試験において、IC併用下で本薬240mg Q2W投与又は360mg Q3W投与の臨床的有用性が示されたこと（7.1.R.2及び7.1.R.3参照）から、当該2試験に基づき、本一変申請の用法・用量を設定した。また、本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤は添付文書の臨床成績の項の内容を熟知した上で選択する旨を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、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240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は360mgを3週間間隔で点滴静注する。」と設定した。

- 本薬は、30分以上かけて点滴静注すること（既承認の内容と同一）。
- 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、用法・用量に関連する注意の項を以下のように整備して設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 本薬は、30分以上かけて点滴静注すること（既承認の内容と同一）。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

7.1.R.4.2 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCNガイドライン（胃癌）（v.4.2021）：
 - PD-L1発現がCPS \geq 5のHER2陰性の治癒切除不能な進行胃癌患者に対する一次治療として、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（5-FU又はCape）及びOXと本薬との併用投与が強く推奨される（カテゴリー1）。
 - PD-L1発現がCPS1～4のHER2陰性の治癒切除不能な進行胃癌患者に対する一次治療として、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（5-FU又はCape）及びOXと本薬との併用投与は治療選択肢の一つである（カテゴリー2B）。
- 国内診療ガイドライン（胃癌）（2021年版）：

治癒切除不能な進行・再発胃癌患者に対する一次治療として、本薬/化学療法の有用性を示す比較試験（44試験及び37試験）の結果が報告されている。

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

化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした 44 試験及び 37 試験において、それぞれ下記の結果が示されたこと等から、本薬/IC 投与は当該患者に対する第一選択の治療として推奨されると考える。

- 44 試験において、主要評価項目の一つとされた CPS \geq 5 集団における PFS について、IC 群に対する本薬/IC 群の優越性が示されたこと。また、もう一つの主要評価項目とされた CPS \geq 5 集団における OS について、IC 群に対する本薬/IC 群の優越性が示され、CPS \geq 1 集団及び ITT 集団においても、事前に規定された多重性の調整方法に基づき IC 群と比較して本薬/IC 群で統計学的に有意な OS の延長が示されたこと。
- 37 試験において、主要評価項目の一つとされた ITT 集団における PFS について、プラセボ/IC 群に対する本薬/IC 群の優越性が示されたこと。また、もう一つの主要評価項目とされた ITT 集団における OS について、プラセボ/IC 群と比較して本薬/IC 群で延長傾向は示されたと考えること。

ただし、44 試験及び 37 試験において、HER2 陽性の患者は除外されており、HER2 陽性の患者に対する本薬/IC 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないこと、及び化学療法歴のない HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対しては、トラスツズマブとフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与が標準的治療として推奨されていることから、当該患者に対する本薬/IC 投与は推奨されないと考える。なお、本薬/IC 投与が推奨される対象は HER2 陰性患者である旨に関しては、臨床試験に組み入れられた患者の HER2 発現状況について添付文書の臨床成績の項において情報提供し、当該内容を熟知して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旨を効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することとした。

また、三次治療以降の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬単独投与に係る既承認時に効能・効果に関連する注意の項に設定した、本薬単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起については、本一変申請に伴い用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することとした。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起することとした。

- 本薬単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

また、機構は、44 試験において、PD-L1 の発現状況により本薬/IC 投与の有効性が異なる傾向が認められていること（7.1.1.1.2、表 7 及び図 5～7 等参照）等から、PD-L1 発現状況（CPS のカットオフ値：1 及び 5）別の本薬/IC 投与の有効性及び安全性、並びに本薬/IC 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²⁹⁾。

① 有効性：

44 試験における PD-L1 発現状況（CPS のカットオフ値：1 及び 5）別の OS 及び PFS の結果は表 17 及び 18 並びに図 14 のとおりであった（2020 年 5 月 27 日データカットオフ）。

CPS の発現が高い集団と比較して低い集団で、化学療法への本薬の上乗せ効果は小さくなる傾向が認められたものの、下記の点等を考慮すると、PD-L1 の発現状況が本薬/IC 投与の効果予測因子であると明確に結論付けることは困難であり、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/IC 投与の有効性が期待でき

²⁹⁾ 37 試験においては、CPS に基づく PD-L1 発現状況の情報は収集されなかった。

ると考える。

- 44 試験では、事前に規定された多重性の調整方法に基づき、ITT 集団においても IC 群と比較して本薬/IC 群で統計学的に有意な OS の延長が示されていること。また、CPS に基づく PD-L1 発現状況は 44 試験の投与群の割付因子ではなかったことを含め、CPS < 1 集団及び 1 ≤ CPS < 5 集団の解析（表 17 及び 18）は事前に規定されていない探索的な解析であり、結果の解釈には限界があると考えられること。

表 17 44 試験：PD-L1 発現状況別の OS (ITT 集団、2020 年 5 月 27 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*2
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	
CPS < 1	本薬/IC 群	140	13.08 [9.82, 16.66]	0.92 [0.70, 1.23]	0.0345
	IC 群	125	12.48 [10.12, 13.83]		
1 ≤ CPS < 5	本薬/IC 群	168	12.29 [9.63, 14.26]	0.97 [0.76, 1.24]	
	IC 群	173	11.99 [10.87, 13.90]		
CPS ≥ 5	本薬/IC 群	473	14.39 [13.11, 16.23]	0.70 [0.60, 0.81]	
	IC 群	482	11.10 [10.02, 12.09]		

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

表 18 44 試験：PD-L1 発現状況別の PFS (BIRC 判定、ITT 集団、2020 年 5 月 27 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	PFS		交互作用の p 値*2
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	
CPS < 1	本薬/IC 群	140	8.67 [6.93, 9.69]	0.93 [0.69, 1.26]	0.0257
	IC 群	125	8.11 [6.87, 9.82]		
1 ≤ CPS < 5	本薬/IC 群	168	7.16 [6.83, 8.38]	0.93 [0.73, 1.20]	
	IC 群	173	8.15 [7.03, 9.07]		
CPS ≥ 5	本薬/IC 群	473	7.69 [7.03, 9.17]	0.69 [0.59, 0.80]	
	IC 群	482	6.05 [5.55, 6.90]		

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

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/IC 投与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、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/IC 投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.1.R.2 有効性について」における検討等を踏まえ、本薬/IC 投与は化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する有効性は示されたと考えるものの、下記の点等を考慮すると、CPS<5 の患者に対しては本薬/IC 投与の良好なベネフィット・リスクバランスが示されたと判断することは困難と考える。したがって、当該患者に対する標準的治療である化学療法に本薬を上乗せする必要性については、PD-L1 の発現状況も考慮した上で、慎重に検討する必要があると考える。

- CPS に基づく PD-L1 の発現状況が本薬の効果予測因子である可能性が示唆されていたことを踏まえ、44 試験の主要な解析対象集団が CPS \geq 5 集団と設定された (7.1.1.1.2 参照) こと。その上で、PD-L1 の発現状況 (CPS \geq 5 集団、CPS \geq 1 集団、ITT 集団) により本薬/IC 投与の有効性が異なる傾向が認められていること (7.1.1.1.2、表 7 及び図 5~7 等参照)。また、CPS \geq 5 集団、1 \leq CPS<5 集団及び CPS<1 集団における解析結果において、CPS \geq 5 集団と比較してそれ以外の集団では化学療法への本薬の上乗せ効果 (OS 及び PFS) が小さくなる傾向が認められていること。
- 44 試験及び 37 試験において、対照群 (IC 群又はプラセボ/IC 群) と比較して本薬/IC 群で有害事象の発現率が高い傾向が認められていること (7.1.R.3.1 参照)。

したがって、44 試験における PD-L1 発現状況別の本薬/IC 投与の有効性について添付文書の臨床成績の項に記載した上で、本薬/IC 投与にあたっては、PD-L1 発現率 (CPS) を考慮した上で本薬を併用する必要性について慎重に判断する旨を用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することが適切であると判断した。また、本薬/IC 投与が推奨される対象は HER2 陰性の患者である旨については、本薬/IC 投与を行うにあたって重要な情報であることから、当該内容を明確にした上で、用法・用量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判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2 陰性の患者に投与すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率 (CPS) により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬を併用する必要性について慎重に判断すること。

