

## 審議結果報告書

令和3年12月8日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] オブジーボ点滴静注20mg、同点滴静注100mg、同点滴静注120mg、同点滴静注240mg  
[一般名] ニボルマブ（遺伝子組換え）  
[申請者名] 小野薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和3年4月14日

### [審議結果]

令和3年12月2日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

### [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。

## 審査報告書

令和3年11月12日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg
- [一般名] ニボルマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] 小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和3年4月14日
- [剤形・含量] 1バイアル（2 mL、10 mL、12 mL 又は 24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg、100 mg、120 mg 又は 240 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R3薬）第510号、令和3年3月11日付け薬生薬審発0311第1号）
- [審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の原発不明癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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。なお、間質性肺疾患、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、瘰癧、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻孔について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

### [効能又は効果]

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- ~~がん化学療法後に増悪した~~切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-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
- 原発不明癌

（下線部追加、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>

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。

##### <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。

~~＜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、原発不明癌＞~~

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

（下線部追加、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22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3年4月14日
- [剤形・含量] 1バイアル（2 mL、10 mL、12 mL 又は 24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg、100 mg、120 mg 又は 240 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 悪性黒色腫  
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌  
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  
原発不明癌

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] <悪性黒色腫>  
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。  
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 80 mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。
- <切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>  
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。

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。

<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、原発不明癌>

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

（下線部追加）

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	16
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	16

## [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。

### 1.2 開発の経緯等

2021年8月時点において、原発不明癌に係る効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、近畿大学病院により、医師主導治験として、原発不明癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（NivoCUP試験）が2018年2月から実施された。

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

なお、本薬は、2021年3月に「原発不明癌」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R3薬）第510号）。

## 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」及び「臨床薬理試験に関する資料」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。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第 II 相試験 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	NivoCUP	II	原発不明癌患者	56	本薬 240 mg 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 国内試験

##### 7.1.1.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : NivoCUP 試験<2018 年 2 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 2 月 9 日] >)

原発不明癌患者<sup>1)</sup> (腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のある患者<sup>2)</sup> は除外された) (目標症例数 : 55 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 10 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 240 mg を Q2W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続 (最大 52 回) することとされた。なお、疾患進行と判定された患者について、本薬の有益性及び忍容性が認められると判断される場合には、本薬の投与を継続することが許容された。

本試験に登録された 56 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率とされ、主要解析対象は化学療法歴のある患者<sup>3)</sup> とされた。

1) 腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸腹部骨盤 CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索及び必要に応じた専門的な診察 (乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科) により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった上皮性悪性腫瘍 (悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く) 患者。なお、化学療法歴の有無にかかわらず対象とされた。

2) 下記のいずれかに該当する患者。

- ・ 腋窩リンパ節腫大のみを有する女性の腺癌患者。
- ・ 腹膜播種 (腹水) のみを有する女性の腺癌患者。
- ・ 頸部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者。
- ・ 鼠径部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者。
- ・ 胚細胞腫瘍又は神経内分泌腫瘍の特徴を有する患者。
- ・ 骨硬化性の骨転移のみを有し、血清又は腫瘍内の前立腺特異抗原 (PSA) が高値を示す男性患者。

3) 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に不応又は不耐の患者が対象とされた。



有効性について、本試験の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率の結果は表 2 のとおりであり、主要解析対象とされた化学療法歴のある患者における奏効率の 95%CI の下限値は、事前に設定された閾値 (5%)<sup>4)</sup> を上回った (2020 年 2 月 9 日データカットオフ)。

表 2 最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、独立中央判定、2020 年 2 月 9 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	化学療法歴あり 45 例	化学療法歴なし 11 例
CR	2 (4.4)	1 (9.1)
PR	8 (17.8)	1 (9.1)
SD	14 (31.1)	4 (36.4)
PD	18 (40.0)	4 (36.4)
NE	3 (6.7)	1 (9.1)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	10 (22.2 [11.2, 37.1] )	2 (18.2 [2.3, 51.8] )

\* : 二項分布に基づく正確な信頼区間

安全性について、本薬投与期間中及び投与終了後 28 日又は後治療開始日のいずれか早い時点までの死亡は、3/56 例 (5.4%) に認められた。疾患進行による死亡例 (2 例) を除く患者の死因は、肺塞栓症 1 例であり、本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 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある原発不明癌患者 (腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のある患者を除く) に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.1.1 対象患者について

申請者は、NivoCUP 試験における対象患者を設定した経緯について、以下のように説明している。

原発不明癌において原発臓器が特定されない原因の一つとして、免疫反応が関与している可能性があるとして報告されている (MD Anderson Manual of Medical Oncology 2006、米国 NCI-PDQ 2019 年 10 月 23 日版、Cancer Treat Rev 2021; 97: 102204 等)。

