

審査報告書

令和4年4月11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] ヤーボイ点滴静注液 20 mg、同点滴静注液 50 mg
[一般名] イピリムマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和3年9月14日
[剤形・含量] 1バイアル（4 mL 又は 10 mL）中にイピリムマブ（遺伝子組換え）20 mg 又は 50 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] 優先審査（令和3年10月7日付け薬生薬審発 1007 第3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、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌に対するニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与の有効性は示され、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]

- 根治切除不能な悪性黒色腫
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌

（下線部追加）

[用法及び用量]

<根治切除不能な悪性黒色腫>

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

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

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

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1 mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1 mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和4年2月24日

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

申請品目

- ① [販売名] オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 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9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
 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
(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。

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。

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。

<切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫>

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

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

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

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

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

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

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

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔、1回 360 mg を 3 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

<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）

- ② [販 売 名] ヤーボイ点滴静注液 20 mg、同点滴静注液 50 mg
 [一 般 名] イピリムマブ（遺伝子組換え）
 [申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
 [申請年月日] 令和3年9月14日
 [剤形・含量] 1バイアル（4 mL 又は 10 mL）中にイピリムマブ（遺伝子組換え）20 mg 又は 50 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] ○根治切除不能な悪性黒色腫
 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
 ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌

（下線部追加）

- [申請時の用法・用量] <根治切除不能な悪性黒色腫>
 通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回 3 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。
 <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌>
 ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回 1 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。
 <切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>
 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回 1 mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。
 <切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌>
 ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回 1 mg/kg（体重）を6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 5
 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 6
 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 6

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	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	35
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	35

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

IPI は、米国 Medarex 社（現 Bristol-Myers Squibb 社）により創製された、ヒト CTLA-4 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、T 細胞に発現している負（T 細胞の活性化を抑制的に調節）の補助刺激受容体である CTLA-4 と、抗原提示細胞に発現している CD80 及び CD86（それぞれ B7.1 及び B7.2）分子との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化等を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、NIVO は①2014 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、②2015 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、③2016 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、④2016 年 12 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」、⑤2017 年 3 月に「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、⑥2017 年 9 月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」、⑦2018 年 8 月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」、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」、⑨2021 年 11 月に「食道癌における術後補助療法」、⑩2021 年 12 月に「原発不明癌」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、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、本一変申請後の 2021 年 11 月に上記⑥の効能・効果が「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に変更されている。

IPI は①2015 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、②2018 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、③2020 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」、④2020 年 11 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、⑤2021 年 5 月に「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

申請者により、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の国際共同第Ⅲ相試験（648 試験）が 2017 年 6 月から実施された。

米国及び EU では、648 試験を主要な試験成績として、2021 年 7 月に化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与に係る NIVO 及び IPI の承認申請が行われ、審査中である。

なお、2022 年 1 月時点において、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、648 試験への患者登録が 20■年■月から開始された。

今般、648 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」として 648 試験成績等が提出されたが、機構は、NIVO 及び IPI の PK 等に関する申請者の説明について、初回承認時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ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	国際共同	648 試験	Ⅲ	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	970 ①325 ②321 ③324	①NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与 ②Chemo*との併用で NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与 ③Chemo*を静脈内投与	有効性 安全性

*: 4 週間を 1 サイクルとして、5-FU 800 mg/m²を第 1～5 日目に静脈内投与し、CDDP 80 mg/m²を第 1 日目に静脈内投与

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 648 試験<2017年6月～実施中 [データカットオフ日 : 2021年1月18日] >)

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¹⁾ (目標症例数 : 939 例) を対象に、NIVO/IPI 投与又は NIVO/Chemo 投与と Chemo の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 26 の国又は地域、187 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

- NIVO/IPI 群 : NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1mg/kg を Q6W で静脈内投与 (最大 24 カ月間)。
- NIVO/Chemo 群 : 4 週間を 1 サイクルとして、5-FU 800 mg/m² を第 1～5 日目、CDDP 80 mg/m² を第 1 日目、及び NIVO 240 mg を第 1 及び 15 日目に静脈内投与 (NIVO は最大 24 カ月間)。
- Chemo 群 : 4 週間を 1 サイクルとして、5-FU 800 mg/m² を第 1～5 日目及び CDDP 80 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与。

本試験に登録され無作為化された 970 例 (NIVO/IPI 群 325 例、NIVO/Chemo 群 321 例、Chemo 群 324 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 NIVO/IPI 群 131 例、NIVO/Chemo 群 126 例、Chemo 群 137 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった NIVO/IPI 群の 3 例、NIVO/Chemo 群の 11 例、Chemo 群の 20 例を除く 936 例 (NIVO/IPI 群 322 例、NIVO/Chemo 群 310 例、Chemo 群 304 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は NIVO/IPI 群 130 例、NIVO/Chemo 群 121 例、Chemo 群 135 例)。

本試験の主要評価項目は TPS \geq 1%集団²⁾ における BICR による RECIST ver.1.1 に基づく PFS 及び OS とされた。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、試験開始時点においては、Chemo 群の TPS \geq 1%集団において、①136 件の PFS に関するイベントが確認された時点、及び②140 件の OS に関するイベントが確認された時点で、それぞれ①PFS の主要解析及び OS の中間解析、並びに②OS の最終解析を実施することとされた。しかしながら、PFS に関するイベントの発現前の後治療の開始又は同意の撤回等により、試験計画時の予想よりもイベント集積が遅れていたことを踏まえ、Chemo 群の TPS \geq 1%集団において 136 件の PFS に関するイベントが確認された時点、又は最後の患者が登録されてから 12 カ月以上経過した時点のいずれか早い時点で PFS の主要解析及び OS の中間解析を実施することとされた (治験実施計画書改訂第 5 版 (2020 年 10 月 29 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、主要解析対象とされた TPS \geq 1%集団の NIVO/IPI 群と Chemo 群との比較における PFS 及び OS、並びに NIVO/Chemo 群と Chemo 群との比較における PFS 及び OS に対してそれぞれ、0.015 及び 0.01、並びに 0.015 及び 0.01 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 (Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20) により、試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御されるよう調整された (図 1)。

¹⁾ 病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌 (扁平上皮癌成分が優位な場合に限る) と診断された患者。

²⁾ 「PD-L1 IHC 28-8 pharmDX」 (Dako 社) を用いた中央検査機関における検査により判定された。なお、がん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 07 試験において、NIVO 単独投与の奏効率が TPS<1% の集団に比べて TPS \geq 1% の集団において高い傾向が認められたこと等を踏まえて、TPS \geq 1% の集団が主要解析対象とされた。

なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

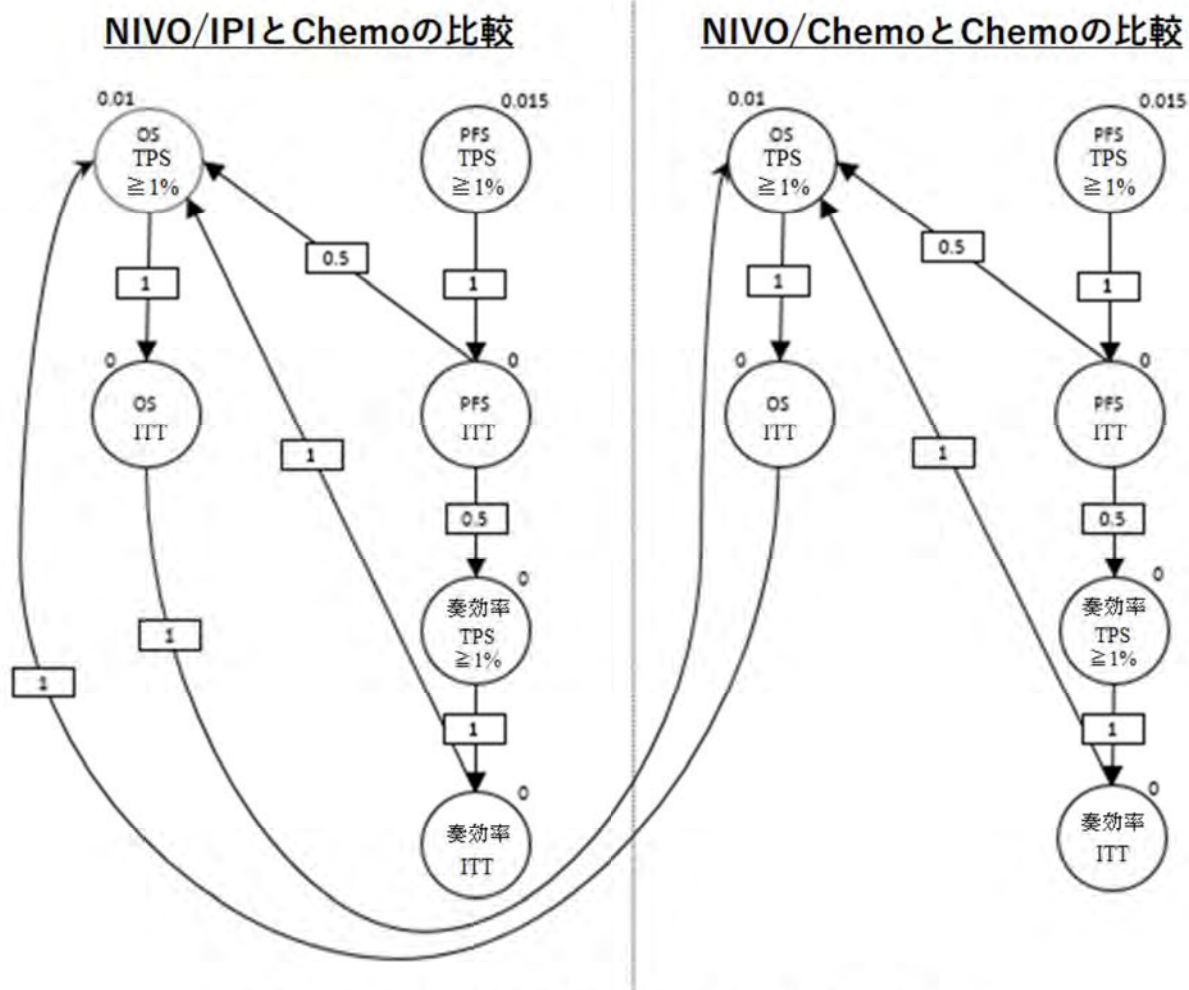


図1 PFS、OS等に関する検定手順及び有意水準（両側）の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされた TPS $\geq 1\%$ 集団における PFS の最終解析（2021 年 1 月 18 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 2 及び図 2 のとおりであり、Chemo 群に対する NIVO/IPI 群の優越性は検証されなかった。また、Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群の優越性が検証された。なお、図 1 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、副次評価項目とされた ITT 集団における PFS について、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群における統計学的に有意な延長は認められなかった（表 3 及び図 3）。

表2 PFSの最終解析結果 (TPS \geq 1%集団、BICR 判定、2021年1月18日データカットオフ)

	NIVO/IPI 群	NIVO/Chemo 群	Chemo 群
例数	158	158	157
イベント数 (%)	123 (77.8)	117 (74.1)	100 (63.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	4.04 [2.40, 4.93]	6.93 [5.68, 8.34]	4.44 [2.89, 5.82]
ハザード比 [95%CI] *1	1.02 [0.78, 1.34] *2	0.65 [0.49, 0.86] *3	—
p 値*4	0.8958	0.0023	—
(有意水準 (両側))	(0.015)	(0.015)	—

*1: ECOG PS (0, 1) 及び転移臓器個数 (1 個以下、2 個以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した 98.5%CI は [0.73, 1.43] であった、*3: 有意水準に対応した 98.5%CI は [0.46, 0.92] であった、*4: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