7.1.R.5 効能・効果について

本一変申請において、胃癌に係る本薬の効能・効果は、既承認の効能・効果である「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、本申請後に申請者より以下のように変更する旨が説明された。

- 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（既承認の内容と同一）。
- 臨床試験に組み入れられた患者の HER2 発現状況について、「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用法・用量について」の項に示す検討の結果、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、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。なお、本薬/IC 投与が推奨される患者の HER2 の発現状況に関する内容については、用法・用量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判断した（7.1.R.4.2 参照）。

- 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（既承認の内容と同一）。

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、食道癌に対する術後補助療法に係る内容と併せて 7.2.R.6 に記載する。

7.2 食道癌に対する術後補助療法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 19 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 19 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	43 試験	Ⅲ	術前化学放射線療法により pCR が認められなかった食道癌の術後患者	794 ①532 ②262	①本薬 240 mg を Q2W で 8 回投与後、本薬 480 mg を Q4W で静脈内投与 ②プラセボを Q2W で 8 回投与後、プラセボを Q4W 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、「7.3.2 食道癌に対する術後補助療法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 国際共同試験

7.2.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：43 試験<2016 年 7 月～実施中 [データカットオフ日：2020 年 5 月 12 日] >）

術前化学放射線療法³⁰⁾により pCR が認められなかった³¹⁾食道癌³²⁾の術後患者³³⁾（目標症例数：760 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無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 29 の国又は地域、170 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 8 回投与後、480 mg を Q4W で静脈内投与、プラセボ群ではプラセボを Q2W で 8 回投与後、Q4W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで又は最長 12 カ月間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 794 例（本薬群 532 例、プラセボ群 262 例）全例が 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 50 例、プラセボ群 13 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかったプラセボ群の 2 例を除く 792 例（本薬群 532 例、プラセボ群 260 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 50 例、プラセボ群 13 例）。

本試験の主要評価項目として試験開始時点では治験責任医師判定による DFS³⁴⁾及び OS を設定し、OS については有効性評価を目的とした 1 回の中間解析が計画され、①DFS の主要解析、②OS の中間解析及び③OS の最終解析はそれぞれ①DFS に関する 455 件、②OS に関する 330 件及び③OS に関する 440 件のイベントが確認された時点で実施することとされた。しかしながら、CROSS 試験³⁵⁾の結果等から、本薬の有効性を評価するためにはより長い観察期間が必要と考えられたこと等を踏まえ、OS を主要評価項目から副次評価項目に変更し、DFS について統計学的に有意な結果が得られた場合には OS の解析を実施することとされた。また、DFS の 1 回目及び OS の 2 回目の中間解析が追加され、以下の時点で

³⁰⁾ 化学療法のレジメン及び放射線療法は、NCCN 又は ESMO のガイドラインに準じた本試験の実施国又は地域における標準治療を行うこととされた。ただし、化学療法は白金系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンとされた。

³¹⁾ 術後の病理組織学的検査で、AJCC 病期分類（第 7 版）に基づく ypT1 以上又は ypN1 以上であることと定義された。

³²⁾ 初回診断時に AJCC 病期分類（第 7 版）に基づく臨床病期Ⅱ期又はⅢ期の食道（頸部食道を除く）又は食道胃接合部を原発とする扁平上皮癌又は腺癌患者が組み入れられた。

³³⁾ 手術により腫瘍が完全に切除された患者が組み入れられた。

³⁴⁾ 無作為化から再発（局所再発、所属リンパ節転移又は遠隔転移再発）又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義された。

³⁵⁾ 食道又は食道胃接合部の扁平上皮癌又は腺癌患者を対象に、術前補助療法及び手術と手術単独の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験。

解析を実施することとされた（治験実施計画書改訂第4版（2019年6月6日付け））。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数が用いられた。

- DFSの中間解析（OSの1回目の中間解析）：DFSに関する374件のイベントが確認された時点
- DFSの最終解析（OSの2回目の中間解析）：DFSに関する440件のイベントが確認された時点
- OSの最終解析：OSに関する460件のイベントが確認された時点

有効性について、DFSの中間解析（2020年5月12日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表20及び図15のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表20 DFSの中間解析結果（治験責任医師判定、ITT集団、2020年5月12日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	532	262
イベント数 (%)	241 (45.3)	155 (59.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	22.41 [16.62, 34.00]	11.04 [8.34, 14.32]
ハザード比 [95%CI] *1	0.69 [0.56, 0.85] *2	
p値 (両側) *3	0.0003	

*1：PD-L1発現状況¹²⁾（TPS）（ $\geq 1\%$ 、 $< 1\%$ 又は測定不能）、病理学的リンパ節転移（あり、なし）及び組織型（扁平上皮癌、腺癌）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：中間解析における有意水準に対応した96.4%CIは[0.56, 0.86]であった、*3：層別log-rank検定（Cox比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準（両側）0.036

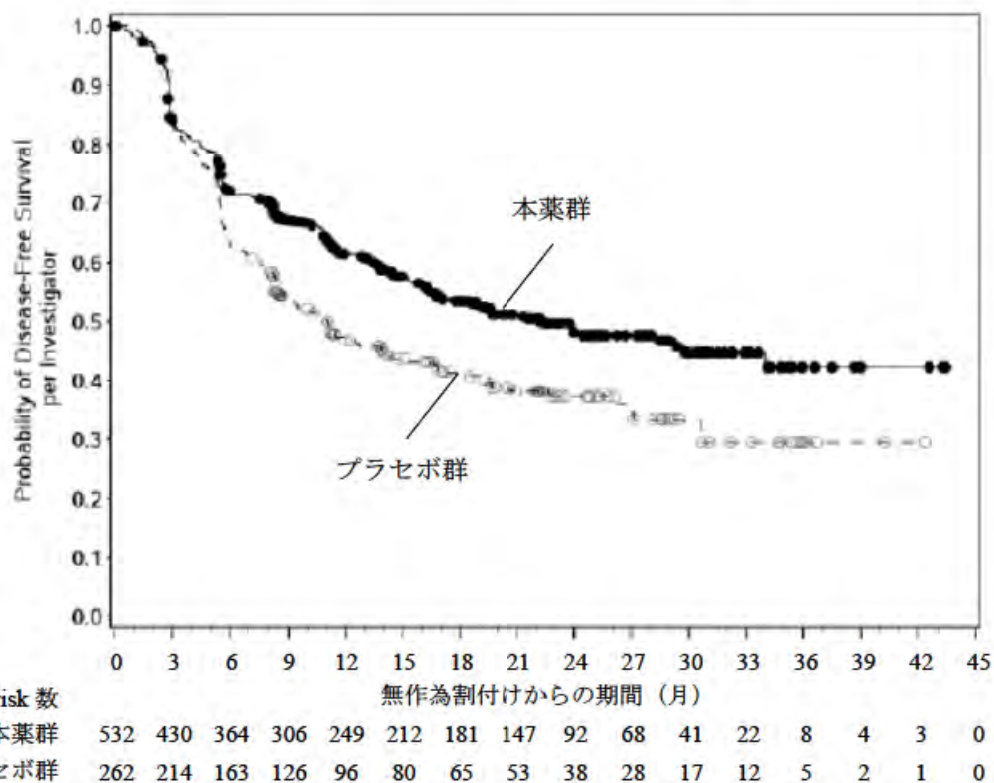


図15 DFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（治験責任医師判定、ITT集団、2020年5月12日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群7/532例（1.3%）、プラセボ群4/260例（1.5%）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。疾患進行による死亡例（本薬群2例、プラセボ群2例）を除く死因は、本薬群で頭蓋内出血/悪性新生物進行、自殺

