

## 審議結果報告書

平成 27 年 12 月 7 日  
医薬・生活衛生局審査管理課

[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 27 年 7 月 21 日

### [審 議 結 果]

平成 27 年 11 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は5年10ヶ月とされた。

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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 27 年 11 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 27 年 7 月 21 日
[剤形・含量]	1 バイアル（2mL 又は 10mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え） 20mg 又は 100mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	優先審査（平成 27 年 8 月 18 日付け薬食審査発 0818 第 4 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 27 年 11 月 18 日

[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 27 年 7 月 21 日

### [審査結果]

提出された資料から、本薬の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、間質性肺疾患、肝機能障害、甲状腺機能異常、infusion reaction、皮膚障害、大腸炎・重度の下痢、重症筋無力症及び筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害及び脳炎については、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] 1. 根治切除不能な悪性黒色腫  
2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌  
(下線部追加)

[用法・用量] 1. 根治切除不能な悪性黒色腫  
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 2mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。  
2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌  
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。  
(下線部追加)

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。  
2. 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 27 年 10 月 2 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 27 年 7 月 21 日
[剤形・含量]	1 バイアル (2mL 又は 10mL) 中にニボルマブ (遺伝子組換え) 20mg 又は 100mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	<u>1. 根治切除不能な悪性黒色腫</u> <u>2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>1. 根治切除不能な悪性黒色腫</u> 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。 <u>2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 3mg/kg (体重) を 2 週間間隔で点滴静注する。 (下線部追加)

### 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。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は初回承認時 (「平成 26 年 6 月 18 日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg」参照) の資料として既に提出済みであることから、提出されていない。

#### 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 (以下、「BMS」) 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。

本邦では、本薬は、2014年7月に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として承認されている。

## (2) 開発の経緯等

非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）に対する本薬の臨床開発として、海外において、BMS社により、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の扁平上皮（以下、「SQ」）NSCLC患者及び非扁平上皮（以下、「NSQ」）NSCLC患者を対象とした第Ⅲ相試験（それぞれCA209017試験及びCA209057試験）が、それぞれ2012年10月及び2012年11月から実施された。米国及びEUでは、CA209017試験を主要な試験成績として、それぞれ2015年2月及び2014年9月にSQ-NSCLCに係る本薬の承認申請が行われ、米国では2015年3月に「OPDIVO (nivolumab) is indicated for the treatment of patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) with progression on or after platinum-based chemotherapy.」、EUでは2015年7月に「Nivolumab BMS is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy in adults.」を効能・効果として、それぞれ承認されている。また、米国及びEUでは、CA209057試験を主要な試験成績として、2015年7月にNSQ-NSCLCに係る本薬の承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2015年8月時点において、本薬はSQ-NSCLCに関する効能・効果にて、34の国又は地域で承認されている。また、2015年8月時点において、本薬がNSQ-NSCLCに関する効能・効果にて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、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発のSQ-NSCLC患者及びNSQ-NSCLC患者を対象とした第Ⅱ相試験（それぞれONO-4538-05試験及びONO-4538-06試験）が、それぞれ2013年5月及び2013年4月から実施された。

今般、CA209017試験及びCA209057試験を主要な試験成績として、NSCLCに係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 非臨床に関する資料

### 薬理試験成績の概要

本承認事項一部変更承認申請において、新たな試験成績は提出されていない。申請者は、ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の初回承認申請時に提出された資料等から、非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

本薬は、ヒトCD279（Programmed cell death-1、以下、「PD-1」）に対するヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1と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」））との結合を阻害することにより、がん抗原特異的なT細胞の増殖、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ことから、特定の癌腫にかかわらず、腫瘍に対して本薬の有効性が期待できると考える。

なお、ヒトNSCLCの腫瘍組織におけるPD-1、PD-L1及びPD-L2の発現状況に関する様々な報告がなされている（Br J Cancer 2015; 112: 95-102、Clin Lung Cancer 2013; 14: 157-63等）ものの、現時点では、PD-1、PD-L1及びPD-L2の発現状況と本薬の有効性との関連について、明確な結論は得られていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NSCLC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。また、PD-1、PD-L1及びPD-L2の発現状況と本薬の

有効性との関連等に関する情報については、本薬の使用において、より適切な患者を選択する観点から重要であると考えことから、引き続き検討し、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。

### 3. 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」）の測定は、①酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法（測定法番号：██████████、██████████）及び②電気化学発光免疫測定（以下、「ECLIA」）法（測定法番号：██████████）（「平成 26 年 6 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg」参照）に加えて、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 ECLIA 法（測定法番号：██████████、██████████）（定量下限：0.2µg/mL）により行われた。なお、██████████ から ██████████ への変更において、検体の前処理に関する自動化システムが導入されたが、当該自動化システムの導入は本薬の測定に影響を及ぼさないことがパーシャルバリデーションにより確認されている。

##### (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（██████████ 及び ██████████）により行われた。なお、██████████ から ██████████ への変更において、ルテニウム又はビオチン標識した本薬のロットが変更になったが、当該変更は抗ニボルマブ抗体の測定に影響を及ぼさないことがパーシャルバリデーションにより確認されている。

ヒト血清中の抗ニボルマブ中和抗体の測定は、ヒト CD279（Programmed cell death-1、以下、「PD-1」）を過剰発現させた ██████████、██████████ 細胞株、ヒト CD274（Programmed cell death-ligand 1、以下、「PD-L1」）を過剰発現させた ██████████、██████████ 細胞株及び本薬を用いた測定法により行われた。

申請者は、検体中の本薬が抗ニボルマブ抗体の測定に及ぼした影響について、以下のよう

に説明している。  
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 800µg/mL であった。国内第 II 相試験（①ONO-4538-05 試験（以下、「05 試験」）及び②ONO-4538-06 試験（以下、「06 試験」））、海外第 II 相試験（③CA209063 試験（以下、「63 試験」））及び海外第 III 相試験（④CA209017 試験（以下、「17 試験」）及び⑤CA209057 試験（以下、「57 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①113、②171、③120、④121 及び⑤150µg/mL であったことから、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低いと考える。

#### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

##### (1) 本薬が QT/QTc 間隔に及ぼす影響について

進行・再発の腎細胞癌患者を対象とした海外第 II 相試験（CA209010 試験）において、本薬 0.3~10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した際の薬物動態（以下、「PK」）データを用いて、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、「 $\Delta$ QTcF」）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  $\Delta$ QTcF との間に明確な関連は認められなかった。検討された用量範囲において、QTcF 及び  $\Delta$ QTcF がそれぞれ 480 及び 60msec を超える患者は認められなかった。また、本薬 10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した際の第 1 及び第 7 サイクルの  $C_{max}$ （平均値；それぞれ 200.69 及び 353.36 $\mu$ g/mL）における  $\Delta$ QTcF [90%信頼区間（以下、「CI」）]（msec）は、それぞれ -1.7 [-0.7, 4.1] 及び -10.3 [-23.8, 3.3] であった。

以上に加えて、海外第 I 相試験（CA209003 試験）において、本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した際の定常状態と想定される 9 回目投与後の  $C_{max}$  の平均値は 134.6 $\mu$ g/mL であり（「平成 26 年 6 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg」参照）、本薬 10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した際の第 1 及び第 7 サイクルの  $C_{max}$  と比較して低値であることを考慮すると、本薬 3mg/kg を 2 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問題とな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。

## (2) 母集団薬物動態（PPK）解析

国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）、国内第 II 相試験（ONO-4538-02 試験、05 試験、06 試験及び ONO-4538-08 試験）、海外第 I 相試験（CA209001 試験及び CA209003 試験）、海外第 II 相試験（CA209010 試験及び 63 試験）及び海外第 III 相試験（CA209037 試験）で得られた本薬の PK データ（1,044 例、8,624 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデル（NONMEM ver.7.1.2）を用いた母集団薬物動態（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。

本解析では、本薬の CL に対する共変量として、体重、性別、人種、乳酸脱水素酵素（LDH）、血清アルブミン、年齢、推定糸球体濾過量（eGFR）、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）、C 反応性タンパク（以下、「CRP」）、総リンパ球数、米国 National Cancer Institute（NCI）Organ Dysfunction Group classification に基づく肝機能分類及び癌腫が検討された。また、本薬の中心コンパートメントの分布容積（以下、「 $V_1$ 」）に対する共変量として、体重、性別及び人種が検討された。