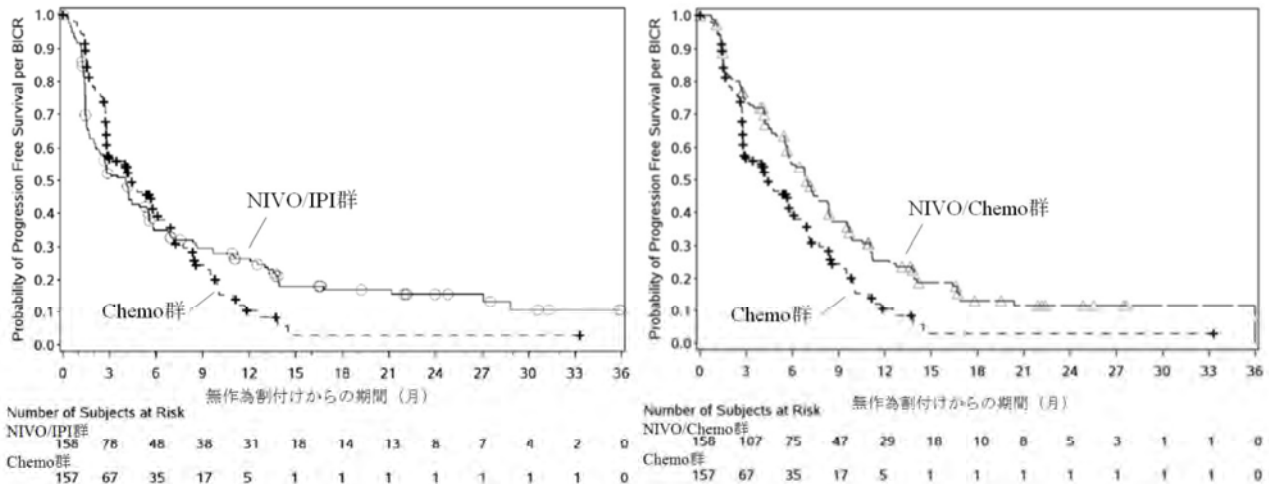


図2 PFSの最終解析時のKaplan-Meier 曲線 (TPS \geq 1%集団、BICR 判定、2021年1月18日データカットオフ)

表3 PFSの最終解析結果 (ITT 集団、BICR 判定、2021年1月18日データカットオフ)

	NIVO/IPI 群	NIVO/Chemo 群	Chemo 群
例数	325	321	324
イベント数 (%)	258 (79.4)	235 (73.2)	210 (64.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	2.92 [2.66, 4.17]	5.82 [5.55, 7.00]	5.59 [4.27, 5.88]
ハザード比 [95%CI] *1	1.26 [1.04, 1.52]	0.81 [0.67, 0.99] *2	—
p 値*3	—	0.0355	—
(有意水準 (両側))	—	(0.015)	—

*1: ECOG PS (0, 1)、転移臓器個数 (1 個以下、2 個以上) 及び PD-L1 発現状況 (TPS \geq 1%、TPS<1%又は判定不能) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した 98.5%CI は [0.64, 1.04] 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)

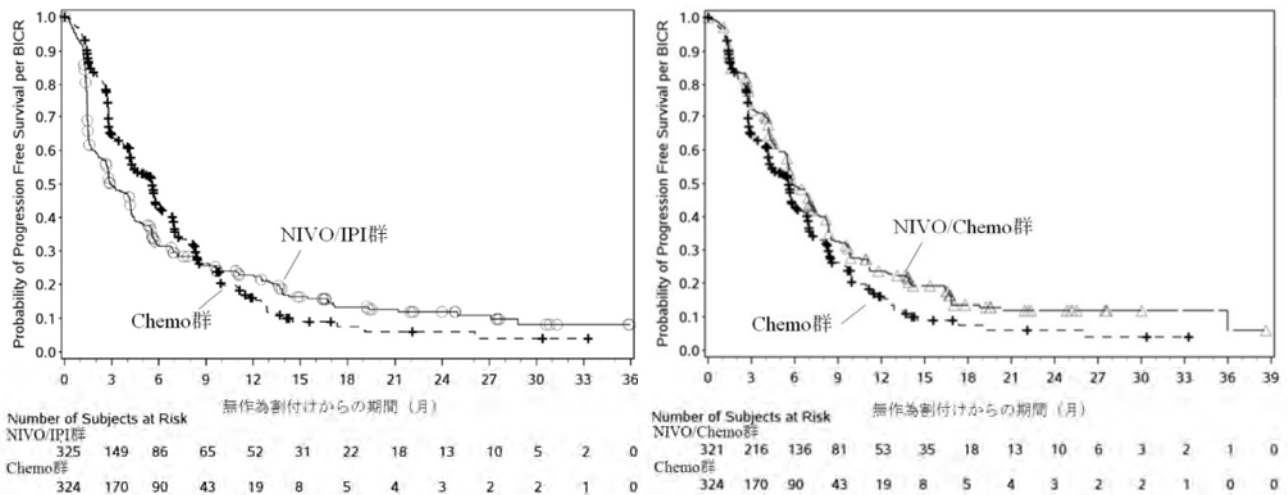


図3 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、BICR判定、2021年1月18日データカットオフ)

もう一つの主要評価項目とされた TPS \geq 1%集団における OS の中間解析 (2021年1月18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4のとおりであり、Chemo群に対する NIVO/IPI群及び NIVO/Chemo群の優越性がいずれも検証された。また、図1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、副次評価項目とされた ITT 集団における OS について、Chemo群と比較して NIVO/IPI群及び NIVO/Chemo群のいずれにおいても統計学的に有意な延長が認められた (表5及び図5)。

表4 OSの中間解析結果 (TPS \geq 1%集団、2021年1月18日データカットオフ)

	NIVO/IPI群	NIVO/Chemo群	Chemo群
例数	158	158	157
イベント数 (%)	106 (67.1)	98 (62.0)	121 (77.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.70 [11.24, 17.02]	15.44 [11.93, 19.52]	9.07 [7.69, 9.95]
ハザード比 [95%CI] *1	0.64 [0.49, 0.84] *2	0.54 [0.41, 0.71] *3	—
p値*4	0.0010	<0.0001	—
(有意水準 (両側))	(0.014)	(0.005)	—

*1: ECOG PS (0, 1) 及び転移臓器個数 (1個以下、2個以上) 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 98.6%CI は [0.46, 0.90] であった、*3: 中間解析における有意水準に対応した 99.5%CI は [0.37, 0.80] であった、*4: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

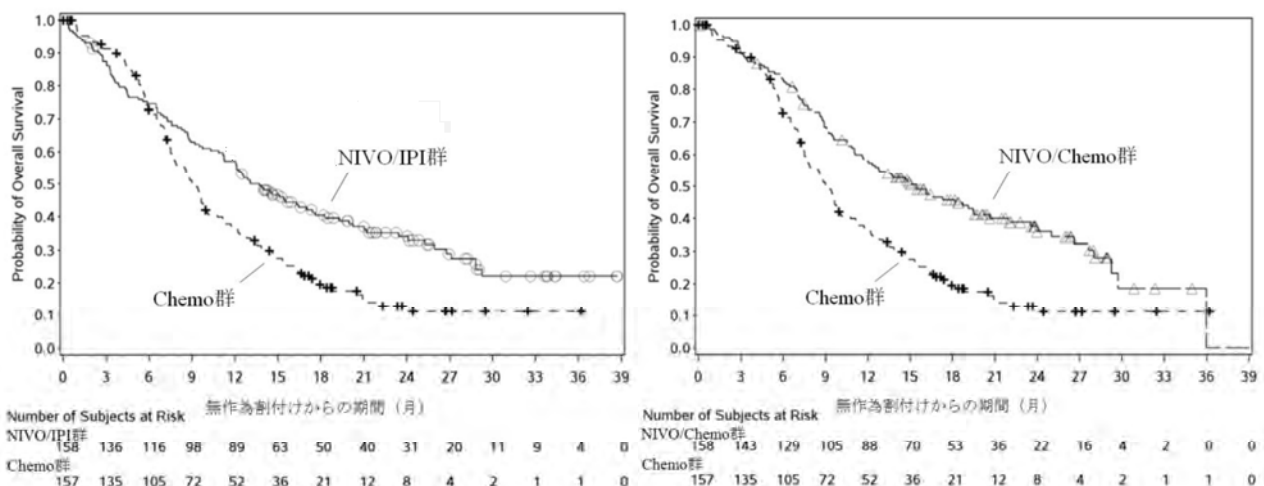


図4 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (TPS \geq 1%集団、2021年1月18日データカットオフ)

表5 OSの中間解析結果 (ITT集団、2021年1月18日データカットオフ)

	NIVO/IPI群	NIVO/Chemo群	Chemo群
例数	325	321	324
イベント数 (%)	216 (66.5)	209 (65.1)	232 (71.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.75 [11.27, 15.47]	13.21 [11.14, 15.70]	10.71 [9.40, 11.93]
ハザード比 [95%CI] *1	0.78 [0.65, 0.95] *2	0.74 [0.61, 0.90] *3	—
p値*4	0.0110	0.0021	—
(有意水準 (両側))	(0.018)	(0.009)	—

*1: ECOG PS (0, 1)、転移臓器個数 (1個以下、2個以上) 及びPD-L1発現状況 (TPS \geq 1%、TPS<1%又は判定不能) 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98.2%CIは [0.62, 0.98] であった、*3: 中間解析における有意水準に対応した99.1%CIは [0.58, 0.96] であった、*4: 層別log-rank検定 (Cox比例ハザードモデルと同様の層別因子)

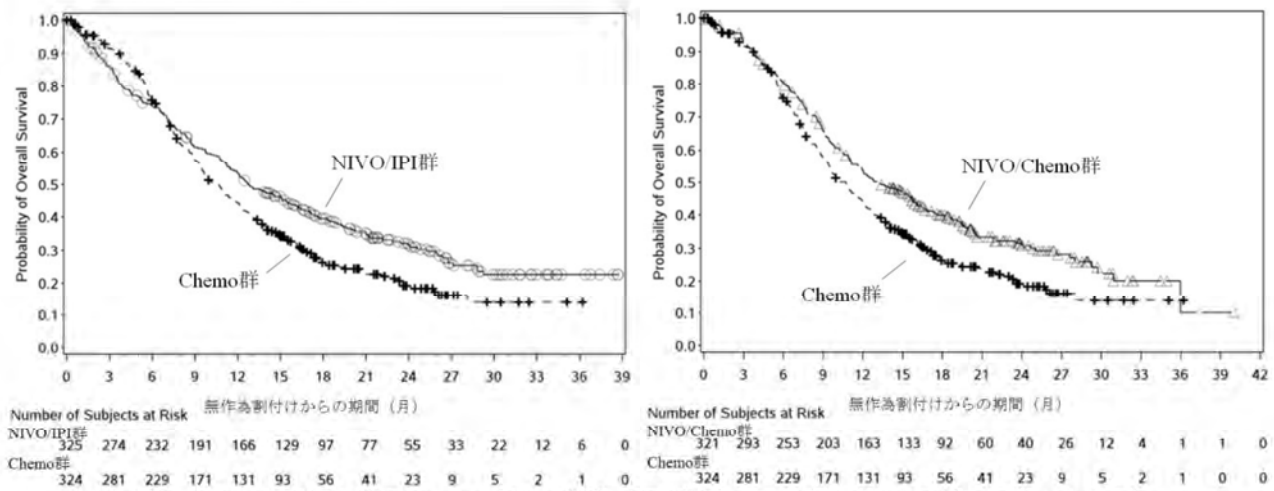


図5 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2021年1月18日データカットオフ)

安全性について治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、NIVO/IPI群45/322例(14.0%)、NIVO/Chemo群29/310例(9.4%)、Chemo群20/304例(6.6%)に認められた(うち、日本人患者における死亡はNIVO/IPI群7例、NIVO/Chemo群9例、Chemo群1例)。疾患進行による死亡(NIVO/IPI群28例、NIVO/Chemo群15例、Chemo群11例)を除く死因は、NIVO/IPI群で死亡4例、肺炎及び肺臓炎各2例、誤嚥性肺炎、敗血症、急性呼吸不全、呼吸不全、呼吸困難、食道出血、内出血、急性呼吸窮迫症候群及び肺塞栓症各1例、NIVO/Chemo群で肺炎3例、突然死及び死亡各2例、不整脈、転倒、大動脈解離、介助自殺、急性腎障害、COVID-19肺炎及び腸壁気腫症各1例、Chemo群で突然死2例、急性呼吸不全、肺炎、敗血症性ショック、敗血症、急性腎障害、死亡及び不明各1例であった。このうち、NIVO/IPI群の肺臓炎2例、内出血及び肺塞栓症各1例、NIVO/Chemo群の肺炎及び腸壁気腫症各1例、Chemo群の急性呼吸不全、敗血症性ショック、敗血症、急性腎障害及び死亡各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疾患進行による死亡(NIVO/IPI群5例、NIVO/Chemo群4例、Chemo群1例)を除く死因は、NIVO/IPI群で死亡及び肺塞栓症各1例、NIVO/Chemo群で不整脈、大動脈解離、肺炎、腸壁気腫症及び突然死各1例であり、うちNIVO/IPI群の肺塞栓症1例、NIVO/Chemo群の腸壁気腫症1例は治験薬との因果関係が否定されなかった)。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、NIVO及びIPIの有効性及び安全性については、648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、648 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対して、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、648 試験の対照群として 5-FU と CDDP との併用投与を設定した理由について、以下のよう