既遂、心停止、誤嚥性肺炎及び心筋梗塞各 1 例、プラセボ群で気胸及び亜急性心内膜炎各 1 例であった。このうち、本薬群の心停止 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった³⁶⁾。

7.2.R 機構における審査の概略

7.2.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性については、43 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」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）等を踏まえ、43 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.2.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、術前化学放射線療法により pCR が認められなかった食道癌の術後患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.2.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、43 試験の対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

43 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（食道癌）（v.3.2015）において、43 試験の対象患者に対して推奨される術後補助療法はなかったこと等から、43 試験における対照群としてプラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、43 試験における主要評価項目及び当該試験の対象患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

術前化学放射線療法により pCR が認められなかった食道癌の術後患者において DFS が延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化、QOL の低下等を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えことから、43 試験の主要評価項目として DFS を設定した。

43 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 DFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.2.1.1.1 参照）。また、副次評価項目とされた OS の 1 回目の中間解析（2020 年 5 月 12 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 21 及び図 16 のとおりであった。

³⁶⁾ データベースロック後に行われた治験責任医師による評価において、治験薬との因果関係は否定された。

表 21 OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2020 年 5 月 12 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	532	262
イベント数 (%)		
中央値 [95%CI] (カ月)		
ハザード比 [95%CI] *1		
p 値 (両側) *2		

、*1: PD-L1 発現状況¹²⁾ (TPS) ($\geq 1\%$ 、 $< 1\%$ 又は測定不能)、病理学的リンパ節転移 (あり、なし) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準 (両側)

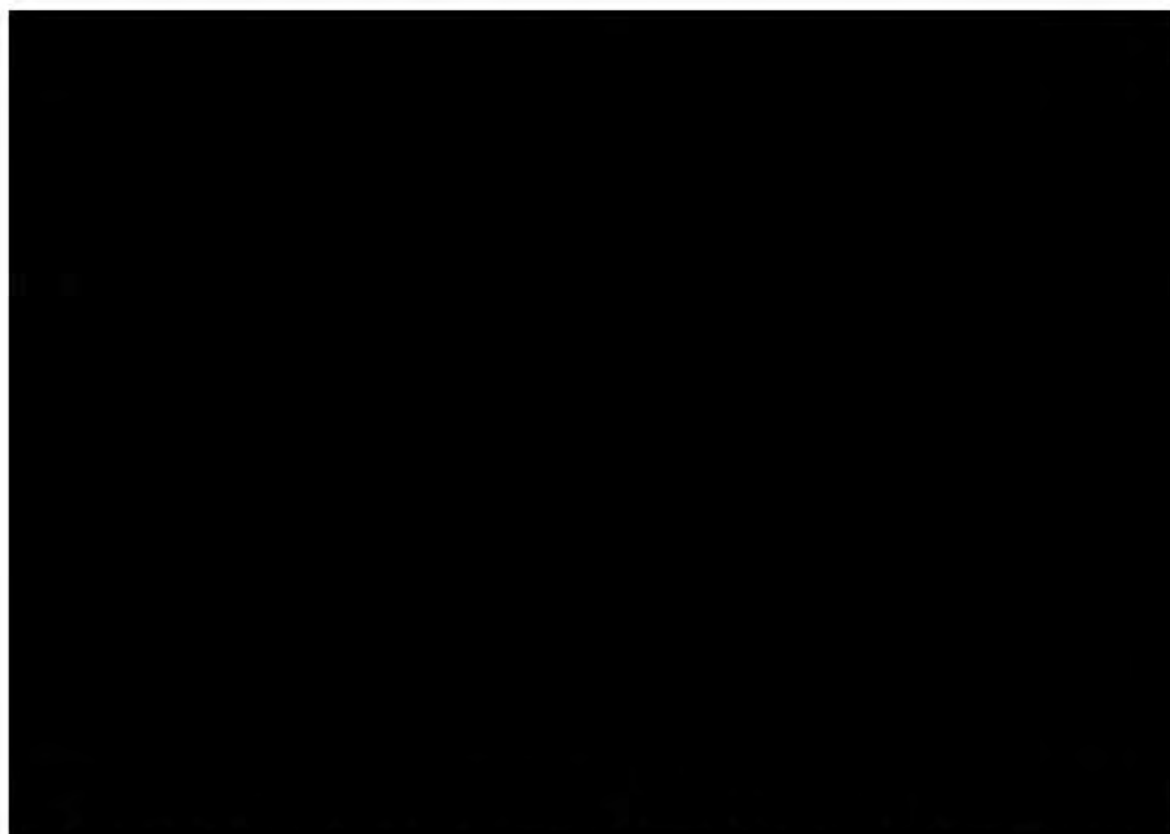


図 16 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2020 年 5 月 12 日データカットオフ)

また、43 試験の日本人集団における DFS の中間解析 (2020 年 5 月 12 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 22 及び図 17 のとおりであった。

表 22 日本人集団における DFS の中間解析結果 (治験責任医師判定、ITT 集団、2020 年 5 月 12 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	50	13
イベント数 (%)	26 (52.0)	6 (46.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	23.98 [8.38, -]	27.04 [8.38, -]
ハザード比 [95%CI] *		1.36 [0.56, 3.32]

-: 推定不能、*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

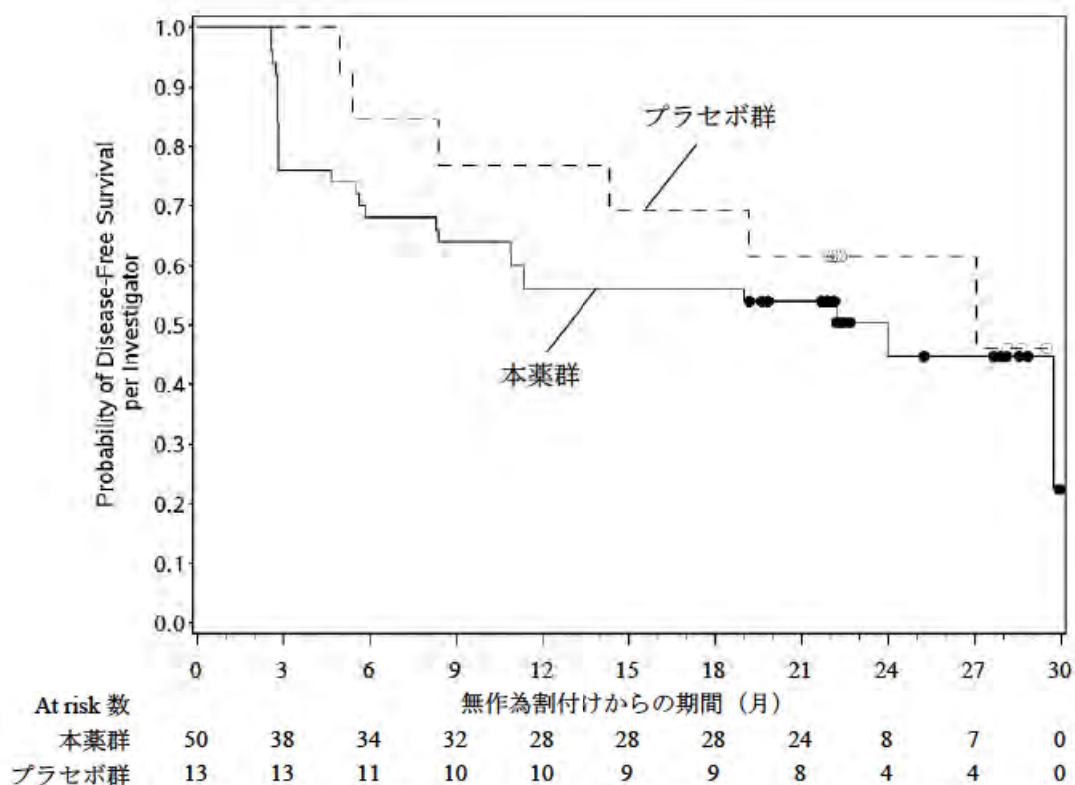


図 17 日本人集団における DFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、ITT 集団、2020 年 5 月 12 日データカットオフ)