- 原発巣が免疫反応によって消失する一方で、転移巣が免疫反応を回避する表現型を獲得することにより、転移巣においてのみ腫瘍が増殖する。

上記に加えて、原発不明癌における PD-L1 の発現状況、TMB 高値の患者の割合、免疫細胞に関連する mRNA の発現パターンに係る報告 (J Immunother Cancer 2019; 7: 251、Eur J Cancer 2018; 94: 179-86) 等を考慮すると、腫瘍組織においてネオアンチゲンの発現等により、細胞傷害性 T 細胞の発現に富む微小環境が形成される一方で、PD-L1 の発現により、腫瘍免疫が抑制されている患者が一定の割合で存在すると考えられることから、本薬は原発不明癌に対して有効性を示す可能性があると考えた。

NivoCUP 試験の対象となる原発不明癌患者については、国内診療ガイドラインにおける下記の内容を考慮し、化学療法歴の有無に関わらず、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない原発不明癌患者と設定した。

<sup>4)</sup> 化学療法歴のある NivoCUP 試験の対象患者において臨床的に意義がある値と考える値として、5%と設定された。

- ① 原発不明癌患者のうち、特定の特徴を有する患者<sup>2)</sup>は、その腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される標準的な治療法が存在すること。
- ② 上記①以外の原発不明癌患者について、化学療法歴の有無に関わらず OS の延長を示した標準的な治療法は確立されていないこと。

上記の原発不明癌患者の特定に際しては、国内診療ガイドラインにおいて、原発不明癌の診断・治療に際し、過剰な検査等により治療開始を遅らせることなく、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のある患者を確実に抽出することが重要である旨が述べられていることを考慮し、当該ガイドラインで推奨されている方法に基づき全身検索を実施することとし、その結果、原発巣が特定されなかった患者<sup>1)</sup>を NivoCUP 試験に登録することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.1.2 有効性の評価項目及び評価結果について

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

複数の固形がん種において、腫瘍縮小に伴って疼痛、呼吸困難、嚥下困難等の臨床症状の改善が期待できることが報告されている (J Clin Oncol 2006;24:3831-7, J Clin Oncol 1999; 17: 3270-5 等)。原発不明癌患者において、肺、肝臓、骨、リンパ節等の様々な部位に病変が認められることを考慮すると、奏効が得られることは臨床的に意義があると考えることから、NivoCUP 試験における主要評価項目として奏効率を設定した。

NivoCUP 試験の結果、主要解析対象とされた化学療法歴のある患者における奏効率 [95%CI] (%) は 22.2 [11.2, 37.1] であり、奏効率の 95%CI の下限値が閾値 (5%) を上回った (7.1.1.1 参照) ことに加え、下記の点も考慮すると、当該患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない原発不明癌患者の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療法は確立されていないこと。
- NivoCUP 試験で得られた奏効率は、臨床的に意義のある結果であると考えること。

なお、NivoCUP 試験の (i) 化学療法歴のある患者及び (ii) 化学療法歴のない患者において、RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による標的病変の径の和の最良変化率はそれぞれ図 1 及び図 2 のとおりであった。また、奏効持続期間<sup>5)</sup>の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ (i) 12.4 [2.8, 推定不能] 及び (ii) 3.7 [2.3, 5.1] であった。

<sup>5)</sup> 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。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合には、最終の画像評価時点で打ち切りとされた。