その結果、本薬の CL に対する有意な共変量として、体重、血清アルブミン、CRP 及び総リンパ球数が選択された。また、 $V_1$  に対する有意な共変量として、体重が選択された。

申請者は、上記の結果に基づき、本薬の CL 及び  $V_1$  に及ぼす共変量の影響について、以下のように説明している。

- 本薬の CL に及ぼす体重、血清アルブミン、CRP 及び総リンパ球数の影響はいずれも、CL の個体間変動（変動係数：41.2%）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る。
- 体重が母集団の 5%点（49.1kg）、中央値（76.5kg）及び 95%点（114.1kg）である患者での  $V_1$  はそれぞれ 2.89、4.06 及び 5.51L であることが推定され、 $V_1$  に及ぼす体重の影響は  $V_1$  の個体間変動（変動係数：28.0%）と比較して大きかった。本薬の  $V_1$  の推定値（4.06L）はヒトの血漿量（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）に相当するため、本薬は主に血漿中に分布すると考えられること、及び体重の増加に伴い血漿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  $V_1$  が大きくなる結果が得られたと考える。

## (3) 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

本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内投与した国内第 II 相試験（05 試験及び 06 試験）の結果を基に、本薬の曝露量（AUC、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$ ）と奏効との関連について、ロジスティック回帰分析を用いて試験ごとに検討された。その結果、本薬の曝露量（AUC、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$ ）と奏効との間に明確な関連は認められなかった。

## 2) 本薬の曝露量と安全性との関連

本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内投与した国内第 II 相試験 (05 試験及び 06 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、②投与中止又は死亡に至った有害事象、及び③本薬の免疫賦活作用に起因すると考えられる Grade 3 以上の本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現との関連について、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①～③の有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。

以上より、本薬 3mg/kg を 2 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。

### (4) 本薬の PK に対する抗ニボルマブ抗体の影響

本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内投与した国内第 II 相試験 (05 試験及び 06 試験)、海外第 II 相試験 (63 試験) 及び海外第 III 相試験 (17 試験及び 57 試験) において抗ニボルマブ抗体の発現状況を検討した結果、以下のとおりであった。

- 本薬投与後に、連続した 2 測定時点以上で抗ニボルマブ抗体が陽性を示した患者 (以下、「persistent positive」) は、05 試験、06 試験、63 試験、17 試験及び 57 試験でそれぞれ 0/35 例 (0%)、1/76 例 (1.3%)、0/101 例 (0%)、1/109 例 (0.9%) 及び 0/251 例 (0%) であった。
- 最終測定時点のみ抗ニボルマブ抗体が陽性を示した患者 (以下、「only the last sample positive」) は、05 試験、06 試験、63 試験、17 試験及び 57 試験でそれぞれ 0/35 例 (0%)、2/76 例 (2.6%)、6/101 例 (5.9%)、4/109 例 (3.7%) 及び 12/251 例 (4.8%) であった。
- persistent positive 及び only the last sample positive 以外で抗ニボルマブ抗体が陽性を示した患者は、05 試験、06 試験、63 試験、17 試験及び 57 試験でそれぞれ 8/35 例 (22.9%)、5/76 例 (6.6%)、6/101 例 (5.9%)、16/109 例 (14.7%) 及び 31/251 例 (12.4%) であった。
- 抗ニボルマブ中和抗体が陽性を示した患者は、05 試験、06 試験、63 試験、17 試験及び 57 試験でそれぞれ 1/35 例 (2.9%)、0/76 例 (0%)、0/101 例 (0%)、3/109 例 (2.8%) 及び 3/251 例 (1.2%) であった。

また、国内第 II 相試験 (05 試験及び 06 試験)、海外第 II 相試験 (63 試験) 及び海外第 III 相試験 (17 試験及び 57 試験) における 1 回目の本薬投与開始後以降の血清中本薬濃度が検討された (下表)。その結果、抗ニボルマブ抗体陰性であった時点の患者と比較して、抗ニボルマブ抗体が陽性であった時点の患者の血清中本薬濃度は低値を示す傾向が認められたものの、両者の分布は概ね重なっており、明確な差異は認められなかった。

本薬 3mg/kg 反復投与時の血清中本薬濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )

	n	2 回目の投与前	n	8 回目の投与前
抗ニボルマブ抗体陽性患者*	90	17.2 $\pm$ 8.09	5	42.4 $\pm$ 34.4
抗ニボルマブ抗体陰性患者	458	19.3 $\pm$ 8.11	235	62.5 $\pm$ 20.9

平均値 $\pm$ 標準偏差、\* : 2 又は 8 回目の本薬投与前に抗ニボルマブ抗体が陽性を示した患者

さらに、国内第 I 相試験 (ONO-4538-01 試験)、国内第 II 相試験 (ONO-4538-02 試験、05 試験、06 試験及び ONO-4538-08 試験)、海外第 II 相試験 (63 試験) 及び海外第 III 相試験 (CA209037 試験) の PK データを用いて、抗ニボルマブ抗体陽性患者 (本薬投与後に 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) と抗ニボルマブ抗体陰性患者との間で、上記の PPK 解析で得られた最終モデル (「(2) 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 を比較した。その結果、抗ニボルマブ抗体陽性患者における CL は、抗ニボルマブ抗体陰性患者と比較して高値を示す傾向が認められたものの、抗ニボルマブ抗体陽性患者と抗ニボルマブ抗体陰性患者との間で 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。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬が QT/QTc 間隔に及ぼす影響、PPK 解析、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連、並びに本薬の PK に対する抗ニボルマブ抗体の影響について、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

#### (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、国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II 相試験 2 試験、海外第 I 相試験 2 試験、海外第 II 相試験 2 試験及び海外第 III 相試験 2 試験の計 9 試験が提出された。なお、国内第 I 相試験(ONO-4538-01 試験)及び海外第 I 相試験(CA209001 試験及び CA209003 試験)成績については、本薬の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する(「平成 26 年 6 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg」参照)。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	ONO-4538-05	II	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の SQ-NSCLC	35	本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		ONO-4538-06	II	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の NSQ-NSCLC	76	本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	CA209010	II	血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の腎細胞癌	167	本薬 0.3、2 又は 10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与	安全性
		CA209063	II	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の SQ-NSCLC	117	本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		CA209017	III	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の SQ-NSCLC	272 ①135 ②137	①本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与 ②DOC 75mg/m <sup>2</sup> を 3 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		CA209057	III	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の NSQ-NSCLC	582 ①292 ②290	①本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与 ②DOC 75mg/m <sup>2</sup> を 3 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性

SQ：扁平上皮、NSQ：非扁平上皮、NSCLC：非小細胞肺癌、DOC：ドセタキセル水和物

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Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : ONO-4538-05 試験<2013年4月～実施中 [データカットオフ日 : 20■■年■■月■■日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の扁平上皮 (以下、「SQ」) 非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」) 患者 (目標症例数 : 35 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 19 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

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中央判定による奏効率\*の結果は下表のとおりであった。

\* : 化学療法歴を有する進行・再発の NSCLC 患者を対象とした臨床試験 (J Clin Oncol 2004; 22: 1589-97) におけるドセタキセル水和物 (以下、「DOC」) 単独投与の奏効率を参考に、閾値奏効率は 9% と設定された。

最良総合判定及び奏効率 (RECIST ver.1.1、中央判定、FAS、35 例)

最良総合判定	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0
部分奏効 (PR)	9 (25.7)
安定 (SD)	10 (28.6)
増悪 (PD)	16 (45.7)
評価不能 (NE)	0
奏効 (CR+PR)	9
(奏効率 [95%CI*] (%))	(25.7 [14.2, 42.1])

\* : WILSON 法による正規近似

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

##### 2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-2 : ONO-4538-06 試験<2013年3月～実施中 [データカットオフ日 : 20■■年■■月■■日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の非扁平上皮 (以下、「NSQ」) NSCLC 患者 (目標症例数 : 75 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 19 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 76 例全例に本薬が投与され、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中央判定による奏効率\*の結果は下表のとおりであった。

\* : 化学療法歴を有する進行・再発の NSCLC 患者を対象とした臨床試験 (J Clin Oncol 2004; 22: 1589-97) における DOC 単独投与の奏効率を参考に、閾値奏効率は 9% と設定された。