申請者は、43 試験の日本人集団における DFS に関する上記の結果を踏まえ、本薬の日本人患者における有効性について、以下のように説明している。

日本人集団の投与群間における病理学的リンパ節転移を有する患者の分布(本薬群 31/50 例 (62.0%)、プラセボ群 3/13 例 (23.1%))等の不均衡が DFS の結果に影響を及ぼした可能性を考慮して実施した補足的な解析の結果は下記のとおりであった。

- 日本人集団を対象に、非層別 Cox 比例ハザードモデルに病理学的リンパ節転移(あり、なし)を共変量として加えたモデルで調整解析を実施した結果、プラセボ群に対する本薬群の DFS のハザード比 [95%CI] は 0.77 [0.29, 2.00] であった。
- 非層別 Cox 比例ハザードモデルに、公表論文 (World J Surg 2018; 42: 1496-505、Anticancer Res 2017; 37: 3301-6、Int Surg 2013; 98: 234-40 等)等において食道癌の術後患者の予後因子とされている、病理学的リンパ節転移(あり、なし)、ECOG PS (0、1)、初回診断時の病期(Ⅱ期、Ⅲ期)、病理組織学的分化度(G1 又は G2、G3 又は G4)を共変量として加えたモデルを用いて調整解析を実施した結果、日本人集団におけるプラセボ群に対する本薬群の DFS のハザード比 [95%CI] は 0.82 [0.24, 2.80] であった。
- 病理学的リンパ節転移、ECOG PS、初回診断時の病期及び病理組織学的分化度の同時分布が日本人集団と同様となる集団を、全体集団から日本人集団と同様の規模で層別ランダム抽出し(反復回数: 10,000 回)、プラセボ群に対する本薬群の DFS のハザード比の推定値を求めた結果、DFS の推定ハザード比(平均値) [95%CI] は 1.11 [0.42, 2.87] となり、全体集団におけるハザード比と異なる結果であった。

表 23 安全性の概要 (43 試験)

	例数 (%)	
	本薬群 532 例	プラセボ群 260 例
全有害事象	510 (95.9)	243 (93.5)
Grade 3 以上の有害事象	192 (36.1)	90 (34.6)
死亡に至った有害事象	13 (2.4)	11 (4.2)
重篤な有害事象	158 (29.7)	78 (30.0)
投与中止に至った有害事象	68 (12.8)	20 (7.7)
休薬に至った有害事象	148 (27.8)	62 (23.8)

43 試験において、プラセボ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、そう痒症（本薬群：68 例（12.8%）、プラセボ群：16 例（6.2%）、以下、同順）、発疹（63 例（11.8%）、17 例（6.5%））、甲状腺機能低下症（56 例（10.5%）、4 例（1.5%））及び甲状腺機能亢進症（41 例（7.7%）、1 例（0.4%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、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。

また、申請者は、43 試験と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本薬単独投与の国際共同第Ⅲ相試験（473 試験）との間での安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

43 試験及び 473 試験の本薬群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 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要 (43 試験及び 473 試験)

	例数 (%)	
	43 試験*1 532 例	473 試験*2 192 例
全有害事象	510 (95.9)	172 (89.6)
Grade 3 以上の有害事象	192 (36.1)	77 (40.1)
死亡に至った有害事象	13 (2.4)	5 (2.6)
重篤な有害事象	158 (29.7)	57 (29.7)
投与中止に至った有害事象	68 (12.8)	24 (12.5)
休薬に至った有害事象	148 (27.8)	49 (25.5)

*1：本薬 240 mg を Q2W で 8 回投与後、本薬 480 mg を Q4W で静脈内投与、*2：本薬 240 mg を Q2W で静脈内投与

473 試験と比較して 43 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（43 試験：155 例（29.1%）、473 試験：33 例（17.2%）、以下、同順）、疲労（144 例（27.1%）、18 例（9.4%））、悪心（121 例（22.7%）、21 例（10.9%））及び嘔吐（80 例（15.0%）、9 例（4.7%））であった。473 試験と比較して 43 試験で発現率が 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

43 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象及び既承認の効能・効果と比較して食道癌の術後患者で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ること、原疾患及び手術による影響も考えられる事象である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、食道癌の術後患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.2.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、43 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。

43 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 25 のとおりであった。

表 25 国内外の安全性の概要 (43 試験の本薬群)

	例数 (%)	
	日本人患者 50 例	外国人患者 482 例
全有害事象	46 (92.0)	464 (96.3)
Grade 3 以上の有害事象	21 (42.0)	171 (35.5)
死亡に至った有害事象	0	13 (2.7)
重篤な有害事象	15 (30.0)	143 (29.7)
投与中止に至った有害事象	5 (10.0)	63 (13.1)
休薬に至った有害事象	21 (42.0)	127 (26.3)

43 試験の本薬群において、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、肺炎（日本人患者：8 例（16.0%）、外国人患者：28 例（5.8%）、以下、同順）、誤嚥性肺炎（6 例（12.0%）、4 例（0.8%））及び皮膚炎（6 例（12.0%）、1 例（0.2%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎（4 例（8.0%）、10 例（2.1%））及び誤嚥性肺炎（3 例（6.0%）、3 例（0.6%））、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（4 例（8.0%）、12 例（2.5%））及び誤嚥性肺炎（3 例（6.0%）、4 例（0.8%））、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、誤嚥性肺炎（3 例（6.0%）、1 例（0.2%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止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。

43 試験において検討された日本人患者数は限られており、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、43 試験における原発部位の分布の差異³⁷⁾による影響も考えられること、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められていないこと等を考慮すると、本薬の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.2.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、食道癌に係る本薬の効能・効果は下表のように設定されていた（既承認の内容から取消線部削除）。また、効能・効果に関連する注意の項については、本申請後に申請者より下表のように変更する旨が説明された（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

³⁷⁾ 本薬群における①食道（頸部食道を除く）及び②食道胃接合部の内訳は、日本人患者及び外国人患者でそれぞれ①88.0及び57.3%並びに②12.0及び42.7%であった。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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"> 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。 本薬の手術の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 臨床試験に組み入れられた上皮内のみで腫瘍が残存した食道癌の術後患者のうち、病理学的リンパ節転移の有無については、「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。

機構は、「7.2.R.2 有効性について」及び「7.2.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、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（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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"> 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。
食道癌における術後補助療法	<ul style="list-style-type: none"> 術前補助療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。 本薬の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な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、食道癌における術後補助療法に対する本薬の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（食道癌）（v.4.2021）：

化学放射線療法の施行後に pCR が認められなかった食道癌の術後患者に対する術後補助療法として、本薬が推奨される。

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

術前化学放射線療法により pCR が認められなかった食道癌の術後患者を対象とした 43 試験の主要評価項目とされた DFS について、プラセボ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。一方、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する本薬の臨床的有用性、及び根治切除可能な食道癌患者に対する術前補助療法としての本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

また、43 試験の対象とされなかった①術前補助療法により pCR が認められた患者、②化学療法のみによる術前補助療法が施行された患者、及び③頸部食道癌の患者に対する本薬投与については、それぞれ下記のように考える。

- ① 術前化学放射線療法により pCR が認められた患者と比較して pCR が認められなかった患者では予後が不良である旨が報告されていたこと（Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 80: 996-1001 等）等を踏まえ、43 試験の対象患者として pCR が認められなかった患者を設定した。しかしながら、術前化学放射線療法により pCR が認められた患者においても一定の割合で再発する旨が報告されていること（Ann Surg Oncol 2021; 28: 3034-43 等）等を考慮すると、当該患者に対する本薬の投与は治療選択

肢の一つになると考える。ただし、43 試験では、上皮内のみに腫瘍が残存した患者は、pCR が認められた患者として除外されたことから、当該内容については添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起する。