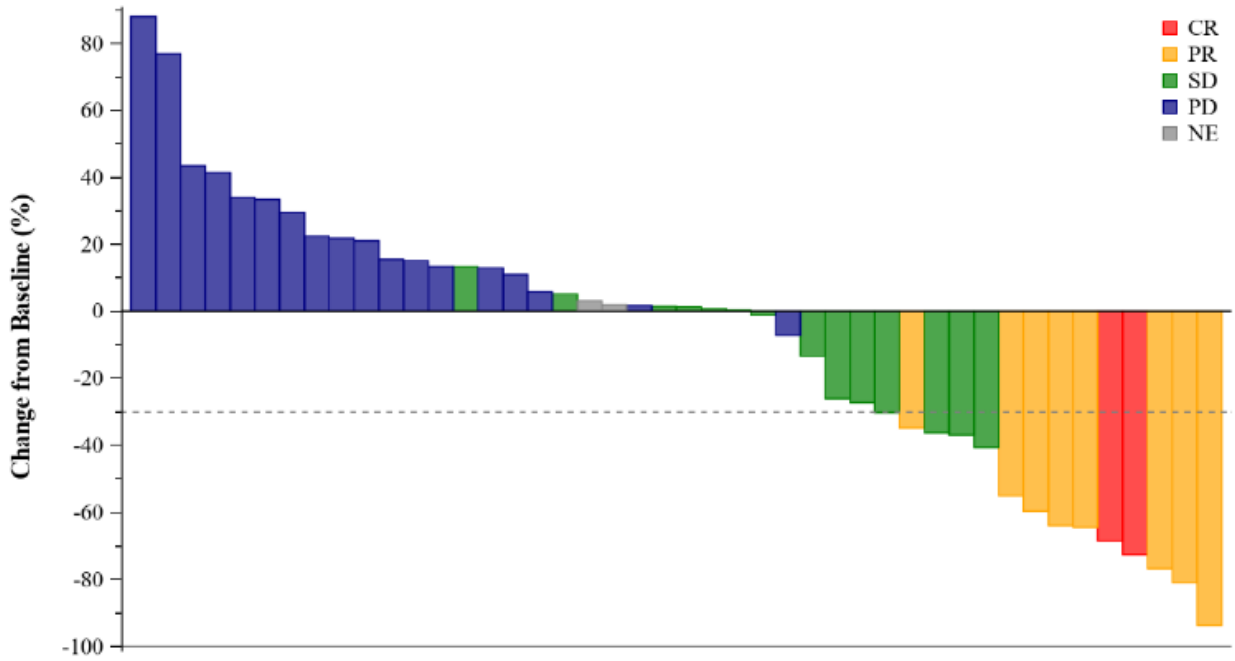


図1 標的病変の径の和の最良変化率  
(RECIST ver.1.1、化学療法歴のある患者、独立中央判定)

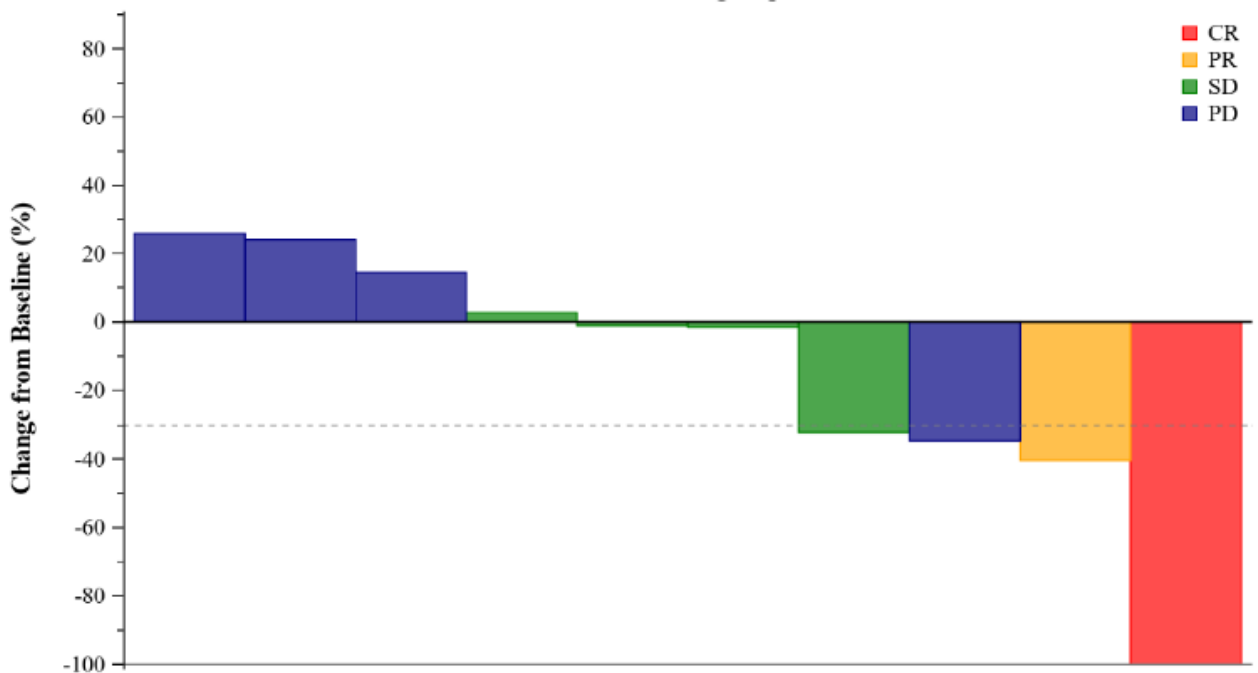


図2 標的病変の径の和の最良変化率  
(RECIST ver.1.1、化学療法歴のない患者、独立中央判定)

