

## 審議結果報告書

平成 26 年 6 月 26 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] オプジーボ点滴静注20mg、同点滴静注100mg  
[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] 平成 25 年 12 月 24 日

### [審議結果]

平成 26 年 6 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

### [承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 26 年 6 月 18 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] オブジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg  
[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] 平成 25 年 12 月 24 日  
[剤形・含量] 1 バイアル（2 又は 10mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 又は 100mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[アミノ酸配列]

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQOKP GQAPRLLIYD  
ASN RATGIPA RFSGSGSGTD FTLTIS SLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ  
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLN N FY PREAKVQWKV  
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLS S TLT LSKADY EKHK VYACEVTHQG  
LSSPVTKSFN RGEC

軽鎖

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV  
 IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND  
 DYWGQGT LVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV  
 TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH  
 KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP  
 EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT  
 VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE  
 MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY  
 SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK  
 重鎖

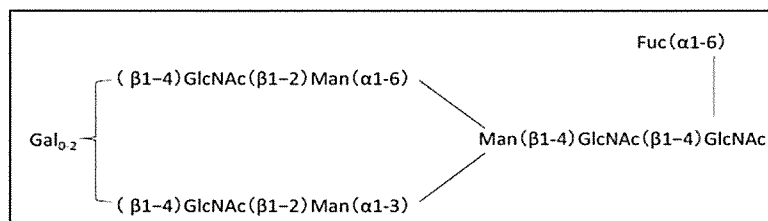
部分的ピログルタミン酸：重鎖Q1

糖鎖結合：重鎖N290

部分的プロセッシング：重鎖K440

ジスルフィド結合：軽鎖C214-重鎖C127、重鎖C219-重鎖C219、重鎖C222-重鎖C222

#### 糖鎖構造



Gal : D-ガラクトース、GlcNAc : D-N-アセチルグルコサミン、Man : D-マンノース、Fuc : L-フコース

分子式： $C_{6362}H_{9836}N_{1712}O_{1998}S_{42}$

分子量：約145,000

化学名：

(日本名) ニボルマブは、ヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。ニボルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ニボルマブは、440個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ4鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約145,000)である。

(英名) Nivolumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against human PD-1, whose amino acid residue at position 221 in the H-chain is substituted by Pro. Nivolumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Nivolumab is a glycoprotein

(molecular weight: ca.145,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 4-chains) consisting of 440 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(25 薬) 第 308 号、平成 25 年 6 月 17 日付け薬食審査発 0617 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第五部

## 審査結果

平成26年6月18日

[販 売 名] オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg

[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] 平成 25 年 12 月 24 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の根治切除不能な悪性黒色腫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判断する。なお、間質性肺疾患、肝機能障害、甲状腺機能異常及び infusion reaction については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 根治切除不能な悪性黒色腫

[用法・用量] 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 2mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。

[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 5 月 16 日

### I. 申請品目

[販売名]	オブジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg
[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]	平成 25 年 12 月 24 日
[剤形・含量]	1 バイアル (2 又は 10mL) 中にニボルマブ (遺伝子組換え) 20 又は 100mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	悪性黒色腫
[申請時用法・用量]	通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回量 2mg/kg (体重) を 3 週間隔で点滴静注する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### (1) 申請品目の概要

CD279 (Programmed cell death-1、以下、「PD-1」) は、CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に制御する分子群) に属する受容体であり、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー T 細胞) 等に発現する。生体内において、PD-1 は、抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (CD274 (Programmed cell death-ligand 1、以下、「PD-L1」) 及び CD273 (Programmed cell death-ligand 2、以下、「PD-L2」)) と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている (Immunol Rev 2010; 236: 219-42)。また、PD-L1 及び PD-L2 は、種々の腫瘍組織に発現していることが報告されていること (Nat Rev Immunol 2008; 8: 467-77) 等から、PD-1/PD-1 リガンド経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

ニボルマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、申請者及び米国 Medarex 社 (現 Bristol-Myers Squibb 社) により創製された、ヒト PD-1 に対する免疫グロブリン (Ig) G4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

##### (2) 開発の経緯等

海外においては、米国 Medarex 社 (現 Bristol-Myers Squibb 社) により、進行・再発固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (CA209001 試験及び CA209003 試験) が、それぞれ 2006 年 10 月及び 2008 年 10 月から実施された。

なお、2014 年 4 月時点において、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、申請者により、進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (ONO-4538-01 試験) が 2009 年 2 月から実施され、その後、化学療法歴 (ダカルバジンを含む) を有する根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫患者を対象とした第 II 相試験 (以下、「ONO-4538-02 試験」) が 2011 年 12 月から実施された。

今般、2013 年 12 月に ONO-4538-02 試験を主要な試験成績として、本薬の製造販売承認申請が行われた。

なお、本薬は「悪性黒色腫」を予定される効能・効果として、2013年6月に希少疾病用医薬品として指定されている（指定番号：(25薬)第308号）。

## 2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

### (1) 原薬

#### 1) 細胞基材の調製及び管理

①CD279 (Programmed cell death-1、以下、「PD-1」) 遺伝子を導入したチャイニーズハムスター卵巣 (以下、「CHO」) 細胞株と②ヒトPD-1にヒト免疫グロブリン (以下、「Ig」) G1のFc部分を融合させた組換えタンパクの2つで免疫したトランスジェニックマウス\*の脾細胞を、マウスミエローマ (Sp2/0) 細胞と融合することによりハイブリドーマ細胞株が作製された。当該細胞株から抗PD-1抗体を高発現するクローンが選択され、当該クローンからヒトPD-1に対するIgG1の重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片が作製された。これらの遺伝子断片及びIgG4の定常領域を含むベクターより得た遺伝子断片を発現プラスミドに導入してニボルマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体をCHO細胞株に導入し、得られた細胞株から抗PD-1抗体産生量の高いクローンが選択され、当該クローンを起源に、マスターセルバンク (以下、「MCB」) 及びワーキングセルバンク (以下、「WCB」) が調製された。

\*: マウス抗体遺伝子を欠損させ、ヒト抗体遺伝子を導入したマウス。

MCB、WCB、生産培養後の細胞から調製したセルバンク (以下、「EPCB」) 及びEPCBをさらに培養して調製したセルバンク (以下、「EEPCB」) について特性解析 (アイソザイム分析、細胞遺伝学的解析、cDNA塩基配列解析、サザンプロット解析、ノーザンプロット解析又は遺伝子のコピー数測定) が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、MCB、WCB及びEPCBについて純度試験 (無菌試験、マイコプラズマ試験 (培養法及びDNA染色法)、*in vitro* ウイルス試験、*in vivo* ウイルス試験、定量的PCR法によるマウス微小ウイルス (以下、「MMV」) 試験、ハムスター抗体産生試験、異種指向性マウス白血病ウイルスの拡張S<sup>+</sup>L<sup>-</sup>フォーカスアッセイ、マウス白血病ウイルスの拡張XCプラークアッセイ、電子顕微鏡観察、*in vitro* ウシウイルス試験、*in vitro* ブタパルボウイルス試験、逆転写酵素活性試験又は*Mus dunni*細胞を用いた共培養試験) が実施された。げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB及びWCBは液体窒素の気相中で保管される。MCBの[ ]、WCBは必要に応じて更新される。

#### 2) 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、シードバイオリアクター、生産バイオリアクター、ハーベスト、[ ]クロマトグラフィー、ウイルス不活化及びpH調整、[ ]クロマトグラフィー、[ ]クロマトグラフィー、ウイルスろ過、限外ろ過/透析ろ過、[ ]、並びに最終ろ過及び充てん工程からなる。原薬は低密度ポリエチレン製コンテナにおいて2~8℃で保存される。製造工程の開発には、クオリティ・バイ・デザイン (以下、「QbD」) の手法が利用されている (「(4) QbD」の項参照)。重要工程は、[ ] [ ]ウイルス不活化及び [ ] [ ]ウイルスろ過、 [ ]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーション/プロセス評価が実施されている。

### 3) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞株以外の生物由来原材料は使用されていない。

MCB、WCB、EPCB 及び EEPCB について純度試験が実施されている（「1）細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、プロセスバリデーションの過程で生産培養終了後の培養液 ■ バッチについて、マイコプラズマ試験（培養法及び DNA 染色法）、定量的 PCR 法による MMV 試験及び *in vitro* ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。なお、工程内管理試験として、生産培養終了後の培養液に対してマイコプラズマ試験（培養法及び DNA 染色法）、定量的 PCR 法による MMV 試験及び *in vitro* ウイルス試験が設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程は一定のウイルスクリアランス能を有することが示された。

ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )			
	両種指向性マウス 白血病ウイルス	単純ヘルペス ウイルス 1 型	マウス微小 ウイルス	レオウイルス 3 型
■ クロマトグラフィー ウイルス不活化	■	■	■	■
■ クロマトグラフィー ウイルスろ過	■	■	■	■
最小総ウイルスクリアランス指数	>17.59	>18.15	13.98	>15.69

### 4) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、B 及び C（申請製法）とする）。

- 製法 A から製法 B：■、生産培養スケール、培地組成、ハーベスト方法等の変更。
- 製法 B から製法 C：クロマトグラフィー工程、ウイルス不活化処理条件等の変更。

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

### 5) 特性

#### ①構造・組成

##### 一次構造

- 液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化質量分析（以下、「LC-ESI-MS」）及びタンデム質量分析（MS/MS）を用いた還元条件下のトリプシン消化及び Asp-N 消化ペプチドマップ分析により、cDNA 配列から推定されるアミノ酸配列と一致することが確認された。
- N 末端アミノ酸配列解析及び C 末端アミノ酸配列解析の結果、重鎖 N 末端の ■ はピログルタミン酸へ環化縮合していること、及び重鎖 C 末端のリジンは大部分で欠損していることが確認された。

##### 高次構造

- 非還元条件下のトリプシン消化ペプチドマップ分析により、軽鎖内及び重鎖内ジスルフィド結合がそれぞれ 2 及び 4 カ所、重鎖間及び軽鎖-重鎖間ジスルフィド結合がそれぞれ 2 及び 1 カ所存在することが確認された。
- 遊離チオール基を蛍光標識し、逆相高速液体クロマトグラフィー（以下、「RP-HPLC」）



により分析した結果、遊離チオール基は本薬 1mol あたり ■■■～■■■ mol であることが確認された。

- 円二色性分光分析の結果、■■■ 及び ■■■ nm に■■■ の極大が認められ、■■■ に特徴的な■■■ の円二色性スペクトルであることが確認された。
- 示差走査熱量測定の結果、融点は■■■～■■■ °Cであることが確認された。
- 水素/重水素交換質量分析の結果、■■■ の■■■ 配列 (■■■ 番目の■■■ 残基から■■■ 番目の■■■ 残基) 及び■■■ 配列 (■■■ 番目の■■■ 残基から■■■ 番目の■■■ 残基) における重水素の相対的な取込み速度が高く、当該ペプチド配列が表面に露出していることが確認された。一方、■■■ の■■■ 配列 (■■■ 番目の■■■ 残基から■■■ 番目の■■■ 残基) における重水素の相対的な取込み速度が低く、当該ペプチド配列が内部に折りたたまれていることが確認された。

#### 糖鎖構造

- LC-ESI-MS 及びレーザー誘起蛍光検出器を用いたキャピラリー電気泳動 (以下、「CE-LIF」) により、重鎖の■■■%以上が 290 番目のアスパラギン残基に *N*-結合型糖鎖修飾を受けていることが確認された。また、検出糖鎖構造の■■■%以上が■■■ ■■■ 個付加した■■■ 糖鎖 (■■■ 及び■■■ 糖鎖) であること、並びに■■■ ■■■ 個付加した■■■ 糖鎖 (■■■ 糖鎖)、■■■ 糖鎖 (■■■ 糖鎖) 及び■■■ が結合していない■■■ 糖鎖はそれぞれ■■■、■■■ 及び■■■%であることが確認された。
- LC-ESI-MS によるトリプシン消化ペプチド■■■ の質量スペクトル分析の結果、検出された *N*-結合型糖鎖構造のうちシアル酸が結合した糖鎖は■■■～■■■%であることが確認された。

#### ②物理的・化学的性質

##### 分子量

- エレクトロスプレーイオン化—飛行時間型質量分析 (以下、「ESI-TOF-MS」) により得られた分子量は、理論分子量とほぼ一致した。

##### 電気泳動

- SDS—ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (以下、「SDS-PAGE」) の結果、非還元条件では、単量体の主バンド以外に、■■■、■■■、■■■ 及び■■■ kDa のマイナーバンド、並びに凝集体のバンドが確認された。還元条件では、重鎖及び軽鎖の主バンド以外に、■■■、■■■ 及び■■■ kDa のマイナーバンドが確認された。
- キャピラリー SDS 電気泳動 (以下、「CE-SDS」) の結果、非還元条件では、主ピークの割合は■■■～■■■%であることが確認された。還元条件では、重鎖及び軽鎖の主ピーク以外に、非グリコシル化重鎖のピークが確認された。
- キャピラリー等電点電気泳動 (以下、「iCIEF」) の結果、等電点 (以下、「pI」) ■■■ の主アイソフォーム以外に、■■■ バリエント及び■■■ バリエントの存在が確認された。
- 等電点電気泳動 (以下、「IEF」) の結果、pI ■■■～■■■ 及び■■■～■■■ の 2 つの主バンドが確認された。

##### 液体クロマトグラフィー

- 陽イオン交換クロマトグラフィーの結果、主ピーク以外に、■■■ 残基及び■■■ ■■■ 残基を有する分子種の含量の高い塩基性ピーク、並びに脱アミド体及びシアル酸含量の高い酸性ピークが確認された。各ピークの PD-1 に対する結合活性、力価、PD-1 結合キネティクス及び細胞バイオアッセイの結果、いずれ

のピークも標準物質と同様の活性を示したことから、ピーク存在比の違いは生物活性に影響しない、と申請者は説明している。

- 多角度光散乱検出器付サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SEC」）の結果、単量体の主ピーク以外に、二量体及び多量体のピークが確認された。また、超遠心分析沈降速度法でも、二量体及び多量体が確認された。

その他

- 吸光係数（280nm）は  $\blacksquare$  mL / (mg·cm) であることが確認された。

### ③生物学的性質

- 酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法及び力価競合 ELISA 法により、PD-1 結合活性が確認された。
- ヒト PD-1 遺伝子を導入したヒト  $\blacksquare$  細胞株及びヒト PD-L1 遺伝子を導入したヒト  $\blacksquare$  細胞株の共培養により、 $\blacksquare$  細胞株による  $\blacksquare$  の分泌は阻害されるが、本薬を添加することにより用量依存的な  $\blacksquare$  の分泌が認められた。当該培養細胞系バイオアッセイにより、本薬の Fab ドメインをジスルフィド結合した Fab ドメイン [F(ab')<sub>2</sub>] の力価を測定した結果、標準物質と同様の力価を示したことから、本薬の生物活性に対する Fc ドメインの寄与率は極めて低い、と申請者は説明している。
- 表面プラズモン共鳴法（以下、「SPR」）を用いた PD-1 結合キネティクス解析の結果、平衡解離定数（以下、「K<sub>D</sub>」）は  $\blacksquare \sim \blacksquare \times \blacksquare$  mol/L であることが確認された。
- SPR により Fcγ 受容体（CD16a、CD16b、CD32a、CD32b/c 及び CD64）及び新生児型 Fc 受容体（以下、「FcRn」）に対する結合活性を測定した結果、CD16a に対する結合活性は  $\blacksquare$ 、CD16b に対する結合活性は  $\blacksquare$ 。CD32a、CD32b/c、CD64 及び FcRn に対する K<sub>D</sub> は、それぞれ  $\blacksquare \sim \blacksquare \times \blacksquare$ 、 $\blacksquare \sim \blacksquare \times \blacksquare$ 、 $\blacksquare \sim \blacksquare \times \blacksquare$  及び  $\blacksquare \sim \blacksquare \times \blacksquare$  mol/L であることが確認された。
- ヒト補体の存在下において、PD-1 を発現する活性化 CD4 陽性 T 細胞に対する本薬の補体依存性細胞傷害（CDC）活性は検出されなかった。エフェクター細胞（ヒト末梢血単核球細胞）の存在下において、PD-1 を発現する活性化 CD4 陽性 T 細胞に対する本薬の抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性は検出されなかった。

### ④目的物質関連物質

重鎖 N 末端グルタミン残基のピログルタミン酸形成体、重鎖 C 末端リジン欠失体、脱アミド体、酸化体及び非グリコシル化体が目的物質関連物質とされた。

### ⑤不純物

製造工程由来不純物

$\blacksquare$ （以下、「 $\blacksquare$ 」）、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、宿主細胞由来タンパク（以下、「HCP」）、宿主細胞由来 DNA 及びプロテイン A が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP 含量については、原薬の規格及び試験方法により管理される。

目的物質由来不純物

二量体及び多量体を含む高分子種及び低分子種が目的物質由来不純物とされた。高分子種及び低分子種は、原薬の規格（SEC）により管理される。

### 6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（iCIEF、SEC、CE-SDS（非還元及び還元）及び HCP（ELISA 法））、エンドトキシン、微生物限度試験、PD-1 に対する結合活性、力価競合 ELISA 法及び定量法（タンパク濃度）が設定されている。

## 7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、下表のとおりである。

原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	B	3	5±3℃	18 カ月*	低密度ポリエチレン製 コンテナ
	C	3		12 カ月*	
加速試験	C	3	25±2℃、40±5%RH	6 カ月	
熱苛酷試験	C	1	40±2℃、75±5%RH	6 カ月	
光安定性試験	C	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	—	

\*：安定性試験継続中、—：該当せず

長期保存試験では、製法 B 原薬及び製法 C 原薬ともに実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、3 及び 6 カ月保存時の一部のロットで IEF パターンの変化が認められた。熱苛酷試験では、1 カ月目以降、IEF パターン及び CE-SDS パターンの変化、並びに高分子種含量の増加が認められた。また、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、低密度ポリエチレン製コンテナを用いて、遮光下、2～8℃で保存するとき 18 カ月とされた。なお、原薬の長期保存試験は 18 カ月まで継続予定である。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（2 又は 10mL）あたり本薬 20 又は 100mg を含有する注射剤である。製剤には、D-マンニトール、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、ジエチレントリアミン五酢酸及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。1 次包装はガラスバイアル及びゴム栓、2 次包装は紙箱である。

### 2) 製造方法

製剤の製造工程は、[ ]、無菌ろ過・[ ]、[ ]、包装・表示、及び試験・保管工程からなる。重要工程は、[ ] 及び無菌ろ過・[ ] 工程とされている。

製剤の製造工程について、パイロットスケールでプロセスバリデーション/プロセス評価が実施されている。

### 3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、安定性を高めるため、[ ] が変更された。

### 4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IEF）、pH、純度試験（SEC 及び SDS-PAGE（非還元及び還元））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、PD-1 に対する結合活性、力価競合 ELISA 法及び定量法（タンパク濃度）が設定されている。

## 5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、下表のとおりである。

製剤の主要な安定性試験の概略

	容れ目	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	20mg	3	5±3℃、 正立及び倒立	12 カ月*	ガラス バイアル
	100mg	3		15 カ月*	
加速試験	20mg	3	25±2℃、60±5%RH 正立及び倒立	6 カ月	
	100mg	3			
苛酷試験(光)	20mg	1	総照度 120 万 lux・h 以上及 び総近紫外放射エネルギー —200W・h/m <sup>2</sup> 以上	—	ガラスバイアル 及び アルミ箔で覆った ガラスバイアル
	100mg	1			

\*：安定性試験継続中、—：該当せず

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験(光)では、未遮光の試料では、IEF に変化が認められたが、遮光した試料では品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、20mg 製剤及び 100mg 製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて、遮光下、2~8℃で保存するとき、それぞれ 12 カ月及び 15 カ月とされた。なお、製剤の長期保存試験は 12 カ月まで継続予定である。