- ② 食道癌の術前補助療法としての化学放射線療法と化学療法の使い分けは現時点で明確でないこと、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 試験において、放射線療法歴の有無により本薬の有効性³⁸⁾ 及び安全性³⁹⁾ に明確な差異は認められていないこと等を考慮すると、化学療法のみによる術前補助療法が施行された患者に対する本薬の投与は推奨されると考える。
- ③ 国内診療ガイドライン（食道癌）（2017 年版）において、頸部食道癌に対する治療選択肢の一つとして術前化学放射線療法後の手術が推奨されていること、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 試験において、全体集団と頸部食道癌患者集団との間で有効性⁴⁰⁾ 及び安全性⁴¹⁾ に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、頸部食道癌の患者に対する本薬の投与は推奨されると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、食道癌に係る既承認の効能・効果である「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」を「食道癌」に変更することとした。

- ・ 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（既承認の内容と同一）。
- ・ 本薬の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 臨床試験に組み入れられた上皮内のみに腫瘍が残存した食道癌の術後患者のうち、病理学的リンパ節転移の有無については、「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。

術前補助療法により pCR が認められた患者は、43 試験の対象とされた pCR が認められなかった患者と再発リスクが異なると考えられ、pCR が認められた患者に対する本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことを踏まえると、本薬の投与対象となる患者は、術前補助療法により pCR が認められなかった患者であると判断した。また、本薬の投与が推奨される患者は 43 試験の対象とされた患者であることから、43 試験の対象とされた患者の前治療歴、pCR の定義等について添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起するこ

³⁸⁾ 473 試験における放射線療法歴の有無別の部分集団解析の結果、対照群（DTX 及び PTX）に対する本薬群の OS のハザード比[95%CI]は、放射線療法歴のある患者集団で 0.83[0.63, 1.08]、放射線療法歴のない患者集団で 0.68[0.45, 1.03]であった。また、放射線療法歴のある患者集団及び放射線療法歴のない患者集団における本薬群での奏効率は、それぞれ 15.44%（21/136 例）及び 19.30%（11/57 例）であった。

³⁹⁾ 473 試験の本薬群における放射線療法歴のある患者 135 例及び放射線療法歴のない患者 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 41.5 及び 36.8%、死亡に至った有害事象は 1.5 及び 5.3%、重篤な有害事象は 32.6 及び 22.8%、投与中止に至った有害事象は 12.6 及び 12.3%、休薬に至った有害事象は 26.7 及び 22.8%であった。

⁴⁰⁾ 473 試験の全体集団及び頸部食道癌患者集団における、対照群（DTX 及び PTX）に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.79 [0.63, 0.99] 及び 0.59 [0.22, 1.61] であった。

⁴¹⁾ 473 試験の本薬群に組み入れられた頸部食道癌患者 7 例での全 Grade の有害事象の発現率は 100%、Grade 3 以上の有害事象は 57.1%、重篤な有害事象は 57.1%、投与中止に至った有害事象は 28.6%、休薬に至った有害事象は 28.6%であり、死亡に至った有害事象は認められなかった（473 試験の本薬群全体において認められた有害事象は 7.2.R.3.1 参照）。

とが適切であると判断した。加えて、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないこと等を踏まえると、本一変申請に係る効能・効果は既承認の効能・効果と分けて設定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、効能・効果を「食道癌における術後補助療法」と設定することが適切であると判断した。

- 術前補助療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。
- 本薬の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCR の定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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.4.2 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。

43 試験では、Dako 社の「PD-L1 IHC 28-8 PharmDX」を用いて解析を行い、腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況（TPS）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 DFS の中間解析（2020 年 5 月 12 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 26 及び図 18 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ともにプラセボ群と比較して本薬群における DFS の延長効果が認められたことから、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 26 PD-L1 発現状況別の DFS の結果（43 試験、2020 年 5 月 12 日データカットオフ）

PD-L1 発現	投与群	例数	DFS		交互作用の p 値*2	
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]		
<1%	本薬群	374	21.26 [16.30, 34.00]	0.73 [0.57, 0.92]	0.9306	
	プラセボ群	196	11.10 [8.25, 15.21]			
≥1%	本薬群	89	19.65 [11.33, -]	0.75 [0.45, 1.24]		
	プラセボ群	40	14.13 [5.49, 22.80]			
<5%	本薬群	403	19.65 [15.93, 34.00]	0.75 [0.60, 0.94]		0.4774
	プラセボ群	208	11.14 [8.34, 16.66]			
≥5%	本薬群	60	28.32 [13.27, -]	0.60 [0.33, 1.10]		
	プラセボ群	28	9.23 [3.25, 27.04]			
<10%	本薬群	416	19.65 [15.93, 34.00]	0.76 [0.61, 0.95]	0.2737	
	プラセボ群	212	11.14 [8.34, 16.66]			
≥10%	本薬群	47	28.32 [13.27, -]	0.51 [0.27, 0.99]		
	プラセボ群	24	8.31 [2.99, 22.80]			

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

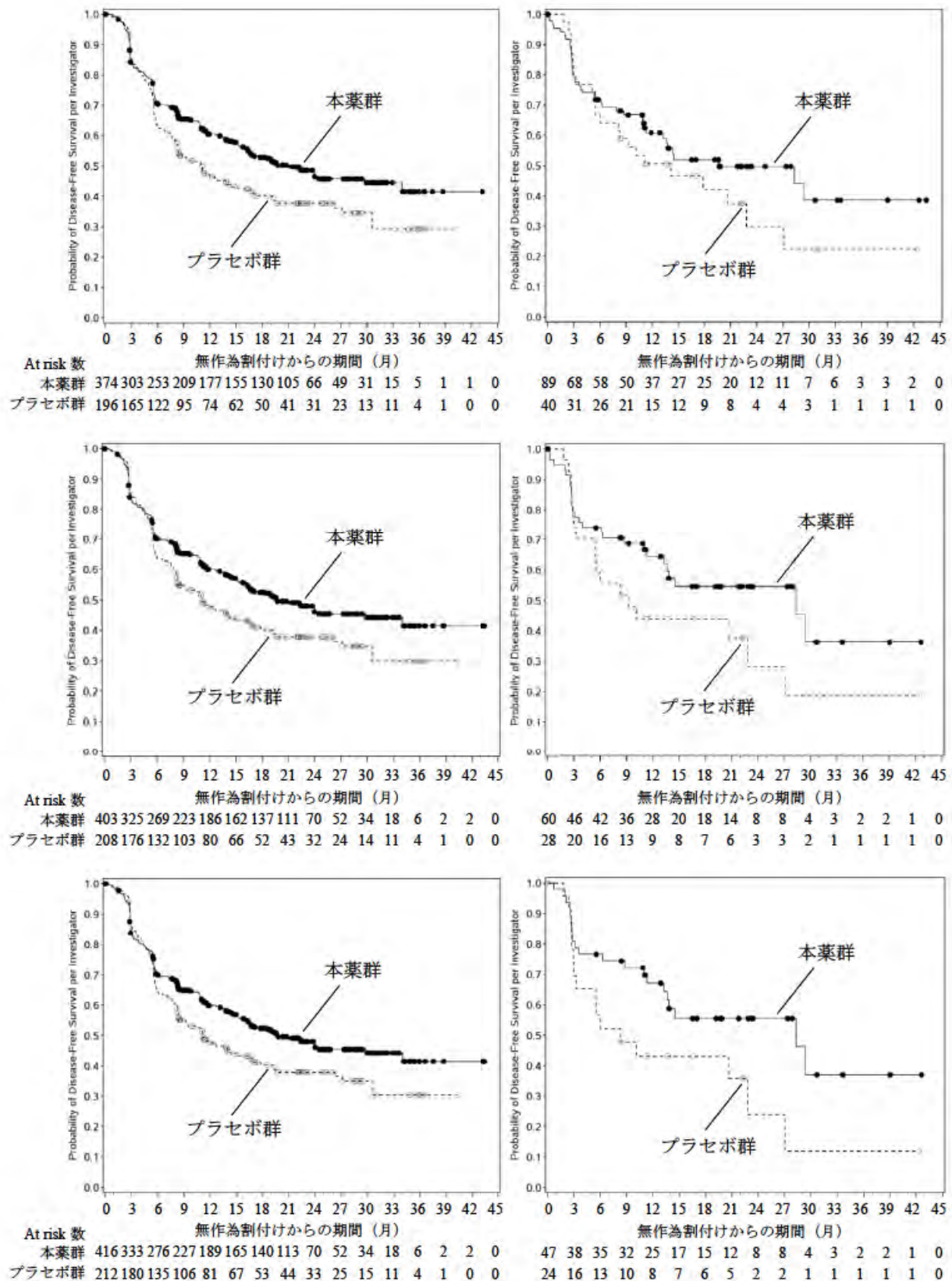


図 18 PD-L1 発現状況別の DFS の Kaplan-Meier 曲線
 (ITT 集団、治験責任医師判定、2020 年 5 月 12 日データカットオフ)
 (左上図：<1%、右上図：≥1%、左中央図：<5%、右中央図：≥5%、左下図：<10%、右下図：≥10%)