最良総合判定及び奏効率 (RECIST ver.1.1、中央判定、FAS、76例)	
最良総合判定	例数 (%)
完全奏効 (CR)	2 (2.6)
部分奏効 (PR)	13 (17.1)
安定 (SD)	21 (27.6)
増悪 (PD)	38 (50.0)
評価不能 (NE)	2 (2.6)
奏効 (CR+PR)	15
(奏効率 [95%CI*] (%))	(19.7 [12.3, 30.0])

\* : WILSON 法による正規近似

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は 1/76 例 (1.3%) に認められた。死因は疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

## (2) 海外臨床試験

### 1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-1 : CA209010 試験<2011年5月～実施中 [データカットオフ日 : 20■■年■月■日] >)

血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の腎細胞癌患者 (目標症例数 : 150 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 39 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.3、2 及び 10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 198 例のうち、本薬が投与された 167 例 (0.3mg/kg 群 59 例、2mg/kg 群 54 例、10mg/kg 群 54 例) が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、0.3mg/kg 群 5/59 例 (8.5%)、2mg/kg 群 3/54 例 (5.6%)、10mg/kg 群 2/54 例 (3.7%) に認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行による死亡例 (0.3mg/kg 群 5 例、2mg/kg 群 3 例、10mg/kg 群 1 例) を除く患者の死因は、10mg/kg 群で多臓器不全 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

### 2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-3 : CA209063 試験<2012年11月～実施中 [データカットオフ日 : 20■■年■月■日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の SQ-NSCLC 患者 (目標症例数 : 100 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 27 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 140 例のうち、本薬が投与された 117 例が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独立画像評価委員会 (以下、「IRC」) 判定による奏効率の結果は下表のとおりであった。

最良総合判定及び奏効率 (RECIST ver.1.1、IRC 判定、117 例)

最良総合判定	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0
部分奏効 (PR)	17 (14.5)
安定 (SD)	30 (25.6)
増悪 (PD)	51 (43.6)
評価不能 (NE)	19 (16.2)
奏効 (CR+PR)	17
(奏効率 [95%CI*] (%))	(14.5 [8.7, 22.2])

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、14/117 例 (12.0%) に認められた。疾患進行による死亡 9 例を除く患者の死因は、低酸素性肺炎、大動脈瘤破裂、モルヒネ中毒、敗血症性ショック及び肺炎/呼吸不全各 1 例であった。このうち、低酸素性肺炎 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : CA209017 試験<2012 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の SQ-NSCLC 患者 (目標症例数 : 272 例) を対象に、本薬と DOC の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 95 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与、DOC 群では、DOC 75mg/m<sup>2</sup> を 3 週間間隔で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 272 例 (本薬群 135 例、DOC 群 137 例) が有効性の解析対象集団とされた。また、治験薬が投与されなかった 12 例 (本薬群 4 例、DOC 群 8 例) を除外した 260 例 (本薬群 131 例、DOC 群 129 例) が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、試験開始時点では、全生存期間 (以下、「OS」) 及び奏効率が設定された。主要評価項目を 2 つ設定することに伴う多重性を調節するため、有意水準は OS に両側 4%、奏効率に両側 1% で分割された。また、OS の最終解析に必要なイベント数 (189 件) の約 65% (123 件) が観察され、かつすべての被験者で 6 カ月以上の観察を終了した時点で、有効性の評価を目的とした奏効率の主解析及び OS の中間解析が計画され、DOC 群と比較して本薬群で統計学的に有意に高い奏効が得られ、かつ OS の中間解析の結果から本薬群で OS が延長する傾向が認められた場合には、本薬の有効性が確認されたと判断し、本試験を早期中止することが計画されていた。しかしながら、海外第 I 相試験 (CA209003 試験) の SQ-NSCLC 患者における本薬の奏効率は、本試験の開始時点では 50.0% (3/6 例) であったが、本試験開始後に CA209003 試験の最終解析が実施され 16.7% (9/54 例) であった。

20 年 月 日に治験実施計画書が改訂され、本試験の主要評価項目は OS のみとし、有意水準は両側 4% から 5% に変更された。

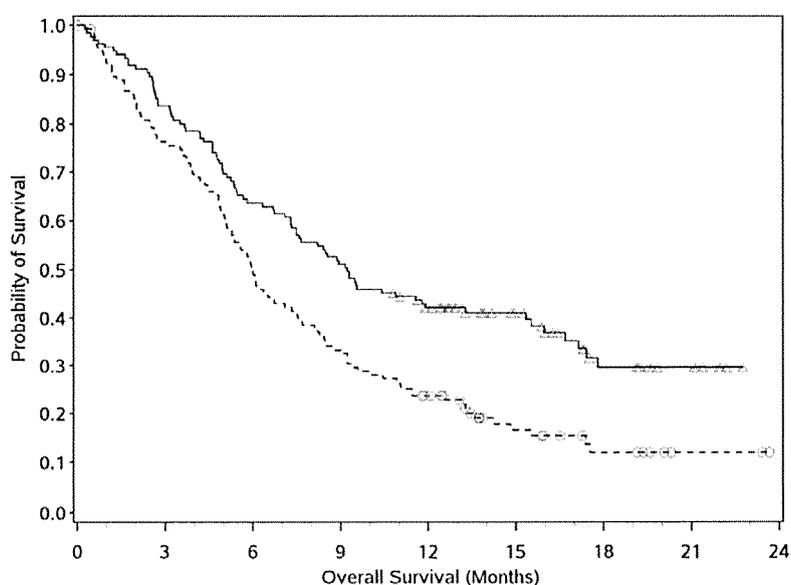
目標イベント数が 231 件に変更された。加えて、OS に関する有効性評価を目的とした中間解析については、目標イベント数の約 85% (196 件) の OS イベントが発生した時点に変更された。なお、OS の中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、試験開始時点より、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

有効性について、本試験の主要評価項目として設定された OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

OS の中間解析結果（有効性の解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ）

	本薬群	DOC 群
例数	135	137
死亡数 (%)	86 (63.7)	113 (82.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.23 [7.33, 13.27]	6.01 [5.13, 7.33]
ハザード比 [96.85%CI] *1	0.59 [0.43, 0.81]	
p 値 (両側) *2	0.0002	

\*1：地域（北米、欧州、その他）及び前治療（パクリタキセル、その他の抗悪性腫瘍剤）を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2：地域（北米、欧州、その他）及び前治療（パクリタキセル、その他の抗悪性腫瘍剤）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.0315



Number of Subjects at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab 3 mg/kg	135	113	86	69	52	31	15	7	0	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0	0

—○— Nivolumab 3 mg/kg (events : 86/135), median and 95% CI : 9.23 (7.33, 13.27)  
 - - -○- Docetaxel (events : 113/137), median and 95% CI : 6.01 (5.13, 7.33)

OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線（有効性の解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ）

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 16/131 例（12.2%）及び DOC 群 20/129 例（15.5%）に認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行による死亡例（本薬群 12 例、DOC 群 10 例）を除く患者の死因は、本薬群で心肺停止、脳卒中再発、大喀血及び不明各 1 例、DOC 群で呼吸不全、肺出血及び肺塞栓症各 2 例、上大静脈閉塞症候群、間質性肺疾患、敗血症及び出血性脳血管発作各 1 例であった。このうち、DOC 群の肺出血、間質性肺疾患及び敗血症各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

#### 4) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2：CA209057 試験＜2012 年 11 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日]＞）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の NSQ-NSCLC 患者（目標症例数：574 例）を対象に、本薬と DOC の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 112 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 3mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与、DOC 群では、DOC 75mg/m<sup>2</sup> を 3 週間間隔で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 582 例（本薬群 292 例、DOC 群 290 例）が有効性の解析対象集団とされた。また、治験薬が投与されなかった 27 例（本薬群 5 例、DOC 群 22 例）を除外した 555 例（本薬群 287 例、DOC 群 268 例）が安全性の解析対象集団とされた。