### (3) 標準物質

一次標準物質は原薬から調製され、5℃以下で保存される。一次標準物質の有効期間は現時点で 1 年間とされており、年 1 回安定性試験を実施し、有効期間を延長する予定とされている。規格及び試験方法は、原薬の規格に加えて 1 が設定されている。

常用標準物質の調製方法、保存条件及び有効期間、並びに規格及び試験方法は、一次標準物質と同一である。

### (4) QbD

原薬の製造工程の開発には QbD の手法が利用されている。本薬の品質特性が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100 に分類され、各項目で 1 スコア\*と 2 スコア†を乗じたスコアを基に、以下に示す重要品質特性(以下、「CQA」)が特定された。また、各 CQA に対する工程管理要素が特定された。

- 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100 に関する CQA：高マンノース体、非グリコシル体、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100 及び脱アミド体
- 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100 に関する CQA：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、ウイルス、バイオバーデン及びエンドトキシン
- 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100 に関する CQA：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100 及び 1

本薬の品質特性及び工程の性能特性に基づき、プロセスの開発試験及び特性解析試験が実施され、工程出力変数及び入力変数の管理範囲が設定された。さらに、各工程について、工程出力変数のうち、原薬の CQA に及ぼす影響が大きい変数は重要性能特性(以下、「CPA」)、工程入力変数のうち、当該工程の CPA 及び原薬の CQA に及ぼす影響が大きい変数は重要工程パラメータ(以下、「CPP」)として特定された。これらを踏まえ、原薬の製造工程における工程内管理戦略が構築された。

\*：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100 に及ぼす影響を 1 段階で分類。

†：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100 を 1 段階で分類。

## <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### (1) 工程内管理戦略について

申請者は、一部の工程出力変数及び入力変数について、工程開発及びプロセス評価において検討された範囲で CQA 及び CPA への影響が認められなかったという理由から、それぞれ CPA 及び CPP ではないと判断した旨を説明している。また、設定された管理範囲での管理が容易な工程出力変数及び入力変数、並びに逸脱した場合の検出が容易な工程出力変数及び入力変数について、クリティカリティは高くないという理由から、それぞれ CPA 及び CPP ではないと判断し、性能特性 (PA) 及び工程パラメータ (PP) とした旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

工程出力変数及び入力変数の管理や逸脱の検出が容易であるということはリスクを低減させる要因にはなり得ると考えるものの、CPA 及び CPP への該当性は当該工程出力変数及び入力変数がそれぞれ CQA 及び CPA に及ぼす影響の大きさに基づいて判断されるべきである。したがって、リスクコントロールを考慮して判断することは適切ではないが、この点を除けば、申請者が構築した原薬の製造工程における工程内管理戦略に特段の問題はないと考える。また、申請者が検討した方法により特定された CPA 及び CPP に加えて、ウイルス安全性に関連する工程出力変数及び入力変数についてもウイルスクリアランス能が確認された範囲を一部変更承認申請事項として記載すること等を求めた結果、申請者が適切に対応したことも踏まえ、構築された工程内管理戦略は受入れ可能と判断した。

### (2) 新添加剤

製剤には、新添加剤としてジエチレントリアミン五酢酸が使用されている。機構は、以下の検討から、本製剤における上記添加剤の使用において、特段の問題はないと判断した。

#### 1) 規格及び試験方法並びに安定性について

ジエチレントリアミン五酢酸について、使用前例のあるジエチレントリアミン五酢酸とは異なる規格及び試験方法が設定されているものの、提出された資料から、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

#### 2) 安全性について

ジエチレントリアミン五酢酸について、提出された資料から、今回の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) PD-1 に対する結合性 (報告書 MDX-1106-025-R)

ヒト CD279 (Programmed cell death-1、以下、「PD-1」) に対するニボルマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の結合性が検討され、以下のとおりであった。

- ヒト PD-1 細胞外領域にヒト免疫グロブリン (以下、「Ig」) G1 の Fc 部分を融合させた組換えタンパク (以下、「PD-1-Fc 融合タンパク」) に対する本薬の解離定数が表面プラズモン共鳴法 (以下、「SPR」) により検討され、3.06nmol/L であった。

- ヒト PD-1 遺伝子を導入したチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株 (以下、「PD-1/CHO 細胞株」) 及び内在性に PD-1 を発現している活性化ヒト T 細胞に対する本薬の 50%結合濃度 (以下、「EC<sub>50</sub> 値」) がフローサイトメトリー法により検討され、それぞれ 1.66 及び 0.64nmol/L であった。
- ラット、ウサギ及びサル of 活性化リンパ球を用いて、本薬の交差反応性がフローサイトメトリー法により検討され、本薬は、サル of 活性化リンパ球にのみ結合した。
- FLAG ペプチドを付加したサル PD-1 細胞外領域タンパクに対する本薬の解離定数が SPR により検討され、3.92nmol/L であった。

なお、PD-1 は CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に制御する分子群) に属する受容体であることから、PD-1 以外のヒト CD28 ファミリー分子 (CD28、ICOS、CTLA-4 及び BTLA) にヒト IgG1 の Fc 部分を融合させた組換えタンパクに対する本薬の結合性が酵素免疫測定 (以下、「ELISA」) 法により検討され、いずれとも結合しなかった。

## 2) PD-1 と PD-1 リガンドとの結合に対する作用 (報告書 MDX-1106-025-R、BDX-1106-321)

ヒト PD-1 とヒト PD-1 リガンド (CD274 (Programmed cell death-ligand 1、以下、「PD-L1」) 及び CD273 (Programmed cell death-ligand 2、以下、「PD-L2」)) との結合に対する本薬の阻害作用が、PD-1/CHO 細胞株並びにビオチン標識した組換えヒト PD-L1-Fc 及び PD-L2-Fc 融合タンパクを用いて、フローサイトメトリー法により検討された。PD-1 とビオチン標識した組換えヒト PD-L1-Fc 及び PD-L2-Fc 融合タンパクとの結合が R-フィコエリスリン標識したストレプトアビジンで検出された結果、本薬は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 との結合を濃度依存的に阻害し、本薬の 50%阻害濃度 (以下、「IC<sub>50</sub> 値」) は、それぞれ 1.04 及び 0.97nmol/L であった。

また、本薬のエピトープがウェスタンブロット法及び質量分析法を用いて検討された結果、本薬は、PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンドの結合領域) に結合することが示唆された。

## 3) 免疫反応に対する作用 (報告書 MDX-1106-026-R、MDX-1106-042-R、XXXXXXXXXX00006)

### *in vitro* :

- アロ抗原反応における T 細胞の活性化に対する本薬の作用が、ドナーの異なるヒト CD4 陽性 T 細胞及びヒト単球由来の樹状細胞を用いた混合リンパ球反応系において検討された。<sup>3</sup>H 標識したチミジンの取込みを指標として T 細胞の増殖を測定した結果、本薬 (0.0005~50µg/mL) の濃度依存的な T 細胞の増殖促進が認められた。また、インターフェロン (以下、「IFN」) -γ の産生量を ELISA 法により測定した結果、本薬 (0.0005~50µg/mL) の濃度依存的な IFN-γ の産生量増加が認められた。
- 抗原特異的な T 細胞の反応性に対する本薬の作用が、サイトメガロウイルス (以下、「CMV」) 既感染者の末梢血単核球 (以下、「PBMC」) を CMV 抗原 (CMV 感染細胞抽出液) で再刺激し、4 日間培養した後の PBMC からの IFN-γ 産生量を指標として検討された。その結果、本薬 (0.0001~30µg/mL) の濃度依存的な IFN-γ の産生量増加が認められた。

### *in vivo* :

カニクイザル (雌雄各 3 例/群) に 3 種の抗原 (B 型肝炎ウイルス表面抗原ワクチン (以下、「HBsAg」)、ヒト悪性黒色腫由来 SKMel 細胞株及び 2,4-dinitrophenyl-Ficoll (以下、「DNP-Ficoll」)) を 4 週間に 1 回 (Day 1<sup>\*</sup>、29 及び 57 (Day 57 は HBsAg 及び SKMel 細胞株のみ) 接種し、本薬 (10mg/kg、Day 1<sup>\*</sup>、29 及び 57 に計 3 回静脈内投与) の各抗原に対する免疫反応における増強作用が検討された。その結果、対照 (生理食塩水) 群と比較して、本薬群で HBsAg に対する遅延型過敏性免疫反応の増強及び SKMel 細胞株に対する抗体価の上昇が認められた。一方、DNP-Ficoll に対する免疫反応の増強作用は認められなかった。

\* : 本薬初回投与日を Day 1 とする。

4) 悪性腫瘍に対する作用の検討 (報告書 MDX-1106-028-R、MDX-1106-200-R、MDX-1106-023-R、E<sup>■</sup>QA052、MDX-1106-022-R、MDX-1106-006-R、MDX-1106-034-R、MDX-1106-036-R、MDX-1106-035-R、MDX-1106-021-R、MDX-1106-020-R、E<sup>■</sup>CT017 [参考資料])

本薬のエピトープのアミノ酸配列に関する、ヒト PD-1 とマウス PD-1 との相同性は 66% であり、ヒト PD-1 との相同性が 73% であったラット PD-1 に対して本薬は交差反応性を示さなかったことから、本薬は、マウス PD-1 に対して交差反応性を示さないと推測された。そのため、抗 PD-1 抗体の腫瘍増殖抑制作用に関する検討は、ラット由来抗マウス PD-1 抗体の可変領域をマウス IgG1k の定常領域に接合させたキメラ抗体である 4H2 を用いて行われた。なお、マウス PD-1 遺伝子を導入した CHO 細胞株に対する 4H2 の EC<sub>50</sub> 値は 2.91nmol/L、マウス PD-1 とマウス PD-L1 及びマウス PD-L2 との結合に対する 4H2 の IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 3.59 及び 4.91nmol/L であり、本薬と同程度であった (「1) PD-1 に対する結合性」及び「2) PD-1 と PD-1 リガンドとの結合に対する作用」の項参照)。

悪性黒色腫 :

マウス悪性黒色腫由来 B16F10 細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、4H2 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍の体積が約 67mm<sup>3</sup> に到達した移植 8 日目に、4H2 10mg/kg が腹腔内投与され、腫瘍増殖に対する作用が検討された (10 例/群)。その結果、対照 (リン酸緩衝生理食塩水又はマウス IgG1 10mg/kg) 群と比較して、4H2 による腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

また、参考資料として提出されたマウス悪性黒色腫由来 Clone M-3 細胞株を移植したマウスによる検討においても、4H2 による腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

悪性黒色腫以外の悪性腫瘍 :

マウス結腸癌由来 E<sup>■</sup>細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、4H2 3、10 及び 30mg/kg 投与により、対照 (マウス IgG1 及びラット IgG1 をそれぞれ 10mg/kg 混合したもの) 群と比較して、いずれの用量においても腫瘍増殖抑制作用が認められ、有意な生存期間の延長が認められた (p<0.05、log-rank 検定)。なお、4H2 3、10 及び 30mg/kg 投与により、それぞれ 2/10、1/10 及び 1/10 例で腫瘍の完全消失が認められた一方、それぞれ 6/10、4/10 及び 2/10 例では移植後 20 日以内に腫瘍の増殖が全く抑制されなかった。

また、当該細胞株移植マウスを用いて、4H2 10mg/kg (Day 0\*は 20mg/kg) を Day 0\*、6 及び 12 に計 3 回腹腔内投与し、Day 15 の腫瘍組織内の免疫関連遺伝子 (E<sup>■</sup>、E<sup>■</sup>、E<sup>■</sup>及びE<sup>■</sup>) の mRNA 発現量が定量的 RT-PCR 法により検討された。なお、対照として、マウス IgG10mg/kg (Day 0\*は 20mg/kg) が使用された。その結果、対照群と比較して 4H2 群で統計学的に有意な mRNA 発現量の増加が認められた (E<sup>■</sup> : p<0.001、E<sup>■</sup>及びE<sup>■</sup> : p<0.01、Welch 検定)。

\* : 腫瘍移植日を Day 0 とする。

マウス線維肉腫由来 E<sup>■</sup>細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、4H2 1、3、10 及び 30mg/kg 投与により、対照 (リン酸緩衝生理食塩水又はマウス IgG1 30mg/kg) 群と比較して、腫瘍増殖抑制作用及び 3mg/kg 以上の群で有意な生存期間の延長が認められ (p<0.05、log-rank 検定)、5/40 例で腫瘍の消失が認められた。なお、4H2 投与により腫瘍が消失した後に SA1/N 細胞株を再度移植したマウス 4/5 例において、42 日間の観察期間中に腫瘍の形成が認められなかったことから、4H2 投与終了後においても、腫瘍に対する免疫応答が持続することが示唆された、と申請者は説明している。

マウス形質細胞腫由来 E<sup>■</sup>細胞株を移植したマウスにおいて、4H2 10mg/kg 投与により、

2/8 例で腫瘍の消失が認められたものの、対照（リン酸緩衝生理食塩水又はマウス IgG1 10mg/kg）群と比較して、明確な腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

マウス腎臓癌由来 [ ] 細胞株、マウス乳癌由来 [ ] 細胞株及びマウス結腸癌由来 [ ] 細胞株を移植したマウスにおいて、4H2 10mg/kg 投与により、対照（リン酸緩衝生理食塩水、又はマウス IgG1 10 若しくは 20mg/kg）群と比較して、腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

### (2) 副次的薬理試験（報告書 MDX-1106-025-R、BDX-1106-320、MDX-1106-201-R）

- 活性化ヒト CD4 陽性 T 細胞をターゲット細胞、ヒト PBMC をエフェクター細胞として、活性化ヒト CD4 陽性 T 細胞に対する本薬（0.003～50µg/mL）の抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性が検討された結果、当該活性は認められなかった。
- ヒトの補体を用いて、活性化ヒト CD4 陽性 T 細胞に対する本薬（0.00064～50µg/mL）の補体依存性細胞傷害（CDC）活性が検討された結果、当該活性は認められなかった。
- 本薬による抗原非依存的なリンパ球の活性化を検討する目的で、ヒト PBMC に本薬（10 及び 100µg/mL）を添加し、4、6 及び 24 時間後にフローサイトメトリー法により各種サイトカイン（IFN-γ、腫瘍壊死因子（TNF）-α 並びにインターロイキン（IL）-2、-4、-6 及び -10）の産生が測定された。その結果、本薬は、当該サイトカイン産生作用を示さなかった。

### (3) 安全性薬理試験

#### 1) 中枢神経系に対する作用（報告書 [ ] 00026、[ ] 00025、[ ] 552003）

カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（雌雄各 5 例/群）及び 13 週間反復投与毒性試験（雌雄各 6 例/群）（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）において、一般状態に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

また、カニクイザル（雌雄各 3 例/群）に本薬 10 及び 50mg/kg が単回静脈内投与され、体温に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

#### 2) 心血管系に対する作用（報告書 [ ] 00026、[ ] 552003）

カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験（雌雄各 6 例/群）（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）において、心拍数及び心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTcF）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

また、カニクイザル（雌雄各 3 例/群）に本薬 10 及び 50mg/kg が単回静脈内投与され、血圧、心拍数並びに心電図パラメーター（RR 間隔、QT 間隔及び QTcF）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

#### 3) 呼吸系に対する作用（報告書 [ ] 00025、[ ] 552003）

カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（雌雄各 5 例/群）及び 13 週間反復投与毒性試験（雌雄各 6 例/群）（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）において、呼吸数及びヘモグロビン酸素飽和度に対する本薬の影響がそれぞれ検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、ヒトの悪性黒色腫に対する本薬の有効性は期待できる旨の申請者の説明について、本薬の作用機序を考慮すると、受入れ可能と判



断した。

#### 本薬の有効性について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

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

機構は、本薬と同様に抗 PD-1 抗体である 4H2 の投与により、2 種類のマウス悪性黒色腫由来細胞株 (B16F10 及び Clone M-3 細胞株) に対して腫瘍増殖抑制作用が認められなかったことから、上記の本薬の作用機序を踏まえ、悪性黒色腫に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

4H2 の投与により腫瘍増殖抑制作用が認められなかった B16F10 細胞株を移植したマウスの腫瘍組織では、当該作用が認められた [ ] 細胞株を移植したマウスの腫瘍組織と比較して、PD-1 及び PD-L1 の発現量が低かったこと等から、PD-1 及び PD-L1 を介した免疫回避が起こっていないために、腫瘍増殖抑制作用が認められなかった可能性があると考ええる。

一方、マウス悪性黒色腫由来細胞株に対して抗 PD-1 抗体が有効性を示す結果は現時点では得られていないものの、悪性黒色腫患者の腫瘍組織において、PD-L1 の発現が誘導され、PD-1 及び PD-L1 を介した免疫回避が起こっていることが報告されていること (Sci Transl Med 2012; 4: 127ra37) 及び本薬の作用機序を考慮すると、ヒトの悪性黒色腫に対して本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

ヒトの悪性黒色腫に対して本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明について、本薬の作用機序の観点からは理解は可能と考える。ただし、下記の点を踏まえると、PD-1 及び PD-L1 の発現以外に、本薬の有効性に影響を及ぼす何らかの因子の存在が示唆されると考える。本薬の有効性に影響を及ぼす因子を探索することは、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から重要と考えることから、今後も検討を続け、新たな知見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考える。

- 本薬の治験においては、PD-L1 の発現が陰性である悪性黒色腫患者においても奏効が認められていること。
- [ ] 細胞株、[ ] 細胞株及び [ ] 細胞株を用いた試験において、4H2 投与により腫瘍が消失したマウスが認められた一方で、腫瘍増殖が全く抑制されなかったマウスも認められたこと。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態 (以下、「PK」) は、カニクイザルにおいて検討された。

#### (1) 分析法

##### 1) 本薬の測定法

サル血清中の本薬の定量は、①固相化した PD-1-Fc 融合タンパク及びアルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 標識したマウス抗ヒト IgG4 抗体を用いた ELISA 法、並びに②固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した抗ニボルマブ抗体及びルテニウム標識した抗ニボルマブ抗体を用いた電気化学発光免疫測定 (以下、「ECLIA」) 法により行われた。

##### 2) 抗ニボルマブ抗体の測定法

サル血清中の抗ニボルマブ抗体の検出は、①固相化した本薬、ビオチン標識した本薬及びALP標識したストレプトアビジンを用いたELISA法、並びに②固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いたECLIA法により行われた。

## (2) 吸収

### 1) 単回投与

雌雄カニクイザルに本薬 1 及び 10mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された(下表)。雄において、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は概ね用量比例性を示した。また、1mg/kg 投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  に明確な性差は認められなかった。 $V_{ss}$  はサルの血漿容積 (0.0448L/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同程度であったことから、本薬は主に循環血中に分布することが示唆された、と申請者は説明している。なお、雄の 1mg/kg 群と比較して 10mg/kg 群で  $t_{1/2}$  が長かった理由として、10mg/kg 群において個体間変動が大きかったことが考えられる、と申請者は説明している。

1mg/kg 群の雄 2 例及び雌 3 例、並びに 10mg/kg 群の雄 2 例において、投与 27 日後に血清中から抗ニボルマブ抗体が検出されたが、抗ニボルマブ抗体陽性例と陰性例との間で本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかった。

本薬の PK パラメータ (雌雄カニクイザル、単回静脈内投与)

投与量 (mg/kg)	性別	$C_{max}$ (µg/mL)	$AUC_t^*$ (µg·h/mL)	$AUC_{inf}$ (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	$V_{ss}$ (L/kg)
1	雄	34.3 ±2.20	4,010 ±645	4,470 ±423	124 ±20.3	0.224 ±0.0207	0.0460 ±0.00538
	雌	30.6 ±1.71	3,570 ±573	4,050 ±616	139 ±12.7	0.250 ±0.0390	0.0519 ±0.00160
10	雄	346 ±21.6	47,100 ±12,400	64,200 ±27,400	261 ±226	0.172 ±0.0589	0.0598 ±0.0158