に説明している。
648 試験の計画時点における NCCN ガイドライン(食道癌)(v.2.2016)等において、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して、海外臨床試験成績(Ann Oncol 2009; 20: 1667-73 等)に基づき、5-FU と CDDP との併用投与等が治療選択肢として推奨されていたことから、648 試験の対照群として当該併用投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、648 試験における主要評価項目及び当該試験の対象患者における NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の有効性について、以下のよう

に説明している。
化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者において PFS を延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化、身体機能の低下等を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考え、また、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治療は延命を期待して施行されるものであることから、648 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定した。

648 試験において、主要評価項目の一つとされた TPS \geq 1%集団における PFS について、Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群の優越性が検証され、また、もう一つの主要評価項目とされた TPS \geq 1%集団における OS について、Chemo 群に対する NIVO/IPI 群及び NIVO/Chemo 群の優越性がそれぞれ検証された。加えて、副次評価項目とされた ITT 集団における OS について Chemo 群に対する NIVO/IPI 群及び NIVO/Chemo 群の統計学的に有意な延長が認められた(7.1.1.1 参照)。

また、648 試験の TPS \geq 1%集団のうち日本人集団における PFS の最終解析及び OS の中間解析(いずれも 2021 年 1 月 18 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、表 7、図 6 及び図 7 のとおりであった。

表 6 日本人集団における PFS の最終解析結果 (TPS \geq 1%集団、BICR 判定、2021 年 1 月 18 日データカットオフ)

	NIVO/IPI 群	NIVO/Chemo 群	Chemo 群
例数	66	62	65
イベント数 (%)	45 (68.2)	46 (74.2)	38 (58.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.39 [2.40, 5.85]	7.03 [5.65, 9.56]	4.17 [2.79, 5.82]
ハザード比 [95%CI] *	0.84 [0.54, 1.32]	0.56 [0.36, 0.89]	—

* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

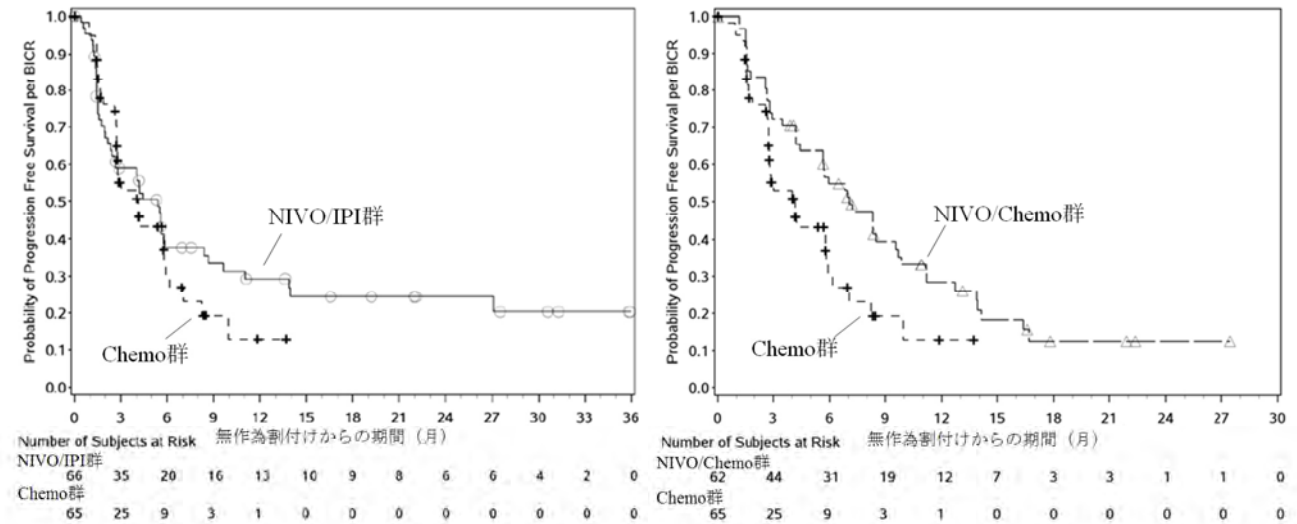


図 6 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (TPS \geq 1%集団、BICR判定、2021年1月18日データカットオフ)

表 7 日本人集団における OS の中間解析結果 (TPS \geq 1%集団、2021 年 1 月 18 日データカットオフ)

	NIVO/IPI 群	NIVO/Chemo 群	Chemo 群
例数	66	62	65
イベント数 (%)	37 (56.1)	37 (59.7)	50 (76.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	20.24 [14.62, 27.10]	17.28 [12.06, 27.66]	8.97 [7.46, 11.14]
ハザード比 [95%CI] *	0.46 [0.30, 0.71]	0.53 [0.35, 0.82]	—

* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

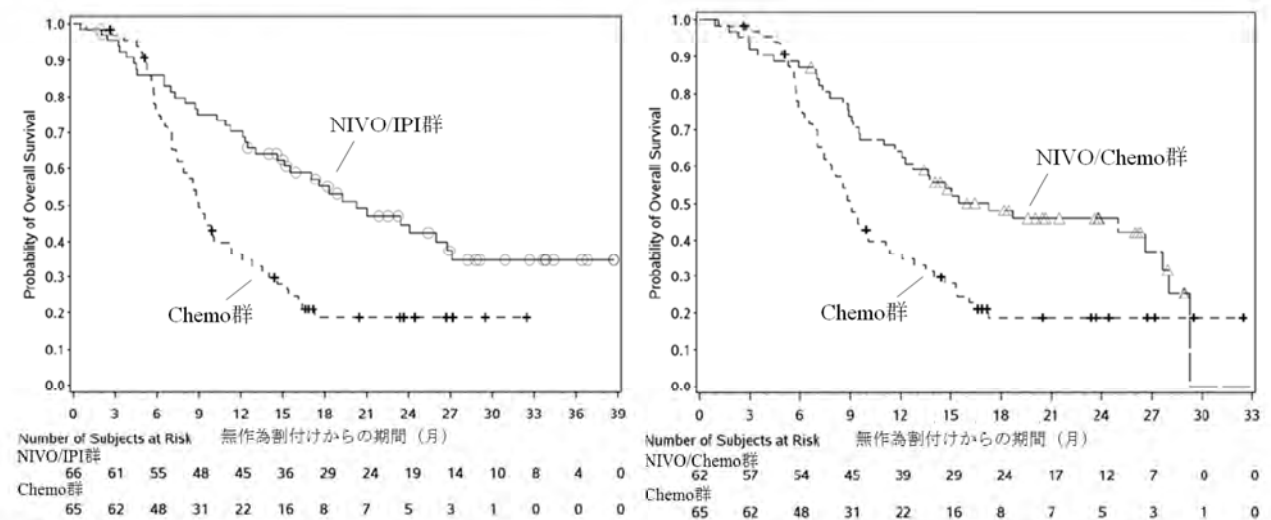


図 7 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (TPS \geq 1%集団、2021 年 1 月 18 日データカットオフ)

加えて、648 試験の ITT 集団のうち日本人集団における OS の中間解析（2021 年 1 月 18 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 8 のとおりであった。

表 8 日本人集団における OS の中間解析結果（ITT 集団、2021 年 1 月 18 日データカットオフ）

	NIVO/IPI 群	NIVO/Chemo 群	Chemo 群
例数	131	126	137
イベント数 (%)	80 (61.1)	77 (61.1)	95 (69.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	17.61 [12.68, 22.83]	15.47 [12.06, 20.30]	10.97 [9.07, 14.00]
ハザード比 [95%CI] *	0.68 [0.51, 0.92]	0.73 [0.54, 0.99]	—

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

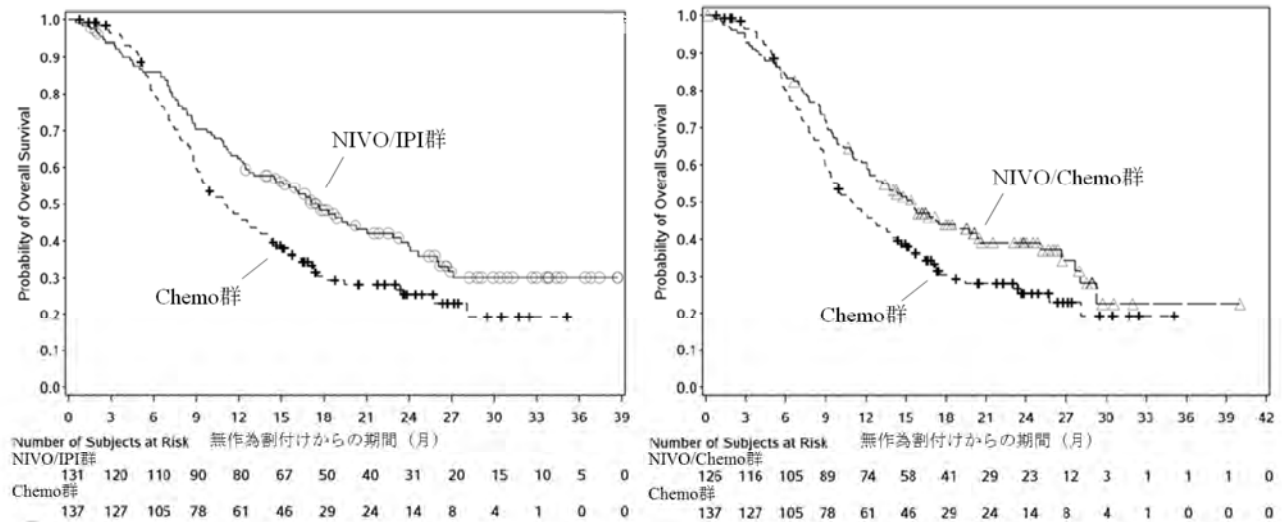


図 8 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2021 年 1 月 18 日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

648 試験における下記の成績等から、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 NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目の一つとされた TPS \geq 1%集団における OS について、Chemo 群に対する NIVO/IPI 群及び NIVO/Chemo 群の優越性が検証されたこと。
- 副次評価項目とされた ITT 集団における OS について、Chemo 群に対して NIVO/IPI 群及び NIVO/Chemo 群において統計学的に有意な延長が認められたこと。
- 日本人集団の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

ただし、648 試験において、TPS \geq 1%集団及び ITT 集団の間で PFS 及び OS に対する延長効果の大きさに差異が認められること（表 2～表 5 及び図 2～図 5）から、PD-L1 発現状況別の NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の臨床的位置付けについては、「7.R.4.2 PD-L1 発現状況別の NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の有効性及び安全性並びに投与対象について」の項においてさらに検討することとした。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者における NIVO/IPI 投与時及び NIVO/Chemo 投与時に特に注意を要する有害事象は、①NIVO 及び②IPI の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞれ下記の事象であり、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

- ① ILD、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、肺炎、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻孔（「令和3年11月12日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）。
- ② 下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、ILD、筋炎、心筋炎及び infusion reaction（「令和3年4月6日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」等参照）。

また、機構は、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO、IPI 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、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おいても NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与はいずれも忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、648 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 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。

648 試験における安全性の概要は、表9のとおりであった。

表9 安全性の概要（648 試験）

	例数 (%)		
	NIVO/IPI 群 322 例	NIVO/Chemo 群 310 例	Chemo 群 304 例
全有害事象	316 (98.1)	308 (99.4)	301 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	223 (69.3)	239 (77.1)	179 (58.9)
死亡に至った有害事象	50 (15.5)	37 (11.9)	20 (6.6)
重篤な有害事象	214 (66.5)	180 (58.1)	128 (42.1)
投与中止に至った有害事象	81 (25.2)	126 (40.6)	77 (25.3)
休薬に至った有害事象	148 (46.0)	189 (61.0)	96 (31.6)
減量に至った有害事象	4 (1.2)	93 (30.0)	73 (24.0)