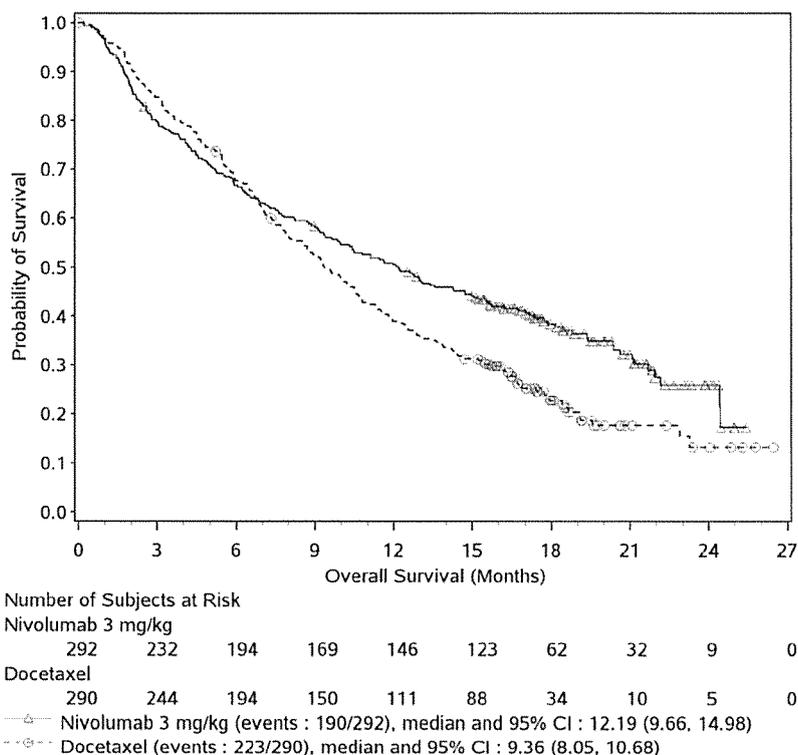
本試験の主要評価項目は OS と設定された。試験開始時には、目標イベント数（403 件）の約 65%（262 件）のイベントが観察された時点で、有効性の評価を目的とした中間解析が計画された。

20 年 月 日に治験実施計画書が改訂され、目標イベント数は 442 件に変更され、その約 86%（380 件）のイベントが観察された時点で中間解析を実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、試験開始時から、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

有効性について、本試験の主要評価項目として設定された OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

OS の中間解析結果（有効性の解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ）		
	本薬群	DOC 群
例数	292	290
死亡数 (%)	190 (65.1)	223 (76.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.19 [9.66, 14.98]	9.36 [8.05, 10.68]
ハザード比 [95.92%CI] *1	0.73 [0.59, 0.89]	
p 値 (両側) *2	0.0015	

\*1：維持療法による前治療（あり、なし）及び前治療のレジメン数（1、2）を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2：維持療法による前治療（あり、なし）及び前治療のレジメン数（1、2）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.0408



OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線（有効性の解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ）

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内までの死亡は、本薬群 36/287 例 (12.5%) 及び DOC 群 21/268 例 (7.8%) に認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行による死亡例 (本薬群 27 例、DOC 群 15 例) を除く患者の死因は、本薬群で肺塞栓症 2 例、頭蓋脳外傷、呼吸困難、呼吸不全、多臓器不全、心肺不全、肺炎及び不明各 1 例、DOC 群で発熱性好中球減少症、両側性肺炎、気管支炎、肺炎、呼吸不全及び不明各 1 例であった。このうち、DOC 群の発熱性好中球減少症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## <審査の概略>

### (1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、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、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の SQ-NSCLC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験 (17 試験)、並びに白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験 (57 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。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、海外第Ⅲ相試験 (17 試験及び 57 試験) と同様の選択・除外基準を満たす日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (それぞれ 05 試験及び 06 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、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の SQ-NSCLC 患者及び NSQ-NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 1) 対照群の設定について

申請者は、17 試験及び 57 試験の対照群として DOC 群を設定した理由について、以下のよう説明している。

試験計画時点における米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer (以下、「NCCN ガイドライン」) (ver.2.2012) 等において、①17 試験 (SQ-NSCLC) 及び②57 試験 (NSQ-NSCLC) の対象とされた白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の患者に対して、それぞれ①DOC 又はエルロチニブ塩酸塩 (以下、「エルロチニブ」) 及び②DOC、エルロチニブ又はペメトレキセドナトリウム水和物が推奨されていたこと等から、両試験ともに対照群として DOC 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 2) 有効性の評価項目及び評価結果について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の SQ-NSCLC 患者及び NSQ-NSCLC 患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであり、17 試験及び 57 試験の主要評価項目として OS が設定されたことは適切であったと考える。

また、17 試験及び 57 試験において、DOC 群と比較して本薬群で OS の優越性が検証されたこと (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 3) 海外第Ⅲ相試験」及び「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 4) 海外第Ⅲ相試験」の項参照) から、17 試験及び 57 試験の対象患者における本薬の有効性は示されたと判断した。

### 3) 日本人患者における本薬の有効性について

05 試験及び 06 試験における中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 25.7 [14.2, 42.1] 及び 19.7 [12.3, 30.0] であり、いずれも 95%CI の下限値が事前に設定された閾値 (9%) を上回った (「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 1) 国内第Ⅱ相試験」及び「<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)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の結果等から、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の日本人 SQ-NSCLC 患者及び NSQ-NSCLC 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

#### (3) 安全性について (死亡以外の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、SQ-NSCLC 患者及び NSQ-NSCLC 患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果である根治切除不能な悪性黒色腫に対する承認審査時において注意が必要と判断された事象 (間質性肺疾患、肝機能障害、甲状腺機能異常、infusion reaction 及び皮膚障害) (「平成 26 年 6 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg」参照)、並びに本邦において製造販売後に集積された症例に基づき、添付文書にて新たに注意喚起された大腸炎・重度の下痢、重症筋無力症及び筋炎 (「平成 27 年 9 月 15 日付け薬食安発 0915 第 1 号 別紙 5」参照) に加え、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害及び脳炎であり、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と考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。ただし、現在得られている安全性情報は限られているため、製造販売後も継続的に情報収集を行う必要があると考える (「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照)。

#### 1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、05 試験及び 17 試験、並びに 06 試験及び 57 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

SQ-NSCLC を対象とした 05 試験及び 17 試験における、安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (SQ-NSCLC 患者を対象とした試験)

	例数 (%)		
	05 試験 35 例	17 試験	
		本薬群 131 例	DOC 群 129 例
全有害事象	33 (94.3)	127 (96.9)	125 (96.9)
Grade 3 以上の有害事象	4 (11.4)	67 (51.1)	94 (72.9)
死亡に至った有害事象	0	19 (14.5)	22 (17.1)
重篤な有害事象	4 (11.4)	61 (46.6)	70 (54.3)
投与中止に至った有害事象	2 (5.7)	14 (10.7)	26 (20.2)
減量に至った有害事象	NA	NA	35 (27.1)
休薬に至った有害事象	9 (25.7)	36 (27.5)	33 (25.6)

NA：該当なし

17 試験において、DOC 群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、全 Grade では、呼吸困難 (本薬群：36.6%、DOC 群：29.5%、以下、同順)、咳嗽 (31.3%、18.6%)、疾患進行 (14.5%、8.5%)、頭痛 (13.7%、7.0%)、気管支炎 (9.2%、3.9%)、

そう痒症 (7.6%、2.3%)、高カルシウム血症 (7.6%、0%)、発声障害 (6.9%、0.8%) 及び甲状腺機能低下症 (5.3%、0%) であった。DOC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、疾患進行 (10.7%、7.0%) 及び高カルシウム血症 (2.3%、0%) であった。DOC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 (2.3%、0%) であった。DOC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は、疾患進行 (10.7%、6.2%) であった。

NSQ-NSCLC 患者を対象とした 06 試験及び 57 試験における、安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (NSQ-NSCLC 患者を対象とした試験)

	例数 (%)		
	06 試験 76 例	57 試験	
		本薬群 287 例	DOC 群 268 例
全有害事象	75 (98.7)	280 (97.6)	265 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	28 (36.8)	155 (54.0)	194 (72.4)
死亡に至った有害事象	0	46 (16.0)	23 (8.6)
重篤な有害事象	22 (28.9)	134 (46.7)	111 (41.4)
投与中止に至った有害事象	16 (21.1)	48 (16.7)	58 (21.6)
減量に至った有害事象	NA	NA	69 (25.7)
休薬に至った有害事象	13 (17.1)	82 (28.6)	53 (19.8)

NA：該当なし

57 試験において、DOC 群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、全 Grade では、食欲減退 (本薬群：28.9%、DOC 群：21.6%、以下、同順)、便秘 (23.0%、16.8%)、筋骨格痛 (13.6%、4.5%)、背部痛 (12.5%、6.3%)、発疹 (12.5%、4.9%)、そう痒症 (11.5%、1.9%)、疾患進行 (8.7%、3.0%) 及び甲状腺機能低下症 (6.6%、0%) であった。DOC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、疾患進行 (8.7%、2.6%) 及び肺塞栓症 (3.8%、1.5%) であった。DOC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、疾患進行 (3.1%、0.7%) であった。DOC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は、疾患進行 (6.6%、2.2%) であった。