また、NivoCUP 試験に組み入れられた患者のうち、(i) 各臓器における病変の有無別及び(ii) 各部位のリンパ節における病変の有無別の RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率は表 3 及び表 4 のとおりであった。

表3 各臓器における病変の有無別の最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、独立中央判定、2020年2月9日データカットオフ)

病変の部位	有無	例数	最良総合効果					奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	
			CR	PR	SD	PD	NE		
肝臓	あり	12	0	2	1	8	1	2 (16.7 [2.1, 48.4])	
	なし	44	3	7	17	14	3	10 (22.7 [11.5, 37.8])	
肺	あり	18	1	1	6	8	2	2 (11.1 [1.4, 34.7])	
	なし	38	2	8	12	14	2	10 (26.3 [13.4, 43.1])	
骨	あり	9	0	2	0	6	1	2 (22.2 [2.8, 60.0])	
	なし	47	3	7	18	16	3	10 (21.3 [10.7, 35.7])	
胸膜	あり	6	0	0	3	1	2	0	
	なし	50	3	9	15	21	2	12 (24.0 [13.1, 38.2])	
腹膜	あり	11	0	1	2	5	3	1 (9.1 [0.2, 41.3])	
	なし	45	3	8	16	17	1	11 (24.4 [12.9, 39.5])	
皮膚	あり	2	0	1	0	1	0	1 (50.0 [1.3, 98.7])	
	なし	54	3	8	18	21	4	11 (20.4 [10.6, 33.5])	
脳	あり	3	0	0	0	2	1	0	
	なし	53	3	9	18	20	3	12 (22.6 [12.3, 36.2])	
副腎	あり	4	0	0	0	3	1	0	
	なし	52	3	9	18	19	3	12 (23.1 [12.5, 36.8])	
その他	あり	13	0	3	4	6	0	3 (23.1 [5.0, 53.8])	
	なし	43	3	6	14	16	4	9 (20.9 [10.0, 36.0])	

\*：二項分布に基づく正確な信頼区間

表4 各部位のリンパ節における病変の有無別の最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、独立中央判定、2020年2月9日データカットオフ)

病変の部位	有無	例数	最良総合効果					奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	
			CR	PR	SD	PD	NE		
頸部	あり	9	0	1	3	4	1	1 (11.1 [0.3, 48.2])	
	なし	47	3	8	15	18	3	11 (23.4 [12.3, 38.0])	
鎖骨上	あり	15	0	2	4	7	2	2 (13.3 [1.7, 40.5])	
	なし	41	3	7	14	15	2	10 (24.4 [12.4, 40.3])	
腋窩	あり	6	0	2	1	3	0	2 (33.3 [4.3, 77.7])	
	なし	50	3	7	17	19	4	10 (20.0 [10.0, 33.7])	
縦郭	あり	18	1	5	3	7	2	6 (33.3 [13.3, 59.0])	
	なし	38	2	4	15	15	2	6 (15.8 [6.0, 31.3])	
腹腔内	あり	29	1	5	11	9	3	6 (20.7 [8.0, 39.7])	
	なし	27	2	4	7	13	1	6 (22.2 [8.6, 42.3])	
鼠経	あり	9	1	1	6	1	0	2 (22.2 [2.8, 60.0])	
	なし	47	2	8	12	21	4	10 (21.3 [10.7, 35.7])	
後腹膜	あり	4	0	0	2	1	1	0	
	なし	52	3	9	16	21	3	12 (23.1 [12.5, 36.8])	
その他	あり	3	0	0	1	0	2	0	
	なし	53	3	9	17	22	2	12 (22.6 [12.3, 36.2])	

\*：二項分布に基づく正確な信頼区間

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

原発不明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、NivoCUP試験の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関して評価することは困難である。しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、NivoCUP試験の奏効率の結果等から、化学療法歴のある原発不明癌患者（腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のある患者を除く）に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

## 7.R.2 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、原発不明癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象<sup>6)</sup>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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、原発不明癌患者において本薬投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

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

NivoCUP 試験における安全性の概要は表 5 のとおりであった。

	例数 (%)
	56 例
全有害事象	53 (94.6)
Grade 3 以上の有害事象	34 (60.7)
死亡に至った有害事象	6 (10.7)
重篤な有害事象	27 (48.2)
投与中止に至った有害事象	6 (10.7)
休薬に至った有害事象	26 (46.4)