平均値±標準偏差、n=3、\* : 1mg/kg 群では  $AUC_{384h}$ 、10mg/kg 群では  $AUC_{648h}$

### 2) 反復投与

雌雄カニクイザルに本薬 1、10 及び 50mg/kg を週 1 回、4 週間反復静脈内投与し、初回及び 4 回目投与後の血清中本薬濃度が検討された(下表)。初回投与後において、本薬の PK パラメータに明確な性差は認められず、検討された用量範囲において、本薬投与 15 分後の血清中本薬濃度(以下、「 $C_{15min}$ 」)及び  $AUC_{168h}$  は概ね用量比例性を示した。4 回目投与後において、本薬の  $C_{15min}$  及び  $AUC_t$  は、雄では、検討された用量範囲において概ね用量比例性を示した一方、雌では、1mg/kg 群と 10mg/kg 群の間では用量比を上回って上昇し、10mg/kg 群と 50mg/kg 群の間では概ね用量比例性を示した。

1mg/kg 群の雄 1 例及び雌 3 例、並びに 10mg/kg 群の雄 1 例及び 50mg/kg 群の雄 1 例において、血清中から抗ニボルマブ抗体が検出された。全例(抗ニボルマブ抗体陽性例及び陰性例)での本薬の  $C_{15min}$  及び  $AUC_t$  は、抗ニボルマブ抗体陰性例のみの結果と比較して低値を示した。

なお、反復投与時において、雌でのみ本薬の PK が非線形を示したことについて、1mg/kg 群における抗ニボルマブ抗体陽性例が雄では 1 例であった一方、雌では 3 例であったことを踏まえると、雌の 1mg/kg 群において、抗ニボルマブ抗体陽性例が多く認められたため血清中本薬濃度が低値を示したことに起因すると考える、と申請者は説明している。

初回投与後における本薬の PK パラメータ (雌雄カニクイザル、4 週間反復静脈内投与)

投与量 (mg/kg)	性別	C <sub>15min</sub> (µg/mL)	AUC <sub>168h</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
1	雄	22.0±4.34	1,740±411	148±35.4	0.323±0.0917	0.0679±0.0183
	雌	23.1±3.37	2,040±370	146±25.5	0.266±0.0663	0.0562±0.00882
10	雄	288±40.1	23,800±1,650	267±104	0.161±0.0525	0.0558±0.00273
	雌	255±40.3	21,600±2,950	223±37.5	0.187±0.0317	0.0600±0.00645
50	雄	1,120±133	91,700±9,070	238±94.5	0.222±0.0621	0.0707±0.00862
	雌	1,200±131	109,000±14,200	260±133	0.188±0.0818	0.0597±0.00811

平均値±標準偏差、n=5

4 回目投与後における本薬の PK パラメータ (雌雄カニクイザル、4 週間反復静脈内投与)

投与量 (mg/kg)	性別	全例		抗ニボルマブ抗体陰性例			
		n	C <sub>15min</sub> (µg/mL)	AUC <sub>t</sub> (µg·h/mL)	n	C <sub>15min</sub> (µg/mL)	AUC <sub>t</sub> (µg·h/mL)
1	雄	5	27.9±13.9	3,060±2,240	4	33.5±6.66	3,820±1,680
	雌	4	21.4±11.2	2,120±2,520	2	19.7、35.8*	252、5,450*
10	雄	5	411±233	36,700±30,600	4	496±158	45,700±26,500
	雌	5	496±47.0	51,200±11,000	5	496±47.0	51,200±11,000
50	雄	5	1,930±632	196,000±103,000	4	2,150±458	242,000±19,500
	雌	5	2,230±445	224,000±44,900	5	2,230±445	224,000±44,900

平均値±標準偏差、\*：個別値

雌雄カニクイザルに本薬 10 及び 50mg/kg を週 2 回、13 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。本薬の血清中トラフ濃度は投与回数の増加に伴い上昇したが、概ね投与 9 週間後までに血清中本薬濃度は定常状態に達した。血清中トラフ濃度は概ね用量比例性を示し、また、本薬の血清中トラフ濃度に明確な性差は認められなかった。10mg/kg 群の雄 1 例において、投与 4 週間後に血清中から抗ニボルマブ抗体が検出され、当該 1 例における血清中本薬濃度は抗ニボルマブ抗体陰性例と比較して低値を示した。

なお、カニクイザルに本薬 10 及び 50mg/kg を週 1 回、4 週間反復静脈内投与した際の初回投与後の血清中本薬濃度から推定された PK パラメータを用いて、カニクイザルに本薬 10 及び 50mg/kg を週 2 回、13 週間反復静脈内投与した際の血清中本薬濃度の時間推移を予測した。当該予測結果に基づき、投与 13 週目における C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>168h</sub> を算出した結果、10mg/kg 群でそれぞれ 801µg/mL 及び 117,000µg·h/mL、50mg/kg 群でそれぞれ 3,610µg/mL 及び 531,000µg·h/mL と推定された。

### (3) 分布

妊娠カニクイザルに本薬 10 及び 50mg/kg を、妊娠 20~22 日から最長で 165 日まで、週 2 回反復静脈内投与した結果、分娩後 14 日目の母動物における血清中本薬濃度は 10 及び 50mg/kg 群でそれぞれ 371 及び 1,280µg/mL、出生後 14 日目の出生児における血清中本薬濃度は、10 及び 50mg/kg 群でそれぞれ 271 及び 1,120µg/mL であり、母動物と出生児との間で血清中本薬濃度は概ね同程度であった。以上より、本薬は胎盤を通過して胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

なお、本薬の組織分布に関する検討は実施されていない。

### (4) 代謝及び排泄

本薬の代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。

本薬は IgG4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、他の IgG と同様に、低分子のペプチドやアミノ酸に分解された後、排泄又は生体内のタンパクやペプチドの合成のために再利用されると考えられることから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」(平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号)を踏まえ、本

薬の代謝及び排泄に関する検討は実施しなかった、と申請者は説明している。

なお、本薬の乳汁中への移行については、内在性 IgG4 は乳汁中へ移行することが報告されていること (PLos One 2012; 7: e42942) から、本薬についても内在性 IgG4 と同様に乳汁中へ移行すると考える、と申請者は説明している。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

#### 組織分布について

申請者は、以下の点を踏まえると、本薬は、主に循環血中、並びにPD-1を発現する活性化リンパ球及び骨髄系細胞に分布すると考察可能であることから、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった旨を説明している。

- カニクイザルを用いた単回投与試験における本薬の分布容積 ( $V_{ss}$ ) の結果 (「<提出された資料の概略> (2) 吸収」の項参照) から、本薬の組織移行性は低いと考えること。
- 本薬の標的分子である PD-1 は、活性化リンパ球及び骨髄系細胞に発現することが報告されていること (Int Immunol 2007; 19: 813-24, Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704)。また、ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験において、本薬の交差反応性は、主にリンパ球及び骨髄系細胞において認められたこと (「(iii) <提出された資料の概略> (6) 1) 交差反応性試験」の項参照)。

機構は、以下のように考える。

適切な動物種における組織分布の検討結果は、臨床使用時の潜在的な毒性発現の予測等に有用であると考え、上記の申請者の説明に加え、動物及びヒトにおける本薬の安全性プロファイルは一定の評価がなされていることも考慮し、申請者の説明を了承した。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

##### (1) 単回投与毒性試験

カニクイザル (雌雄各 3 例/群) に本薬 1 及び 10mg/kg (雄性のみ) が単回静脈内投与され、いずれの投与群においても本薬に起因した変化及び死亡は認められなかった。

また、カニクイザルにおける 4 及び 13 週間反復静脈内投与毒性試験 (「(2) 反復投与毒性試験」の項参照) の初回投与から次回投与までの観察期間 (3 日間又は 1 週間) の結果に基づき本薬の急性毒性が評価され、最高投与量 50mg/kg においても死亡は認められなかったことから、概略の致死量は 50mg/kg 超と判断された。

##### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) カニクイザル 4 週間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル (雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (生理食塩水)、1、10 及び 50mg/kg が週 1 回、計 5 回静脈内投与され、雌雄各 2 例/群については、最終投与後 4 週間の回復期間が設けられた。本試験においては末梢血のイムノフェノタイプング及び甲状腺機能検査 (甲状腺刺激ホルモン (以下、「TSH」)、トリヨードチロニン (以下、「 $T_3$ 」) 及びサイロキシシン (以下、「 $T_4$ 」) 濃度測定) も実施された。いずれの投与群においても死亡は認められず、本薬投与に起因した変化は認められなかった。また、回復期間後の動物の末梢血における CD3 陽性 T 細胞の膜上に発現する PD-1 に対する本薬の占有について検討され、抗ニボルマブ抗体の発現が認められた動物を除き、本薬の占有が確認された。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 50mg/kg/回と判断された。

## 2) カニクイザル 13 週間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 6 例/群）に本薬 0（生理食塩水）、10 及び 50mg/kg が週 2 回、計 27 回静脈内投与され、雌雄各 2 例/群については、最終投与後 4 週間の回復期間が設けられた。本試験においては末梢血のイムノフェノタイピング、甲状腺機能検査（TSH、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> 濃度測定）及び血中下垂体ホルモン（成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン及び α-メラニン細胞刺激ホルモン）濃度測定も実施された。

いずれの投与群においても死亡は認められなかった。甲状腺機能検査において、50mg/kg 群の雌で投与 13 週に T<sub>3</sub> の低値が認められた。当該所見については、T<sub>4</sub> 及び下垂体ホルモンの変動が認められなかったこと、甲状腺及び下垂体の器官重量及び病理組織学的検査において影響が認められなかったこと、並びに T<sub>3</sub> 低下に起因すると考えられる体温、心拍数、一般状態、体重及び血清コレステロールに対する影響は認められなかったことから、甲状腺及び下垂体の機能低下を示唆する所見ではなく、毒性学的意義は低いと判断された。また、イムノフェノタイピングにおいて、50mg/kg 群で CD4 陽性エフェクターメモリー T 細胞、CD8 陽性エフェクターメモリー T 細胞及び CD8 陽性セントラルメモリー T 細胞の増加が認められた。当該所見は、本薬の薬理作用に基づく変化であると考えられるが、炎症性変化、組織傷害等の過剰な免疫応答を示唆する変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。なお、回復期間後の動物の末梢血における CD3 陽性 T 細胞上の PD-1 に対する本薬の占有が確認された。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 50mg/kg/回と判断された。本薬 50mg/kg を週 2 回、計 27 回投与した際の定常状態における 3 週間あたりの曝露量（AUC）の推定値は 1,593mg・h/mL であり（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 反復投与」の項参照）、臨床曝露量\*の約 105 倍であった。

\*: ONO-4538-02 試験において、日本人悪性黒色腫患者に本薬 2mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内投与した際の定常状態における 3 週間あたりの曝露量（AUC）の推定値は 15,204µg・h/mL であった。

## (3) 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、細胞膜を透過して DNA 及び他の染色体成分に直接作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

## (4) がん原性試験

本薬は、進行性の悪性黒色腫の治療を目的とした医薬品であることから、がん原性試験は実施されていない。

## (5) 生殖発生毒性試験

### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本薬は、進行性の悪性黒色腫の治療を目的とした医薬品であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。

申請者は、以下の点から、本薬が雌雄生殖器及び受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 雌の生殖器に対する本薬の影響はサルにおける反復投与毒性試験（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）において検討され、本薬投与に起因した雌の生殖器の病理組織学的所見は認められなかったこと。なお、これらの試験に用いた雄動物は性成熟していなかったことから、雄の生殖器に対する本薬の影響は十分に評価できないと判断された。
- 雄の生殖器に対する本薬の影響はサルにおける本薬及びヒト型抗 LAG-3 モノクローナル抗体である ██████████ の 4 週間反復静脈内投与毒性試験（「(6) 3) ██████████ との併用投与によるカニクイザル 4 週間反復静脈内投与毒性試験」の項参照）において検討され、本薬投与に起因した雄の生殖器の病理組織学的所見は認められなかったこと。

- ・ ヒト正常組織を用いた組織交叉反応性試験（「(6) 1) 交差反応性試験」の項参照）において、本薬は雌雄生殖器に対して反応を示さなかったこと。
- ・ 雌雄のPD-1又はPD-L1ホモ欠損マウス同士を交配させても生殖能力の維持が可能であったこと（Int Immunol.1998; 10: 1563-72、J Exp Med 2005; 202: 231-37）。

## 2) カニクイザルにおける拡張型の出生前及び出生後の発生に関する試験

妊娠カニクイザル（16例/群）に本薬0（生理食塩水）、10及び50mg/kgが妊娠20～22日（胎児器官形成期の開始時期）から分娩まで、週2回静脈内投与され、胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生に及ぼす影響が検討された。母動物及び出生児において免疫フェノタイピング、免疫グロブリン濃度測定及び抗核抗体測定が実施された。また、出生児においては、T細胞依存性抗体産生についても検討された。

母動物では、本薬投与による影響は認められなかった。胚・胎児及び出生児では、10mg/kg以上の群で、妊娠第3期（妊娠101日から分娩までの期間）における胚・胎児及び出生児の死亡率の増加が認められた。10mg/kg群の死亡胎児1例では、CD3陽性T細胞による甲状腺の間質の炎症及び濾胞細胞の肥大/過形成が認められた。また、死亡した出生児はいずれも早産児であり、出生当日又は出生12日後に死亡又は切迫剖検された。死亡した胎児及び出生児の外表検査、骨格検査及び剖検において異常は認められなかった。

本薬50mg/kg群では、妊娠第1期（妊娠20から50日）において臍帯の血栓による死亡1例以外に3/16例（18.8%）の胚・胎児死亡が認められた。対照群においても妊娠第1期に2/16例の死亡例が認められていること、及び試験実施施設の背景値の上限（16.7%）と同程度であることから、妊娠第1期の胚・胎児死亡については、本薬の投与とは関連しない可能性があると判断された。

催奇形性は認められず、出生児の成長、行動及び免疫機能に対する影響は認められなかった。

以上の結果より、本薬の胚・胎児及び出生児に対する無毒性量は、10mg/kg未満と判断された。10mg/kg群の妊娠末期（132～141日）の母動物の3週間あたりの曝露量（AUC）の推定値は351,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、臨床曝露量\*の約23倍であった。

なお、申請者は、以下のように説明している。

ヒトの胎児の免疫寛容及び妊娠維持における制御性T細胞の寄与が報告されており（Mol Hum Reprod 2004; 10: 347-53）、本薬はヒトの妊娠維持に影響を及ぼす可能性があると考えること、並びにサルを用いた生殖発生毒性試験において妊娠末期の胚・胎児及び出生児死亡率の増加が認められていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては本薬を投与しないことを原則とすべきと考える。ただし、サルを用いた生殖発生毒性試験において催奇形性は認められず、出生児の成長等に対する本薬の影響は認められていないこと、及び疾患の重篤性を考慮すると、本薬投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される患者に対する本薬の臨床使用は許容可能と考え、当該内容を添付文書に記載する予定である。

\*: ONO-4538-02試験において、日本人悪性黒色腫患者に本薬2mg/kgを3週間間隔で反復静脈内投与した際の定常状態における3週間あたりの曝露量（AUC）の推定値は15,204 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

## (6) その他の毒性試験

### 1) 交差反応性試験

#### ①カニクイザル及びヒトの正常組織を用いた組織交叉反応性試験

各種組織に対する本薬の交差反応性について、カニクイザル及びヒトの正常組織の凍結切片とフルオレセインイソチオシアネート（以下、「FITC」）で標識した本薬を用いて、免疫組織化学染色法により検討された。その結果、諸器官のリンパ球の細胞膜及び下垂体前葉の内分泌細胞の細胞質において陽性反応が認められた。また、サルの正常組織では、骨

髄造血細胞の細胞質及び細胞膜、並びに小腸、膵臓、肝臓、肺、脾臓及び子宮体部の中皮細胞の細胞質において陽性反応が認められた。

## ②ヒト下垂体との組織交差反応性試験（参考資料、非 GLP 試験）

ヒトの正常組織を用いた組織交差反応性試験において、下垂体内分泌細胞の細胞質において陽性反応が認められた（「(6) 1) ①カニクイザル及びヒトの正常組織を用いた組織交差反応性試験」の項参照）。当該陽性反応の特異性について検討することを目的として、ヒト下垂体内分泌細胞と FITC 標識本薬及び FITC 非標識本薬を用いた組織交差反応性試験が実施された。なお、ヒト PD-1 に対する陽性対照として、市販のマウス抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体（以下、「XXXXXXXXXX」）が用いられた。

その結果、FITC 標識本薬及び FITC 非標識本薬は、ヒト下垂体内分泌細胞に対してそれぞれ 5 及び 1µg/mL 以上の濃度で陽性反応を示したが、PD-1 発現部位であるヒト扁桃のリンパ組織に対して陽性反応を示した濃度 (0.2µg/mL) より高濃度であった。また、XXXXXXXXXX は、ヒト扁桃のリンパ組織に対して陽性反応を示したが、ヒト下垂体内分泌細胞に対して陽性反応を示さなかった。

以上の結果より、本薬は非特異的にヒト下垂体内分泌細胞に結合した可能性がある、と申請者は説明している。

## 2) ipilimumab との併用投与によるカニクイザル 4 週間反復静脈内投与毒性試験（参考資料、GLP 試験）

カニクイザル（雌雄各 5 例/群）に本薬及びヒト型抗 CTLA-4 モノクローナル抗体である ipilimumab（本薬/ipilimumab）0/0（生理食塩水）、10/3 及び 50/10mg/kg が週 1 回静脈内投与された。10/3 及び 50/10mg/kg 群において、大腸の炎症性変化、T 細胞依存性抗体産生試験での Keyhole limpet hemocyanin（以下、「KLH」）に対する抗体産生能の亢進が認められ、50/10mg/kg 群において、リンパ球サブセットの変動が認められた。大腸の炎症性変化は、本薬単独の反復投与毒性試験（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）において認められなかったことから、併用投与によって増強した免疫細胞の活性化により生じた変化であると判断された。

## 3) XXXXXXXXXX との併用投与によるカニクイザル 4 週間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 5 例/群）に本薬及び XXXXXXXXXX（本薬/XXXXXXXXXX）0/0（溶媒対照）、0/30、0/100、50/0 及び 50/100mg/kg が週 1 回静脈内投与され、雌雄各 2 例/群については、最終投与後 6 週間の回復期間が設けられた。いずれの投与群においても、*ex vivo* 免疫応答試験で KLH に対する CD4 陽性 T 細胞の免疫応答性の亢進が認められた。また、本薬単独投与群及び併用投与群において、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められた（本薬単独投与群の投与終了後 (3/6 例) 及び回復期間後 (2/4 例)、併用投与群 8/10 例）（「<審査の概略>脈絡叢への影響について」の項参照）。

併用投与群においては、雄 1/5 例が切迫屠殺され、当該個体では中枢神経系（脳実質、髄膜及び脊髄の血管）及び雄性生殖器の炎症が認められた。その他の生存例についても脳実質の血管にリンパ組織球性炎症などが認められた。併用投与群において認められたこれらの炎症性変化は、併用投与によって増強した免疫細胞の活性化により生じた変化と判断された。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の臨床使用は可能と判断した。

### 脈絡叢への影響について

本薬の単独投与により、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められていること

(「<提出された資料の概略> (6) 3) [ ] との併用投与によるカニクイザル 4 週間反復静脈内投与毒性試験」の項参照) 等から、本薬の臨床使用時における当該所見に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の単独投与により認められた脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤について、下記の点等を踏まえると、毒性所見ではないと考える。

- 当該試験の本薬単独投与群で脈絡叢のリンパ球及び形質細胞浸潤が認められた動物において、脈絡叢の機能の指標の一つである脳脊髄液の産生の亢進又は抑制を示唆する所見及び脈絡叢における組織傷害は認められなかったこと。

また、当該所見は下記の点等を踏まえると、本薬投与に起因した所見である可能性は低いと考える。

- 脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤は、サルにおける自然発生病変であることが報告されていること (Toxicol Pathol 2010; 38: 642-57, J Toxicol Pathol 2012; 25: 63-101)。
- 本薬の 4 及び 13 週間反復投与毒性試験 (「<提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照) において、脈絡叢の変化は認められなかったこと。