また、申請者は、既承認の効能・効果である根治切除不能な悪性黒色腫と NSCLC における本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

NSCLC 患者を対象とした 05 試験及び 17 試験、並びに 06 試験及び 57 試験で本薬が投与された 529 例 (以下、「NSCLC 統合解析」) において認められた有害事象について、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) (以下、「02 試験」) での発現状況と比較した (下表)。

NSCLC 患者と悪性黒色腫患者の安全性の概要

	例数 (%)	
	NSCLC 統合解析	02 試験
	529 例	35 例
全有害事象	515 (97.4)	35 (100)
Grade 3 以上の有害事象	254 (48.0)	19 (54.3)
死亡に至った有害事象	65 (12.3)	1 (2.9)
重篤な有害事象	221 (41.8)	17 (48.6)
投与中止に至った有害事象	80 (15.1)	10 (28.6)
休薬に至った有害事象	140 (26.5)	6 (17.1)

02 試験と比較して、NSCLC 統合解析で発現率が 20%以上高かった有害事象は認められなかった。02 試験と比較して、NSCLC 統合解析で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、疾患進行 (NSCLC 統合解析：7.4%、02 試験：0%、以下、同順) 及び肺炎 (4.0%、0%) であった。02 試験と比較して、NSCLC 統合解析で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象は、疾患進行 (6.2%、0%) であった。

一方、NSCLC 統合解析と比較して、02 試験で発現率が 20%以上高かった有害事象は、全 Grade では、CRP 増加 (02 試験：37.1%、NSCLC 統合解析：1.3%、以下、同順)、血中乳酸脱水素酵素増加 (34.3%、1.9%)、そう痒症 (31.4%、10.2%)、倦怠感 (28.6%、4.7%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加 (28.6%、3.8%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「GGT」) 増加 (25.7%、1.5%)、遊離トリヨードチロニン減少 (25.7%、0%)、血中アルブミン減少 (22.9%、0%)、ヘモグロビン減少 (22.9%、0.6%)、ヘマトクリット減少 (20.0%、0%)、総タンパク減少 (20.0%、0%)、赤血球数減少 (20.0%、0%) 及び遊離サイロキシン減少 (20.0%、0%) であった。NSCLC 統合解析と比較して 02 試験で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (8.6%、1.7%)、悪心 (5.7%、1.7%)、肝障害 (5.7%、0.2%)、AST 増加 (5.7%、0.4%)、血中アルブミン減少 (5.7%、0%)、血中クレアチンホスホキナーゼ (以下、「CPK」) 増加 (8.6%、0.2%)、GGT 増加 (11.4%、0.4%)、ヘマトクリット減少 (8.6%、0%)、ヘモグロビン減少 (8.6%、0.2%)、リンパ球数減少 (5.7%、1.3%)、血小板数減少 (5.7%、0%)、赤血球数減少 (8.6%、0%)、食欲減退 (11.4%、1.9%)、悪性黒色腫 (5.7%、0%)、転移部痛 (5.7%、0%) 及び癌疼痛 (8.6%、0.2%) であった。NSCLC の統合解析と比較して 02 試験で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

17 試験及び 57 試験において、DOC 群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象が認められたものの、大部分は Grade 2 以下であり、SQ-NSCLC 及び NSQ-NSCLC に対して本薬を投与した際の有害事象は、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察、本薬の中止等の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。ただし、本薬群で発現率が高かった有害事象については、本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考えられる。

## 2) 安全性の国内外差について

申請者は、05 試験及び 17 試験の本薬群において認められた本薬の安全性情報を基に、SQ-NSCLC 患者における本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

17 試験の本薬群と比較して、05 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では、倦怠感 (05 試験：17.1%、17 試験の本薬群：1.5%、以下、同順)、血中 CPK 増加 (17.1%、0%) 及びリンパ球数減少 (11.4%、0%) であった。このうち、17 試験の本薬群と比較して、05 試験で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象はリンパ球数減少 (8.6%、0%) であった。

一方、05 試験と比較して、17 試験の本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では、呼吸困難 (17 試験の本薬群：36.6%、05 試験：5.7%)、咳嗽 (31.3%、8.6%)、疲労 (30.5%、2.9%)、貧血 (16.8%、5.7%)、無力症 (15.3%、0%)、疾患進行 (14.5%、0%)、頭痛 (13.7%、2.9%) 及び便秘 (13.0%、2.9%) であった。うち、05 試験と比較して、17 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は疾患進行 (10.7%、0%) であった。

また、申請者は、06 試験及び 57 試験の本薬群において認められた本薬の安全性情報を基に、NSQ-NSCLC 患者における本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

57 試験の本薬群と比較して、06 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では、倦怠感 (06 試験:17.1%、57 試験の本薬群:1.4%、以下、同順) 及び鼻咽頭炎 (18.4%、4.5%) であった。うち、57 試験の本薬群と比較して、06 試験で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

一方、06 試験と比較して、57 試験の本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では、疲労 (57 試験の本薬群:31.7%、06 試験:15.8%、以下、同順)、咳嗽 (26.5%、9.2%)、便秘 (23.0%、9.2%)、呼吸困難 (22.6%、2.6%)、無力症 (20.6%、0%) 及び筋骨格痛 (13.6%、2.6%) であった。うち 06 試験と比較して、57 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

05 試験及び 06 試験において検討された日本人患者数は限られることから、本薬の有害事象の発現率について国内外での差異を厳密に比較することには限界があると考えられるもの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象及び日本人のみで認められた有害事象の大部分は Grade 2 以下であり、日本人患者においても本薬は忍容可能と考える。ただし、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象及び日本人のみで認められた有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、05 試験、06 試験、17 試験、57 試験等において認められた重篤な有害事象等に注目して、各事象の検討を行った。

### 3) 神経障害について

申請者は、本薬投与による神経障害について、以下のように説明している。

神経障害を示す有害事象として、MedDRA 器官別大分類の「神経系障害」に該当する有害事象を集計した。

05 試験において、神経障害は 4/35 例 (11.4%) に認められ、Grade 3 以上の事象は認められなかった。重篤又は死亡に至った事象は認められなかった。

17 試験において、神経障害は本薬群で 45/131 例 (34.4%)、DOC 群で 57/129 例 (44.2%) に認められ、Grade 3 以上の事象は本薬群で 5 例 (3.8%:脳血管発作、頭痛、筋無力症候群、痙攣、脊髄圧迫及び虚血性脳卒中各 1 例 (重複例あり))、DOC 群で 11 例 (8.5%:末梢性ニューロパチー 3 例、脳血管発作及び神経毒性各 2 例、失語症、浮動性めまい、嗜眠、ヘルペス後神経痛及び第 7 脳神経麻痺各 1 例 (重複例あり)) に認められた。重篤な事象は本薬群で 5 例 (3.8%:全身性強直性間代性発作、筋無力症候群、痙攣、脊髄圧迫及び虚血性脳卒中各 1 例)、DOC 群で 4 例 (3.1%:脳血管発作 2 例、失語症、末梢性感覚ニューロパチー及び第 7 脳神経麻痺各 1 例 (重複例あり)) に認められ、本薬群の筋無力症候群 1 例及び DOC 群の末梢性感覚ニューロパチー 1 例では、本薬又は DOC との因果関係は否定されなかった。死亡に至った事象は本薬群で認められず、DOC 群で 1 例 (0.8%:脳血管発作) に認められ、DOC との因果関係は否定された。

06 試験において、神経障害は 19/76 例 (25.0%) に認められ、Grade 3 以上の事象は 3 例 (3.9%:脳梗塞、浮動性めまい及び痙攣各 1 例) に認められた。重篤な事象は 3 例 (3.9%:脳梗塞、浮動性めまい及び痙攣各 1 例) に認められ、浮動性めまい 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った事象は認められなかった。

57 試験において、神経障害は本薬群で 100/287 例 (34.8%)、DOC 群で 124/268 例 (46.3%) に認められ、Grade 3 以上の事象は本薬群で 9 例 (3.1%:頭痛及び失神各 2 例、頸動脈狭