NivoCUP 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、便秘 13 例 (23.2%)、貧血及び下痢各 10 例 (17.9%)、甲状腺機能低下症及び発疹各 9 例 (16.1%)、食欲減退、皮膚乾燥及びそう痒症各 6 例 (10.7%) であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、貧血 8 例 (14.3%)、悪性新生物進行及び低ナトリウム血症各 4 例 (7.1%)、好中球減少症、高アミラーゼ血症、高血糖及び腹水各 3 例 (5.4%)、発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象は、悪性新生物進行 4 例 (7.1%)、発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、悪性新生物進行 4 例 (7.1%)、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、肺臓炎 3 例 (5.4%) であった。発現率が 5%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、原発不明癌患者と既承認の効能・効果との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

下記①～④における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 6 のとおりであった。

- ① 原発不明癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（NivoCUP 試験）
- ② 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（066 試験及び 037 試験）の本薬群
- ③ 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（017 試験及び 057 試験）の本薬群
- ④ 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（025 試験）の本薬群

<sup>6)</sup> ILD、肝機能障害、甲状腺機能異常、下垂体機能障害、infusion reaction、皮膚障害、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、重症筋無力症・心筋炎・横紋筋融解症・筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎、1 型糖尿病、重篤な血液障害、心臓障害、結核及び肺炎（「令和 3 年 8 月 16 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 120 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）。

- ⑤ 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（15 試験）及び海外第Ⅱ相試験（205 試験）
- ⑥ 頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（141 試験）の本薬群
- ⑦ 胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（12 試験）の本薬群
- ⑧ 悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（41 試験）
- ⑨ 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）
- ⑩ 食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（473 試験）の本薬群

表 6 上記①～⑩のがん種別<sup>\*1</sup>の安全性の概要<sup>\*2</sup>

	例数 (%)									
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩
	56 例	474 例	418 例	406 例	260 例	236 例	330 例	34 例	74 例	192 例
全有害事象	53 (94.6)	457 (96.4)	407 (97.4)	397 (97.8)	255 (98.1)	229 (97.0)	300 (90.9)	32 (94.1)	71 (95.9)	172 (89.6)
Grade 3 以上の有害事象	34 (60.7)	218 (46.0)	222 (53.1)	230 (56.7)	83 (31.9)	143 (60.6)	153 (46.4)	13 (38.2)	41 (55.4)	77 (40.1)
死亡に至った有害事象	6 (10.7)	48 (10.1)	67 (16.0)	24 (5.9)	5 (1.9)	56 (23.7)	35 (10.6)	1 (2.9)	7 (9.5)	5 (2.6)
重篤な有害事象	27 (48.2)	206 (43.5)	195 (46.7)	194 (47.8)	55 (21.2)	127 (53.8)	131 (39.7)	11 (32.4)	31 (41.9)	57 (29.7)
投与中止に至った有害事象	6 (10.7)	48 (10.1)	62 (14.8)	72 (17.7)	13 (5.0)	51 (21.6)	23 (7.0)	2 (5.9)	6 (8.1)	24 (12.5)
休薬に至った有害事象	26 (46.4)	146 (30.8)	118 (28.2)	177 (43.6)	85 (32.7)	56 (23.7)	63 (19.1)	11 (32.4)	23 (31.1)	49 (25.5)

\*1：本薬の用法・用量は、NivoCUP 試験、41 試験及び 473 試験では 240 mg Q2W 投与、その他の試験では 3 mg/kg Q2W 投与、\*2：NivoCUP 試験では収集されたすべての事象、15 試験、12 試験、41 試験及び 473 試験では本薬投与期間中及び投与終了後 28 日以内又は後治療開始までのうち、いずれか早い時点までに発現した有害事象、その他の試験では本薬投与期間中及び投与終了後 30 日以内に発現又は増悪した事象

既承認の効能・効果のいずれのがん種と比較しても原発不明癌患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が 5%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。

NivoCUP 試験において、既承認の効能・効果に係る患者と比較して、発現率が明らかに高い有害事象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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、原発不明癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「原発不明癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、本一変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。

- 関連する診療ガイドラインで定める各種検査（病理診断含む）により、組織学的に転移巣と判明しており、かつ臨床的に十分な全身検索を施行しても原発部位が不明な上皮性腫瘍の患者に投与すること。

- 「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、最新の診療ガイドラインを参考に、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「原発不明癌」と設定することが適切であると判断した。

- 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 「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.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、原発不明癌に対する本薬に関する記載は認められなかった。

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

NivoCUP 試験の結果から、本薬は化学療法歴のある原発不明癌患者（腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のある患者を除く）に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

また、下記の点を考慮すると、化学療法歴のない上記の患者に対しても、本薬の投与は許容されると考える。

- NivoCUP 試験において、化学療法歴のない患者に対する本薬の有効性評価は探索的な位置付けであったものの、当該患者においても一定の奏効が認められたこと。
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法は、腫瘍の部位及び組織型等に基づいて推奨される治療法のない原発不明癌患者のうち、化学療法歴のない患者に対する治療選択肢の一つとして記載されているものの、当該併用化学療法について OS の延長効果は示されていないこと。