648 試験において、Chemo 群と比較して NIVO/IPI 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、発熱（NIVO/IPI 群：72 例（22.4%）、Chemo 群：35 例（11.5%）、以下、同順）、発疹（70 例（21.7%）、16 例（5.3%））、そう痒症（56 例（17.4%）、11 例（3.6%））、甲状腺機能低下症（45 例（14.0%）、1 例（0.3%））であった。同様に、NIVO/IPI 群で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、悪性新生物進行（39 例（12.1%）、14 例（4.6%））、肺炎（24 例（7.5%）、8 例（2.6%））、NIVO/IPI 群で発現率が 3%

以上高かった死亡に至った有害事象は、悪性新生物進行（28例（8.7%）、7例（2.3%））、NIVO/IPI群で発現率が3%以上高かった重篤な有害事象は、悪性新生物進行（40例（12.4%）、15例（4.9%））、肺炎（24例（7.5%）、11例（3.6%））、肺臓炎（12例（3.7%）、1例（0.3%））であった。NIVO/IPI群で発現率が3%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬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。

648試験において、Chemo群と比較してNIVO/Chemo群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、貧血（NIVO/Chemo群：142例（45.8%）、Chemo群：97例（31.9%）、以下、同順）であった。同様に、NIVO/Chemo群で発現率が3%以上高かったGrade3以上の有害事象は、貧血（50例（16.1%）、30例（9.9%））、低ナトリウム血症（26例（8.4%）、12例（3.9%））、悪性新生物進行（24例（7.7%）、14例（4.6%））、低カリウム血症（21例（6.8%）、11例（3.6%））、口内炎（20例（6.5%）、5例（1.6%））、肺炎（18例（5.8%）、8例（2.6%））、NIVO/Chemo群で発現率が3%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（22例（7.1%）、11例（3.6%））、NIVO/Chemo群で発現率が3%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（42例（13.5%）、27例（8.9%））、貧血（26例（8.4%）、8例（2.6%））、血小板数減少（23例（7.4%）、8例（2.6%））、口内炎（17例（5.5%）、2例（0.7%））、肺炎（16例（5.2%）、4例（1.3%））、嚥下障害（14例（4.5%）、3例（1.0%））、NIVO/Chemo群で発現率が3%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、悪心（12例（3.9%）、2例（0.7%））であった。NIVO/Chemo群で発現率が3%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。

また、申請者は、648試験と既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、648試験と同様にNIVO/IPI投与が行われた下記の臨床試験との間でのNIVO/IPI投与の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

- 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（067試験）
- 根治切除不能な腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（214試験）
- 切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（227試験のパート1a及び1b）
- 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国際共同第Ⅲ相試験（743試験）

648試験のNIVO/IPI群において認められた有害事象について、067試験、214試験、227試験及び743試験のNIVO/IPI群における発現状況と比較した結果は、表10のとおりであった。

表 10 食道癌、悪性黒色腫、腎細胞癌、NSCLC 及び悪性胸膜中皮腫患者の安全性の概要*1
(648 試験、067 試験、214 試験、227 試験及び 743 試験)

	例数 (%)				
	食道癌 (648 試験) 322 例	悪性黒色腫*2 (067 試験) 313 例	腎細胞癌*3 (214 試験) 547 例	NSCLC*4 (227 試験、パート 1a 及び 1b) 576 例	悪性胸膜中皮腫*5 (743 試験) 300 例
全有害事象	316 (98.1)	312 (99.7)	544 (99.5)	568 (98.6)	299 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	223 (69.3)	241 (77.0)	374 (68.4)	396 (68.8)	184 (61.3)
死亡に至った有害事象	50 (15.5)	25 (8.0)	25 (4.6)	91 (15.8)	34 (11.3)
重篤な有害事象	214 (66.5)	223 (71.2)	305 (55.8)	355 (61.6)	164 (54.7)
投与中止に至った有害事象	81 (25.2)	147 (47.0)	168 (30.7)	190 (33.0)	88 (29.3)
休薬に至った有害事象	148 (46.0)	182 (58.1)	293 (53.6)	305 (53.0)	156 (52.0)

*1：治験薬投与期間中及び投与終了から 30 日以内に発現又は増悪した事象、*2：NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与、*3：NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与、*4：NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与（当該用法・用量で投与されたパート 1a 及び 1b の合計）、*5：NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与

067 試験、214 試験、227 試験及び 743 試験の NIVO/IPI 群のいずれと比較しても 648 試験の NIVO/IPI 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。同様に、648 試験で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、嚥下障害（648 試験：17 例（5.3%）、067 試験：0 例、214 試験：1 例（0.2%）、227 試験：4 例（0.7%）、743 試験：1 例（0.3%））であった。648 試験で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、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。

また、067 試験、214 試験、227 試験及び 743 試験の NIVO/IPI 群では認められず、648 試験の NIVO/IPI 群で新たに認められ、かつ発現率が 2%以上であった有害事象は認められなかった。

さらに、申請者は、648 試験と、NIVO の既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、648 試験と同様に NIVO が他の細胞傷害性抗悪性腫瘍剤と併用投与された、下記の臨床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。

- 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（227 試験のパート 1b 及びパート 2）
- 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国際共同第Ⅲ相試験（44 試験及び 37 試験のパート 2）

648 試験の NIVO/Chemo 群において認められた有害事象について、227 試験のパート 1b 及びパート 2、44 試験並びに 37 試験のパート 2 の NIVO/化学療法群における発現状況と比較した結果は、表 11 のとおりであった。

表 11 食道癌、NSCLC 及び胃癌患者の安全性の概要^{*1}
(648 試験、227 試験、44 試験及び 37 試験)

	例数 (%)				
	食道癌 (648 試験)	NSCLC (227 試験、 パート 1b)	NSCLC (227 試験、 パート 2)	胃癌 (44 試験)	胃癌 (37 試験、 パート 2)
	NIVO/Chemo 群 310 例	NIVO/化学療法群 ^{*2} 172 例	NIVO/化学療法群 ^{*3} 375 例	NIVO/化学療法群 ^{*4} 782 例	NIVO/化学療法群 ^{*5} 359 例
全有害事象	308 (99.4)	172 (100)	371 (98.9)	776 (99.2)	358 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	239 (77.1)	130 (75.6)	241 (64.3)	621 (79.4)	263 (73.3)
死亡に至った有害事象	37 (11.9)	22 (12.8)	48 (12.8)	129 (16.5)	10 (2.8)
重篤な有害事象	180 (58.1)	91 (52.9)	195 (52.0)	423 (54.1)	147 (40.9)
投与中止に至った有害事象	126 (40.6)	42 (24.4)	102 (27.2)	371 (47.4)	38 (10.6)
休薬に至った有害事象	189 (61.0)	106 (61.6)	224 (59.7)	513 (65.6)	297 (82.7)
減量に至った有害事象	93 (30.0)	20 (11.6)	59 (15.7)	317 (40.5)	125 (34.8)

*1：治験薬投与期間中及び投与終了から 30 日以内に発現又は増悪した事象、*2：CBDCA/GEM、CDDP/GEM、CBDCA/PEM 又は CDDP/PEM との併用で NIVO 360 mg を Q3W で静脈内投与、*3：CBDCA/PTX、CBDCA/PEM 又は CDDP/PEM との併用で NIVO 360 mg を Q3W で静脈内投与、*4：FOLFOX との併用で NIVO 240 mg を Q2W、又は CAPOX との併用で NIVO 360 mg を Q3W で静脈内投与、*5：SOX 又は CAPOX との併用で NIVO 360 mg を Q3W で静脈内投与

227 試験のパート 1b 及びパート 2、44 試験並びに 37 試験のパート 2 の NIVO/化学療法群のいずれと比較しても 648 試験の NIVO/Chemo 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、以下のとおりであった。

- 悪心 (648 試験：202 例 (65.2%)、227 試験パート 1b：79 例 (45.9%)、227 試験パート 2：123 例 (32.8%)、44 試験：372 例 (47.6%)、37 試験パート 2：192 例 (53.5%)、以下、同順)
- 口内炎 (101 例 (32.6%)、15 例 (8.7%)、17 例 (4.5%)、64 例 (8.2%)、65 例 (18.1%))

同様に、648 試験で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、以下のとおりであった。

- 低ナトリウム血症 (26 例 (8.4%)、5 例 (2.9%)、15 例 (4.0%)、19 例 (2.4%)、10 例 (2.8%))
- 嚥下障害 (23 例 (7.4%)、1 例 (0.6%)、0 例、15 例 (1.9%)、1 例 (0.3%))
- 低カリウム血症 (21 例 (6.8%)、2 例 (1.2%)、11 例 (2.9%)、19 例 (2.4%)、10 例 (2.8%))
- 口内炎 (20 例 (6.5%)、1 例 (0.6%)、1 例 (0.3%)、7 例 (0.9%)、6 例 (1.7%))

同様に、648 試験で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、嚥下障害 (18 例 (5.8%)、1 例 (0.6%)、1 例 (0.3%)、10 例 (1.3%)、1 例 (0.3%))、648 試験で発現率が 3%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、嚥下障害 (14 例 (4.5%)、1 例 (0.6%)、2 例 (0.5%)、6 例 (0.8%)、0 例) であった。

また、648 試験で発現率が 3%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、以下のとおりであった。

- 口内炎 (17 例 (5.5%)、0 例、0 例、5 例 (0.6%)、5 例 (1.4%))
- 腎クレアチニン・クリアランス減少 (13 例 (4.2%)、0 例、0 例、0 例、0 例)

648 試験で発現率が 3%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。

また、227 試験、44 試験及び 37 試験の NIVO/化学療法群では認められず、648 試験の NIVO/Chemo 群で新たに認められ、かつ発現率が 2%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象は慢性腎臓病 8 例 (2.6%) であり、同様に 648 試験の NIVO/Chemo 群で新たに認められ、かつ発現率が 2%以上であっ

た治験薬の減量に至った有害事象は、腎クレアチニン・クリアランス減少 13 例 (4.2%) であった。648 試験の NIVO/Chemo 群で新たに認められ、かつ発現率が 2%以上であった全 Grade の有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡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。

下記の理由から、食道癌患者に対する NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与に際し、新たに注意すべき安全性上の懸念は現時点で認められないと判断した。また、Chemo 群と比較して NIVO/IPI 群又は NIVO/Chemo 群で発現率の高かった重篤な有害事象の多くは、NIVO、IPI 及び併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等により対処可能であった。以上より、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO、IPI 及び併用され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、食道癌患者においても NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与は忍容可能と判断した。

- 648 試験において、Chemo 群と比較して NIVO/IPI 群又は NIVO/Chemo 群で発現率の高い重篤な有害事象が認められているものの、当該事象はいずれも NIVO 又は IPI の既知の有害事象であったこと。
- 既承認の効能・効果と比較して、食道癌患者で発現率が高い有害事象はいずれも NIVO、IPI 若しくは併用される抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象、又は原疾患の関与が考えられる事象であったこと。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、648 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 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。

648 試験の NIVO/IPI 群及び NIVO/Chemo 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 12 のとおりであった。

表 12 国内外の安全性の概要 (648 試験)

	例数 (%)			
	NIVO/IPI 群		NIVO/Chemo 群	
	日本人患者 130 例	外国人患者 192 例	日本人患者 121 例	外国人患者 189 例
全有害事象	126 (96.9)	190 (99.0)	121 (100)	187 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	86 (66.2)	137 (71.4)	97 (80.2)	142 (75.1)
死亡に至った有害事象	8 (6.2)	42 (21.9)	10 (8.3)	27 (14.3)
重篤な有害事象	82 (63.1)	132 (68.8)	63 (52.1)	117 (61.9)
投与中止に至った有害事象	41 (31.5)	40 (20.8)	54 (44.6)	72 (38.1)
休薬に至った有害事象	63 (48.5)	85 (44.3)	85 (70.2)	104 (55.0)
減量に至った有害事象	1 (0.8)	3 (1.6)	45 (37.2)	48 (25.4)

648 試験の NIVO/IPI 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、口内炎 (日本人患者: 19 例 (14.6%)、外国人患者: 7 例 (3.6%)、以下、同順)、倦怠感 (17 例 (13.1%)、5 例 (2.6%)) であった。同様に、日本人患者で発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下垂体機能低下症 (8 例 (6.2%)、0 例)、甲状腺機能低下症 (8 例 (6.2%)、0 例) であった。日本人患者で発現率が 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、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。