しかしながら、本薬投与により当該所見が認められた試験の試験実施施設において、過去に当該所見が認められたことはない (背景データの観察総数 438 例) こと及び当該所見の発現機序は不明であることを踏まえると、本薬の臨床使用時において当該所見が発現する可能性は否定できないと考えることから、添付文書において情報提供する。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

分析法

##### 1) ニボルマブ (遺伝子組換え) の測定法

ヒト血清中のニボルマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の定量は、以下の①～③のいずれかの測定法により行われた。なお、①～③の測定法は、クロスバリデーションにより同等であることが示されている。

- ① 固相化したヒト組換え CD279 (Programmed cell death-1、以下、「PD-1」) /Fc 融合タンパク、及びアルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 標識したマウス抗ヒト免疫グロブリン (以下、「Ig」) G4 抗体を用いた酵素免疫測定 (以下、「ELISA」) 法 (定量下限: 1.2µg/mL)
- ② 固相化したヒト組換え PD-1/Fc 融合タンパク、及び ALP 標識したヤギ抗ヒト IgG4 抗体を用いた ELISA 法 (定量下限: 1.2µg/mL)
- ③ 固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した抗ニボルマブ抗体、及びルテニウム標識した抗ニボルマブ抗体を用いた電気化学発光免疫測定 (以下、「ECLIA」) 法 (定量下限: 0.2µg/mL)

##### 2) 抗ニボルマブ抗体の測定法

ヒト血清中の抗ニボルマブ抗体の測定は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬、及びルテニウム標識した本薬を用いた ECLIA 法により行われた。開発の過程で、血清中の本薬による測定に対する影響を軽減する改良がなされ、本薬の臨床試験において 4 種類の ECLIA 法 (A 法 (海外第 I 相試験 (CA209001 試験)、測定法番号: STM-4669)、B 法 (国内第 I 相試験 (ONO-4538-01 試験\*)、測定法番号: [ ] )、C 法 (海外第 I 相試験 (CA209003 試験)、測定法番号: [ ] ) 及び D 法 (ONO-4538-01 試験\*)



及び国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）、測定法番号：( ) が用いられた。A、B、C 及び D 法を用いた抗ニボルマブ抗体の測定において本薬が影響を及ぼさない濃度の上限はそれぞれ 0.1、5、12.5 及び 800µg/mL であった。

以上より、CA209001 試験、ONO-4538-01 試験、CA209003 試験及び ONO-4538-02 試験における抗ニボルマブ抗体の測定時点での血清中本薬濃度の最大値がそれぞれ 105、319、594 及び 49.9µg/mL であったことを踏まえると、A、B 及び C 法では血清中の本薬が抗ニボルマブ抗体の測定に影響を及ぼした可能性は否定できないと考えるものの、D 法では可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

\*：B法を用いて測定した後、得られたすべての検体について、D法を用いて再測定を行った。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

#### (1) 国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2-1：ONO-4538-01 試験<2009年2月～実施中〔データカットオフ日：20 年 月 日〕>）

既存治療に抵抗性の進行固形癌患者 17 例を対象に、本薬の薬物動態（以下、「PK」）等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量（単回投与期）は、本薬 1、3、10 又は 20mg/kg を 1 時間以上かけて静脈内投与することとされた。

単回投与期における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。検討された用量範囲において、 $AUC_{last}$  は概ね用量比例性を示した。 $C_{max}$  は 1～10mg/kg の用量範囲では概ね用量比例性を示したが、10mg/kg 群と 20mg/kg 群の間では用量比を下回って上昇する傾向が認められた。なお、20mg/kg 群において、 $C_{max}$  の個体間変動が大きかったことから、10mg/kg 群と 20mg/kg 群との間での  $C_{max}$  は用量比を下回って上昇したと考える、と申請者は説明している。本薬の  $t_{1/2}$  は、内因性の IgG4（504 時間）（Clin Pharmacokinet 2010; 49: 633-59）と同程度であった。CL 及び  $V_{ss}$  は用量によらず概ね一定であり、 $V_{ss}$  はヒトの血漿量（約 50mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と概ね同程度であった。

単回投与期における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	$C_{max}$ (µg/mL)	$t_{max}^{*1}$ (h)	$AUC_{last}^{*2}$ (µg·h/mL)	$AUC_{inf}$ (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	$V_{ss}$ (mL/kg)
1	3	24.4 ±4.5	3.0 (1.0, 9.0)	4,950 ±580	8,000 ±1,390	360 ±10	0.127 ±0.020	64.6 ±6.7
3	5	68.8 ±10.9	1.0 (1.0, 3.0)	12,300 ±4,500	20,000 ±11,300	320 ±170	0.210 ±0.152	69.7 ±10.2
10	6	192 ±36	3.0 (1.0, 9.0)	43,900 ±7,200	82,700 ±18,700	520 ±270	0.126 ±0.027	83.6 ±27.4
20	3	214 ±68	9.0 (3.0, 25)	67,400 ±15,500	126,000 ±62,000	410 ±230	0.206 ±0.143	96.8 ±12.1

算術平均値±標準偏差、\*1：中央値（範囲）、\*2： $AUC_{21day}$

#### (2) 海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2-2：CA209001試験<2006年10月～20 年 月>）

既存治療に抵抗性の進行・再発の非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、悪性黒色腫、腎細胞癌及び去勢抵抗性前立腺癌患者 39 例を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量（単回投与期）は、本薬 0.3、1、3 又は 10mg/kg を 1 時間以上かけて静脈内投与することとされた。なお、PK 解析対象のうち、十分な回数の採血が実施された患者を対象として PK パラメータが算出された。

単回投与期における本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、検討された用量範囲において、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は用量比例性を示した。

単回投与期における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> * <sup>1</sup> (h)	AUC <sub>last</sub> * <sup>2</sup> (μg·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/h/kg)	V <sub>z</sub> (mL/kg)
0.3	6	6.8 ±1.5	3.0 (1.0, 6.8)	1,118 ±525	2,364* <sup>3</sup> ±384	18.9* <sup>2,3</sup> ±7.05	0.13* <sup>3</sup> ±0.022	82.8* <sup>3</sup> ±27.19
1	6	16.8 ±5.4	1.9 (1.0, 7.0)	3,904 ±2,414	6,217* <sup>4</sup> ±1,847	17.0* <sup>4</sup> ±2.36	0.17* <sup>4</sup> ±0.051	99.6* <sup>4</sup> ±23.04
3	5	62.0 ±17.1	3.1 (1.0, 5.0)	15,066 ±6,616	17,134 ±7,622	17.0 ±4.70	0.20 ±0.087	112.7 ±39.50
10	21	199.7 ±38.9	1.6 (0.9, 7.0)	61,064 ±23,715	79,327* <sup>5</sup> ±21,775	24.8* <sup>5</sup> ±7.22	0.13* <sup>5</sup> ±0.038	109.4* <sup>5</sup> ±26.70

算術平均値±標準偏差、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: AUC<sub>84day</sub>、\*3: n=3、\*4: n=4、\*5: n=19

(3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-3 : CA209003 試験<2008 年 10 月~20 年 月>)

既存治療に抵抗性の進行・再発の非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、悪性黒色腫、腎細胞癌及び去勢抵抗性前立腺癌患者 306 例 (PK 解析対象 305 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、8 週間を 1 サイクルとして、本薬 0.1、0.3、1、3 又は 10mg/kg を 1 時間以上かけて 2 週間間隔で静脈内投与することとされた。なお、PK 解析対象のうち、十分な回数の採血が実施された患者を対象として PK パラメータが算出された。

本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。第 1 及び第 3 サイクルにおける本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>tau</sub> はいずれも用量比例性を示し、CL は用量によらず概ね一定であった。また、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>tau</sub> の累積係数 (第 1 サイクルに対する第 3 サイクルの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>tau</sub> の比) はそれぞれ 2.0~2.4 及び 2.9~3.3 であり、用量によらず一定であった。

第 1 及び第 3 サイクルの初回投与後における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	サイ クル	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> * <sup>1</sup> (h)	AUC <sub>tau</sub> (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)
0.1	1	15	2.0 ±0.5	1.1 (0.3, 51.0)	295* <sup>2</sup> ±96	—
	3	5	4.1 ±1.7	8.0 (0.6, 24.0)	1,138* <sup>3</sup> ±303	0.093* <sup>3</sup> ±0.0299
0.3	1	17	7.3 ±2.4	1.2 (0.9, 24.3)	993* <sup>4</sup> ±267	—
	3	2	18.1 ±4.8	24.7 (1.3, 48.0)	3,420 ±437	0.089 ±0.0113
1	1	17	20.4 ±6.0	1.2 (0.9, 48.0)	3,679* <sup>5</sup> ±876	—
	3	10	48.2 ±12.6	1.0 (0.9, 24.1)	10,510* <sup>6</sup> ±2,712	0.101* <sup>6</sup> ±0.0264
3	1	13	63.1 ±16.7	2.1 (0.8, 8.0)	9,003 ±2,045	—
	3	7	134.6 ±26.7	4.0 (1.0, 8.0)	30,998* <sup>7</sup> ±5,418	0.101* <sup>7</sup> ±0.0141
10	1	14	203.8 ±81.4	3.9 (1.0, 48.2)	32,159* <sup>8</sup> ±8,160	—
	3	5	487.6 ±119.8	22.3 (1.0, 24.5)	101,968* <sup>9</sup> ±26,552	0.105* <sup>9</sup> ±0.0259

算術平均値±標準偏差、—: 算出せず、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: n=13、\*3: n=4、\*4: n=15、\*5: n=10、\*6: n=9、\*7: n=5、\*8: n=12、\*9: n=3

(4) 国内第 II 相試験 (5.3.5.2-1 : ONO-4538-02 試験<2011 年 12 月~実施中 [データカットオフ日: 20 年 月 日]>)

化学療法歴 (ダカルバジンを含む) を有する根治切除不能な Stage III/IV (以下、「進行」)・再発の悪性黒色腫患者 35 例を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試

験が実施された。用法・用量は、本薬 2mg/kg を 1 時間以上かけて 3 週間間隔で静脈内投与することとされた。

投与 18 週以降における本薬の静脈内投与終了時の血清中濃度及び血清中トラフ濃度（各測定時点の平均値）はそれぞれ 44.3～51.6 及び 25.1～36.5µg/mL であり、測定時点によらず概ね一定であったことから、投与 18 週までに本薬の血清中濃度は定常状態に達すると考えられた、と申請者は説明している。

#### (5) 本薬が QT/QTc 間隔に及ぼす影響について

ONO-4538-02 試験において、本薬が QT/QTc 間隔に及ぼす影響が検討された。血清中本薬濃度と Fridericia 法により心拍数で補正した QT（以下、「QTcF」）のベースラインからの変化量（以下、「ΔQTcF」）との関連について、線形混合効果モデルにより検討した結果、血清中本薬濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。また、ONO-4538-02 試験で得られた本薬の C<sub>max</sub>（平均値：53.6µg/mL）における ΔQTcF [90%信頼区間（以下、「CI」）]（msec）は、-2.39 [-6.49, 1.70] であった。

以上より、本薬 2mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔に対して臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

#### (6) 母集団薬物動態（PPK）解析

ONO-4538-01 試験、ONO-4538-02 試験、CA209001 試験及び CA209003 試験から得られた PK データ（395 例、5,028 測定時点）を基に、非線形混合効果モデル（NONMEM、ver 7.1.2）により母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された。なお、本薬の PK は、2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の PK パラメータ（CL 及び V<sub>1</sub>）に対する共変量として、体重、人種、年齢、性別、ベースライン時の血中乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）濃度、血清アルブミン濃度、推定糸球体濾過量（以下、「eGFR」）、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）、C 反応性タンパク（以下、「CRP」）濃度、総リンパ球数、米国 National Cancer Institute（以下、「NCI」）Organ Dysfunction Group classification に基づく肝機能分類、投与量及びがん種が検討された。その結果、本薬の CL に対する有意な共変量として、体重、性別、血清アルブミン濃度及び CRP 濃度が選択された。また、V<sub>1</sub> に有意な影響を及ぼす共変量として、体重及び性別が選択された。

申請者は、本解析結果を基に、以下のように説明している。

- 本薬の CL に及ぼす体重、性別、血清アルブミン濃度及び CRP 濃度の影響はいずれも、CL の個体間変動（変動係数：42.0%）の範囲内であったことから、当該共変量が本薬の PK に及ぼす影響は限定的であると考ええる。
- 体重が母集団の 5%点（50.0kg）、中央値（77.0kg）及び 95%点（115.8kg）である患者での V<sub>1</sub> はそれぞれ 3.82、4.89 及び 6.17L であることが推定され、V<sub>1</sub> に及ぼす体重の影響は V<sub>1</sub> の個体間変動（変動係数：24.9%）と比較して大きかった。本薬は主に循環血液中に分布し（「3. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 単回投与」の項参照）、体重の増加に伴い循環血液量が増加すると考えられることから、体重の増加により本薬の V<sub>1</sub> が大きくなる結果が得られたと考える。

また、上記 PPK モデルを用いてシミュレーションした結果、本薬 2mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内投与した際の定常状態における 3 週間あたりの AUC は、15,204µg・h/mL と推定された。

#### (7) 本薬の PK に対する抗ニボルマブ抗体の影響

抗ニボルマブ抗体の発現状況は、ONO-4538-01 試験（17 例）、ONO-4538-02 試験（35 例）、CA209001 試験（39 例）及び CA209003 試験（243 例）において検討された。血清中の抗ニ

ボルマブ抗体は、CA209001 試験では A 法、ONO-4538-01 試験では B 法及び D 法、CA209003 試験では C 法、ONO-4538-02 試験では D 法により測定された（「(i) <提出された資料の概略>2) 抗ニボルマブ抗体の測定法」の項参照）。ONO-4538-01 試験で得られた検体については、B 法を用いて抗ニボルマブ抗体を測定後、B 法と比較して、抗ニボルマブ抗体の測定に影響を及ぼさない本薬の濃度の上限値が高い測定法である D 法を用いて再測定が行われた。なお、CA209001 試験及び CA209003 試験で得られた検体について、D 法を用いた再測定は実施されていない。

抗ニボルマブ抗体が連続した 2 測定時点以上で陽性であり、かつ本薬投与後の抗体価が投与開始前の抗体価の 4 倍以上高値を示した患者（以下、「persistent positive」）は、ONO-4538-01 試験、ONO-4538-02 試験及び CA209003 試験でそれぞれ 0/17 例（0%）、0/35 例（0%）及び 2/243 例（0.8%）であった。なお、CA209001 試験では抗体価を算出していないことから、persistent positive の有無を検討することができなかった、と申請者は説明している。

また、1 測定時点以上で抗ニボルマブ抗体が陽性を示した患者は、ONO-4538-01 試験、ONO-4538-02 試験、CA209001 試験及び CA209003 試験でそれぞれ 2/17 例（11.8%）、0/35 例（0%）、4/39 例（10.3%）及び 21/243 例（8.6%）であった。

本薬の PK に及ぼす抗ニボルマブ抗体の影響を検討することを目的として、上記の PPK 解析で得られた最終モデル（「(6) 母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）により推定した本薬の CL について、抗ニボルマブ抗体が陽性を示した患者（1 測定時点以上で抗ニボルマブ抗体が陽性を示した患者）と陰性を示した患者との間で試験ごとに比較された。その結果、CA209003 試験において、抗ニボルマブ抗体が陽性を示した患者における CL は、陰性を示した患者と比較して高値を示す傾向が認められたものの、陽性を示した患者と陰性を示した患者との間で CL の個別値の分布は概ね重なっていた。

以上より、本薬の PK に対する抗ニボルマブ抗体の明確な影響は認められていないと考える、と申請者は説明している。

## （8）本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

### 1) 本薬の曝露量と有効性との関連

悪性黒色腫患者を対象とした ONO-4538-02 試験の結果を基に、本薬の曝露量（AUC、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$ ）と奏効の有無との関連について、ロジスティック回帰分析を用いて検討された。その結果、本薬の曝露量（AUC、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$ ）と奏効の有無との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。

CA209003 試験に組み入れられた悪性黒色腫患者において、本薬の  $C_{min}$  と奏効率との間に関連が認められたが、本薬 1mg/kg を 2 週間間隔で投与した際に得られる曝露量付近から、曝露量の影響が徐々に飽和する傾向が認められた。

### 2) 本薬の曝露量と安全性との関連

ONO-4538-02 試験の結果を基に、本薬の曝露量（AUC、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$ ）と①本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象及び②本薬の作用機序から発現が予想される免疫賦活作用に起因すると考えられる Grade 3 以上の自己免疫疾患関連症状（「(iii) <審査の概略> (3) 7) ①過度の免疫反応について」の項参照）の発現の有無との関連について、ロジスティック回帰分析を用いて検討された。その結果、本薬の曝露量（AUC、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$ ）と①又は②の発現の有無との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。また、当該有害事象が発現した患者と発現しなかった患者との間で、本薬の曝露量（AUC、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$ ）に明確な差異は認められなかった。

以上より、本薬 1mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した際に得られる曝露量より低い場合に有効性の減弱が示唆されるが、本薬 2mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した際に得られる

曝露量の範囲において、本薬の曝露量と有効性及び安全性の間に明確な関連は認められていないと考える、と申請者は説明している。

#### (9) 肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、以下の理由から、本薬の PK に肝機能及び腎機能の低下が影響を及ぼす可能性は低い、と説明している。

- 本薬はヒト IgG4 であり、肝臓以外の組織にも広く存在する細網内皮系の細胞においてペプチド及びアミノ酸に分解されると考えること (Drug Discov Today 2006; 11: 81-8、Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 548-58)。
- 本薬は高分子化合物 (分子量: 約 145,000) であり、未変化体として腎排泄される可能性は低いと考えること。
- PPK 解析において、NCI Organ Dysfunction Group classification に基づく肝機能分類及び腎機能の指標と考えられるベースライン時の eGFR は、本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと (「(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照)。

#### <審査の概略>

##### (1) 本薬の PK の国内外差について

申請者は、①国内第 I 相試験 (ONO-4538-01 試験) 及び海外第 I 相試験 (CA209001 試験) で得られた PK パラメータを比較した結果、本薬 1、3 及び 10mg/kg を投与した際の  $C_{max}$  及び AUC は両試験で概ね同程度であったこと、並びに②PPK 解析において、人種 (日本人又は外国人) は本薬の PK パラメータの有意な共変量として選択されなかったこと (「<提出された資料の概略> (6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照) から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える、と説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

##### (2) 本薬の PK に対する抗ニボルマブ抗体の影響について

申請者は、実施された臨床試験において、本薬の PK に対する抗ニボルマブ抗体の明確な影響は認められていない旨を説明している (「<提出された資料の概略> (7) 本薬の PK に対する抗ニボルマブ抗体の影響」の項参照)。

機構は、以下のように考える。

下記の点を考慮すると、提出された試験成績を基に、本薬の PK に対する抗ニボルマブ抗体の影響について結論付けることは困難であると考えことから、当該内容については引き続き情報収集し、新たな知見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考える。

- CA209001 試験及び CA209003 試験で用いられた抗ニボルマブ抗体の測定法 (それぞれ A 及び C 法) については、検体中の本薬が抗ニボルマブ抗体の測定に影響を及ぼした可能性は否定できないこと (「(i) <提出された資料の概略>2) 抗ニボルマブ抗体の測定法」の項参照)。
- ONO-4538-01 試験及び ONO-4538-02 試験において、抗ニボルマブ抗体が陽性を示した患者は極めて限られていること (「<提出された資料の概略> (7) 本薬の PK に対する抗ニボルマブ抗体の影響」の項参照)。

##### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 1 試験及び第

II 相試験 1 試験、並びに海外で実施された第 I 相試験 2 試験の計 4 試験が提出された。

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	本薬の用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	ONO-4538-01	I	進行固形癌患者	17	本薬 1、3、10 又は 20mg/kg を単回静脈内投与、及び 2 週間間隔で 2 回静脈内投与	安全性 PK
		ONO-4538-02	II	化学療法歴を有する根治切除不能な進行・再発の MEL 患者	35	本薬 2mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	CA209001	I	進行・再発の NSCLC、CRC、MEL、RCC 及び CRPC 患者	39	本薬 0.3、1、3 又は 10mg/kg を単回静脈内投与、及び 4 週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
		CA209003	I	進行・再発の NSCLC、CRC、MEL、RCC 及び CRPC 患者	395	本薬 0.1、0.3、1、3 又は 10mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与	安全性 PK

MEL：悪性黒色腫、NSCLC：非小細胞肺癌、CRC：結腸・直腸癌、RCC：腎細胞癌、CRPC：去勢抵抗性前立腺癌、PK：薬物動態

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

#### <評価資料>

##### (1) 国内臨床試験

##### 1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2-1：ONO-4538-01 試験<2009 年 2 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日]>)

既存治療に抵抗性の進行固形癌患者 (目標症例数：最大 24 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1、3、10 又は 20mg/kg を 1 時間以上かけて静脈内投与することとされ (単回投与期)、3 週間の休薬後、用量制限毒性 (以下、「DLT」) の発現が認められなかった患者に対しては、単回投与期の投与量を 1 時間以上かけて 2 週間間隔で 2 回静脈内投与することとされた (反復投与期)。なお、反復投与期を終了後、RECIST Ver.1.0 により部分奏効 (PR) 又は安定 (SD) と判定され、かつ DLT の発現が認められなかった患者等に対しては、単回投与期の投与量を 1 時間以上かけて 2 週間間隔で 4 回静脈内投与することとされた (継続投与期)。

本試験に登録された 17 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

単回投与期及び反復投与期が DLT 評価期間とされ、いずれの投与群においても DLT の発現は認められなかった。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中 (本薬最終投与 28 日後まで) の死亡は認められなかった。

##### 2) 国内第 II 相試験 (5.3.5.2-1：ONO-4538-02 試験<2011 年 12 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日]>)

化学療法歴 (ダカルバジンを含む) を有する根治切除不能な進行 (Stage III 又は IV) ・再発の悪性黒色腫患者 (目標症例数：35 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2mg/kg を 1 時間以上かけて 3 週間間隔で静脈内投与することとされ、許容できない毒性の発現が認められる等まで、本薬の投与を継続することが可能とされた。

本試験に登録された 35 例全例に本薬が投与され、Full analysis set (以下、「FAS」) として有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた画像中央解析機関 (以下、「中央判定」) による奏効率\*の結果は下表のとおりであった。

\* : 本試験において事前に設定された閾値奏効率は 12.5%とされた。

最良総合判定及び奏効率 (RECIST Ver.1.1、中央判定、FAS、35 例)	
	例数 (%)
最良総合判定	
完全奏効 (CR)	1 (2.9)
部分奏効 (PR)	7 (20.0)
安定 (SD)	15 (42.9)
増悪 (PD)	11 (31.4)
評価不能 (NE)	1 (2.9)
奏効 (CR+PR)	8
(奏効率 [90%CI*] (%))	(22.9 [13.4, 36.2])

\* : WILSON 法による正規近似、CI : 信頼区間

安全性について、投与期間中又は追跡期間中 (本薬最終投与 28 日後まで) の死亡は認められなかった。

## (2) 海外臨床試験

### 1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-2 : CA209001 試験<2006 年 10 月~20 年 月>)

既存治療に抵抗性の進行・再発の非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、悪性黒色腫、腎細胞癌及び去勢抵抗性前立腺癌患者 (目標症例数 : 39 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.3、1、3 又は 10mg/kg を 1 時間以上かけて静脈内投与することとされ (単回投与期)、4 週間の休薬後、RECIST Ver.1.0 により安定 (SD) 等とされた患者に対しては、単回投与期の投与量を 1 時間以上かけて 4 週間間隔で静脈内投与することとされた (反復投与期)。

本試験に登録された 39 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

いずれの投与群においても DLT の発現は認められなかった。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中 (本薬最終投与 28 日後まで) の死亡は、12 例に認められた。死因は病勢進行 10 例、肝不全及び肺炎各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

### 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-3 : CA209003 試験<2008 年 10 月~20 年 月>)

既存治療に抵抗性の進行・再発の非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、悪性黒色腫、腎細胞癌及び去勢抵抗性前立腺癌患者 (目標症例数 : 290 例) を対象に、本薬の安全性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 13 施設で実施された。

用法・用量は、8 週間を 1 サイクルとして、本薬 0.1、0.3、1、3 又は 10mg/kg を 1 時間以上かけて 2 週間間隔で静脈内投与することとされ、最大 12 サイクルまで本薬の投与を継続することが可能とされた。

本試験に登録された 395 例のうち、試験の適格基準に合致しない又は投与開始前に死亡した 89 例を除く 306 例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中 (本薬最終投与 100 日後まで) の死亡は、75 例に認められた。死因は病勢進行 70 例、不明 2 例、虚血性心筋症、心肺停止及び敗血症各 1 例であり、敗血症\*については、本薬との因果関係が否定されなかった。

\* : 結腸・直腸癌患者 (59 歳男性)。本薬の投与開始後 90 日目に肺臓炎、103 日目に急性呼吸窮迫症候群 (以下、「ARDS」)、124 日目に敗血症を発現し、126 日目に死亡した。

## <審査の概略>

### (1) 審査方針について

機構は、提出された資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、化学療法歴（ダカルバジンを含む）を有する根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

### (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（ダカルバジンを含む）を有する根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 有効性の評価項目及び有効性評価結果について

ONO-4538-02 試験の主要評価項目とされた中央判定による奏効率（22.9%）の90%CIの下限値（13.4%）は、ダカルバジンの臨床試験成績を基に設定された閾値奏効率12.5%を上回った（「<提出された資料の概略><評価資料>（1）2）国内第Ⅱ相試験」の項参照）。また、副次評価項目とされた治験医師判定による奏効率[90%CI]は22.9%[13.4%, 36.2%]、全生存期間（以下、「OS」）の中央値[90%CI]は473.0日[276.0日, 推定不能]、中央判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）の中央値[90%CI]は169.0日[72.0日, 277.0日]であった。

申請者は、化学療法歴（ダカルバジンを含む）を有する根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫患者において奏効が得られることの臨床的意義について、以下のように説明している。

悪性黒色腫の特徴として下記の点が挙げられ、これらは患者の生活の質（以下、「QOL」）を低下させること等から、本薬の投与により腫瘍を縮小させ、QOLを改善させること等には臨床的意義があると考えられる。

- 原発巣及び皮膚の播種病変から出血しやすく、出血に起因する悪臭により精神的苦痛を伴う。
- 手足に好発し、腋窩及び鼠径リンパ節転移を来とし、浮腫を引き起こす。
- 体幹、顔面及び四肢にも好発し、縦隔リンパ節転移を来とし、気管圧迫による呼吸困難を引き起こす。
- 関節付近に生じた腫瘍により、関節の可動域が制限される。

機構は、以下のように考える。

化学療法歴（ダカルバジンを含む）を有する根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫患者における真のエンドポイントはOSであるものの、奏効率とOSとの関連は明らかではなく、現時点において、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難と考える。

しかしながら、ONO-4538-02 試験において、主要評価項目とされた中央判定による奏効率について、事前に設定された閾値奏効率を上回ったこと（「<提出された資料の概略><評価資料>（1）2）国内第Ⅱ相試験」の項参照）等から、化学療法歴（ダカルバジンを含む）を有する根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫患者において腫瘍縮小が得られることにより臨床効果が得られる可能性があること等も考慮すると、ONO-4538-02 試験の対象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。

### (3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 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、本薬投与時に注意を要する有害事象は、肝機能障害、甲状腺機能異常、間質性肺疾患、infusion reaction 及び皮膚障害であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきであると考えます。

また、機構は、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、有害事象の観察や管理、休薬をはじめとした適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、本薬について得られている安全性情報は極めて限られることから、製造販売後も、継続的に情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、適切かつ迅速に医療現場に情報提供する必要があると考えます。

#### 1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、悪性黒色腫患者における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。

ONO-4538-02 試験における本薬の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (ONO-4538-02 試験)	
	例数 (%)
	35 例
全有害事象	35 (100)
Grade 3 以上の有害事象	19 (54.3)
死亡に至った有害事象	1 (2.9)
重篤な有害事象	17 (48.6)
投与中止に至った有害事象	10 (28.6)
休薬に至った有害事象	6 (17.1)

また、発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象 (ONO-4538-02 試験)		
器官別大分類	例数 (%)	
基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	35 (100)	19 (54.3)
胃腸障害		
便秘	8 (22.9)	0
悪心	9 (25.7)	2 (5.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	7 (20.0)	1 (2.9)
倦怠感	10 (28.6)	1 (2.9)
発熱	7 (20.0)	0
臨床検査		
ALT 増加	8 (22.9)	1 (2.9)
AST 増加	10 (28.6)	2 (5.7)
血中アルブミン減少	8 (22.9)	2 (5.7)
血中 LDH 増加	12 (34.3)	1 (2.9)
血中 TSH 増加	7 (20.0)	0
CRP 増加	13 (37.1)	1 (2.9)
γ-GTP 増加	9 (25.7)	4 (11.4)
ヘマトクリット減少	7 (20.0)	3 (8.6)
ヘモグロビン減少	8 (22.9)	3 (8.6)
リンパ球数減少	7 (20.0)	2 (5.7)
総タンパク減少	7 (20.0)	0
赤血球数減少	7 (20.0)	3 (8.6)
遊離 T <sub>3</sub> 減少	9 (25.7)	0
遊離 T <sub>4</sub> 減少	7 (20.0)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
代謝及び栄養障害		
食欲減退	9 (25.7)	4 (11.4)
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	11 (31.4)	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、TSH：甲状腺刺激ホルモン、CRP：C 反応性タンパク、 $\gamma$ -GTP： $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、T<sub>3</sub>：トリヨードチロニン、T<sub>4</sub>：サイロキシン

重篤な有害事象は、17例（48.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、肝障害及び悪性黒色腫各2例（5.7%）、貧血、甲状腺機能低下症、視神経障害、倦怠感、疼痛、尿路感染、細菌性肺炎、恥骨骨折、高カルシウム血症、転移部痛、腫瘍出血、癌疼痛、中枢神経系転移、麻痺、間質性肺疾患、胸水及び乾癬各1例（2.9%）であり、このうち、肝障害2例、甲状腺機能低下症、細菌性肺炎、間質性肺疾患及び乾癬各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、10例（28.6%）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、悪性黒色腫2例（5.7%）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 $\gamma$ -GTP」）増加、遊離トリヨードチロニン（以下、「T<sub>3</sub>」）減少、遊離サイロキシン（以下、「T<sub>4</sub>」）減少、血中甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）増加、甲状腺機能低下症、血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」）増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、肝障害、CRP増加、細胞マーカー増加、細菌性肺炎、サーファクタントプロテイン増加、癌疼痛、意識レベルの低下、譫妄、間質性肺疾患、中枢神経系転移、脳浮腫及び高カルシウム血症各1例（2.9%）であり、このうち、 $\gamma$ -GTP増加、遊離T<sub>3</sub>減少、遊離T<sub>4</sub>減少、血中TSH増加、甲状腺機能低下症、血中CK増加、ALT増加、AST増加、肝障害、CRP増加、細胞マーカー増加、細菌性肺炎、サーファクタントプロテイン増加及び間質性肺疾患各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

休薬に至った有害事象は、6例（17.1%）に認められた。認められた休薬に至った有害事象は、甲状腺機能低下症、血中TSH増加、遊離T<sub>3</sub>減少及び遊離T<sub>4</sub>減少各3例（8.6%）、 $\gamma$ -GTP増加2例（5.7%）、悪心、肝障害、血中LDH増加、CRP増加、AST増加、血小板数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、血中CK増加、下痢、好中球数減少及び抗甲状腺抗体陽性各1例（2.9%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、悪性黒色腫患者における本薬の安全性を検討した患者数が極めて限られることから、国内外の臨床試験における本薬の安全性の概要について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内外の第I相試験の結果、1~10mg/kgのいずれの用量においても安全性に差異はないと考えられたことから、異なる用法・用量の併合データを用いて解析した。その結果、日本人患者（ONO-4538-01試験及びONO-4538-02試験の併合データ：52例）と外国人患者（CA209001試験及びCA209003試験の併合データ：345例）との間で発現率に10%以上の差異が認められた有害事象は下表のとおりであり、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった事象は、倦怠感及び癌疼痛を除くと臨床検査に関する事象であった。

国内外の安全性の概要 (ONO-4538-01 試験、ONO-4538-02 試験、CA209001 試験及び CA209003 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)			
	全 Grade		Grade 3 以上	
	日本人患者 52 例	外国人患者 345 例	日本人患者 52 例	外国人患者 345 例
血液及びリンパ系障害				
貧血	3 (5.8)	55 (15.9)	3 (5.8)	11 (3.2)
リンパ球減少症	0	35 (10.1)	0	9 (2.6)
胃腸障害				
下痢	11 (21.2)	113 (32.8)	1 (1.9)	3 (0.9)
口内乾燥	1 (1.9)	43 (12.5)	0	1 (0.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	11 (21.2)	190 (55.1)	1 (1.9)	23 (6.7)
倦怠感	13 (25.0)	8 (2.3)	1 (1.9)	0
末梢性浮腫	1 (1.9)	67 (19.4)	0	1 (0.3)
臨床検査				
ALT 増加	12 (23.1)	28 (8.1)	2 (3.8)	7 (2.0)
AST 増加	14 (26.9)	28 (8.1)	3 (5.8)	6 (1.7)
血中アルブミン減少	16 (30.8)	11 (3.2)	3 (5.8)	0
血中 CK 増加	10 (19.2)	3 (0.9)	3 (5.8)	1 (0.3)
血中 LDH 増加	17 (32.7)	11 (3.2)	1 (1.9)	0
血中 TSH 増加	9 (17.3)	19 (5.5)	0	1 (0.3)
CRP 増加	20 (38.5)	19 (5.5)	1 (1.9)	0
好酸球数増加	12 (23.1)	7 (2.0)	0	0
γ-GTP 増加	12 (23.1)	0	5 (9.6)	0
ヘマトクリット減少	13 (25.0)	4 (1.2)	4 (7.7)	0
尿中血陽性	8 (15.4)	2 (0.6)	0	0
ヘモグロビン減少	14 (26.9)	53 (15.4)	4 (7.7)	2 (0.6)
リンパ球数減少	17 (32.7)	12 (3.5)	4 (7.7)	6 (1.7)
総タンパク減少	12 (23.1)	3 (0.9)	0	0
赤血球数減少	11 (21.2)	4 (1.2)	4 (7.7)	0
体重減少	4 (7.7)	66 (19.1)	0	1 (0.3)
白血球数増加	8 (15.4)	14 (4.1)	0	3 (0.9)
遊離 T <sub>3</sub> 減少	11 (21.2)	0	0	0
遊離 T <sub>4</sub> 減少	8 (15.4)	2 (0.6)	0	0
代謝及び栄養障害				
高血糖	2 (3.8)	50 (14.5)	0	6 (1.7)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	2 (3.8)	69 (20.0)	0	4 (1.2)
背部痛	3 (5.8)	81 (23.5)	1 (1.9)	9 (2.6)
筋骨格痛	0	48 (13.9)	0	8 (2.3)
良性、悪性及び詳細不明の新生物				
悪性新生物進行	1 (1.9)	54 (15.7)	1 (1.9)	54 (15.7)
癌疼痛	6 (11.5)	0	3 (5.8)	0
神経系障害				
頭痛	3 (5.8)	68 (19.7)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	5 (9.6)	98 (28.4)	0	5 (1.4)
呼吸困難	2 (3.8)	90 (26.1)	1 (1.9)	32 (9.3)
皮膚及び皮下組織障害				
白斑	6 (11.5)	0	0	0
発疹	7 (13.5)	84 (24.3)	0	0
血管障害				
低血圧	0	37 (10.7)	0	6 (1.7)

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CK : クレアチンホ

スホキナーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、TSH：甲状腺刺激ホルモン、CRP：C 反応性タンパク、 $\gamma$ -GTP： $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、T<sub>3</sub>：トリヨードチロニン、T<sub>4</sub>：サイロキシン

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験において発現した有害事象については注意が必要であると考えことから、当該事象については医療現場に適切に情報提供する必要があるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

以下の項では、ONO-4538-02 試験で発現した主な事象の検討を行った。

## 2) 肝機能障害について

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害を示す有害事象として、MedDRA 基本語「急性肝不全」、「ALT 増加」、「AST 増加」、「抱合ビリルビン増加」、「血中ビリルビン増加」、「肝酵素上昇」、「肝不全」、「肝炎」、「高ビリルビン血症」、「肝障害」、「肝機能検査異常」及び「トランスアミナーゼ上昇」に該当する事象を集計した。

ONO-4538-02 試験において、肝機能障害は 10/35 例 (28.6%：AST 増加 10 例、ALT 増加 8 例、肝障害 2 例、血中ビリルビン増加及び抱合ビリルビン増加各 1 例、重複あり) に認められた。重篤な肝機能障害は 2/35 例 (5.7%：肝障害 2 例) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) に該当する肝機能障害は認められなかった。

ONO-4538-02 試験において、肝機能障害を発現した患者は下表のとおりであった。

肝機能障害を発現した患者一覧 (ONO-4538-02 試験)

年齢	性別	PS	基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	Grade	発現 時期 (日)	投与 回数 (回)	持続 期間 (日)	治療内容	重篤性	本薬との 因果関係	転帰
74	女	1	ALT 増加	1	23	2	22	経過観察	非重篤	あり	消失
			AST 増加	1	23	2	22	経過観察	非重篤	あり	消失
			AST 増加	2	65	3	106	経過観察	非重篤	あり	消失
			ALT 増加	1	104	5	46	経過観察	非重篤	あり	消失
			肝障害	3	2	1	46	プレドニゾロン ベタメタゾン グリチルリチン酸	重篤	あり	軽快
31	女	0	AST 増加	3	10	1	35	グリチルリチン酸	非重篤	あり	軽快
			ALT 増加	2	15	1	33	グリチルリチン酸	非重篤	あり	追跡不能
			抱合 Bil 増加	1	44	1	4	経過観察	非重篤	なし	追跡不能
			血中 Bil 増加	1	44	1	4	経過観察	非重篤	なし	追跡不能
			ALT 増加	4	41	3	141	プレドニゾロン グリチルリチン酸	非重篤	あり	消失
64	女	0	AST 増加	4	62	3	57	プレドニゾロン グリチルリチン酸	非重篤	あり	消失
			肝障害	3	83	3	113	プレドニゾロン	重篤	あり	消失
			AST 増加	1	3	1	21	経過観察	非重篤	あり	消失
61	男	1	ALT 増加	1	64	2	18	経過観察	非重篤	なし	消失
			AST 増加	1	81	2	1	経過観察	非重篤	なし	不変
59	女	0	ALT 増加	2	98	4	23	グリチルリチン酸	非重篤	なし	消失
			AST 増加	2	98	4	23	グリチルリチン酸	非重篤	なし	消失
28	女	0	ALT 増加	1	71	4	24	経過観察	非重篤	あり	消失
			AST 増加	1	71	4	24	経過観察	非重篤	あり	消失

年齢	性別	PS	基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	Grade	発現 時期 (日)	投与 回数 (回)	持続 期間 (日)	治療内容	重篤性	本薬との 因果関係	転帰
59	女	0	ALT 増加	1	26	2	11	経過観察	非重篤	なし	消失
			AST 増加	1	26	2	11	経過観察	非重篤	なし	消失
			ALT 増加	1	42	2	1	経過観察	非重篤	なし	不変
			AST 増加	1	42	2	1	経過観察	非重篤	なし	不変
60	女	0	ALT 増加	1	211	10	24	経過観察	非重篤	なし	消失
			AST 増加	1	211	10	24	経過観察	非重篤	なし	消失
69	男	1	AST 増加	1	193	9	12	経過観察	非重篤	なし	不変