また、NivoCUP 試験では、国内診療ガイドラインで推奨される全身検索（診察、臨床検査）及び病理検査を実施した結果、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法がなく、原発部位が不明な転移巣を有する患者が対象とされたこと（7.R.1.1 参照）を踏まえると、当該患者に対して本薬の投与が推奨されると考える。ただし、NivoCUP 試験では原発部位が不明な悪性腫瘍のうち組織型が上皮性の腫瘍を有する患者を対象としており、原発部位が不明な悪性腫瘍であっても、組織型が肉腫等の上皮性腫瘍以外の腫瘍に対する本薬の有効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。

以上より、NivoCUP 試験の対象患者の詳細を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「原発不明癌」と設定した。

- 関連する診療ガイドラインで定める各種検査（病理診断含む）により、組織学的に転移巣と判明しており、かつ臨床的に十分な全身検索を施行しても原発部位が不明な上皮性腫瘍の患者に投与すること。
- 「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、最新の診療ガイドラインを参考に、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の投与対象が腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることは重要な情報と考えることから、効能・効果に関連する注意の項においてその旨を注意喚起することが適切であると判断した。以上より、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「原発不明癌」とすることが適切であると判断した。

- 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 「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.R.3.2 PD-L1 発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

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

NivoCUP 試験では、アジレント・テクノロジー株式会社の「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（カットオフ値：TPS 1、10 若しくは 50% 又は CPS 1、10 若しくは 50）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 発現状況別の独立中央判定による奏効率は表 7 のとおりであった。

CPS < 1 以外のすべての PD-L1 陽性集団と陰性集団において奏効例が認められたこと等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。



表 7 PD-L1 発現状況別の有効性  
(RECIST ver.1.1、独立中央判定、2020年2月9日データカットオフ)

PD-L1 発現	化学療法歴のある患者		全患者		
	奏効が認められた患者数/ 総患者数	奏効率 [95%CI*] (%)	奏効が認められた患者数/ 総患者数	奏効率 [95%CI*] (%)	
TPS	<1%	4/30	13.3 [3.8, 30.7]	5/38	13.2 [4.4, 28.1]
	≥1%	6/14	42.9 [17.7, 71.1]	7/17	41.2 [18.4, 67.1]
	<10%	4/30	13.3 [3.8, 30.7]	5/40	12.5 [4.2, 26.8]
	≥10%	6/14	42.9 [17.7, 71.1]	7/15	46.7 [21.3, 73.4]
	<50%	6/37	16.2 [6.2, 32.0]	8/48	16.7 [7.5, 30.2]
	≥50%	4/7	57.1 [18.4, 90.1]	4/7	57.1 [18.4, 90.1]
CPS	<1	0/12	0 [0.0, 26.5]	0/12	0 [0.0, 26.5]
	≥1	10/32	31.3 [16.1, 50.0]	12/43	27.9 [15.3, 43.7]
	<10	1/20	5.0 [0.1, 24.9]	2/23	8.7 [1.1, 28.0]
	≥10	9/24	37.5 [18.8, 59.4]	10/32	31.3 [16.1, 50.0]
	<50	4/32	12.5 [3.5, 29.0]	6/40	15.0 [5.7, 29.8]
	≥50	6/12	50.0 [21.1, 78.9]	6/15	40.0 [16.3, 67.7]

\*: 二項分布に基づく正確な信頼区間

なお、NivoCUP 試験の患者数は限られており、考察には限界があるものの、以下の点等を考慮すると、CPS<1 の患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

- CPS<1 であった 12 例のうち、2 例の最良総合効果は SD であり、当該患者における無増悪生存期間はそれぞれ 266 及び 252 日、OS は 633 及び 573 日であったことから、CPS<1 の患者に対し、本薬投与による一定の治療効果が認められたと考えること。
- 以下の点を踏まえると、NivoCUP 試験に組み入れられた CPS<1 の患者と CPS≥1 の患者との間で認められた患者背景因子の不均衡が結果に影響した可能性があること。
  - 国内診療ガイドライン等を参考に、原発不明癌における予後不良因子として、(i) 組織型が低分化又は未分化癌以外、(ii) 転移臓器が 2 カ所以上、(iii) リンパ節以外に転移あり、(iv) 肝転移あり、(v) 肺転移あり、(vi) 腹膜転移あり、(vii) 血清 LDH 異常及び (viii) 血清アルブミン異常について検討した結果、上記 (i) ~ (vii) に該当する患者の割合は、いずれも CPS ≥1 の患者と比較して、CPS<1 の患者において高かったこと<sup>7)</sup>。