648 試験の NIVO/Chemo 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、食欲減退（日本人患者：83 例（68.6%）、外国人患者：76 例（40.2%）、以下、同順）、便秘（67 例（55.4%）、70 例（37.0%））、口内炎（67 例（55.4%）、34 例（18.0%））、倦怠感（48 例（39.7%）、8 例（4.2%））、好中球数減少（44 例（36.4%）、25 例（13.2%））、しゃっくり（37 例（30.6%）、16 例（8.5%））、白血球数減少（32 例（26.4%）、18 例（9.5%））、末梢性浮腫（26 例（21.5%）、15 例（7.9%））、血小板数減少（25 例（20.7%）、20 例（10.6%））、脱毛症（23 例（19.0%）、9 例（4.8%））、末梢性感覚ニューロパチー（21 例（17.4%）、8 例（4.2%））、腎クレアチニン・クリアランス減少（18 例（14.9%）、2 例（1.1%））、血管炎（13 例（10.7%）、0 例）であった。同様に、日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（20 例（16.5%）、8 例（4.2%））、低ナトリウム血症（14 例（11.6%）、12 例（6.3%））、白血球数減少（11 例（9.1%）、4 例（2.1%））、食道狭窄（10 例（8.3%）、0 例）、日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、食道狭窄（7 例（5.8%）、0 例）、日本人患者で発現率が 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（31 例（25.6%）、11 例（5.8%））、血小板数減少（15 例（12.4%）、8 例（4.2%））、口内炎（14 例（11.6%）、3 例（1.6%））、日本人患者で発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、腎クレアチニン・クリアランス減少（12 例（9.9%）、1 例（0.5%））であった。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。

下記の点等を考慮すると、NIVO、IPI 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 NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与は忍容可能と判断した。

- NIVO/IPI 投与について、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なかったこと。
- NIVO/Chemo 投与について、外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高い事象の多くは Grade 2 以下であり、また、Grade 3 以上であってもその多くは休薬等により軽快又は回復したこと。

7.R.4 臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

本一変申請後に NIVO の食道癌における術後補助療法に係る効能・効果等が承認されたことを踏まえ、申請者は、食道癌に係る NIVO 及び IPI の効能・効果、効能・効果に関連する注意、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定する旨を説明している（食道癌に係る部分を抜粋、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	効能・効果に関連する注意
NIVO	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"> • <u>NIVO の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。</u> • 「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVO の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
IPI	<u>根治切除不能な進行・再発の食道癌</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>IPI 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。</u> • 「臨床成績」の項の内容を熟知し、IPI の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

< 用法・用量 >

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	<p><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></p> <p>通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W又は1回480 mgをQ4Wで点滴静注する。ただし、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。</p> <p><u>根治切除不能な進行・再発の食道癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W、1回360 mgをQ3W又は1回480 mgをQ4Wで点滴静注する。</u></p>	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> • NIVOは、30分以上かけて点滴静注すること。 <p><がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>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。</u> • <u>化学療法未治療患者に対するNIVO単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</u> • <u>NIVO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た上で、選択すること。</u> <p><食道癌における術後補助療法></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>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。</u>
IPI	<u>NIVOとの併用において、通常、成人にはIPIとして1回1 mg/kg（体重）をQ6Wで点滴静注する。</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>副作用発現時の休薬・中止の目安について</u> • <u>IPIは、30分かけて点滴静注すること。</u>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、根治切除不能な食道癌に係るNIVO及びIPIの効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。また、NIVOの用法・用量並びにNIVO及びIPIの用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定し、IPI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（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	<p><がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W又は1回480 mgをQ4Wで点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W、1回360 mgをQ3W又は1回480 mgをQ4Wで点滴静注する。</p> <p><食道癌における術後補助療法> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W又は1回480 mgをQ4Wで点滴静注する。ただし、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。</p>	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> • NIVOは、30分以上かけて点滴静注すること。 • <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> • <u>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。</u> • <u>化学療法未治療患者に対するNIVO単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</u> • <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVOの有効性及び安全性を十分に理解した上で、NIVOを含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。</u> • <u>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た上で、選択すること。</u> <p><食道癌における術後補助療法></p> <ul style="list-style-type: none"> • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
IPI	<p><u>NIVOとの併用において、通常、成人にはIPIとして1回1 mg/kg(体重)をQ6Wで点滴静注する。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>NIVOとの併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「臨床成績」の項の内容を熟知し、IPIの有効性及び安全性を十分に理解した上で、NIVOとの併用療法の必要性について慎重に判断すること。</u> • <u>副作用発現時の休薬・中止の目安について</u> • <u>IPIは、30分かけて点滴静注すること。</u>

7.R.4.1 NIVO/IPI投与及びNIVO/Chemo投与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いて、648試験の対象患者に対するNIVO/IPI投与及びNIVO/Chemo投与に関する記載は認められなかった。

申請者は、NIVO単独投与に対するIPIの併用意義、NIVO/IPI投与及びNIVO/Chemo投与の臨床的位置付け、並びに効能・効果について、以下のように説明している。

食道癌患者を対象にNIVOの単独投与及びNIVO/IPI投与の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから併用意義の考察には限界がある。しかしながら、NIVOについて、化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する有効性が示されていることを考慮すると、食道癌において、細胞傷害性T細胞に富む微小環境が形成されていると考える。さらに、下記の点を考慮すると、食道癌においてもIPIを併用することによりT細胞による腫瘍免疫が亢進し、NIVOの単独投与と比較して高い有効性が期待できると考える。

- NSCLC、悪性黒色腫、結腸・直腸癌及び悪性胸膜中皮腫において、NIVO単独投与と比較して、NIVO/IPI投与において高い有効性を示す傾向が確認されていること（「令和3年4月6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）
- 治療ラインが異なること等から、解釈には注意が必要であるものの、648試験におけるNIVO/IPI群の奏効率[95%CI] (%) (27.7 [22.9, 32.9]) は、化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(473試験)におけるNIVO単独投与の奏効率(20.3 [14.3, 27.4]) よりも高かったこと。

その上で、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした 648 試験の主要評価項目の一つとされた TPS \geq 1%集団における OS について、Chemo 群に対する NIVO/IPI 群及び NIVO/Chemo 群の優越性がそれぞれ検証された。加えて、副次評価項目とされた ITT 集団における OS について Chemo 群に対する NIVO/IPI 群及び NIVO/Chemo 群の統計学的に有意な延長が認められたこと等から、648 試験の対象患者に対して、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与は推奨されると考える。

一方、根治切除可能な食道癌患者に対する手術の補助療法としての IPI 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 IPI の投与は推奨されないと考える。

また、648 試験の対象とされなかった①組織型が腺癌の患者、②大動脈、気管等への明らかな浸潤が認められる患者に対する NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与については、それぞれ下記のように考える。

- ① 648 試験の計画時点において、組織型が腺癌の食道癌患者に対する NIVO 投与の有効性に関する情報は限られていたため、648 試験の対象患者として組織型が扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌の患者を設定した。しかしながら、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て NIVO/化学療法投与等の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（44 試験）において、食道原発の腺癌患者における NIVO/IPI 投与³⁾ 及び NIVO/化学療法投与⁴⁾ の奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 15.6 [6.5, 29.5] 及び 53.4 [43.3, 63.3] であったことに加えて、国内診療ガイドラインにおいて食道癌に対する薬物療法について組織型により明確に区別されていないこと等を踏まえると、扁平上皮癌以外の組織型を有する食道癌患者に対し、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与を投与することは許容されると考える。
- ② 大動脈、気管等への明らかな浸潤が認められる患者は、腫瘍縮小に伴う致命的な出血又は瘻孔のリスクを考慮し、648 試験の対象から除外した。当該患者に対する NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の臨床試験成績は得られておらず、上記のリスクを踏まえると、当該患者に対する NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に 648 試験に組み入れられた患者の組織型、大動脈、気管等への明らかな浸潤が認められる患者が除外された旨を記載した上で、下記のとおり効能・効果に関連する注意の項で臨床成績の項の内容を熟知し NIVO 及び IPI の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行う必要がある旨を注意喚起し、NIVO 及び IPI の申請効能・効果を「根治切除不能な進行・再発の食道癌」と設定することとした。

<NIVO>

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

<IPI>

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

³⁾ NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与。44 試験において当該コホートは途中で組入れが中止された。

⁴⁾ FOLFOX との併用で NIVO 240 mg を Q2W、又は CAPOX との併用で NIVO 360 mg を Q3W で静脈内投与。

なお、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の使い分けについては、下記の点等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

- NIVO/IPI 投与は、Chemo の忍容性に懸念がある患者又は Chemo による悪心、嘔吐等の副作用を望まない患者等において優先される。
- NIVO/Chemo 投与の奏効率は、NIVO/IPI 投与又は Chemo と比較して高い傾向が認められた⁵⁾ことから、早期の腫瘍縮小を期待する患者（腫瘍に伴う症状を軽減する必要性の高い患者等）において優先される。

また、648 試験と同様の対象で実施された臨床試験において OS の延長効果に基づき有効性が検証されたペムブロリズマブと化学療法との併用投与（「令和 3 年 10 月 15 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照）と NIVO/IPI 投与又は NIVO/Chemo 投与との使い分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点では不明であり、それぞれの薬剤の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

機構は、NIVO がヒト PD-1 に対する抗体医薬品であることから、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況別の (i) NIVO/IPI 投与及び (ii) NIVO/Chemo 投与の有効性及び安全性、並びに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。

(i) NIVO/IPI 投与

① 有効性：

648 試験における PD-L1 発現状況別（TPS のカットオフ値：1 及び 10%）の PFS の最終解析及び OS の中間解析（2021 年 1 月 18 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 13、表 14 及び図 9 のとおりであった。

表 13 PD-L1 発現状況別の PFS の最終解析結果（648 試験、BICR 判定、2021 年 1 月 18 日データカットオフ）

PD-L1 発現 ^{*1}	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 ^{*2} [95%CI]	交互作用の p 値 ^{*3}
TPS < 1%	NIVO/IPI 群	164	2.83 [1.68, 4.17]	1.45 [1.13, 1.88]	0.0697
	Chemo 群	166	5.75 [5.39, 6.97]		
1% ≤ TPS < 10%	NIVO/IPI 群	55	2.79 [1.51, 4.21]	0.99 [0.64, 1.55]	
	Chemo 群	59	4.17 [2.76, 6.14]		
TPS ≥ 10%	NIVO/IPI 群	103	4.24 [2.63, 5.55]	0.98 [0.70, 1.39]	
	Chemo 群	97	4.50 [2.86, 6.93]		

*1：PD-L1 判定不能であった患者は除外された、*2：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：①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

⁵⁾ 648 試験の ITT 集団における NIVO/Chemo 群、NIVO/IPI 群及び Chemo 群の奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 47.4 [41.8, 53.0]、27.7 [22.9, 32.9] 及び 26.9 [22.1, 32.0] であった。

表 14 PD-L1 発現状況別の OS の中間解析結果 (648 試験、2021 年 1 月 18 日データカットオフ)

PD-L1 発現 ^{*1}	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 ^{*2} [95%CI]	交互作用の p 値 ^{*3}
TPS < 1%	NIVO/IPI 群	164	11.96 [10.09, 16.03]	0.96 [0.74, 1.25]	0.0542
	Chemo 群	166	12.16 [10.71, 14.00]		
1% ≤ TPS < 10%	NIVO/IPI 群	55	14.62 [10.28, 19.29]	0.48 [0.31, 0.75]	
	Chemo 群	59	7.89 [6.80, 9.92]		
TPS ≥ 10%	NIVO/IPI 群	103	13.04 [9.49, 19.98]	0.71 [0.51, 1.00]	
	Chemo 群	97	9.49 [8.51, 12.19]		

*1: PD-L1 判定不能であった患者は除外された、*2: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3: 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