② 安全性：

43 試験の本薬群において、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 97.1 及び 94.4%、Grade 3 以上の有害事象は 35.0 及び 33.7%、重篤な有害事象は 29.1 及び 27.0%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 96.5 及び 96.7%、Grade 3 以上の有害事象は 35.5 及び 30.0%、重篤な有害事象は 29.8 及び 21.7%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 96.4 及び 97.9%、Grade 3 以上の有害事象は 35.6 及び 27.7%、重篤な有害事象は 29.6 及び 21.3%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、食道癌の術後患者に対して、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明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.5 用法・用量について

本一変申請において、食道癌に係る本薬の用法・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 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。」と設定されていた（既承認の内容に下線部追加）。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（既承認の内容と同一）。

- 本薬は、30 分以上かけて点滴静注すること。
- 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.2 有効性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討等の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.2.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、食道癌に係る本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。
下記の点等から、本一変申請に係る本薬の用法・用量を設定した。

- 術前化学放射線療法により pCR が認められなかった食道癌の術後患者を対象とした 43 試験において、本薬 240 mg を Q2W で 8 回投与後⁴²⁾、本薬 480 mg を Q4W で投与（最長 12 カ月間）の臨床的有用性が示されたこと（7.2.R.2 及び 7.2.R.3 参照）。
- PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、240 mg Q2W 投与と 480 mg Q4W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられたこと等に基づき、すべての効能・効果に対する用法・用量として 480 mg Q4W 投与が本邦において承認されていること（「令和 2 年 8 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）。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、今般の①胃癌及び②食道癌に係る一変申請に伴う製造販売後調査について、以下の理由等から、承認取得後に直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- 上記①について、44 試験及び 37 試験において対照群 (IC 群又はプラセボ/IC 群) と比較して本薬/IC 群で発現率の高かった有害事象が認められたものの、いずれの事象も本薬又は IC の既知の有害事象であったこと、44 試験及び 37 試験における本薬/IC 投与時と既承認効能・効果における本薬/化学療法時等で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、本薬について新たに特定された安全性上の懸念はないと考えること（7.1.R.3.1 参照）。
- 上記②について、43 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率の高かった有害事象が認められたものの、いずれの事象も本薬の既知の有害事象等であったこと、43 試験における本薬投与時と食道癌に係る既承認の効能・効果における本薬投与時で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、本薬について新たに特定された安全性上の懸念はないと考えること（7.2.R.3.1 参照）。
- 既承認の効能・効果に関して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。

機構は、申請者の説明を了承した。

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。

⁴²⁾ PPK モデルを利用したシミュレーションにおいて、240 mg Q2W で 8 回投与後に血清中本薬濃度が定常状態になると予測されたこと、投与回数が減少することによる臨床的な利点等を考慮して、240 mg Q2W で 8 回投与後に 480 mg Q4W 投与に切り替えることとされた。

7.3.1 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃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 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (37 試験)

7.3.1.1.1 パート 1

有害事象は本薬/SOX 群で 21/21 例 (100%)、本薬/CAPOX 群で 18/18 例 (100%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。各コホートで発現率が 50%以上の有害事象は、本薬/SOX 群で下痢 16 例 (76.2%)、食欲減退 14 例 (66.7%)、悪心及び末梢性感覚ニューロパチー各 12 例 (57.1%)、本薬/CAPOX 群で食欲減退 14 例 (77.8%)、末梢性感覚ニューロパチー 12 例 (66.7%)、好中球数減少 10 例 (55.6%)、悪心 9 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は、本薬/SOX 群で 5/21 例 (23.8%)、本薬/CAPOX 群で 8/18 例 (44.4%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/CAPOX 群で食欲減退及び 1 型糖尿病各 2 例 (11.1%) 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。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/SOX 群で 6/21 例 (28.6%)、本薬/CAPOX 群で 4/18 例 (22.2%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/SOX 群で末梢性感覚ニューロパチー 2 例 (9.5%)、本薬/CAPOX 群で末梢性感覚ニューロパチー 2 例 (11.1%) 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。

7.3.1.1.2 パート 2

有害事象は本薬/IC 群で 358/359 例 (99.7%)、プラセボ/IC 群で 357/358 例 (99.7%) 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/IC 群で 351/359 例 (97.8%)、プラセボ/IC 群で 349/358 例 (97.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は、表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.1)	例数 (%)			
	本薬/IC 群 359 例		プラセボ/IC 群 358 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	358 (99.7)	257 (71.6)	357 (99.7)	232 (64.8)
胃腸障害				
悪心	192 (53.5)	11 (3.1)	191 (53.4)	12 (3.4)
下痢	144 (40.1)	16 (4.5)	139 (38.8)	15 (4.2)
便秘	120 (33.4)	1 (0.3)	86 (24.0)	0
嘔吐	91 (25.3)	6 (1.7)	89 (24.9)	4 (1.1)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	201 (56.0)	14 (3.9)	189 (52.8)	8 (2.2)
臨床検査				
好中球数減少	157 (43.7)	71 (19.8)	136 (38.0)	58 (16.2)
血小板数減少	150 (41.8)	38 (10.6)	161 (45.0)	34 (9.5)
白血球数減少	78 (21.7)	10 (2.8)	60 (16.8)	9 (2.5)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	209 (58.2)	29 (8.1)	212 (59.2)	28 (7.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	87 (24.2)	2 (0.6)	62 (17.3)	2 (0.6)
疲労	82 (22.8)	6 (1.7)	78 (21.8)	3 (0.8)
血液及びリンパ系障害				
貧血	93 (25.9)	45 (12.5)	102 (28.5)	45 (12.6)

重篤な有害事象は、本薬/IC群で135/359例(37.6%)、プラセボ/IC群で120/358例(33.5%)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/IC群で食欲減退19例(5.3%)、肺炎14例(3.9%)、発熱8例(2.2%)、無力症7例(1.9%)、下痢、イレウス、悪心及びILD各5例(1.4%)、プラセボ/IC群で食欲減退12例(3.4%)、腹痛10例(2.8%)、肺炎及び胆管炎各7例(2.0%)、下痢、胃閉塞、発熱及び幽門狭窄各6例(1.7%)、倦怠感5例(1.4%)であり、うち、本薬/IC群の食欲減退18例、下痢及びILD各5例、肺炎、無力症及び悪心各4例、発熱3例、イレウス1例、プラセボ/IC群の食欲減退10例、下痢6例、倦怠感4例、腹痛及び肺炎各2例、発熱及び幽門狭窄各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、本薬/IC群で130/359例(36.2%)、プラセボ/IC群で93/358例(26.0%)に認められた。各群で5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、本薬/IC群で末梢性感覚ニューロパチー37例(10.3%)、末梢性ニューロパチー及び注入に伴う反応各11例(3.1%)、ILD7例(1.9%)、血小板数減少及び食欲減退各5例(1.4%)、プラセボ/IC群で末梢性感覚ニューロパチー32例(8.9%)、末梢性ニューロパチー8例(2.2%)、血小板数減少及び過敏症各5例(1.4%)であり、うち、本薬/IC群の末梢性感覚ニューロパチー37例、末梢性ニューロパチー及び注入に伴う反応各11例、ILD7例、血小板数減少及び食欲減退各4例、プラセボ/IC群の末梢性感覚ニューロパチー32例、末梢性ニューロパチー8例、血小板数減少及び過敏症各5例は、治験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Ⅲ相試験(44試験)