<sup>7)</sup> 下表参照。

予後因子		CPS<1 (12 例)		CPS≥1 (43 例)	
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	奏効 (%)
組織型	低分化又は未分化癌	1 (8.3)	21 (48.8)	6 (28.6)	
	上記以外	11 (91.7)	22 (51.2)	6 (27.3)	
転移臓器数	1 カ所	4 (33.3)	21 (48.8)	9 (42.9)	
	2 カ所以上	8 (66.7)	22 (51.2)	3 (13.6)	
リンパ節以外の転移	なし	0	18 (41.9)	7 (38.9)	
	あり	12 (100)	25 (58.1)	5 (20.0)	
肝転移	なし	6 (50.0)	37 (86.0)	10 (27.0)	
	あり	6 (50.0)	6 (14.0)	2 (33.3)	
肺転移	なし	6 (50.0)	31 (72.1)	10 (32.3)	
	あり	6 (50.0)	12 (27.9)	2 (16.7)	
腹膜転移	なし	7 (58.3)	37 (86.0)	11 (29.7)	
	あり	5 (41.7)	6 (14.0)	1 (16.7)	
血清 LDH	正常	4 (33.3)	24 (55.8)	4 (16.7)	
	異常	8 (66.7)	19 (44.2)	8 (42.1)	
血清アルブミン	正常	5 (41.7)	11 (25.6)	1 (9.1)	
	異常	7 (58.3)	32 (74.4)	11 (34.4)	

- CPS $\geq$ 1の患者において、上記の因子のうち、(i)～(iii)、(v)及び(vi)の因子を有する患者において、当該因子を有しない患者と比較して奏効率が低かったこと<sup>7)</sup>。

## ② 安全性：

NivoCUP試験におけるPD-L1発現状況別の安全性の概要は表8及び表9のとおりであり、PD-L1発現状況と本薬の安全性との間に明確な関連は認められなかった。

表8 PD-L1発現状況(TPS)別の安全性の概要

	例数 (%)					
	TPS<1% 38例	TPS $\geq$ 1% 17例	TPS<10% 40例	TPS $\geq$ 10% 15例	TPS<50% 48例	TPS $\geq$ 50% 7例
全有害事象	36 (94.7)	16 (94.1)	38 (95.0)	14 (93.3)	45 (93.8)	7 (100)
死亡に至った有害事象	5 (13.2)	1 (5.9)	5 (12.5)	1 (6.7)	6 (12.5)	0
重篤な有害事象	19 (50.0)	8 (47.1)	20 (50.0)	7 (46.7)	22 (45.8)	5 (71.4)

表9 PD-L1発現状況(CPS)別の安全性の概要

	例数 (%)					
	CPS<1 12例	CPS $\geq$ 1 43例	CPS<10 23例	CPS $\geq$ 10 32例	CPS<50 40例	CPS $\geq$ 50 15例
全有害事象	11 (91.7)	41 (95.3)	22 (95.7)	30 (93.8)	37 (92.5)	15 (100)
死亡に至った有害事象	2 (16.7)	4 (9.3)	4 (17.4)	2 (6.3)	5 (12.5)	1 (6.7)
重篤な有害事象	7 (58.3)	20 (46.5)	12 (52.2)	15 (46.9)	18 (45.0)	9 (60.0)

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

### 7.R.4 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 本薬は、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.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、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.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、原発不明癌に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

既承認の用法・用量の一つである 240 mg Q2W で実施された NivoCUP 試験において、臨床的に意義のある奏効率が示され (7.R.1 参照)、かつ安全性についても忍容可能であった (7.R.2 参照) ことに加え、下記の点を考慮すると、原発不明癌に対する本薬の用法・用量を、240 mg Q2W 又は 480 mg Q4W で静脈内投与と設定することは可能と考える。

- 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、既承認のすべての効能・効果に対し、用法・用量として 480 mg Q4W 投与が承認されている (「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) こと。

なお、原発不明癌に対して、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られておらず、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考えることから、当該内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

NivoCUP 試験における有害事象の発現状況等を考慮すると、新たな安全性上の懸念は認められていないと考える (7.R.2 参照)。しかしながら、原発不明癌患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることを考慮し、当該患者を対象に、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクのうち、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、過度の免疫反応、胚胎児毒性及び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] 以外の事象<sup>8)</sup> を設定した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の NivoCUP 試験における発現率等を考慮し、100 例と設定した。

観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の NivoCUP 試験における初回発現時期等を考慮し、本薬投与開始後 6 カ月と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

原発不明癌患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。

<sup>8)</sup> 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、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

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 7.2.1 国内第Ⅱ相試験 (NivoCUP 試験)