PS : ECOG performance status、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、Bil : ビリルビン

発現時期について、ONO-4538-02 試験において、肝機能障害を発現した時期の中央値（範囲）は 52.5 日（2～211 日）であり、発現時期には一定の傾向はなかった。

ONO-4538-02 試験において、肝機能障害により本薬の投与中止に至った患者は、1/35 例（2.9%：肝障害、ALT 増加及び AST 増加各 1 例、重複あり）であった。肝機能障害により本薬の休薬に至った患者は、1/35 例（2.9%：肝障害及び AST 増加各 1 例、重複あり）であり、肝機能障害により休薬した後に、再開した患者は認められなかった。

また、ONO-4538-01 試験、CA209001 試験及び CA209003 試験において、肝機能障害はそれぞれ 5/17 例（29.4%）、14/39 例（35.9%）及び 34/306 例（11.1%）に認められた。

以上より、国内外の臨床試験で認められた肝機能障害は、肝機能検査値異常が主体であったが、肝炎を含む肝毒性が認められていることから、定期的に血液検査を行い、肝機能障害が発現した場合には、適切な対処法を行うために、原因を精査することが推奨される。また、本薬投与による肝機能障害に対しては、本薬の休薬や肝庇護療法など適切な処置を行い、高度の肝機能障害に対しては、副腎皮質ステロイドの投与を考慮すべきであると考ええる。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、定期的に血液検査が行われ、肝機能障害の発現時には、休薬等の適切な対応が行われた結果、発現した事象の多くは軽度であり、本薬の投与が継続可能であったことから、臨床試験と同様に定期的に血液検査を行い、発現時に適切な対応がなされるのであれば、本薬投与後の肝機能障害は概ね管理可能と考える。

ただし、本薬投与時の安全性が検討された患者数は極めて限られており、CA209001 試験では肝不全により死亡に至った患者\*が認められていること、及び肝機能障害と本薬との因果関係を判断することが困難な場合もあることを踏まえると、臨床試験における肝機能障害の発現状況について添付文書で注意喚起するとともに、肝機能障害が発現した場合には適切な対応がなされるよう、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

\*：63 歳女性の悪性黒色腫患者が本薬 10mg/kg を投与された。本薬の投与開始後 50 日目に腫瘍進行により治験を終了し、60 日目に Grade 4 の急性肝不全を発現したが、64 日目に敗血症に対してデキサメタゾンの投与がなされ、66 日目に死亡した。63 日目に撮影されたコンピュータ断層撮影（CT）検査では、肝両葉の 70～90% を占める肝腫瘍を認めており、急性肝不全について本薬との因果関係は否定された。

### 3) 甲状腺機能異常について

申請者は、本薬投与による甲状腺機能異常について、以下のように説明している。

甲状腺機能異常を示す有害事象として、MedDRA 基本語「自己免疫性甲状腺炎」、「血中 TSH 減少」、「血中 TSH 増加」、「甲状腺機能亢進症」、「甲状腺機能低下症」、「甲状腺機能検査異常」、「甲状腺炎」、「T<sub>4</sub> 減少」、「遊離 T<sub>4</sub> 減少」、「遊離 T<sub>4</sub> 増加」、「T<sub>4</sub> 増加」及び「T<sub>3</sub> 増加」に該当する事象を集計した。

ONO-4538-02 試験において、甲状腺機能異常は 9/35 例 (25.7% : 血中 TSH 増加及び遊離 T<sub>4</sub> 減少各 7 例、甲状腺機能低下症 5 例、血中 TSH 減少 4 例、重複あり) に認められた。重篤な甲状腺機能異常は 1/35 例 (2.9% : 甲状腺機能低下症) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

ONO-4538-02 試験において、甲状腺機能異常を発現した患者は下表のとおりであった。

甲状腺機能異常を発現した患者一覧 (ONO-4538-02 試験)

年齢	性別	PS	基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	Grade	発現 時期 (日)	投与 回数 (回)	持続 期間 (日)	治療内容	重篤性	本薬との 因果関係	転帰
79	女	0	血中 TSH 増加	1	94	4	238	経過観察	非重篤	あり	消失
			甲状腺機能低下症	1	94	4	238	経過観察	非重篤	あり	消失
			遊離 T <sub>4</sub> 減少	1	94	4	196	経過観察	非重篤	あり	消失
74	女	1	血中 TSH 増加	2	65	3	127	レボチロキシン	非重篤	あり	消失
			甲状腺機能低下症	2	65	3	334	レボチロキシン	非重篤	あり	軽快
			遊離 T <sub>4</sub> 減少	2	65	3	127	レボチロキシン	非重篤	あり	消失
64	女	0	血中 TSH 増加	2	41	3	323	レボチロキシン	非重篤	あり	消失
			甲状腺機能低下症	2	41	3	323	レボチロキシン	非重篤	あり	軽快
			遊離 T <sub>4</sub> 減少	2	41	3	323	レボチロキシン	非重篤	あり	消失
56	女	0	血中 TSH 増加	2	5	1	438	レボチロキシン	非重篤	あり	軽快
			遊離 T <sub>4</sub> 減少	2	5	1	438	レボチロキシン	非重篤	あり	軽快
			甲状腺機能低下症	2	169	8	274	レボチロキシン	重篤	あり	軽快
61	男	1	血中 TSH 減少	1	45	2	37	経過観察	非重篤	なし	軽快
			遊離 T <sub>4</sub> 減少	1	57	2	25	経過観察	非重篤	なし	不変
65	女	0	血中 TSH 減少	1	44	3	50	経過観察	非重篤	あり	消失
			遊離 T <sub>4</sub> 増加	1	7	1	71	経過観察	非重篤	あり	消失
59	女	0	血中 TSH 減少	1	21	1	57	経過観察	非重篤	あり	消失
			血中 TSH 増加	1	77	4	103	レボチロキシン	非重篤	あり	追跡不能
			遊離 T <sub>4</sub> 減少	1	77	4	103	レボチロキシン	非重篤	あり	追跡不能
28	女	0	血中 TSH 減少	1	15	1	34	経過観察	非重篤	あり	消失
			遊離 T <sub>4</sub> 増加	1	15	1	34	経過観察	非重篤	あり	消失
			血中 TSH 増加	2	48	3	159	レボチロキシン	非重篤	あり	消失
			遊離 T <sub>4</sub> 減少	2	48	3	80	レボチロキシン	非重篤	あり	消失
			甲状腺機能低下症	2	86	4	176	レボチロキシン	非重篤	あり	追跡不能
			遊離 T <sub>4</sub> 増加	1	136	6	55	経過観察	非重篤	なし	消失
78	男	0	血中 TSH 増加	1	45	3	20	経過観察	非重篤	あり	消失
			血中 TSH 増加	1	93	5	21	経過観察	非重篤	あり	消失
			血中 TSH 増加	1	156	8	43	経過観察	非重篤	あり	消失
			血中 TSH 増加	1	218	10	22	経過観察	非重篤	あり	消失
			血中 TSH 増加	1	247	12	15	経過観察	非重篤	あり	消失

PS : ECOG performance status、TSH : 甲状腺刺激ホルモン、T<sub>4</sub> : サイロキシン、レボチロキシン : レボチロキシンナトリウム水和物

ONO-4538-02 試験において、甲状腺機能異常により本薬の投与中止に至った患者は、1/35 例 (2.9% : 血中 TSH 増加、甲状腺機能低下症及び遊離 T<sub>4</sub> 減少各 1 例、重複あり) であった。甲状腺機能異常により本薬の休薬に至った患者は、3/35 例 (8.6% : 血中 TSH 増加、甲状腺機能低下症及び遊離 T<sub>4</sub> 減少各 3 例、重複あり) であった。

また、ONO-4538-01 試験、CA209001 試験及び CA209003 試験において、甲状腺機能異常はそれぞれ 4/17 例 (23.5%)、18/39 例 (46.2%) 及び 30/306 例 (9.8%) に認められた。

機構は、本薬投与時の甲状腺機能のモニタリング方法並びに甲状腺機能異常が認められた際の対応及び注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ONO-4538-02 試験では、甲状腺機能のモニタリングとして、TSH、遊離 T<sub>3</sub> 及び遊離 T<sub>4</sub> を 3 週間ごとに測定した。また、甲状腺機能異常が発現した場合は、抗サイログロブリン抗体の測定など精査を行った上で、早期の治療開始を推奨し、①7 日間以上持続する本薬との因果関係が否定できない Grade 3 の有害事象が発現した場合、②本薬との因果関係が否定できない Grade 4 の有害事象が発現した場合及び③ホルモン補充療法によって 6 週間の休薬期間内に Grade 1 又は被験者のベースラインまで回復しない場合は、本薬の投与を中止することとした。治療としては、ホルモン補充療法を検討し、中等度又は高度の甲状腺機能異常で、自己免疫反応の亢進が原因と考えられる場合には、本薬の休薬に加え、副腎皮質ステロイドの投与を推奨した。

甲状腺機能異常は臨床検査値が異常値でも無症候性の場合もあることから定期的なモニタリングが必要であり、症候性の甲状腺機能異常が認められた場合には、ホルモン補充療法及び副腎皮質ステロイド投与等の適切な対応がなされるよう、「内分泌障害の対処法アルゴリズム」について、周知徹底させる必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

ONO-4538-02 試験において、定期的に甲状腺機能のモニタリングが行われ、甲状腺機能異常が発現時には、休薬又はレボチロキシンナトリウム水和物の投与が行われた結果、発現した事象は軽度で、本薬の投与が継続可能であったことから、臨床試験と同様に定期的に血液検査を行い、発現時に適切な対応がなされるのであれば、本薬投与後の甲状腺機能異常は概ね管理可能と考える。

ただし、本薬投与時の安全性が検討された患者数は極めて限られており、かつ①甲状腺機能異常により本薬の投与が中止された患者が認められること、及び②甲状腺機能異常の消失又は軽快には長期間を要することを考慮すると、臨床試験における甲状腺機能異常の発現状況及び甲状腺機能のモニタリング方法について添付文書で情報提供するとともに、甲状腺機能異常が発現した場合には適切な対応がなされるよう、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

#### 4) 間質性肺疾患について

申請者は、本薬投与による間質性肺疾患について、以下のように説明している。

間質性肺疾患を示す有害事象として、MedDRA 基本語「急性呼吸窮迫症候群」、「急性呼吸不全」、「間質性肺疾患」、「肺浸潤」及び「肺臓炎」に該当する事象を集計した。

ONO-4538-02 試験において、間質性肺疾患を発現した患者は下表のとおりであった。

間質性肺疾患を発現した患者一覧 (ONO-4538-02 試験)											
年齢	性別	PS	基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	Grade	発現 時期 (日)	投与 回数 (回)	持続 期間 (日)	治療内容	重篤性	本薬との 因果関係	転帰
69	女	1	間質性肺疾患	2	80	4	148	プレドニゾロン 抗生物質 酸素吸入	重篤	あり	消失
72	男	0	肺浸潤	1	125	6	166	経過観察	非重篤	なし	消失

PS : ECOG performance status

ONO-4538-02 試験において、間質性肺疾患により本薬の投与中止に至った患者は、1/35 例 (2.9% : 間質性肺疾患) であった。

また、ONO-4538-01 試験及び CA209001 試験では、間質性肺疾患の有害事象は認められず、CA209003 試験において、間質性肺疾患は 21/306 例 (6.9% : 肺臓炎 12 例、肺浸潤 5 例、急性呼吸不全 3 例、間質性肺疾患及び ARDS 各 1 例、重複あり) に認められた。

機構は、本薬投与により間質性肺疾患の発現が認められた際の対応等について説明を求

め、申請者は以下のように回答した。

ONO-4538-02 試験において、間質性肺疾患の発現が疑われた場合は、呼吸器専門医と協議して早期に診断することとした。Grade 2 以上の間質性肺疾患と診断された場合は、本薬の投与を中止し、副腎皮質ステロイドの投与を開始することとし、症状が改善しない場合は、免疫抑制剤の追加投与を検討することとした。

ONO-4538-02 試験で認められた間質性肺疾患はいずれも軽度であり、適切な対応により消失したものの、間質性肺疾患は致命的な経過をたどる可能性がある疾患であり、CA209003 試験では、本薬投与による肺臓炎の発現後に認められた有害事象により死亡に至った患者も報告されている（下表）。したがって、添付文書の慎重投与の項で、本薬投与に際しては、間質性肺疾患の合併及び既往歴に十分注意する必要がある旨を設定した上で、重要な基本的注意の項で、本薬投与開始後は間質性肺疾患に関連する臨床症状を厳重に観察し、必要に応じて適切な検査を行うことが推奨される旨を設定した。また、間質性肺疾患の発現が疑われた場合には呼吸器専門医との連携及びステロイドの投与を行う等適切な対応がなされるよう、臨床試験で用いられた「肺関連有害事象の対処法アルゴリズム」について、周知徹底する必要があると考える。

肺臓炎の発現後に認められた有害事象により死亡した患者一覧（CA209003 試験）

年齢	性別	原疾患	投与量 (mg/kg)	基本語 (MedDRA ver.15.1)	Grade	発現 時期 (日)	本薬との 因果関係	治療日 (日)	治療内容	死亡* (日)
62	男	NSCLC	1	肺臓炎	4	22	あり	22	抗生物質	
								23	気管内挿管	
								23	メチルプレドニゾロン	
								26	インフリキシマブ	
								26	メチルプレドニゾロン等	
	敗血症	5	29	あり		30				
59	男	CRC	10	肺臓炎	3	91	あり	92	抗生物質	
								92	酸素投与	
								99	メチルプレドニゾロン	
								109	インフリキシマブ等	
	ARDS	4	103	あり		126				
	敗血症	5	124	あり						
40	女	NSCLC	1	肺臓炎	4	86	あり	29	メチルプレドニゾロン	
								29	プレドニゾロン	
								86	酸素投与	
									メチルプレドニゾロン	
								89	インフリキシマブ	
	呼吸不全	5	118	あり		120				

\*：本薬投与開始日を1日目とする、NSCLC：非小細胞肺癌、CRC：結腸・直腸癌、ARDS：急性呼吸窮迫症候群

機構は、以下のように考える。

本薬投与時の安全性が検討された患者数は極めて限られており、かつ①間質性肺疾患の発現により本薬の投与が中止された患者が認められること、及び②海外臨床試験において、肺臓炎を発現した後に死亡に至った患者が認められることを考慮すると、当該事象の発現状況について添付文書で注意喚起するとともに、適応患者の選択を慎重に行い、本薬の投与中は継続的に間質性肺疾患の発現に注意し、間質性肺疾患が疑われる臨床症状が発現した場合には適切な対応がなされるよう、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

##### 5) infusion reaction について

申請者は、本薬投与による infusion reaction について、以下のように説明している。



infusion reaction を示す有害事象として、MedDRA 基本語「アナフィラキシー反応」、「過敏症」及び「注入に伴う反応」に該当する事象を集計した。

ONO-4538-02 試験、ONO-4538-01 試験及び CA209001 試験において、本薬投与による infusion reaction の発現は認められなかった。

CA209003 試験において、infusion reaction は 18/306 例 (5.9% : 注入に伴う反応 14 例、過敏症 5 例、重複あり) に認められた。重篤な infusion reaction は 2/306 例 (0.7% : 過敏症 2 例) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

infusion reaction に関連した症状の内訳は、咳嗽 9 例、頭痛及び呼吸困難各 6 例、そう痒症及び発疹各 5 例、悪心、悪寒及び浮動性めまい各 4 例、嘔吐及び発熱各 3 例、肺炎、低酸素血症及び低血圧各 2 例、頻脈、顔面浮腫及び高血圧各 1 例であった。

発現時期について、7 例は初回投与日に認められたが、2 回目以降の投与後に発現した患者も認められた。infusion reaction が認められた患者に対しては、次回以後の投与に際し、アセトアミノフェンやジフェンヒドラミンを本薬投与前に予防的に投与し、必要に応じて副腎皮質ステロイドを投与することを推奨したところ、6 例で予防投与が行われたが、うち 3 例で infusion reaction (注入に伴う反応 2 例及び過敏症 1 例) の発現が認められた。また、4/306 例 (1.3% : 注入に伴う反応及び過敏症各 2 例) では、infusion reaction により本薬の投与中止に至った。

以上より、本薬投与により発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等の症状が infusion reaction として発現することがあり、本薬の投与中及び投与後は患者の状態に十分注意する必要があると考える。また、infusion reaction が発現した場合には適切な対応を行い、次回投与からアセトアミノフェンやジフェンヒドラミン、必要に応じて副腎皮質ステロイドを予防投与することが推奨される。

機構は、以下のように考える。

CA209003 試験において、本薬投与により infusion reaction が発現し、投与中止に至った患者が認められていること及び発現時期に一定の傾向が認められないことから、本薬の投与中及び投与後は infusion reaction の発現に注意が必要であると考え。また、前投薬については、臨床試験における前投薬の実施状況及び infusion reaction の発現状況を踏まえると、infusion reaction を発現した患者に前投薬を実施する必要性も明確ではないと考える。

以上より、臨床試験における infusion reaction の発現状況及び infusion reaction が発現した場合の処置の状況について適切に情報提供するとともに、本薬を投与する際には患者の状態の十分な観察を行い、当該事象が発現した場合には適切な対応がなされるよう、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

## 6) 皮膚障害について

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害を示す有害事象として、MedDRA 基本語「水疱」、「皮膚炎」、「剥脱性皮膚炎」、「薬疹」、「湿疹」、「紅斑」、「剥脱性発疹」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「光線過敏性反応」、「そう痒症」、「アレルギー性そう痒症」、「全身性そう痒症」、「乾癬」、「発疹」、「紅斑性皮疹」、「全身性皮疹」、「斑状皮疹」、「斑状丘疹状皮疹」、「丘疹性皮疹」、「そう痒性皮疹」、「皮膚剥脱」、「皮膚刺激」及び「蕁麻疹」に該当する事象を集計した。

ONO-4538-02 試験において、皮膚障害は 19/35 例 (54.3% : そう痒症 11 例、湿疹 4 例、発疹及び斑状丘疹状皮疹各 2 例、蕁麻疹及び乾癬各 1 例、重複あり) に認められた。重篤な皮膚障害は 1/35 例 (2.9% : 乾癬 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。なお、Grade 1 又は 2 の皮膚障害が発現した場合には、対症療法 (抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド外用薬等) を行い、症状が持続又は悪化した場合及び Grade 3 又は 4 の皮膚障害が発現した場合には、本薬の休薬に加え、副腎皮質ステロイドを投与することとされ、皮膚障害により投与中止に至った患者は認められなかった。

また、ONO-4538-01 試験、CA209001 試験及び CA209003 試験において、皮膚障害はそれぞれ 7/17 例 (41.2%)、16/39 例 (41.0%) 及び 123/306 例 (40.2%) に認められ、重篤な皮膚障害は CA209003 試験で 2/306 例 (0.7%) に認められた。なお、ONO-4538-01 試験及び CA209001 試験では皮膚障害により投与中止に至った患者は認められず、CA209003 試験では 1/306 例 (0.3%：発疹 1 例) に認められた。

機構は、以下のように考える。

ONO-4538-02 試験において、皮膚障害発現時に臨床試験の規定に従って対応が行われた結果、発現した事象は軽度で、本薬の投与が継続可能であったことから、当該対応が行われる場合には、本薬の忍容は可能と考える。したがって、本薬投与時の安全性が検討された患者数は極めて限られていることも考慮すると、当該事象の発現状況について適切に情報提供した上で、皮膚障害が発現した場合には適切な対応がなされるよう、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