窄、脳血管発作、浮動性めまい、片麻痺、水頭症及び神経痛各1例（重複例あり）、DOC群で7例（2.6%：末梢性ニューロパチー3例、浮動性めまい、意識消失、傾眠及び脊髄圧迫各1例）に認められた。重篤な事象は本薬群で10例（3.5%：頭痛4例、頸動脈狭窄、脳血管発作、片麻痺、水頭症、神経痛、傾眠及び失神各1例（重複例あり）、DOC群で2例（0.7%：傾眠及び脊髄圧迫各1例）に認められ、本薬群の脳血管発作1例では、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った事象は、いずれの群においても認められなかった。

上記のいずれの試験においても本薬の投与により死亡に至った神経障害は認められなかったものの、承認申請時に提出した臨床試験成績には含まれない4つの海外臨床試験（悪性黒色腫を対象としたCA209試験、CA209試験及びCA209試験、並びに腎細胞癌を対象としたCA209試験）において、死亡に至った神経障害として、それぞれくも膜下出血、中毒性脳症、昏睡及び脳出血各1例が認められ、中毒性脳症及び昏睡各1例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

また、既承認の効能・効果である根治切除不能な悪性黒色腫に関する本邦における製造販売後の国内症例集積において、死亡に至った事象として、脳出血2例及び重症筋無力症1例が認められ、重症筋無力症1例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による重篤な神経障害が認められ、また死亡に至った有害事象も認められていることから、本薬の投与に際して神経障害の発現には注意が必要であり、当該事象の発現状況等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

#### 4) 腎障害について

申請者は、本薬投与による腎障害について、以下のように説明している。

腎障害を示す有害事象として、MedDRA基本語の「血中クレアチニン増加」、「血中尿素増加」、「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」、「自己免疫性腎炎」、「腎不全」、「急性腎不全」、「腎尿管管壊死」、「尿管管間質性腎炎」及び「尿量減少」に該当する有害事象を集計した。

05試験及び17試験における腎障害の発現状況は下表のとおりである。

腎障害の発現状況（05試験及び17試験）						
基本語 （ MedDRA/J ver.17.1）	例数（%）					
	05試験 35例		17試験			
			本薬群 131例		DOC群 129例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	2 (5.7)	0	7 (5.3)	3 (2.3)	3 (2.3)	0
血中クレアチニン増加	2 (5.7)	0	6 (4.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	0
腎不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
尿管管間質性腎炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	1 (0.8)	0

05試験において、重篤又は死亡に至った事象は認められなかった。

17試験において、重篤な事象はDOC群では認められず、本薬群で1例（0.8%：尿管管間質性腎炎）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った事象は、いずれの群においても認められなかった。

06試験及び57試験における腎障害の発現状況は下表のとおりである。

腎障害の発現状況 (06 試験及び 57 試験)

基本語*	例数 (%)					
	06 試験 76 例		57 試験			
	全 Grade	Grade 3 以上	本薬群 287 例		DOC 群 268 例	
全 Grade			Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	
腎障害	5 (6.6)	1 (1.3)	16 (5.6)	0	3 (1.1)	0
血中クレアチニン増加	3 (3.9)	0	11 (3.8)	0	3 (1.1)	0
血中尿素増加	2 (2.6)	0	3 (1.0)	0	0	0
急性腎不全	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.7)	0	0	0

\*: 06 試験は MedDRA/J ver.17.0、57 試験は MedDRA/J ver.17.1

06 試験において、重篤な事象は 1 例 (1.3%: 急性腎不全) に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った事象は、認められなかった。

57 試験において、重篤な事象は DOC 群では認められず、本薬群で 1 例 (0.3%: 血中クレアチニン増加) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った事象は、いずれの群においても認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による重篤な腎障害が認められていることから、本薬の投与に際して腎障害の発現には注意が必要であり、腎障害の発現状況等について、添付文書を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。さらに、本薬投与中は定期的に腎機能検査値のモニタリングを行い、異常が認められた場合には、本薬の投与を中止する等の適切な対応がとられるよう、臨床試験で設定された腎機能検査の頻度について、資材等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

### 5) 静脈血栓症・塞栓症について

申請者は、本薬投与による静脈血栓症・塞栓症の発現状況について、以下のように説明している。

静脈血栓症・塞栓症を示す有害事象として、MedDRA 標準検索式の「静脈の塞栓及び血栓」に該当する有害事象を集計した。

05 試験において、静脈血栓症・塞栓症は 2/35 例 (5.7%) に認められ、Grade 3 以上の事象は認められなかった。重篤又は死亡に至った事象は認められなかった。

17 試験において、静脈血栓症・塞栓症は本薬群で 3/131 例 (2.3%)、DOC 群で 7/129 例 (5.4%) に認められ、Grade 3 以上の事象は本薬群で 3 例 (2.3%: 肺塞栓症 2 例及び肺血栓症 1 例)、DOC 群で 5 例 (3.9%: 肺塞栓症 3 例、上大静脈症候群及び上大静脈閉塞各 1 例) に認められた。重篤な事象は本薬群で 3 例 (2.3%: 肺塞栓症 2 例及び肺血栓症 1 例)、DOC 群で 3 例 (2.3%: 肺塞栓症 2 例及び上大静脈症候群 1 例) に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。死亡に至った事象は本薬群で認められず、DOC 群で 3 例 (2.3%: 肺塞栓症 2 例及び上大静脈症候群 1 例) に認められ、いずれの事象も DOC との因果関係が否定された。

06 試験において、静脈血栓症・塞栓症は 1/76 例 (1.3%) に認められ、Grade 3 以上の事象は認められなかった。重篤又は死亡に至った事象は認められなかった。

57 試験において、静脈血栓症・塞栓症は本薬群で 21/287 例 (7.3%)、DOC 群で 11/268 例 (4.1%) に認められ、Grade 3 以上の事象は本薬群で 12 例 (4.2%: 肺塞栓症 11 例及び深部静脈血栓症 1 例)、DOC 群で 8 例 (3.0%: 肺塞栓症 4 例、深部静脈血栓症 3 例及び頸静脈血栓症 1 例) に認められた。重篤な事象は本薬群で 12 例 (4.2%: 肺塞栓症 11 例及び深部静脈血栓症 1 例)、DOC 群で 6 例 (2.2%: 肺塞栓症 3 例、深部静脈血栓症 2 例及び頸静脈

血栓症 1 例) に認められ、本薬群の肺塞栓症 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った事象は DOC 群では認められず、本薬群で 2 例 (0.7% : 肺塞栓症 2 例) に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与により、静脈血栓・塞栓症が発現し、重篤例も認められていることから、本薬の投与に際して静脈血栓症・塞栓症の発現には注意が必要であると考え。したがって、静脈血栓・塞栓症の発現状況等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## 6) 副腎障害について

申請者は、本薬投与による副腎障害について、以下のように説明している。

副腎障害を示す有害事象として、MedDRA 基本語の「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」、「視床下部-下垂体-副腎系抑制」及び「続発性副腎皮質機能不全」に該当する有害事象を集計した。

05 試験において、副腎障害は 1/35 例 (2.9%) に認められ、Grade 3 以上の事象は認められなかった。重篤又は死亡に至った事象は認められなかった。

17 試験において、副腎障害は、認められなかった。

06 試験において、副腎障害は 1/76 例 (1.3%) に認められ、Grade 3 以上の事象は認められなかった。重篤な事象は 1 例 (1.3% : 続発性副腎皮質機能不全) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った事象は、認められなかった。

57 試験において、副腎障害は本薬群で 1/287 例 (0.3%)、DOC 群で 1/268 例 (0.4%) に認められ、Grade 3 以上の事象は DOC 群で認められず、本薬群で 1 例 (0.3% : 副腎機能不全) に認められた。重篤な事象は DOC 群で認められず、本薬群で 1 例 (0.3% : 副腎機能不全) に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った事象は、いずれの群においても認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与により重篤な副腎障害が認められていることから、本薬の投与に際して副腎障害に注意が必要であり、当該事象の発現状況等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## 7) 脳炎について

申請者は、本薬投与による脳炎について、以下のように説明している。

05 試験、17 試験及び 06 試験において、脳炎は、認められなかった。

57 試験において、脳炎は、DOC 群では認められず、本薬群で 1/287 例 (0.3%) に認められた。当該事象は、Grade 3 及び重篤と判断され、本薬との因果関係は否定されず、転帰は死亡であった。