有害事象は 53/56 例 (94.6%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 35/56 例 (62.5%) に認められた。発現率が 10% 以上の有害事象は、便秘 13 例 (23.2%)、貧血及び下痢各 10 例 (17.9%)、甲状腺機能低下症及び発疹各 9 例 (16.1%)、食欲減退、皮膚乾燥及びそう痒症各 6 例 (10.7%) であった。

重篤な有害事象は、27/56 例 (48.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 4 例 (7.1%)、癌疼痛、肺臓炎、イレウス、急性腎障害及び医療機器閉塞各 2 例 (3.6%) であり、うち、肺臓炎 2 例 (3.6%)、急性腎障害 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、6/56 例 (10.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、食欲減退、高クレアチニン血症、肺塞栓症、下痢、関節炎、急性腎障害及び尿細管間質性腎炎各 1 例 (1.8%) であり、うち、食欲減退、高クレアチニン血症、下痢、関節炎、急性腎障害及び尿細管間質性腎炎各 1 例は本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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## 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、本品目の原発不明癌に対する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。本薬は、原発不明癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、臨床的位置づけ及び効能・効果については、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11月9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3年4月14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

腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない原発不明癌患者を対象とした NivoCUP 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、主要解析対象とされた化学療法歴のある患者で 22.2 [11.2, 37.1] (10/45 例) であった。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、NivoCUP 試験で得られた奏効率は、臨床的に意義のある結果であったことに加え、当該試験の対象患者において OS の延長を示した標準的な治療がないこと等を考慮すると、上記の奏効率の結果等から、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

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.2 安全性について」の項における検討の結果、原発不明癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象<sup>9)</sup> であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

<sup>9)</sup> ILD、肝機能障害、甲状腺機能異常、下垂体機能障害、infusion reaction、皮膚障害、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、重症筋無力症・心筋炎・横紋筋融解症・筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎、1型糖尿病、重篤な血液障害、心臓障害、結核及び肺炎（「令和3年8月16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 120 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）。

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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、原発不明癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、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「原発不明癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検査及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 「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・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、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「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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 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

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、原発不明癌患者を対象に、調査予定症例数を100例、観察期間を6カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の安全性検討事項、目標症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、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10に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表11及び表12に示す追加の医薬品安全性監視活動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10 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

今般の一変申請において変更なし

表 11 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"> <li>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査、本薬単独投与）</li> <li>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）</li> <li>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）</li> <li>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（本薬/IPI 投与）</li> <li>がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした使用成績調査（本薬単独投与）</li> <li>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）</li> <li>原発不明癌患者を対象とした使用成績調査</li> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査、本薬単独投与）</li> <li>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）</li> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

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

表 12 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬を投与された原発不明癌患者
観察期間	6 カ月間
調査予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：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、血球食食症候群、結核、肺炎、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 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、体重、組織型、前治療歴、既往歴又は合併症等）、本薬の投与状況、併用薬、最良総合効果、有害事象等

## 2. 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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 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）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。

## 3. 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。なお、本薬は「原発不明癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は10年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加、二重線部は本申請後の令和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
- 原発不明癌

[用法・用量] (下線部追加、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>

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

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。

＜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。

＜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、原発不明癌＞

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

[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、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~~る~~場合、IMDC<sup>注)</sup> 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。
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>

- ~~13. 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。~~
13. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

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

<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>

18. 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。
19. 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。
20. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<原発不明癌>

21. 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
22. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、二重線部は本申請後の令和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、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>

9. 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>

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

<原発不明癌>

11. 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
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
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
FDG	fludeoxyglucose ( <sup>18</sup> F)	フルデオキシグルコース ( <sup>18</sup> F)
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
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)
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
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
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	stable disease	安定
TMB	tumor mutation burden	腫瘍遺伝子変異量
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
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		原発不明がん診療ガイドライン 改訂第 2 版 日本臨床腫瘍学会編
017 試験		CA209017 試験
025 試験		ONO-4538-03/CA209025 試験
037 試験		CA209037 試験
057 試験		CA209057 試験
066 試験		CA209066 試験
12 試験		ONO-4538-12 試験
141 試験		ONO-4538-11/CA209141 試験

142 試験		CA209142 試験
15 試験		ONO-4538-15 試験
205 試験		CA209205 試験
41 試験		ONO-4538-41 試験
473 試験		ONO-4538-24/BMS CA209473 試験
NivoCUP 試験		NM-K2002 試験
白金系抗悪性腫瘍剤		カルボプラチン、オキサリプラチン 又はシスプラチン
本薬		ニボルマブ（遺伝子組換え）
本薬/IPI		本薬と IPI との併用