有害事象は本薬/IC群で776/782例(99.2%)、IC群で752/767例(98.0%)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/IC群で738/782例(94.4%)、IC群で679/767例(88.5%)に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は表28のとおりであった。

表28 いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬/IC群 782例		IC群 767例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	776 (99.2)	621 (79.4)	752 (98.0)	519 (67.7)
胃腸障害				
悪心	372 (47.6)	25 (3.2)	334 (43.5)	28 (3.7)
下痢	308 (39.4)	40 (5.1)	258 (33.6)	28 (3.7)
嘔吐	245 (31.3)	33 (4.2)	221 (28.8)	32 (4.2)
便秘	193 (24.7)	5 (0.6)	160 (20.9)	3 (0.4)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	232 (29.7)	34 (4.3)	201 (26.2)	23 (3.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	257 (32.9)	41 (5.2)	219 (28.6)	25 (3.3)
臨床検査				
好中球数減少	170 (21.7)	90 (11.5)	124 (16.2)	70 (9.1)
血小板数減少	168 (21.5)	22 (2.8)	122 (15.9)	20 (2.6)
AST増加	157 (20.1)	19 (2.4)	96 (12.5)	9 (1.2)
血液及びリンパ系障害				
貧血	299 (38.2)	86 (11.0)	254 (33.1)	56 (7.3)
好中球減少症	214 (27.4)	132 (16.9)	192 (25.0)	100 (13.0)
血小板減少症	171 (21.9)	22 (2.8)	152 (19.8)	16 (2.1)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	224 (28.6)	28 (3.6)	203 (26.5)	19 (2.5)

重篤な有害事象は、本薬/IC 群で 423/782 例 (54.1%)、IC 群で 335/767 例 (43.7%) に認められた。各群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/IC 群で悪性新生物進行 109 例 (13.9%)、嘔吐 25 例 (3.2%)、貧血 24 例 (3.1%)、肺炎 22 例 (2.8%)、発熱 20 例 (2.6%)、下痢 19 例 (2.4%)、発熱性好中球減少症 18 例 (2.3%)、肺臓炎 17 例 (2.2%)、上部消化管出血 15 例 (1.9%)、腹水 13 例 (1.7%)、胃腸出血 12 例 (1.5%)、過量投与及び肺塞栓症各 11 例 (1.4%)、嚥下障害及び敗血症各 10 例 (1.3%)、IC 群で悪性新生物進行 90 例 (11.7%)、嘔吐 24 例 (3.1%)、嚥下障害 16 例 (2.1%)、肺塞栓症 13 例 (1.7%)、下痢 12 例 (1.6%)、肺炎及び発熱各 10 例 (1.3%) であり、うち、本薬/IC 群の下痢及び肺臓炎各 17 例、発熱性好中球減少症 16 例、嘔吐 12 例、貧血 11 例、発熱 8 例、肺炎 4 例、胃腸出血及び敗血症各 2 例、肺塞栓症、上部消化管出血及び腹水各 1 例、IC 群の嘔吐 18 例、下痢 10 例、食欲減退 8 例、発熱 3 例、肺塞栓症及び肺炎各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/IC 群で 371/782 例 (47.4%)、IC 群で 251/767 例 (32.7%) に認められた。各群で 10 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、本薬/IC 群で末梢性ニューロパチー 61 例 (7.8%)、悪性新生物進行 37 例 (4.7%)、末梢性感覚ニューロパチー 35 例 (4.5%)、下痢 16 例 (2.0%)、血小板数減少及び注入に伴う反応各 15 例 (1.9%)、血小板減少症及び肺臓炎各 13 例 (1.7%)、好中球数減少 11 例 (1.4%)、IC 群で末梢性ニューロパチー 41 例 (5.3%)、末梢性感覚ニューロパチー 36 例 (4.7%)、悪性新生物進行 28 例 (3.7%)、血小板減少症 12 例 (1.6%)、好中球数減少 11 例 (1.4%)、血小板数減少 10 例 (1.3%) であり、うち、本薬/IC 群の末梢性ニューロパチー 59 例、末梢性感覚ニューロパチー 35 例、下痢 15 例、注入に伴う反応 14 例、血小板数減少、血小板減少症及び肺臓炎各 13 例、好中球数減少 10 例、IC 群の末梢性ニューロパチー 40 例、末梢性感覚ニューロパチー 36 例、血小板減少症 12 例、血小板数減少及び好中球数減少各 10 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 食道癌に対する術後補助療法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 国際共同第Ⅲ相試験 (43 試験)

有害事象は本薬群で 510/532 例 (95.9%)、プラセボ群で 243/260 例 (93.5%) 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 376/532 例 (70.7%)、プラセボ群で 119/260 例 (45.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は、表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 532 例		プラセボ群 260 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	510 (95.9)	192 (36.1)	243 (93.5)	90 (34.6)
胃腸障害				
下痢	155 (29.1)	5 (0.9)	76 (29.2)	2 (0.8)
悪心	121 (22.7)	4 (0.8)	55 (21.2)	0
嘔吐	80 (15.0)	3 (0.6)	42 (16.2)	3 (1.2)
嚥下障害	69 (13.0)	4 (0.8)	43 (16.5)	9 (3.5)
腹痛	62 (11.7)	3 (0.6)	37 (14.2)	3 (1.2)
便秘	61 (11.5)	0	32 (12.3)	0
胃食道逆流性疾患	41 (7.7)	1 (0.2)	34 (13.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	144 (27.1)	7 (1.3)	63 (24.2)	3 (1.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	98 (18.4)	1 (0.2)	48 (18.5)	1 (0.4)
呼吸困難	54 (10.2)	3 (0.6)	27 (10.4)	1 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	68 (12.8)	2 (0.4)	16 (6.2)	0
発疹	63 (11.8)	4 (0.8)	17 (6.5)	1 (0.4)
臨床検査				
体重減少	69 (13.0)	2 (0.4)	23 (8.8)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	53 (10.0)	1 (0.2)	21 (8.1)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	79 (14.8)	5 (0.9)	26 (10.0)	2 (0.8)
神経系障害				
頭痛	41 (7.7)	1 (0.2)	29 (11.2)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	56 (10.5)	0	4 (1.5)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 158/532 例 (29.7%)、プラセボ群で 78/260 例 (30.0%) 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 16 例 (3.0%)、悪性新生物進行 12 例 (2.3%)、誤嚥性肺炎 7 例 (1.3%)、嚥下障害及び肺臓炎各 6 例 (1.1%)、胸水 5 例 (0.9%)、プラセボ群で悪性新生物進行 8 例 (3.1%)、肺炎及び嚥下障害各 5 例 (1.9%) であり、うち、本薬群の肺臓炎 6 例、肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 68/532 例 (12.8%)、プラセボ群で 20/260 例 (7.7%) 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、本薬群で肺臓炎 10 例 (1.9%)、悪性新生物進行 5 例 (0.9%)、心筋炎及び発疹各 3 例 (0.6%)、プラセボ群で悪性新生物進行 4 例 (1.5%) であり、うち、本薬群の肺臓炎 10 例、心筋炎及び発疹各 3 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適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、

CTD5.3.5.1-1（食道癌）において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

治験依頼者

- 治験責任医師が内容を確認していないデータを一部含む症例報告書を用いて総括報告書を作成していた。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-4（胃癌）、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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の①治癒切除不能な進行・再発の胃癌、及び②食道癌における術後補助療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えることから、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。