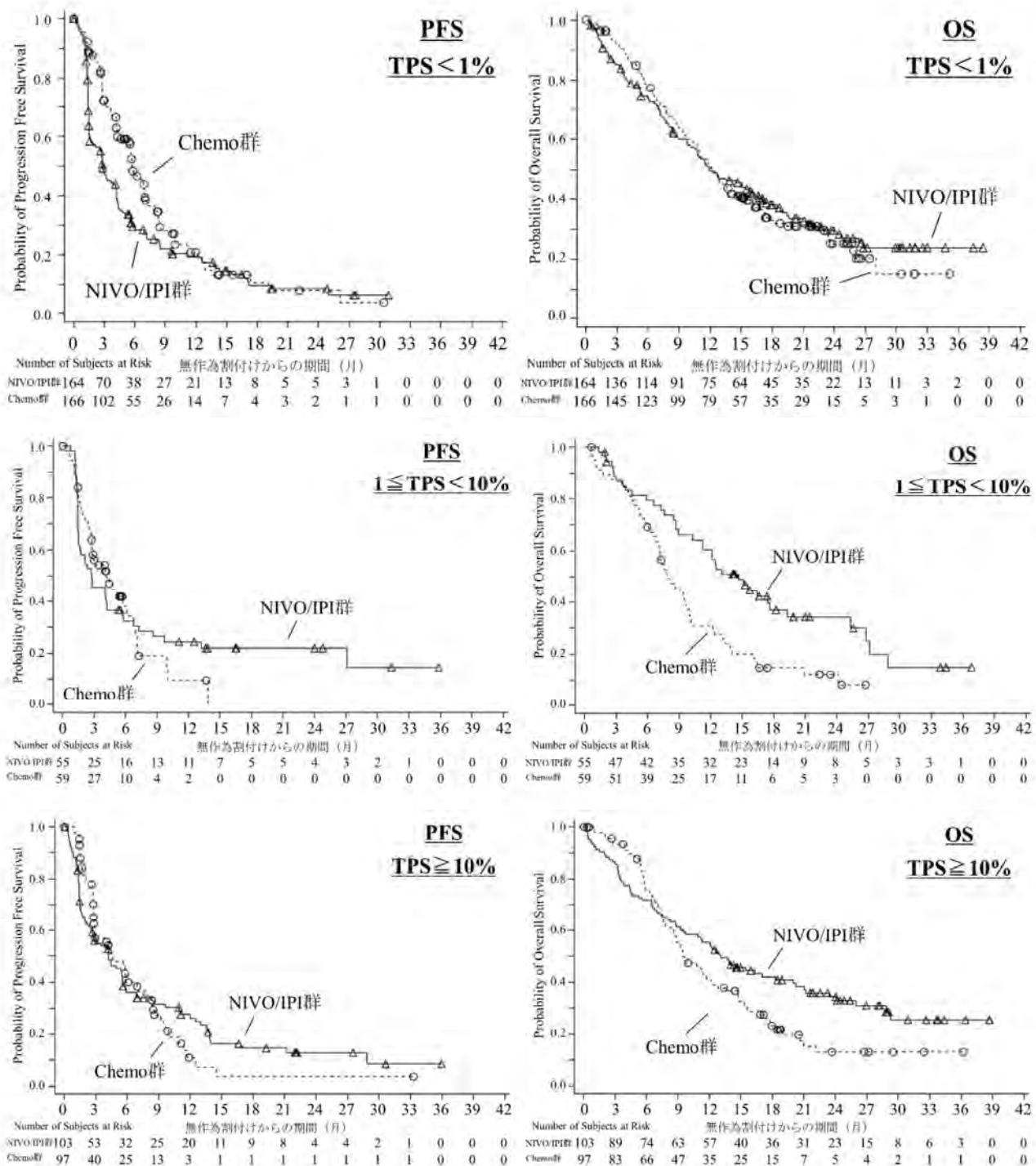


図9 PD-L1発現状況別のPFS及びOSのKaplan-Meier曲線(2021年1月18日データカットオフ)
 (PFS(左列):上図TPS<1%、中央図1≤TPS<10%、下図TPS≥10%)
 (OS(右列):上図TPS<1%、中央図1≤TPS<10%、下図TPS≥10%)

また、腫瘍細胞に加えて腫瘍組織中の炎症細胞におけるPD-L1発現状況も考慮した指標であるCPSに基づいたPD-L1発現状況別の有効性の結果については、CPS<1及びCPS≥1の集団におけるChemo群に対するNIVO/IPI群のOSのハザード比[95%CI]はそれぞれ1.00[0.52, 1.94]及び0.76[0.62, 0.93]であった。

上記のとおり、TPS≥1%の集団とTPS<1%の集団との間で異なる傾向が認められたことを踏まえ、下

記の検討等を行ったものの、投与群間での患者背景因子の不均衡、又は後治療の有無が影響を及ぼしたことを示唆する検討結果は得られなかった。

- 食道癌の PFS 及び OS に影響を及ぼすと考えられる因子⁶⁾ の分布の不均衡⁷⁾ を考慮した解析⁸⁾。
- TPS<1%の集団における後治療の影響を考慮した解析⁹⁾。

しかしながら、648 試験の TPS<1%の集団のうち、CPS \geq 10 の集団 (NIVO/IPI 群 34 例、Chemo 群 45 例) における Chemo 群に対する NIVO/IPI 群の OS のハザード比 [95%CI] は 0.77 [0.43, 1.36] であったこと等を踏まえると、TPS<1%の集団の中にも NIVO/IPI の有効性が期待できる患者が含まれると考える。

② 安全性：

648 試験の NIVO/IPI 群の TPS<1%、 $1\leq$ TPS<10%及び TPS \geq 10%の集団での有害事象の発現率 (%) はそれぞれ、全 Grade の有害事象は、98.1、96.4 及び 99.0、Grade 3 以上の有害事象は 70.2、61.8 及び 71.8、死亡に至った有害事象は 18.0、12.7 及び 13.6、重篤な有害事象は 68.3、63.6 及び 67.0 であった。

TPS<1%、 $1\leq$ TPS<10%及び TPS \geq 10%の集団の間で明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/IPI 投与は忍容可能であると考ええる。

上記①及び②の検討結果に加えて、648 試験の対象患者に対する標準的治療である 5-FU/CDDP 投与に係る下記の状況及び NIVO/IPI 投与と 5-FU/CDDP 投与との間の安全性プロファイルの差異を考慮すると、TPS<1%の患者に対しても NIVO/IPI 投与を治療選択肢として提供する意義はあると考える。

- 腎機能障害を有する患者において適応とならない場合があること。
- 5 日間の 24 時間持続静脈内投与のための入院を要すること。

(ii) NIVO/Chemo 投与

① 有効性：

648 試験における PD-L1 発現状況別 (TPS のカットオフ値：1 及び 10%) の PFS の最終解析及び OS の中間解析 (2021 年 1 月 18 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 15、表 16 及び図 10 のとおりであった。

⁶⁾ PFS に関する因子として、腫瘍量 (中央値未満、以上)、アルブミン値 (中央値未満、以上)、ヘモグロビン値 (中央値未満、以上) 及び CPS (10 未満、10 以上)、OS に関する因子として BMI (中央値未満、以上)、初診時の病期 (I 期、IV 期)、初診時の病期 (II 期、IV 期)、初診時の病期 (III 期、IV 期)、原発部位 (胸部上部、接合部)、原発部位 (胸部中部、接合部)、原発部位 (胸部下部、接合部)、再発の有無 (再発、新規)、リンパ節転移 (無、有)、腫瘍量 (中央値未満、以上)、アルブミン値 (中央値未満、以上)、ナトリウム値 (中央値未満、以上)、ヘモグロビン値 (中央値未満、以上) 及び CPS (10 未満、10 以上) が抽出された。

⁷⁾ TPS<1%の集団において投与群間で 5%以上の差異が認められた因子が選択された。

⁸⁾ TPS<1%の集団における Chemo 群に対する NIVO/IPI 群の PFS 及び OS のハザード比は、それぞれ 1.66 [1.25, 2.22] 及び 1.07 [0.78, 1.47] であった。

⁹⁾ TPS<1%の集団のうち後治療を受けた患者及び後治療を受けなかった患者における Chemo 群に対する NIVO/IPI 群の OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 1.15 [0.81, 1.63] 及び 0.85 [0.56, 1.29] であった。

表 15 PD-L1 発現状況別の PFS の最終解析結果 (648 試験、BICR 判定、2021 年 1 月 18 日データカットオフ)

PD-L1 発現 ^{*1}	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 ^{*2} [95%CI]	交互作用の p 値 ^{*3}
TPS < 1%	NIVO/Chemo 群	163	5.55 [4.44, 6.93]	0.95 [0.73, 1.24]	0.0265
	Chemo 群	166	5.75 [5.39, 6.97]		
1% ≤ TPS < 10%	NIVO/Chemo 群	56	7.62 [5.72, 11.17]	0.41 [0.25, 0.68]	
	Chemo 群	59	4.17 [2.76, 6.14]		
TPS ≥ 10%	NIVO/Chemo 群	102	6.80 [4.47, 8.34]	0.77 [0.55, 1.09]	
	Chemo 群	97	4.50 [2.86, 6.93]		

*1: PD-L1 判定不能であった患者は除外された、*2: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3: 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 16 PD-L1 発現状況別の OS の中間解析結果 (648 試験、2021 年 1 月 18 日データカットオフ)

PD-L1 発現 ^{*1}	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 ^{*2} [95%CI]	交互作用の p 値 ^{*3}
TPS < 1%	NIVO/Chemo 群	163	11.96 [9.86, 15.54]	0.98 [0.76, 1.28]	0.0042
	Chemo 群	166	12.16 [10.71, 14.00]		
1% ≤ TPS < 10%	NIVO/Chemo 群	56	16.46 [10.87, 29.27]	0.42 [0.27, 0.67]	
	Chemo 群	59	7.89 [6.80, 9.92]		
TPS ≥ 10%	NIVO/Chemo 群	102	14.69 [11.04, 19.52]	0.62 [0.44, 0.87]	
	Chemo 群	97	9.49 [8.51, 12.19]		

*1: PD-L1 判定不能であった患者は除外された、*2: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3: 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

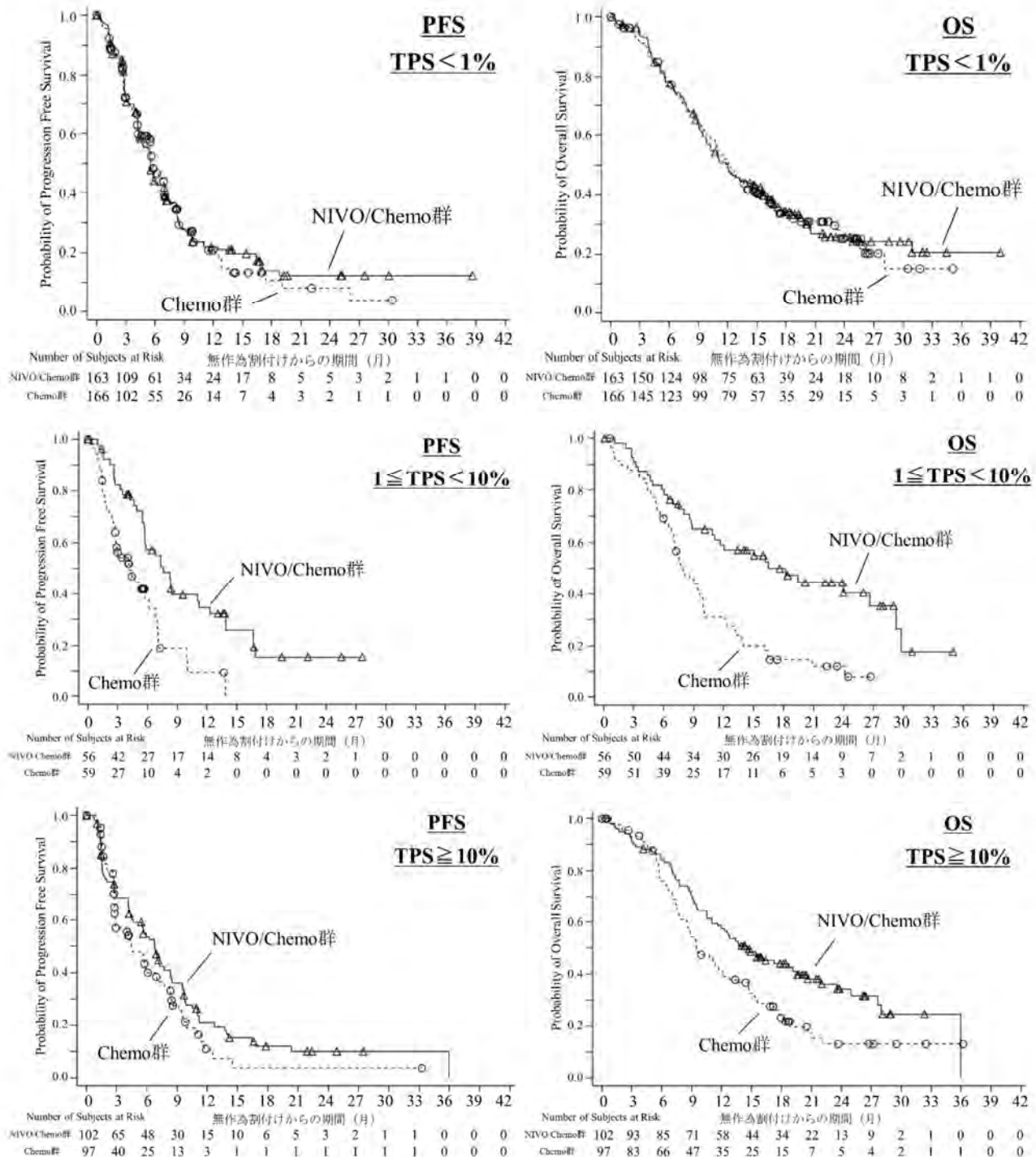


図 10 PD-L1 発現状況別の PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線 (2021 年 1 月 18 日データカットオフ)
 (PFS (左列): 上図 TPS < 1%、中央図 1 ≤ TPS < 10%、下図 TPS ≥ 10%)
 (OS (右列): 上図 TPS < 1%、中央図 1 ≤ TPS < 10%、下図 TPS ≥ 10%)