57 試験を含む本薬のすべての臨床試験において、本薬単独投与により脳炎を発現した患者の詳細は下表のとおりであった。

脳炎を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	原疾患	Grade	発現時期 (日目)	処置・治療	因果関係	転帰
CA209	71	女	NSCLC	3	219	抗生物質等	あり	死亡
CA209	51	男	MEL	4	130	ステロイド、抗ウイルス剤、抗生物質等	あり	未回復
CA209	51	男	SCLC	2	39	ステロイド、免疫グロブリン	なし	回復
CA209	51	女	SCLC	4	16	ステロイド、免疫グロブリン	あり	未回復
CA209	21	女	HL	3	158	抗ウイルス剤	なし	回復

NSCLC : 非小細胞肺癌、MEL : 悪性黒色腫、SCLC : 小細胞肺癌、HL : ホジキンリンパ腫

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による重篤な脳炎が認められ、死亡に至った症例も認められていることから、本薬の投与に際して脳炎の発現には注意が必要であり、当該事象の発現状況及び発現時の処置等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### 8) その他

申請者は、承認申請時に提出した臨床試験成績以外の海外の臨床試験から、本薬投与により懸念される皮膚障害及び血球貪食性リンパ組織球症の発現状況について、以下のよう

##### ①重篤な皮膚障害について

海外の臨床試験において、重篤な皮膚障害として TEN を発現した患者の詳細は下表のとおりであった。

TEN を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	原疾患	Grade	発現時期 (日目)	処置・治療	因果関係	転帰
CA209	5	男	FL	5	12	ステロイド、免疫グロブリン、抗生物質、抗真菌剤等	あり	死亡
CA209	7	男	NSCLC	5	71	ステロイド、免疫グロブリン、抗生物質、抗真菌剤、シクロホスファミド、免疫抑制剤等	あり	死亡
CA209	6	女	MEL	不明	116	ステロイド、免疫抑制剤	あり	未回復
CA209	7	男	MEL	4	106	ステロイド、抗生物質等	あり	回復

FL：濾胞性リンパ腫、NSCLC：非小細胞肺癌、MEL：悪性黒色腫

##### ②血球貪食性リンパ組織球症

海外の臨床試験において、血球貪食性リンパ組織球症が認められ、当該事象の発現状況は下表のとおりであった。

血球貪食性リンパ組織球症を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	原疾患	Grade	発現時期 (日目)	処置・治療	重篤性	因果関係	転帰
CA209	6*	男	胃癌	不明	56	ステロイド、抗生物質	重篤	あり	回復
CA209	7	男	MEL	3	556	不明	重篤	なし	死亡

MEL：悪性黒色腫、\*：本薬とイピリブマブとの併用投与

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①については、本薬投与により TEN が認められ、死亡に至った患者も認められていることから、本薬の投与に際して TEN の発現には注意が必要であり、当該事象の発現状況等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

②については、本薬との因果関係は現時点では明確ではないものの、一般的に血球貪食性リンパ組織球症が発現した場合には重篤になる可能性があることから、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた際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。

#### (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「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」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については、以下の旨が設定されていた。

- 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。

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下記に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、申請者が設定した上記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

#### 1) 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の記載内容について、以下のとおりであった。なお、現時点では、EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2014 年版 日本肺癌学会編（金原出版株式会社、2014 年）、及び新臨床腫瘍学 改訂第 4 版（南江堂、2015 年）において、本薬に関する記載はなかった。

##### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.7.2015) :
  - 17 試験の結果から、Performance Status（以下、「PS」）0～2 の白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC に対して、本薬は推奨される。
  - 57 試験の結果から、PS 0～2 の白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC に対して、本薬は推奨される。本薬の有効性と PD-L1 の発現との関連を示す情報は得られていないことから、本薬の投与に際して PD-L1 の発現の有無を確認することは推奨しない。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI PDQ) (2015 年 9 月 3 日版) :
  - 17 試験及び 57 試験の結果から、白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC に対して、本薬は推奨される。ただし、本薬投与による免疫関連の有害事象の発現に対して慎重なモニタリングが必要である。

##### <教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins 2015, PA, USA) :
  - 海外第 I 相試験 (CA209003 試験) において、本薬の投与により NSCLC 患者でも奏効例が認められたことから、SQ-NSCLC 患者を対象とした海外第 II 相試験及び海外第 III 相試験、並びに NSQ-NSCLC 患者を対象とした海外第 III 相試験が実施中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

17 試験及び 57 試験の結果等から、本薬は当該試験の対象患者である白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の NSCLC 患者に対する新たな治療選択肢として位置付けられると考える。

#### 2) 本薬の投与対象について

申請者は、本薬の投与対象について、17 試験及び 57 試験の結果等から、本薬は当該試験の対象患者である白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の NSCLC 患者であると考える旨を説明している。

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

17 試験及び 57 試験では、ウサギ抗ヒト PD-L1 抗体 (clone 28-8) を用いて、ホルマリン固定パラフィン包埋された腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況\*について情報収集したことから、当該情報 (カットオフ値: 1、5 及び 10%) と本薬の有効性及び安全性との関連について、それぞれ下記の検討を行った。なお、PD-L1 以外の因子については、現在解析中であり、20 年 第 四半期以降に結果が得られる予定である。

\*: 中央評価機関において、腫瘍組織検体中に評価可能な腫瘍細胞が 100 個以上存在することを確認した後、評価可能な腫瘍細胞に占める細胞膜が染色された細胞 (以下、「PD-L1 陽性細胞」) の割合を算出した。

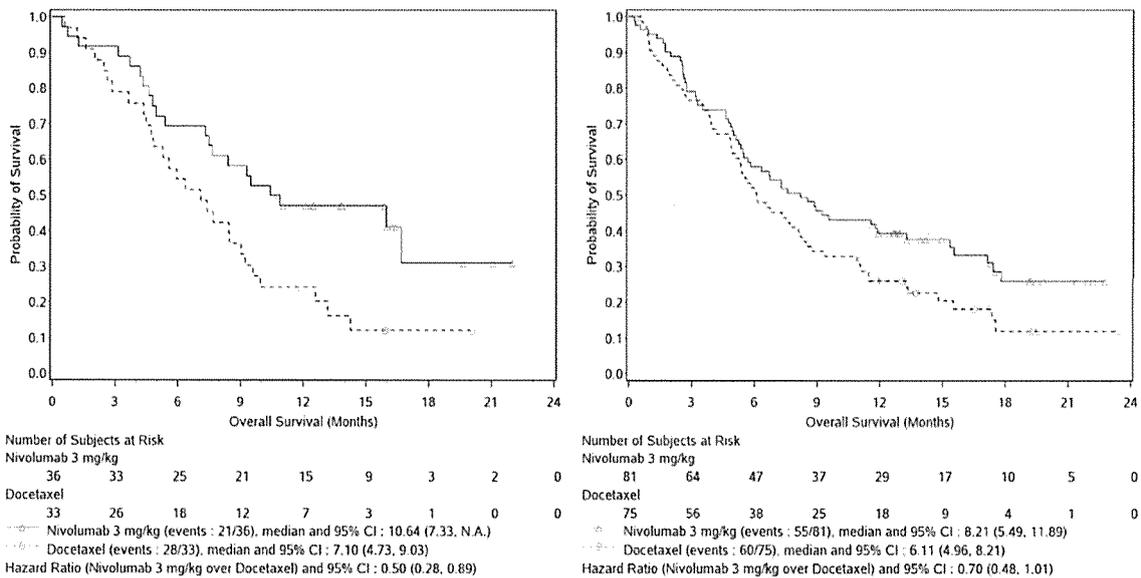
### ①有効性

17 試験で PD-L1 陽性細胞の割合が計測可能であった SQ-NSCLC 患者 (本薬群 117/135 例 (86.7%)、DOC 群 108/137 例 (78.8%)) における、PD-L1 の発現状況別の OS は下表及び下図 (カットオフ値 10%のみ) のとおりであり、PD-L1 の発現状況にかかわらず DOC 群と比較して本薬群で OS が延長した。

腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性 (17 試験)