また、機構は、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和3年10月15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 120 mg、同点滴静注 240 mg
[一般名]	ニボルマブ (遺伝子組換え)
[申請者]	小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	令和2年12月10日、令和3年2月18日 ⁴³⁾

[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.2 有効性について」の項における検討の結果、①化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/IC 投与及び②術前化学放射線療法により pCR が認められなかった食道癌の術後患者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 化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者等を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(44試験)及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(37試験)において、以下の結果が得られたこと等から、当該患者に対する本薬投与の有効性は示された。
 - 44試験において、主要評価項目の一つとされた CPS \geq 5 集団における OS について、IC 群に対する本薬/IC 群の優越性が検証された。また、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた、副次評価項目とされた CPS \geq 1 集団及び ITT 集団における OS についても、IC 群と比較して本薬/IC 群で統計学的に有意な延長が示された。
 - 37試験において、主要評価項目の一つとされた PFS について、プラセボ/IC 群に対する本薬/IC 群の優越性が検証された。
- ② 術前化学放射線療法により pCR が認められなかった食道癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(43試験)において、主要評価項目とされた DFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、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。

⁴³⁾ ①化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌及び②食道癌に対する術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量の追加に関する一変申請が、それぞれ①令和2年12月10日及び②令和3年2月18日に行われた。

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.3 安全性について」の項における検討の結果、①化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/IC 投与時、及び②食道癌の術後患者に対する本薬投与時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⁴⁴⁾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、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、上記の①及び②の投与時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 効能・効果等について

機構は、審査報告(1)の「7.1.R.5 効能・効果について」及び「7.2.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、①治癒切除不能な進行・再発の胃癌及び②食道癌に対する術後補助療法に係る本薬の効能・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	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	• 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。
②	食道癌における術後補助療法	• 術前補助療法により病理学的完全奏効 (pCR) が認められなかった患者に投与すること。 • 本薬の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCR の定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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。

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・用量等について

機構は、審査報告(1)の「7.1.R.4 臨床的位置付け及び用法・用量について」及び「7.2.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、①治癒切除不能な進行・再発の胃癌及び②食道癌に対する術後補助療法に係る本薬の用法・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。

⁴⁴⁾ 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（「令和3年7月13日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
①	通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。	<ul style="list-style-type: none"> 本薬は、30 分以上かけて点滴静注すること。 本薬単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2 陰性の患者に投与すること。 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬を併用する必要性について慎重に判断すること。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
②	通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。	<ul style="list-style-type: none"> 本薬は、30 分以上かけて点滴静注すること。 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「7.1.R.6 製造販売後の検討事項について」及び「7.2.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、現時点では、①胃癌及び②食道癌患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後に直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 30 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 31 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 30 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 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害） 神経障害 腎障害 脳炎 重度の皮膚障害 静脈血栓塞栓症 infusion reaction 重篤な血液障害 血球貪食症候群 結核 膵炎 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 	<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） 赤芽球癆 腫瘍出血 瘻孔 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〕 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での根治切除不能な悪性黒色腫患者における有効性 使用実態下での再発又は難治性の cHL の成人患者における有効性 使用実態下でのがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性 		

今般の一変申請において変更なし

表 31 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、本薬単独投与） 再発又は難治性の cHL の成人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特定使用成績調査（本薬/IPI 投与） 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（本薬/IPI 投与） 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使用成績調査（本薬単独投与） 再発又は難治性の cHL の小児患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 既承認効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後臨床試験*1 	<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、本薬単独投与） 再発又は難治性の cHL の成人患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 既承認効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後臨床試験*2 	<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・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動、波線：今般の一変申請後に追加した活動、*1：11 試験が実施中、*2：5 試験が実施中

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和3年5月27日付けで変更)

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 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
- 食道癌における術後補助療法

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本申請後の令和3年5月27日付け、令和3年8月25日付け又は令和3年9月27日付けで変更)

<悪性黒色腫>

通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 80 mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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>

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

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 360 mg を3週間間隔で点滴静注する。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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

カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

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

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

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

通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。なお、体重 40 kg 以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注することもできる。

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

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。

<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>

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

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

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

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

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

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。

~~<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、二重線部は本申請後の令和3年5月27日付け又は令和3年8月25日付けで変更)

<悪性黒色腫>

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

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

2. 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

4. 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する^④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。
5. 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。
6. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

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

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

8. 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。
9. 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。
10. 「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。

<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>

- ~~11. 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。~~
- ~~11~~~~12.~~ 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<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>

- ~~12.~~ ~~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。~~
- ~~12~~~~14.~~ 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

- ~~13~~~~15.~~ 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。

1416. 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。

1517. 「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。

1618. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

1719. 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。

~~20. 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。~~

1824. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜食道癌における術後補助療法＞

19. 術前補助療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。

20. 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

21. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCR の定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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、二重線部は本申請後の令和3年5月27日付けで変更）

＜効能共通＞

1. 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

＜悪性黒色腫＞

2. 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1 発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際して PD-L1 発現率の測定結果が得られ、PD-L1 発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

3. 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

4. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者の PD-L1 発現率を考慮した上で選択すること。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

5. 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

6. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

7. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<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>

8. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
9. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2 陰性の患者に投与すること。
10. 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。
11. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

<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>

129. 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<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>

1340. 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。

<食道癌における術後補助療法>

14. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1日2回
BIRC	blinded independent review committee	盲検下独立評価委員会
Cape	capecitabine	カペシタビン
Cape/CDDP		Cape と CDDP との併用
CAPOX		Cape と OX との併用
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/GEM		CBDCA と GEM との併用
CBDCA/PEM		CBDCA と PEM との併用
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX との併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/GEM		CDDP と GEM との併用
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
CR	complete response	完全奏効
DFS	disease-free survival	無病生存期間
DTX	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
ESMO	European Society for Medical Oncology	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FOLFOX		5-FU、LV 及び OX の併用
5-FU	fluorouracil	フルオロウラシル
5-FU/CDDP		5-FU と CDDP との併用
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
IC	investigator's choice	治験担当医師により選択された治療薬
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）
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
ITT	intention-to-treat	
LV		ホリナート

略語	英語	日本語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (胃癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer	
NCCN ガイドライン (食道癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
OX	oxaliplatin	オキサリプラチン
pCR	pathological CR	病理学的完全奏効
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
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
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
PTX/RAM		PTX と RAM との併用
QOL	quality of life	生活の質
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
RAM	ramucirumab (genetical recombination)	ラムシルマブ (遺伝子組換え)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
S-1/CDDP		S-1 と CDDP との併用
SOC	system organ class	器官別大分類
SOX		S-1 と OX との併用
TPS	tumor proportion score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
TTSD	time to symptom deterioration	症状悪化までの期間
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン (胃癌)		胃癌治療ガイドライン 日本胃癌学会編

略語	英語	日本語
国内診療ガイドライン(食道癌)		食道癌診療ガイドライン 日本食道学会編
001 試験		CA209001 試験
003 試験		CA209003 試験
017 試験		CA209017 試験
057 試験		CA209057 試験
07 試験		ONO-4538-07 試験
227 試験		ONO-4538-27/CA209227 試験
37 試験		ONO-4538-37 試験
43 試験		ONO-4538-43/CA209577 試験
44 試験		ONO-4538-44/CA209649 試験
473 試験		ONO-4538-24/BMS CA209473 試験
9LA 試験		ONO-4538-77/CA2099LA 試験
トラスツズマブ		トラスツズマブ (遺伝子組換え)
プラセボ/IC		プラセボと IC との併用
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/CAPOX		本薬と CAPOX との併用
本薬/IC		本薬と IC との併用
本薬/IPI		本薬と IPI との併用
本薬/IPI/化学療法		本薬、IPI 及び化学療法の併用
本薬/SOX		本薬と SOX との併用
本薬/化学療法		本薬と化学療法との併用