また、CPS に基づいた PD-L1 発現状況別の有効性の結果については、CPS < 1 及び CPS ≥ 1 の集団における Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群の OS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.98 [0.50, 1.95] 及び 0.69 [0.56, 0.84] であった。

上記のとおり、TPS ≥ 1%の集団と TPS < 1%の集団との間で、異なる傾向が認められたことを踏まえ、

食道癌の PFS 及び OS に影響を及ぼすと考えられる因子¹⁰⁾ をそれぞれ共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた調整解析の結果、TPS<1%の集団における Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群の PFS 及び OS のハザード比 [95%CI] は、0.88 [0.67, 1.16] 及び 0.90 [0.68, 1.21] となり、調整前の結果に比べてハザード比が小さくなったことから、投与群間での患者背景因子の不均衡が PFS 及び OS の結果に影響を及ぼした可能性があると考えた。したがって、TPS<1%の集団においても NIVO/Chemo 投与の有効性は期待できると考える。

なお、TPS<1%の集団における後治療の影響を考慮した解析を実施したものの、後治療の影響を示唆する検討結果は得られなかった¹¹⁾。

② 安全性：

648 試験の NIVO/Chemo 群の TPS<1%、 $1 \leq \text{TPS} < 10\%$ 及び $\text{TPS} \geq 10\%$ の集団での有害事象の発現率 (%) はそれぞれ、全 Grade の有害事象は 98.7、100 及び 100、Grade 3 以上の有害事象は 76.8、77.4 及び 77.5、死亡に至った有害事象は 12.9、9.4 及び 11.8、重篤な有害事象は 60.0、60.4 及び 53.9 であった。

TPS<1%、 $1 \leq \text{TPS} < 10\%$ 及び $\text{TPS} \geq 10\%$ の集団の間で明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/Chemo 投与は忍容可能であると考ええる。

上記①及び②の検討結果から、648 試験の対象患者のうち、TPS<1%の患者に対しても NIVO/Chemo 投与を治療選択肢として提供する意義はあると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

(i) NIVO/IPI 投与

648 試験の ITT 集団の NIVO/IPI 群において、Chemo 群と比較した OS の統計学的に有意な延長が示されたものの (7.R.2 参照)、TPS<1%の集団における延長効果は極めて小さかった。また、当該集団における Chemo 群と比較して、NIVO/IPI 群では PFS の短縮傾向が認められた。

TPS<1%の集団において、Chemo を含まないレジメンとして NIVO/IPI 投与を治療選択肢として提供することの臨床的意義に係る申請者の説明は理解可能であるものの、上記の有効性の結果に加え、Chemo 群と比較して NIVO/IPI 群において、Grade 3 以上の有害事象の発現率が高い傾向が認められていること (7.R.3.1 参照) 等も考慮すると、TPS<1%の患者に対する NIVO/IPI 投与に際しては、648 試験の結果も踏まえ、他の治療選択肢についても慎重に検討される必要があると考える。

(ii) NIVO/Chemo 投与

648 試験の ITT 集団の NIVO/Chemo 群において、Chemo 群と比較した OS の統計学的に有意な延長が示されたものの (7.R.2 参照)、TPS<1%の集団における延長効果は極めて小さかった。

TPS<1%の集団において、NIVO/Chemo 投与に関して患者背景因子の不均衡が有効性の結果に影響を及ぼした可能性がある旨の申請者の説明について、探索的な解析結果に基づいたものであり、解釈を慎重に行う必要があるものの、一定の理解は可能であり、現時点で TPS<1%の集団に対する NIVO/Chemo

¹⁰⁾ PFS に関する因子として、アルブミン値 (中央値未満、以上)、OS に関する因子として BMI (中央値未満、以上)、原発部位 (胸部上部、接合部)、原発部位 (胸部中部、接合部)、原発部位 (胸部下部、接合部)、アルブミン値 (中央値未満、以上) 及び血小板数 (中央値未満、以上) が抽出された。

¹¹⁾ TPS<1%の集団のうち後治療を受けた患者及び後治療を受けなかった患者における Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群の OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 1.04 [0.72, 1.49] 及び 0.92 [0.61, 1.39] であった。

投与の有効性を否定するものではないと考える。しかしながら、上記の有効性の結果に加え、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群において、Grade 3 以上の有害事象の発現率が高い傾向が認められていること（7.R.3.1 参照）等も考慮すると、TPS<1%の患者に対する NIVO/Chemo 投与に際しては、648 試験の結果も踏まえ、他の治療選択肢についても慎重に検討される必要があると考える。

以上より、648 試験における PD-L1 の発現状況別の NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 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、NIVO 及び IPI の用法・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。

<NIVO>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPS について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVO の有効性及び安全性を十分に理解した上で、NIVO を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

<IPI>

- NIVO との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPS について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、IPI の有効性及び安全性を十分に理解した上で、NIVO との併用療法の必要性について慎重に判断すること。

7.R.4.3 NIVO 及び IPI の用法・用量について

申請者は、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する NIVO 及び IPI 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。

海外第 I 相試験（012 試験）（「令和 2 年 10 月 20 日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」参照）において NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与した際の、忍容可能な安全性プロファイルが確認されたこと等に基づき、648 試験の NIVO/IPI 投与の用法・用量を「NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与」と設定した。また、化学療法歴のある根治切除不能な食道癌患者を対象とした 07 試験において、NIVO 3 mg/kg の Q2W 投与の臨床的有用性が確認されていたこと、複数がん種の患者を対象とした PPK 解析に基づき、NIVO 3 mg/kg の Q2W 投与及び 240 mg の Q2W 投与における曝露量は同程度となると考えたこと等から、648 試験の NIVO/Chemo 投与の用法・用量を「Chemo との併用において、NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与」と設定した。

上記の用法・用量で実施された 648 試験の結果、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）に加え、下記の点等を考慮すると、648 試験で設定された NIVO 3 mg/kg の Q2W 投与を固定用量の 240 mg Q2W 又は 360 mg の Q3W 投与に変更すること、及び NIVO の 240 mg の Q2W 投与に加えて 480 mg の Q4W を設定することは可能と考える。

- 648 試験のデータに基づき、NIVO の曝露量と OS 及び Grade 2 以上の免疫関連有害事象の発現率との関連を検討する曝露-反応モデルをそれぞれ構築し、検討した結果、食道癌患者に対する以下の用法・用量について、OS 及び安全性に明確な差異はないと予測されたこと。
 - IPI 1 mg/kg の Q6W との併用投与下における、NIVO 3 mg/kg の Q2W、240 mg の Q2W 又は 360 mg の Q3W 投与。
 - Chemo との併用投与下における、NIVO 240 mg の Q2W 又は 480 mg の Q4W 投与。

以上より、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する NIVO 及び IPI の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	<p><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 NIVO として、1 回 240mg を Q2W 又は 1 回 480 mg を Q4W 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。</p> <p>根治切除不能な進行・再発の食道癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を Q2W、1 回 360 mg を Q3W 又は 1 回 480 mg を Q4W で点滴静注する。</p>	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> • NIVO は、30 分以上かけて点滴静注すること。 <p><根治切除不能な進行・再発の食道癌></p> <ul style="list-style-type: none"> • 化学療法未治療患者に対する NIVO 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。 • NIVO 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た上で、選択すること。 <p><食道癌における術後補助療法></p> <ul style="list-style-type: none"> • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
IPI	<p>NIVO との併用において、通常、成人には IPI として 1 回 1 mg/kg (体重) を Q6W で点滴静注する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 副作用発現時の休薬・中止の目安について • IPI は、30 分かけて点滴静注すること。

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、NIVO の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように整備して設定し、IPI の用法・用量及び用法・用法に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した (PD-L1 発現状況別の検討及び PD-L1 発現状況に係る用法・用量に関連する注意については 7.R.4.2 参照)。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	<p><根治切除不能な進行・再発の食道癌> 通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を Q2W 又は 1 回 480 mg を Q4W で点滴静注する。</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を Q2W、1 回 360 mg を Q3W 又は 1 回 480 mg を Q4W で点滴静注する。</p> <p><食道癌における術後補助療法> 通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を Q2W 又は 1 回 480 mg を Q4W で点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。</p>	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> • NIVO は、30 分以上かけて点滴静注すること。 <p><根治切除不能な進行・再発の食道癌></p> <ul style="list-style-type: none"> • 化学療法未治療患者に対する NIVO 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。 • 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た上で、選択すること。 <p><食道癌における術後補助療法></p> <ul style="list-style-type: none"> • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、食道癌患者を対象とした NIVO/IPI 投与又は NIVO/Chemo 投与に係る安全性等を検討することを目的とした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。

- 648 試験における NIVO/IPI 投与時及び NIVO/Chemo 投与時の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果における NIVO/IPI 投与時及び NIVO/化学療法投与時の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 (7.R.3.1 参照)。

- 悪性黒色腫及び腎細胞癌患者を対象とした NIVO/IPI 投与の製造販売後調査において、日本人患者に対する NIVO/IPI 投与時の安全性情報が一定程度収集され、当該調査において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。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（648 試験）

有害事象は NIVO/IPI 群 316/322 例（98.1%）、NIVO/Chemo 群 308/310 例（99.4%）、Chemo 群 301/304 例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、NIVO/IPI 群 256/322 例（79.5%）、NIVO/Chemo 群 297/310 例（95.8%）、Chemo 群 275/304 例（90.5%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が 15%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)					
	NIVO/IPI 群 322 例		NIVO/Chemo 群 310 例		Chemo 群 304 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	316 (98.1)	223 (69.3)	308 (99.4)	239 (77.1)	301 (99.0)	179 (58.9)
血液およびリンパ系障害						
貧血	71 (22.0)	20 (6.2)	142 (45.8)	50 (16.1)	97 (31.9)	30 (9.9)
胃腸障害						
悪心	72 (22.4)	2 (0.6)	202 (65.2)	13 (4.2)	170 (55.9)	8 (2.6)
下痢	71 (22.0)	6 (1.9)	91 (29.4)	9 (2.9)	60 (19.7)	6 (2.0)
便秘	66 (20.5)	1 (0.3)	137 (44.2)	3 (1.0)	131 (43.1)	3 (1.0)
嘔吐	47 (14.6)	5 (1.6)	70 (22.6)	7 (2.3)	58 (19.1)	9 (3.0)
口内炎	26 (8.1)	2 (0.6)	101 (32.6)	20 (6.5)	73 (24.0)	5 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	72 (22.4)	3 (0.9)	58 (18.7)	1 (0.3)	35 (11.5)	1 (0.3)
疲労	48 (14.9)	4 (1.2)	80 (25.8)	7 (2.3)	58 (19.1)	12 (3.9)
倦怠感	22 (6.8)	0	56 (18.1)	1 (0.3)	52 (17.1)	0
臨床検査						
白血球数減少	6 (1.9)	1 (0.3)	50 (16.1)	15 (4.8)	29 (9.5)	8 (2.6)
好中球数減少	3 (0.9)	1 (0.3)	69 (22.3)	28 (9.0)	54 (17.8)	26 (8.6)
代謝および栄養障害						
食欲減退	56 (17.4)	13 (4.0)	159 (51.3)	21 (6.8)	151 (49.7)	18 (5.9)
低ナトリウム血症	28 (8.7)	14 (4.3)	54 (17.4)	26 (8.4)	30 (9.9)	12 (3.9)
精神障害						
不眠症	26 (8.1)	0	50 (16.1)	0	29 (9.5)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
しゃっくり	8 (2.5)	1 (0.3)	53 (17.1)	0	63 (20.7)	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	70 (21.7)	7 (2.2)	36 (11.6)	1 (0.3)	16 (5.3)	0
そう痒症	56 (17.4)	3 (0.9)	34 (11.0)	0	11 (3.6)	0