## 7) その他

### ①過度の免疫反応について

申請者は、本薬の作用機序より発現が想定される特定の有害事象を「自己免疫疾患関連症状」と定義し、本薬投与による過度の免疫反応について、以下のように説明している。

自己免疫疾患関連症状として、上記の肝機能障害、甲状腺機能異常、間質性肺疾患、infusion reaction 及び皮膚障害に加えて、胃腸障害 (MedDRA 基本語「大腸炎」、「下痢」、「小腸炎」、「腸炎」、「排便回数増加」及び「消化管穿孔」)、腎障害 (MedDRA 基本語「血中クレアチニン増加」、「腎クレアチニン・クリアランス減少」、「高クレアチニン血症」、「腎炎」、「アレルギー性腎炎」、「腎不全」、「急性腎不全」、「尿管細管壊死」及び「尿細管間質性腎炎」) 及び甲状腺機能異常を除く内分泌障害 (MedDRA 基本語「副腎機能不全」、「副腎抑制」、「血中コルチコトロピン減少」、「血中コルチコトロピン増加」、「糖尿病」、「下垂体炎」、「成人潜在性自己免疫性糖尿病」及び「続発性副腎皮質機能不全」) に該当する事象を集計した。

ONO-4538-02 試験において、自己免疫疾患関連症状は 30/35 例 (85.7%) に認められた。肝機能障害、甲状腺機能異常、間質性肺疾患、infusion reaction 及び皮膚障害を除く自己免疫疾患関連症状は 9/35 例 (25.7%：下痢 5 例、血中クレアチニン増加 3 例、血中コルチコトロピン減少及び糖尿病各 1 例、重複あり) に認められた。重篤な自己免疫疾患関連症状は 5/35 例 (14.3%：肝障害 2 例、甲状腺機能低下症、間質性肺疾患、乾癬各 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

また、ONO-4538-01 試験、CA209001 試験及び CA209003 試験において、過度の免疫反応に関連すると推察される副作用はそれぞれ 13/17 例 (76.5%)、35/39 例 (89.7%) 及び 208/306 例 (68.0%) に認められた。

以上より、国内外の臨床試験において、本薬投与により自己免疫疾患関連症状が認められていること等から、添付文書の慎重投与の項で、自己免疫疾患の合併並びに慢性的又は再発性の自己免疫疾患の既往歴がある患者に対する本薬の投与について注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

自己免疫疾患関連症状として申請者が集計したすべての事象が過度の免疫反応に起因した事象であるか否かについては不明であると考えられるものの、下記の理由から、適応患者の選択を慎重に行い、本薬の投与中は継続的に過度の免疫反応に基づく症状の発現に注意し、当該事象が疑われる症状が発現した場合には適切な対応がなされるよう、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

<理由>

- 本薬の薬理作用から、本薬投与後に過度の免疫反応に起因する有害事象の発現が想定

されること。

- 自己免疫性甲状腺炎等の過度の免疫反応に起因すると考えられる有害事象が発現した患者が認められること。
- 実施された国内外の臨床試験では、自己免疫疾患の合併又は既往を有する患者は除外されていたことから、当該患者に対する本薬の使用経験がないこと。

## ②抗ニボルマブ抗体陽性患者における安全性について

申請者は、抗ニボルマブ抗体陽性患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

ONO-4538-01 試験、CA209001 試験及び CA209003 試験において、一時点でも抗ニボルマブ抗体が陽性であった患者は、それぞれ 2/17 例 (11.8%)、4/39 例 (10.3%) 及び 21/306 例 (6.9%) であった。ONO-4538-02 試験において、抗ニボルマブ抗体陽性患者は認められなかった。

臨床試験において認められた抗ニボルマブ抗体陽性患者は限られているものの、陰性患者と比較して、安全性プロファイルに大きな差異は認められておらず、抗ニボルマブ抗体が本薬の安全性に及ぼす影響はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において認められた抗ニボルマブ抗体陽性患者は限られており、現時点では、抗ニボルマブ抗体が本薬の安全性に及ぼす影響は明確ではないと考える。したがって、実施中の臨床試験（「(4) 1) 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について」の項参照）等において、当該安全性について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

### (4) 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「悪性黒色腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない旨が設定されていた。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに本項における以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を、「根治切除不能な悪性黒色腫」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書の臨床試験の項に ONO-4538-02 試験に組み入れられた患者の詳細（ダカルバジンによる化学療法歴を有すること等）を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、申請者が設定した上記の内容も含め、下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- 化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

### 1) 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

機構は、以下の国内外の診療ガイドライン、腫瘍学の教科書等において、本薬に関する記載はないことを確認した。

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma (以下、「NCCN ガイドライン」) (v.3.2014)
- 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 1 版 日本皮膚悪性腫瘍学会編 (金原出版株式会社、2007 年) (以下、「国内診療ガイドライン」)

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA)
- 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第3版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2012年)

申請者は、化学療法歴（ダカルバジンを含む）を有する根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫患者に対する本薬の臨床的位置付け及び投与対象を踏まえ、効能・効果について、以下のように説明している。

NCCN ガイドライン（v.3.2014）では、根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫患者に対する抗悪性腫瘍剤として、ipilimumab、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ及びトラメチニブが推奨されている。一方、本邦では、これらの薬剤はすべて未承認であり、国内診療ガイドラインでは、根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫患者に対して有益な化学療法は現時点では存在しない旨が記載されている。

ONO-4538-02 試験の結果、化学療法歴（ダカルバジンを含む）を有する根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫患者に対する本薬の一定の臨床的有用性が認められた（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）。

以上より、本薬の検証的な臨床試験成績は得られていないものの、根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫患者に対する治療選択肢が極めて限られていること等を考慮すると、現時点で得られている試験成績を基に、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。

上記を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、申請効能・効果を「悪性黒色腫」と設定した。

なお、化学療法未治療の進行・再発の悪性黒色腫患者を対象として、本薬の申請用法・用量（2mg/kg を3週間間隔投与）とは異なる用法・用量（3mg/kg を2週間間隔投与）の有効性及び安全性をダカルバジンと比較する海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）が現在実施中であるため、化学療法未治療の日本人悪性黒色腫患者における、CA209066 試験と同一の本薬の用法・用量（3mg/kg を2週間間隔投与）の有効性及び安全性を検討する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、ONO-4538-02 試験に組み入れられた患者は、ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者であったことを踏まえると、添付文書の臨床成績の項に ONO-4538-02 試験に組み入れられた患者の詳細（ダカルバジンによる化学療法歴を有すること等）を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を設定した上で、効能・効果を「根治切除不能な悪性黒色腫」と設定することが適切であると判断した。

- 化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「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。

また、本薬の検証的な試験である CA209066 試験が実施中であり、試験成績は得られていないことを考慮すると、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討する必要がある旨を注意喚起する必要があると考える。

## 2) 本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、根治切除可能な悪性黒色腫患者に対して薬物療法が行われていないこと、及び本薬の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得ら

れていないことから、現時点では術前・術後補助化学療法における本薬の投与は推奨されないと考え、当該内容について用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明していた。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、悪性黒色腫においては、術前補助化学療法自体が確立していないことから、当該内容に関する特段の注意喚起は必要ないと考える。また、術後補助化学療法に関する注意喚起については、効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切と考える。

#### (5) 用法・用量について

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回量2mg/kg（体重）を3週間隔で点滴静注する。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量については、申請どおり上記の内容を設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、ONO-4538-02 試験等における本薬の調製方法等も踏まえ、下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- 注射液の調製法及び点滴時間
  - 本薬の投与時には1回投与量として2mg/kgとなるように必要量を抜き取る。
  - 本薬は、1時間以上かけて点滴静注すること。
- 本薬の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22 $\mu$ m）を使用すること。
- 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。

#### 1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を踏まえ、ONO-4538-02 試験における本薬の用法・用量を「1回量2mg/kg（体重）を3週間隔で点滴静注すること」と設定し実施した結果、本薬の一定の臨床的有用性が示されたことから、本薬の申請用法・用量は、当該試験に基づき設定した。

- 本薬はPD-1に対するヒト型モノクローナル抗体であり、本薬の特性からPD-1を占有することが重要であり、その代替的な指標の一つが血清中本薬濃度であると考えること。
- CA209003 試験において、本薬0.3mg/kg以上が投与された全例で血中CD3陽性細胞のPD-1占有が認められたこと。
- ONO-4538-01 試験において、本薬1mg/kg以上の用量群において、2週間間隔投与で奏効例が認められ、かつ忍容可能であったこと。
- ONO-4538-01 試験より得られたPKデータに基づきシミュレーションした結果から、本薬2mg/kgを3週間間隔投与した場合に、本薬1mg/kgを2週間間隔投与した場合と同程度の血清中本薬濃度が維持可能と考えられたこと。

機構は、以下のように考える。

申請用法・用量以外の用法・用量に関する本薬の有効性及び安全性が現時点では不明であること等から、設定された用法・用量が最適な条件であるか否かについては不明と考えるが、ONO-4538-02 試験において、悪性黒色腫患者に対して本薬の一定の臨床的有用性が示されており、本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能と判断した。

なお、化学療法未治療の悪性黒色腫患者を対象としたCA209066 試験及びONO-4538-08 試験における本薬の用法・用量は3mg/kgを2週間間隔投与することと設定されており、本薬の用法・用量については、今後も検討が予定されている。

## 2) 投与時間について

本薬の投与時間について、ONO-4538-01 試験及び ONO-4538-02 試験では、治験実施計画書においてそれぞれ「1 時間以上かけて静脈内投与すること」及び「約 1 時間かけて静脈内投与すること」と規定されていたものの、承認申請時の用法・用量に関連する使用上の注意の項では「30 分以上かけて点滴静注すること」と設定されていた。申請者は、以下の点等を考慮し、本薬の投与時間を短縮することは可能と考えた旨を説明している。

- 点滴時間の短縮は患者負担の軽減につながると考えられること。
- 国内外の第 I 相試験（ONO-4538-01 試験及び CA209003 試験）では、本薬 10mg/kg までの忍容性が確認されており、当該用法・用量と比較して、申請用法・用量の注入速度は下回っていること。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与時間については、下記の理由等から、現時点では、「1 時間以上かけて点滴静注すること」と規定することが適切であると考ええる。

- ONO-4538-01 試験に組み入れられた患者数は極めて限られていること。
- ONO-4538-01 試験における本薬の投与間隔は、申請用法・用量の投与間隔とは異なること。
- 1 時間以上かけて点滴静注する旨が規定された ONO-4538-02 試験において、本薬の一定の臨床的有用性が示されたこと。

## 3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

## (6) 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。

製造販売後の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て、本薬が投与されたすべての悪性黒色腫患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、ONO-4538-02 試験及び CA209003 試験における有害事象の発現状況を踏まえ、間質性肺疾患、肝機能障害及び甲状腺機能異常を設定した。

目標症例数は、重点調査項目に設定した事象のうち ONO-4538-02 試験における発現率が最も低かった副作用であるILDの発現率 2.9%（1/35 例）を考慮した上で、より低い頻度である 1%の副作用を 95%の確率で 1 例検出可能な例数として、300 例と設定した。

観察期間は、重点調査項目に設定している事象の多くが、本薬投与開始後 6 カ月以内に発現していることから、6 カ月と設定した。

機構は、以下のように考える。

悪性黒色腫患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、本調査を本薬投与の対象となる推定患者数を基に、実施可能性も考慮し、一定期間内に本薬が投与された全例を対象とする調査として、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性等の情報を迅速に医療現場に提供する必要があると考える。また、当該調査結果を踏まえて、解析対象症例数の追加、更なる調査又は試験等の要否を検討する必要があると考える。

重点調査項目については、申請者が設定した項目に加えて、本薬投与時に注意を要する有害事象である infusion reaction を設定する必要があると考える。

観察期間については、CA209003 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が6カ月以降にも発現していること等を踏まえ、6カ月より長く設定する必要があると考える。

(iv) 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「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」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。

(1) 国内第I相試験 (ONO-4538-01 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例 (100%) に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)							
	1mg/kg群 3例		3mg/kg群 5例		10mg/kg群 6例		20mg/kg群 3例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	1 (33.3)	5 (100)	2 (40.0)	6 (100)	2 (33.3)	3 (100)	2 (66.7)
心臓障害								
心室性期外収縮	0	0	1 (20.0)	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
胃腸障害								
便秘	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
下痢	1 (33.3)	0	3 (60.0)	0	2 (33.3)	0	0	0
悪心	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	0	2 (66.7)	0
嘔吐	0	0	2 (40.0)	0	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	0	0	1 (20.0)	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
倦怠感	0	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
疼痛	0	0	2 (40.0)	0	0	0	0	0
発熱	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	2 (33.3)	0	2 (66.7)	0
臨床検査								
ALT増加	1 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	0
AST増加	0	0	1 (20.0)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	0
血中アルブミン減少	1 (33.3)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	0	2 (66.7)	0
血中CK増加	2 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
血中LDH増加	1 (33.3)	0	0	0	3 (50.0)	0	1 (33.3)	0
血中尿酸増加	0	0	1 (20.0)	0	3 (50.0)	0	1 (33.3)	0
CRP増加	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0	2 (33.3)	0	2 (66.7)	0
好酸球数増加	2 (66.7)	0	3 (60.0)	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
ヘマトクリット減少	1 (33.3)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (33.3)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (33.3)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	5 (83.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
好中球数減少	0	0	2 (40.0)	0	0	0	0	0
総タンパク減少	1 (33.3)	0	3 (60.0)	0	0	0	1 (33.3)	0
赤血球数減少	1 (33.3)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	0	0	0	0
代謝及び栄養障害								
食欲減退	1 (33.3)	0	0	0	3 (50.0)	0	2 (66.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害								

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)							
	1mg/kg群 3例		3mg/kg群 5例		10mg/kg群 6例		20mg/kg群 3例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
関節痛	0	0	2 (40.0)	0	0	0	0	0
神経系障害								
浮動性めまい	0	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (66.7)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害								
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	0
皮膚及び皮下組織障害								
紅斑	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (16.7)	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (20.0)	0	2 (33.3)	0	0	0
発疹	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0	2 (33.3)	0	0	0

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CK : クレアチンホスホキナーゼ、LDH : 乳酸脱水素酵素、CRP : C 反応性タンパク

重篤な有害事象は、1mg/kg 群で 1/3 例 (33.3%)、3mg/kg 群で 1/5 例 (20.0%) 及び 10mg/kg 群で 2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、1mg/kg 群で四肢痛 1 例 (33.3%)、3mg/kg 群で悪性新生物進行 1 例 (20.0%)、10mg/kg 群で脱水、ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加各 1 例 (16.7%) であった。このうち、10mg/kg 群の脱水 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、10mg/kg 群で 1/6 例 (16.7%) 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、胆管狭窄、ALT 増加、AST 増加、抱合ビリルビン増加、血中 LDH 増加及び血中 ALP 増加各 1 例 (5.9%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

## (2) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 30/35 例 (85.7%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)	
	35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	35 (100)	19 (54.3)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	5 (14.3)	0
胃腸障害		
便秘	8 (22.9)	0
下痢	5 (14.3)	1 (2.9)
悪心	9 (25.7)	2 (5.7)
嘔吐	4 (11.4)	1 (2.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	7 (20.0)	1 (2.9)
倦怠感	10 (28.6)	1 (2.9)
浮腫	4 (11.4)	1 (2.9)
発熱	7 (20.0)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	4 (11.4)	0
臨床検査		
ALT 増加	8 (22.9)	1 (2.9)
AST 増加	10 (28.6)	2 (5.7)
血中アルブミン減少	8 (22.9)	2 (5.7)



器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)	
	35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血中 CK 増加	6 (17.1)	3 (8.6)
血中ブドウ糖増加	4 (11.4)	0
血中 LDH 増加	12 (34.3)	1 (2.9)
血中 TSH 減少	4 (11.4)	0
血中 TSH 増加	7 (20.0)	0
CRP 増加	13 (37.1)	1 (2.9)
好酸球数増加	4 (11.4)	0
γ-GTP 増加	9 (25.7)	4 (11.4)
ヘマトクリット減少	7 (20.0)	3 (8.6)
尿中血陽性	5 (14.3)	0
ヘモグロビン減少	8 (22.9)	3 (8.6)
リンパ球数減少	7 (20.0)	2 (5.7)
酸素飽和度低下	4 (11.4)	1 (2.9)
総タンパク減少	7 (20.0)	0
赤血球数減少	7 (20.0)	3 (8.6)
白血球数減少	6 (17.1)	0
白血球数増加	4 (11.4)	0
遊離 T <sub>3</sub> 減少	9 (25.7)	0
遊離 T <sub>4</sub> 減少	7 (20.0)	0
血中 ALP 増加	6 (17.1)	1 (2.9)
抗甲状腺抗体陽性	4 (11.4)	0
サーファクタントプロテイン増加	4 (11.4)	0
血中 CK 減少	4 (11.4)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	9 (25.7)	4 (11.4)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		
腫瘍出血	4 (11.4)	1 (2.9)
癌疼痛	5 (14.3)	3 (8.6)
神経系障害		
末梢性ニューロパチー	5 (14.3)	1 (2.9)
精神障害		
不眠症	5 (14.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	4 (11.4)	0
皮膚及び皮下組織障害		
湿疹	4 (11.4)	0
白斑	6 (17.1)	0
そう痒症	11 (31.4)	0
皮膚色素減少	4 (11.4)	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CK：クレアチンホスホキナーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、TSH：甲状腺刺激ホルモン、CRP：C反応性タンパク、γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、T<sub>3</sub>：トリヨードチロニン、T<sub>4</sub>：サイロキシン、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、17/35 例（48.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、肝障害及び悪性黒色腫各 2 例（5.7%）、貧血、甲状腺機能低下症、視神経障害、倦怠感、疼痛、尿路感染、細菌性肺炎、恥骨骨折、高カルシウム血症、転移部痛、腫瘍出血、癌疼痛、中枢神経系転移、麻痺、間質性肺疾患、胸水及び乾癬各 1 例（2.9%）であった。このうち、肝障害 2 例、甲状腺機能低下症、細菌性肺炎、間質性肺疾患及び乾癬各 1 例（2.9%）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、10/35 例（28.6%）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、悪性黒色腫 2 例 (5.7%)、甲状腺機能低下症、肝障害、細菌性肺炎、ALT 増加、AST 増加、血中 CK 増加、血中 TSH 増加、CRP 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、遊離 T<sub>3</sub> 減少、遊離 T<sub>4</sub> 減少、細胞マーカー増加、サーファクタントプロテイン増加、高カルシウム血症、癌疼痛、中枢神経系転移、意識レベルの低下、脳浮腫、譫妄及び間質性肺疾患各 1 例 (2.9%) であった。このうち、甲状腺機能低下症、肝障害、細菌性肺炎、ALT 増加、AST 増加、血中 CK 増加、血中 TSH 増加、CRP 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、遊離 T<sub>3</sub> 減少、遊離 T<sub>4</sub> 減少、細胞マーカー増加、サーファクタントプロテイン増加及び間質性肺疾患各 1 例 (2.9%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### (3) 海外第 I 相試験 (CA209001)

有害事象は全例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、0.3mg/kg 群 5/6 例 (83.3%)、1mg/kg 群 5/6 例 (83.3%)、3mg/kg 群全例 (100%) 及び 10mg/kg 群 19/21 例 (90.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.10.1)	例数 (%)							
	0.3mg/kg群 6例		1.0mg/kg群 6例		3mg/kg群 6例		10mg/kg群 21例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	4 (66.7)	21 (100)	18 (85.7)
血液及びリンパ系障害								
貧血	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	11 (52.4)	2 (9.5)
リンパ球減少症	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	9 (42.9)	2 (9.5)
胃腸障害								
便秘	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	9 (42.9)	0
下痢	0	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	4 (19.0)	0
悪心	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	0	10 (47.6)	0
全身障害及び投与局所様態								
疲労	2 (33.3)	0	5 (83.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	0	11 (52.4)	2 (9.5)
臨床検査								
AST 増加	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	0	0	6 (28.6)	1 (4.8)
血中アルブミン減少	0	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	4 (19.0)	0
血中重炭酸塩減少	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0	3 (50.0)	0	5 (23.8)	0
血中尿素増加	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	0	0	3 (14.3)	0
CRP 増加	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0	4 (66.7)	0	8 (38.1)	0
二酸化炭素減少	0	0	4 (66.7)	0	4 (66.7)	0	6 (28.6)	0
CD 4 リンパ球減少	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	14 (66.7)	7 (33.3)
ヘモグロビン減少	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	4 (19.0)	0
リンパ球数減少	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	5 (23.8)	3 (14.3)
体重減少	5 (83.3)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	8 (38.1)	0
尿沈渣陽性	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	6 (28.6)	0
血中リン増加	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	3 (14.3)	0
血中 ALP 増加	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	12 (57.1)	2 (9.5)
代謝及び栄養障害								
食欲不振	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	3 (14.3)	0
高血糖	3 (50.0)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	4 (19.0)	1 (4.8)
低カルシウム血症	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0	3 (50.0)	0	8 (38.1)	1 (4.8)
低ナトリウム血症	4 (66.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (23.8)	0
筋骨格系及び結合組織障害								
背部痛	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	9 (42.9)	1 (4.8)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)								
悪性新生物進行	0	0	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (9.5)	2 (9.5)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.10.1)	例数 (%)								
	0.3mg/kg群 6例		1.0mg/kg群 6例		3mg/kg群 6例		10mg/kg群 21例		
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	
神経系障害									
浮動性めまい	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	5 (23.8)	0	
腎及び尿路障害									
タンパク尿	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	8 (38.1)	0	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害									
呼吸困難	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (23.8)	2 (9.5)	