重篤な有害事象は、NIVO/IPI 群で 214/322 例 (66.5%)、NIVO/Chemo 群で 180/310 例 (58.1%)、Chemo 群で 128/304 例 (42.1%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、NIVO/IPI 群で悪性新生物進行 40 例 (12.4%)、肺炎 24 例 (7.5%)、肺臓炎及び発熱各 12 例 (3.7%)、嚥下障害 11 例 (3.4%)、誤嚥性肺炎 10 例 (3.1%)、肝機能異常 9 例 (2.8%)、副腎機能不全及び食欲減退各 7 例 (2.2%)、脱水、胃腸出血及び下垂体炎各 6 例 (1.9%)、貧血、呼吸困難、低ナトリウム血症、下垂体機能低下症、ILD 及び過量投与各 5 例 (1.6%)、NIVO/Chemo 群で悪性新生物進行 24 例 (7.7%)、肺炎 22 例 (7.1%)、嚥下障害 18 例 (5.8%)、急性腎障害 9 例 (2.9%)、食道狭窄 7 例 (2.3%)、発熱 6 例 (1.9%)、誤嚥性肺炎、貧血、大腸炎、胸水、下痢及び口内炎各 5 例 (1.6%)、Chemo 群で悪性新生物進行 15 例 (4.9%)、肺炎及び嚥下障害各 11 例 (3.6%)、食道狭窄 10 例 (3.3%)、嘔吐 9 例 (3.0%)、誤嚥性肺炎 5 例 (1.6%) であった。このうち、NIVO/IPI 群の肺臓炎 12 例、肝機能異常 8 例、副腎機能不全 7 例、下垂体炎 6 例、低ナトリウム血症、下垂体機能低下症、ILD 及び発熱各 5 例、脱水及び食欲減退各 2 例、呼吸困難及び過量投与各 1 例、NIVO/Chemo 群の急性腎障害 6 例、大腸炎、肺炎及び口内炎各 5 例、下痢及び貧血各 3 例、発熱 2 例、嚥下障害 1 例、Chemo 群の嘔吐 9 例、食道狭窄及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、NIVO/IPI 群で 81/322 例 (25.2%)、NIVO/Chemo 群で 126/310 例 (40.6%)、Chemo 群で 77/304 例 (25.3%) 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、NIVO/IPI 群で肺臓炎 9 例 (2.8%)、悪性新生物進行 7 例 (2.2%)、副腎機能

不全、AST 増加及び肝機能異常各 5 例 (1.6%)、NIVO/Chemo 群で血中クレアチニン増加 11 例 (3.5%)、肺臓炎、末梢性感覚ニューロパチー及び慢性腎臓病各 8 例 (2.6%)、悪性新生物進行及び腎クレアチニン・クリアランス減少各 7 例 (2.3%)、肺炎及び疲労各 6 例 (1.9%)、食欲減退、急性腎障害、末梢性ニューロパチー及び腎機能障害各 5 例 (1.6%)、Chemo 群で血中クレアチニン増加 11 例 (3.6%)、悪性新生物進行及び腎機能障害各 7 例 (2.3%)、末梢性感覚ニューロパチー 6 例 (2.0%) であった。このうち、NIVO/IPI 群の肺臓炎 8 例、副腎機能不全及び肝機能異常各 5 例、AST 増加 3 例、NIVO/Chemo 群の血中クレアチニン増加 11 例、肺臓炎、末梢性感覚ニューロパチー及び慢性腎臓病各 8 例、腎クレアチニン・クリアランス減少 7 例、疲労 6 例、食欲減退、急性腎障害、末梢性ニューロパチー及び腎機能障害各 5 例、肺炎 1 例、Chemo 群の血中クレアチニン増加 11 例、腎機能障害 7 例、末梢性感覚ニューロパチー 6 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

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、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与は、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、臨床的位置付け、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和4年4月11日

申請品目

- ① [販 売 名] オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 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9月14日
- ② [販 売 名] ヤーボイ点滴静注液 20 mg、同点滴静注液 50 mg
[一 般 名] イピリムマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和3年9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

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(648試験)において以下の結果が得られたこと等から、648試験の対象患者に対するNIVO/IPI投与及びNIVO/Chemo投与の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目の一つとされたTPS \geq 1%集団におけるOSについて、Chemo群に対するNIVO/IPI群及びNIVO/Chemo群の優越性が検証された。
- 副次評価項目とされたITT集団におけるOSについて、Chemo群に対してNIVO/IPI群及びNIVO/Chemo群において統計学的に有意な延長が認められた。

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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対するNIVO/IPI投与時及びNIVO/Chemo投与時に特に注意を要

する有害事象は、①NIVO 及び②IPI の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞれ下記の事象であると判断した。

- ① 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、肺炎、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻孔（「令和3年11月12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）。
- ② 下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、ILD、筋炎、心筋炎及びinfusion reaction（「令和3年4月6日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液50 mg」等参照）。

また、機構は、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO、IPI 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、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おいても NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与はいずれも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、効能・効果及び用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について」の項における検討の結果、NIVO 及び IPI の効能・効果、効能・効果に関連する注意、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下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	効能・効果に関連する注意
NIVO	根治切除不能な進行・再発の食道癌	<ul style="list-style-type: none"> • 「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVO の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
IPI	根治切除不能な進行・再発の食道癌	<ul style="list-style-type: none"> • IPI 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、IPI の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<用法・用量>

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	<p><根治切除不能な進行・再発の食道癌> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W又は1回480 mgをQ4Wで点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W、1回360 mgをQ3W又は1回480 mgをQ4Wで点滴静注する。</p> <p><食道癌における術後補助療法> 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2W又は1回480 mgをQ4Wで点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。</p>	<p><効能共通></p> <ul style="list-style-type: none"> • NIVOは、30分以上かけて点滴静注すること。 <p><根治切除不能な進行・再発の食道癌></p> <ul style="list-style-type: none"> • 化学療法未治療患者に対するNIVO単独投与の有効性及び安全性は確立していない。 • 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVOの有効性及び安全性を十分に理解した上で、NIVOを含む併用療法の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た上で、選択すること。 <p><食道癌における術後補助療法></p> <ul style="list-style-type: none"> • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
IPI	<p>NIVOとの併用において、通常、成人にはIPIとして1回1 mg/kg（体重）をQ6Wで点滴静注する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NIVOとの併用投与の有効性は、PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「臨床成績」の項の内容を熟知し、IPIの有効性及び安全性を十分に理解した上で、NIVOとの併用療法の必要性について慎重に判断すること。 • 副作用発現時の休薬・中止の目安について • IPIは、30分かけて点滴静注すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、効能・効果、効能・効果に関連する注意、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、上記のように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 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.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、食道癌患者を対象としたNIVO/IPI投与又はNIVO/Chemo投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、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IPIの医薬品リスク管理計画（案）について、表18に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表19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 18 IPI の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 下痢・大腸炎・消化管穿孔 肝障害 皮膚障害 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全 末梢性ニューロパチー 腎障害 間質性肺疾患 Infusion reaction 筋炎 心筋炎 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者における拒絶反応 	<ul style="list-style-type: none"> 過度の免疫反応 生殖発生毒性 敗血症 移植歴のある患者における移植片対宿主病（GVHD） 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 19 IPI の医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び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"> 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした特定使用成績調査（NIVO/IPI 投与） NIVO/IPI 及び化学療法との併用による切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 患者向け資材の作成及び配布

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

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 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、NIVO 及び IPI の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、IPI に対して下記の承認条件を付した上で、NIVO 及び IPI の承認申請された効能・効果及び用法・用量をそれぞれ

以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、IPIの再審査期間は残余期間（令和6年6月20日まで）と設定する。

（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）

〔効能・効果〕（取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和3年11月25日付け、令和3年12月24日付け又は令和4年3月28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
- 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
- 原発不明癌
- 尿路上皮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、二重線部は本一変申請後の令和3年9月27日付け、令和3年11月25日付け、令和3年12月24日付け又は令和4年3月28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、原発不明癌>

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

<切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫>

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

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

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

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

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

<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。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔、1回 360 mg を 3 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

<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。

<食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。

[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]（取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 3 年 11 月 25 日付け、令和 3 年 12 月 24 日付け又は令和 4 年 3 月 28 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）と併用する場合、IMDC^註 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療切除不能な進行・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。~~

~~1142. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

~~1243. 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＞

~~1344. 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。~~

~~1445. 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。~~

~~1546. 「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。~~

~~1647. 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＞

~~1718. 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。~~

~~1720. 「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＞

~~1849. 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。~~

~~1920. 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。~~

~~2024. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。~~

＜原発不明癌＞

~~2122. 「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。~~

~~2223. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。~~

＜尿路上皮癌における術後補助療法＞

~~2324. シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。~~

~~2425. 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。~~

~~2526. 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。~~

~~2627. 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。~~

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、二重線部は本一変申請後の令和3年11月25日付け、令和3年12月24日付け又は令和4年3月28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。

<切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫>

12. 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。

<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>

13. ~~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。
14. 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

15. 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た上で、選択すること。

<食道癌における術後補助療法>

1614. 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>

1715. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<尿路上皮癌における術後補助療法>

1816. 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。

(ヤーボイ点滴静注液 20 mg、同点滴静注液 50 mg)

[効能・効果] (下線部追加)

- 根治切除不能な悪性黒色腫
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌

[用法・用量] (下線部追加)

<根治切除不能な悪性黒色腫>

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

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

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

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として 1 回 1 mg/kg (体重) を 6 週間間隔で点滴静注する。

<切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌>

ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはイピリムマブ (遺伝子組換え) として 1 回 1 mg/kg (体重) を 6 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. 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数カ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

<根治切除不能な悪性黒色腫>

1. 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。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

3. 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。
4. 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. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

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

6. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
7. 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。
8. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、ニボルマブ (遺伝子組換え) のMSI-High を有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
9. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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

<切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫>

12. 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。

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

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。

14. 「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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

<効能共通>

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

投与延期及び中止の基準

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

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

2. 本剤は、30 分かけて点滴静注すること。

<根治切除不能な悪性黒色腫>

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

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

4. ニボルマブ (遺伝子組換え) を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。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。

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

5. ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率 (TPS) により異なる傾向が示唆されている。TPS について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ (遺伝子組換え) との併用療法の必要性について慎重に判断すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
CAPOX		カペシタビンとオキサリプラチンとの併用
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
Chemo		5-FU と CDDP との併用
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2による感染症
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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FOLFOX		5-FU、ホリナート及びオキサリプラチンの併用
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
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)
ITT	intention-to-treat	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers	
NIVO	nivolumab (genetical recombination)	ニボルマブ(遺伝子組換え)
NIVO/Chemo		NIVO と Chemo との併用
NIVO/IPI		NIVO と IPI との併用
NIVO/化学療法		NIVO と化学療法との併用
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド1
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
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 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
SOX		テガフルル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤とオキサリプラチンとの併用
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
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		食道癌診療ガイドライン 日本食道学会編
012 試験		CA209012 試験
067 試験		CA209067 試験
07 試験		ONO-4538-07 試験
214 試験		ONO-4538-16/CA209214 試験
227 試験		ONO-4538-27/CA209227 試験
37 試験		ONO-4538-37 試験
44 試験		ONO-4538-44/CA209649 試験
473 試験		ONO-4538-24/BMS CA209473 試験
648 試験		ONO-4538-50/CA209648 試験
743 試験		ONO-4538-48/CA209743 試験
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)