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CRP：C反応性タンパク、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、0.3mg/kg 群で 3/6 例 (50.0%)、1mg/kg 群で 5/6 例 (83.3%)、3mg/kg 群で 4/6 例 (66.7%) 及び 10mg/kg 群で 11/21 例 (52.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、0.3mg/kg 群で上腹部痛、脱水、悪性新生物進行、脊椎転移及び脊髄圧迫各 1 例 (16.7%)、1mg/kg 群で悪性新生物進行 4 例 (66.7%)、貧血、大腸炎、胃炎、胃腸出血、肺炎、脱水、高血糖、食欲不振、高カリウム血症、側腹部痛、転位部痛、浮動性めまい、腎結石症、腎不全、慢性閉塞性肺疾患、胸水及び呼吸不全各 1 例 (16.7%)、3mg/kg 群で貧血 2 例 (33.3%)、小腸閉塞、背部痛、骨関節炎、悪性新生物進行、尿管閉塞及び肺塞栓症各 1 例 (16.7%)、10mg/kg 群で悪性新生物進行 4 例 (19.0%)、腹痛 3 例 (14.3%)、腹水、イレウス、腸閉塞、直腸出血、疼痛、急性肝不全、肺炎、敗血症、骨折、ALT 増加、高血糖、中枢神経系転移、脊髄圧迫、失語症、脳浮腫、中枢神経系病変、ミオクローヌス、不安、錯乱状態、気分変動、膀胱閉塞、骨盤痛及び呼吸困難各 1 例 (4.8%) であった。このうち、1mg/kg 群の貧血及び大腸炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、10mg/kg 群で 2/21 例 (9.5%) 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、リウマチ多発筋痛、中枢神経系転移、脳浮腫、失語症、ミオクローヌス及び錯乱状態各 1 例 (4.8%) であった。このうち、リウマチ多発筋痛 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### (4) 海外第 I 相試験 (CA209003)

有害事象は、0.1mg/kg 群全例 (100%)、0.3mg/kg 群 17/18 例 (94.4%)、1mg/kg 群 85/86 例 (98.8%)、3mg/kg 群 53/54 例 (98.1%) 及び 10mg/kg 群全例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.1mg/kg 群 13/17 例 (76.5%)、0.3mg/kg 群 14/18 例 (77.8%)、1mg/kg 群 70/86 例 (81.4%)、3mg/kg 群 40/54 例 (74.1%) 及び 10mg/kg 群 93/131 例 (71.0%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)									
	0.1mg/kg群 17例		0.3mg/kg群 18例		1mg/kg群 86例		3mg/kg群 54例		10mg/kg群 131例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17 (100)	14 (82.4)	17 (94.4)	8 (44.4)	85 (98.8)	42 (48.8)	53 (98.1)	31 (57.4)	131 (100)	87 (66.4)
胃腸障害										
便秘	7 (41.2)	1 (5.9)	3 (16.7)	0	18 (20.9)	0	15 (27.8)	0	35 (26.7)	1 (0.8)
下痢	3 (17.6)	0	3 (16.7)	0	37 (43.0)	0	23 (42.6)	0	39 (29.8)	3 (2.3)
悪心	3 (17.6)	1 (5.9)	4 (22.2)	0	23 (26.7)	2 (2.3)	17 (31.5)	1 (1.9)	45 (34.4)	5 (3.8)
嘔吐	3 (17.6)	1 (5.9)	3 (16.7)	0	15 (17.4)	0	13 (24.1)	2 (3.7)	36 (27.5)	4 (3.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態										
疲労	10 (58.8)	2 (11.8)	8 (44.4)	0	42 (48.8)	8 (9.3)	32 (59.3)	2 (3.7)	76 (58.0)	8 (6.1)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)									
	0.1mg/kg群 17例		0.3mg/kg群 18例		1mg/kg群 86例		3mg/kg群 54例		10mg/kg群 131例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
末梢性浮腫	4 (23.5)	1 (5.9)	2 (11.1)	0	19 (22.1)	0	10 (18.5)	0	24 (18.3)	0
発熱	4 (23.5)	0	6 (33.3)	0	14 (16.3)	0	7 (13.0)	0	30 (22.9)	1 (0.8)
臨床検査										
体重減少	4 (23.5)	0	1 (5.6)	0	11 (12.8)	1 (1.2)	10 (18.5)	0	22 (16.8)	0
代謝及び栄養障害										
高血糖	5 (29.4)	1 (5.9)	1 (5.6)	0	18 (20.9)	1 (1.2)	4 (7.4)	1 (1.9)	10 (7.6)	1 (0.8)
食欲減退	7 (41.2)	0	6 (33.3)	0	31 (36.0)	2 (2.3)	17 (31.5)	0	46 (35.1)	1 (0.8)
筋骨格系及び結合組織障害										
関節痛	6 (35.3)	1 (5.9)	5 (27.8)	0	21 (24.4)	1 (1.2)	10 (18.5)	0	21 (16.0)	2 (1.5)
背部痛	6 (35.3)	0	1 (5.6)	0	14 (16.3)	0	13 (24.1)	2 (3.7)	34 (26.0)	5 (3.8)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)										
悪性新生物進行	3 (17.6)	3 (17.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	12 (14.0)	12 (14.0)	5 (9.3)	5 (9.3)	27 (20.6)	27 (20.6)
神経系障害										
浮動性めまい	3 (17.6)	0	4 (22.2)	0	15 (17.4)	0	9 (16.7)	1 (1.9)	25 (19.1)	0
頭痛	4 (23.5)	1 (5.9)	5 (27.8)	0	14 (16.3)	0	12 (22.2)	0	24 (18.3)	0
精神障害										
不眠症	2 (11.8)	0	3 (16.7)	0	10 (11.6)	0	13 (24.1)	1 (1.9)	17 (13.0)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害										
咳嗽	6 (35.3)	0	3 (16.7)	0	21 (24.4)	2 (2.3)	17 (31.5)	1 (1.9)	43 (32.8)	1 (0.8)
呼吸困難	0	0	3 (16.7)	1 (5.6)	24 (27.9)	7 (8.1)	17 (31.5)	2 (3.7)	36 (27.5)	17 (13.0)
皮膚及び皮下組織障害										
そう痒症	2 (11.8)	0	4 (22.2)	0	21 (24.4)	0	8 (14.8)	0	21 (16.0)	1 (0.8)
発疹	3 (17.6)	0	5 (27.8)	0	27 (31.4)	0	13 (24.1)	0	26 (19.8)	0

重篤な有害事象は、0.1mg/kg 群で 9/17 例 (52.9%)、0.3mg/kg 群で 8/18 例 (44.4%)、1mg/kg 群で 37/86 例 (43.0%)、3mg/kg 群で 26/54 例 (48.1%) 及び 10mg/kg 群で 79/131 例 (60.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、0.1mg/kg 群で悪性新生物進行 3 例 (17.6%)、0.3mg/kg 群で呼吸困難 2 例 (11.1%)、1mg/kg 群で悪性新生物進行 12 例 (14.0%)、呼吸困難 5 例 (5.8%)、肺塞栓症及び発熱各 4 例 (4.7%)、脱水及び急性腎不全各 3 例 (3.5%)、低酸素症、肺臓炎、胸水、深部静脈血栓症、貧血、高カルシウム血症、神経痛及び呼吸不全各 2 例 (2.3%)、3mg/kg 群で悪性新生物進行 5 例 (9.3%)、肺炎 4 例 (7.4%)、発熱 3 例 (5.6%)、呼吸困難、疲労、脱水及び心筋梗塞各 2 例 (3.7%)、10mg/kg 群で悪性新生物進行 27 例 (20.6%)、呼吸困難 19 例 (14.5%)、嘔吐 10 例 (7.6%)、悪心 7 例 (5.3%)、下痢、発熱及び脱水各 6 例 (4.6%)、肺炎 5 例 (3.8%)、低酸素症、胸水、肺臓炎及び急性腎不全各 4 例 (3.1%)、疼痛、痙攣、低血圧、心房細動及び錯乱状態各 3 例 (2.3%)、中枢神経系転移、喀血、大腸炎、疲労、深部静脈血栓症、貧血、上腹部痛、腹水、胸部不快感、胸痛、胆汁うっ滞性黄疸、過敏症、敗血症、股関節部骨折、血中クレアチニン増加、高カリウム血症、低ナトリウム血症、背部痛、側腹部痛、筋骨格痛、脊髄圧迫、精神状態変化及び咳嗽各 2 例 (1.5%) であった。このうち、1mg/kg 群の肺臓炎 2 例、発熱及び低酸素症各 1 例、3mg/kg 群の悪性新生物進行、肺炎及び発熱各 1 例、10mg/kg 群の下痢及び肺臓炎各 4 例、嘔吐、悪心、大腸炎及び過敏症各 2 例、呼吸困難、発熱、脱水、肺炎、低血圧、疲労、敗血症、側腹部痛及び咳嗽各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、0.1mg/kg 群で 3/17 例 (17.6%)、1mg/kg 群で 12/86 例 (14.0%)、3mg/kg 群で 12/54 例 (22.2%) 及び 10mg/kg 群で 30/131 例 (22.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、1mg/kg 群で肺臓炎 4 例 (4.7%)、筋肉痛及び悪性新生物進行各 2 例 (2.3%)、10mg/kg 群で腹痛、大腸炎、胆汁うっ滞性黄疸、中枢神経系転移、肺臓炎及び過敏症各 2 例 (1.5%) であった。このうち、

1mg/kg 群の肺臓炎 4 例、筋肉痛 2 例、10mg/kg 群の大腸炎、過敏症及び肺臓炎各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### III. 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

#### 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。

#### 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。

### IV. 総合評価

提出された資料から、根治切除不能な悪性黒色腫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。CD279 (Programmed cell death-1、以下、「PD-1」) に対する免疫グロブリン G4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である本薬は、PD-1 と結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、根治切除不能な悪性黒色腫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、本薬の効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 6 月 13 日

### I. 申請品目

[販売名]	オブジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg
[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]	平成 25 年 12 月 24 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「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、本申請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) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴 (ダカルバジンを含む) を有する根治切除不能な Stage III/IV (以下、「進行」)・再発の悪性黒色腫患者を対象としたニボルマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の国内第 II 相試験 (以下、「ONO-4538-02 試験」) において、主要評価項目とされた中央判定による奏効率 [90%信頼区間 (以下、「CI」)] は 22.9% [13.4%, 36.2%] であり、事前に設定された閾値奏効率 (12.5%) を上回ったこと等から、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

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

- 本薬の有効性については、化学療法未治療の進行・再発の悪性黒色腫患者を対象として現在実施中の海外第 III 相試験 (以下、「CA209066 試験」) の結果も踏まえて評価することが適切である。
- 非臨床薬理試験において悪性黒色腫由来細胞株に対する本薬の効果は認められていないこと、及び臨床試験において CD274 (Programmed cell death-ligand 1、以下、「PD-L1」) の発現が陰性の患者に対しても本薬の有効性が認められていることを踏まえると、現時点で本薬の Proof of concept は不明確である。したがって、本薬が投与される患者における分子プロファイリング (腫瘍における PD-1 及び PD-L1 の発現等) や腫瘍浸潤リンパ球に関する情報等について、公表論文を含め今後も収集し、本薬の有効性に関するエビデンスを強化する必要がある。

機構は、以下のように考える。

悪性黒色腫に対して、全生存期間等を主要評価項目とした比較臨床試験により薬剤の臨床的有用性を示すことは極めて重要であると考え。したがって、現在実施中の CA209066 試験の結果は重要な情報であると考えことから、試験成績が得られた際には、遅滞なく適切に医療現場へ情報提供するとともに、当該試験成績等を基に、必要に応じて添付文書の見直し等を速やかに検討する必要があると考え。

また、本薬の有効性に関する情報については、公表論文を含め今後も積極的に情報収集し、新たに有益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考える。

以上より、機構は、今後、上記の点について積極的に検討を行う等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。

## (2) 安全性について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、肝機能障害、甲状腺機能異常、間質性肺疾患、infusion reaction 及び皮膚障害であり、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べきであると判断した。

また、機構は、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、有害事象の観察や管理、休薬をはじめとした適切な対応がなされるのであれば、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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 臨床試験において、特に重篤な infusion reaction を発現した患者の詳細については、医療現場に情報提供されることが望ましいと考える。

infusion reaction の発現が認められた海外第 I 相試験(以下、「CA209003 試験」)において、当該事象の発現により本薬の投与中止に至った 4 例の患者の詳細については、下表のとおりであった。

infusion reaction の発現により本薬の投与中止に至った患者一覧 (CA209003 試験)

年齢	性別	原疾患	投与量 (mg/kg)	基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	Grade	発現時期 (日)	投与回数 (回)	本薬との因果関係	重篤性	予防投与	その他の症状	治療内容
61	男	NSCLC	1	注入に伴う反応	2	1	1	あり	非重篤	なし	—	本薬投与中断 ジフェンヒドラミン ラニチジン塩酸塩
				注入に伴う反応	2	15	2	あり	非重篤	なし	口内乾燥 嘔気	ヒドロコルチゾン グラニセトロン塩酸塩
68	男	NSCLC	10	注入に伴う反応	2	1	1	あり	非重篤	なし	胸部絞扼感 咳嗽 顔面紅潮 低血圧 呼吸困難 喘鳴	グアイフェネシン
				注入に伴う反応	1	15	2	あり	非重篤	あり	鼻閉 鼻漏 胸部絞扼感	アルブテロール ナプロキセン
				注入に伴う反応	2	29	3	あり	非重篤	あり	流涙 顔面紅潮 疲労 くしゃみ	本薬投与中断 ヒドロコルチゾン
				注入に伴う反応	2	79	6	あり	非重篤	あり	—	—
80	女	NSCLC	10	過敏症	3	568	41	あり	重篤	なし	悪寒 舌腫脹	ヒドロキシジン塩酸塩 ヒドロコルチゾン ジフェンヒドラミン メペリジン
53	男	CRC	10	過敏症	3	1	1	あり	重篤	なし	息切れ 咳嗽 顔面紅潮 頭痛	生理食塩水 ジフェンヒドラミン ヒドロコルチゾン ファモチジン アセトアミノフェン アルブテロール 酸素投与

NSCLC：非小細胞肺癌、CRC：結腸・直腸癌、ヒドロコルチゾン：ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム

機構は、以下のように考える。

臨床試験における infusion reaction の発現状況及び infusion reaction が発現した場合の処置の状況（審査報告(1)「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (3) 5) infusion reaction について」の項参照）に加えて、上記 4 例の患者の詳細についても資料等を用いて医療現場に対して適切に注意喚起及び情報提供する必要があると判断した。

### (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「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、本薬の効能・効果を「根治切除不能な悪性黒色腫」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書の臨床成績の項に ONO-4538-02 試験に組み入れられた患者の詳細（ダカルバジンによる化学療法歴を有すること等）を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

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

- ONO-4538-02 試験の対象とされた根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫は希少疾病であり、かつ有効な治療法が極めて限られている疾患であることも考慮すると、一定の奏効率が認められた本薬（「(1) 有効性について」の項参照）は、当該疾患に対する治療選択肢の一つとして臨床的に意義のある薬剤であると考えられる。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の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。

### (4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を、「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 2mg/kg（体重）を3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。また、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 注射液の調製法及び点滴時間
  - 本薬の投与時には1回投与量として 2mg/kg となるように必要量を抜き取る。
  - 本薬は、1時間以上かけて点滴静注すること。
- 本薬の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2 又は 0.22µm）を使用すること。
- 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・用量に関連する使用上の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。

### (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等を検討することを目的として、本薬が投与された悪性黒色腫患者全例を対象とし、目標症例数 300 例、観察期間 6 カ月の全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目は、ONO-4538-02 試験及び CA209003 試験における有害事象の発現状況を踏まえ、間質性肺疾患、肝機能障害及び甲状腺機能異常を設定することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点で得られている日本人患者における本薬の安全性情報は極めて限られていることから、一定期間内に本薬が投与された全例を対象に製造販売後調査を実施し、本薬の安全性等について、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性等の情報を遅滞なく医療現場に提供する必要があると判断した。また、当該調査結果を踏まえて、解析対象症例数の追加、更なる調査又は試験等の要否を検討する必要があると判断した。

また、機構は、重点調査項目については、申請者が設定した上記の項目に加えて、本薬投与時に注意を要する有害事象である infusion reaction を設定する必要があると判断した。観察期間については、CA209003 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が 6 カ月以降にも発現していること等を踏まえ、6 カ月より長く設定する必要があると判断した。

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

- ONO-4538-02 試験の無増悪生存期間の中央値 [90%CI] が 169.0 日 [72.0 日, 277.0 日] であることを考慮すると、約半数の患者で本薬の投与期間が 6 カ月を超えると想定されることから、本調査の観察期間は 6 カ月より長く設定すべきと考える。

機構は、上記の議論を踏まえ、本調査計画の再検討等を指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の登録期間を、現在実施中の CA209066 試験等の結果が得られる予定時期までの 30 カ月とする。本薬の投与対象となる悪性黒色腫患者は、登録期間を 30 カ月とすることで約 850 例が収集される見込みである。なお、本調査の解析結果を踏まえ、解析対象症例数の追加、更なる調査又は試験等の要否を検討する。
- 重点調査項目は、間質性肺疾患、肝機能障害及び甲状腺機能異常に加えて、infusion reaction を設定する。
- 観察期間は、1 年と設定する。
- 一定の症例が集積された時点で中間集計を行い、本調査で得られた安全性等の情報を迅速に医療現場に提供する。

機構は、本調査計画案に関する申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

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>間質性肺疾患</li> <li>肝機能障害</li> <li>甲状腺機能異常</li> <li>infusion reaction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過度の免疫反応</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における有効性</li> </ul>		

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

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>使用成績調査（全例調査、計画の骨子（案）は下表参照）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成・提供</li> </ul>

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等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	根治切除不能な悪性黒色腫患者
視察期間	1年
予定症例数	約 850 例
主な調査項目	重点調査項目：間質性肺疾患、肝機能障害、甲状腺機能異常及び infusion reaction 上記以外の主な調査項目：患者背景、本薬の使用状況、併用薬剤及び併用療法、有害事象（臨床検査値の変動も含む）、有効性等

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2-1、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 説明文書の改訂に係る審議の一部を、標準業務手順書に定められた迅速審査を行う条件に該当しないにも係らず、迅速審査により行っていた。

治験依頼者

- 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に直ちに通知されていなかった。

Ⅳ. 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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

- [効能・効果] 根治切除不能な悪性黒色腫
- [用法・用量] 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。
- [承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

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]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 注射液の調製法及び点滴時間
  - 1) 本剤の投与時には1回投与量として2mg/kgとなるように必要量を抜き取る。
  - 2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。
- (2) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22 $\mu$ m）を使用すること。
- (3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。