PD-L1	投与群	例数	OS		交互作用 p 値	
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]		
<1%	本薬	54	8.71 [5.68, 15.54]	0.58 [0.37, 0.91]	0.5556	
	DOC	52	5.91 [4.96, 7.69]			
≥1%	本薬	63	9.30 [5.45, 15.97]	0.70 [0.46, 1.06]		
	DOC	56	7.24 [4.86, 8.77]			
<5%	本薬	75	8.54 [5.49, 13.27]	0.69 [0.47, 1.02]		0.4747
	DOC	69	6.14 [5.13, 8.28]			
≥5%	本薬	42	9.95 [5.82, 17.15]	0.55 [0.33, 0.92]		
	DOC	39	6.37 [4.50, 9.03]			
<10%	本薬	81	8.21 [5.49, 11.89]	0.70 [0.48, 1.00]	0.4062	
	DOC	75	6.11 [4.96, 8.21]			
≥10%	本薬	36	10.64 [7.33, NE]	0.52 [0.30, 0.92]		
	DOC	33	7.10 [4.73, 9.03]			

NE: 推定不能、\*: 治療群、PD-L1 の発現状況、及び治療群と PD-L1 の発現状況の交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定された。



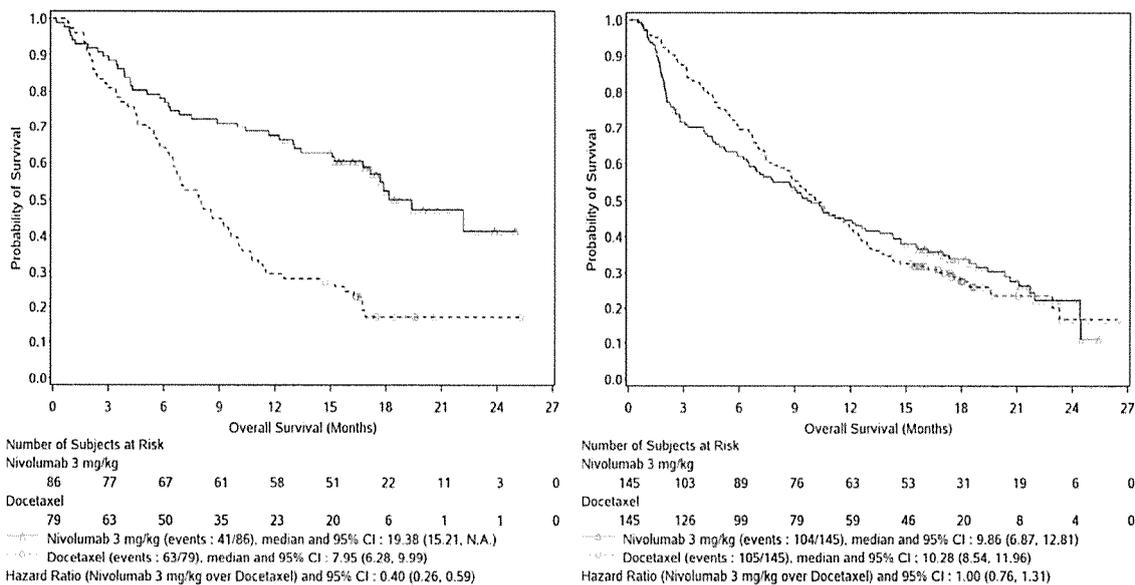
17 試験の PD-L1 の発現状況別での OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線  
 (20 年 月 日データカットオフ、左図：PD-L1 ≥ 10% の患者集団、右図：PD-L1 < 10% の患者集団)

一方、57 試験で PD-L1 陽性細胞の割合が計測可能であった NSQ-NSCLC 患者（本薬群 231/292 例（79.1%）、DOC 群 224/290 例（77.2%））における、PD-L1 の発現状況別の OS は下表及び下図（カットオフ値 10% のみ）のとおりであり、PD-L1 陽性患者では、カットオフ値（1、5 及び 10%）にかかわらず DOC 群と比較して本薬群で OS が延長したものの、PD-L1 陰性患者では、カットオフ値（1、5 及び 10%）にかかわらず本薬群と DOC 群の OS は同程度であった。なお、臨床的に意義のある効果予測因子として関連がある可能性があるとする交互作用検定の閾値を  $p \leq 0.2$  と事前に規定しており、その結果は下表のとおりであった。

腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性（57 試験）

PD-L1	投与群	例数	OS		交互作用 p 値
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	
<1%	本薬	108	10.41 [7.29, 14.26]	0.90 [0.66, 1.24]	0.0646
	DOC	101	10.09 [7.36, 11.93]		
≥1%	本薬	123	17.15 [12.09, 20.63]	0.59 [0.43, 0.81]	
	DOC	123	9.00 [7.10, 10.55]		
<5%	本薬	136	9.66 [6.87, 12.62]	1.01 [0.76, 1.33]	0.0004
	DOC	138	10.09 [8.05, 11.93]		
≥5%	本薬	95	18.17 [15.21, NE]	0.43 [0.30, 0.63]	
	DOC	86	8.11 [6.47, 10.05]		
<10%	本薬	145	9.86 [6.87, 12.81]	1.00 [0.76, 1.31]	0.0002
	DOC	145	10.28 [8.54, 11.96]		
≥10%	本薬	86	19.38 [15.21, NE]	0.40 [0.27, 0.59]	
	DOC	79	7.95 [6.28, 9.99]		

NE：推定不能、\*：治療群、PD-L1 の発現状況及び治療群と PD-L1 の発現状況の交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定された。



57 試験の PD-L1 の発現状況別での OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線

(20 年 月 日 データカットオフ、左図：PD-L1 ≥ 10% の患者集団、右図：PD-L1 < 10% の患者集団)

## ②安全性

17 試験において、PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満及び 1%以上の集団の有害事象の発現率はそれぞれ 98.1 及び 98.3%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 53.7 及び 50.8%、5%未満及び 5%以上の集団の有害事象の発現率はそれぞれ 97.3 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 50.7 及び 55.0%、10%未満及び 10%以上の集団の有害事象の発現率はそれぞれ 97.5 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 51.9 及び 52.9%であり、SQ-NSCLC 患者では、腫瘍組織検体中の PD-L1 発現状況と本薬の安全性との間に明確な差異は認められなかった。

また、57 試験において、PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満及び 1%以上の集団の有害事象の発現率はそれぞれ 97.2 及び 97.5%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 49.1 及び 53.7%、5%未満及び 5%以上の集団の有害事象の発現率はそれぞれ 97.0 及び 97.8%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 50.0 及び 53.8%、10%未満及び 10%以上の集団の有害事象の発現率はそれぞれ 97.2 及び 97.6%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 51.0 及び 52.4%であり、NSQ-NSCLC 患者でも、腫瘍組織検体中の PD-L1 発現状況と本薬の安全性との間に明確な差異は認められなかった。

以上の①及び②の検討結果より、NSQ-NSCLC では、PD-L1 陰性の本薬群と DOC 群の OS は同程度であり、PD-L1 陽性患者と PD-L1 陰性患者との間に交互作用が存在し、PD-L1 の発現状況が本薬の効果予測因子である可能性が示唆されたものの、DOC 群と比較して本薬群で Grade 3 以上の有害事象等の発現率が低く（「(3) 安全性について」の項参照）、本薬の安全性プロファイルが良好であったこと等を考慮すると、SQ-NSCLC 及び NSQ-NSCLC とともに、腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況にかかわらず、本薬の投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

57 試験における PD-L1 の発現状況別の OS の結果に関しては、探索的な位置付けで行われた部分集団解析の結果であること等から、現時点では、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の SQ-NSCLC 及び NSQ-NSCLC とともに、腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況にかかわらず、本薬の投与が推奨される旨の申請者の説明については、受入

れ可能と考える。したがって、17 試験及び 57 試験の対象患者が白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する患者であったことを添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」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、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。

ただし、PD-L1 陽性患者と PD-L1 陰性患者との間に交互作用が存在し、PD-L1 の発現状況が本薬の効果予測因子である可能性が示唆されていることから、本薬のより適切な投与対象を選択可能となるよう、PD-L1 の発現状況等、本薬の効果予測因子に関する情報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、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、PD-L1 以外の因子についても、本薬の投与に際して参考となる可能性があることから、当該因子の検討結果が得られ次第、医療現場への情報提供の必要性を検討すべきと考える。

### 3) 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、本薬の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、当該内容について効能・効果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る。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### (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 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 注射液の調製法及び点滴時間
  - 本薬を投与時には、1 回投与量として 3mg/kg となるように必要量を抜き取ること。
  - 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（0.2～1.2 $\mu$ 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。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を、申請どおり「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3mg/kg（体重）を 2 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、NSCLC に対する用法・用量に関連する使用上の注意の項について、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 3mg/kg となるように必要量を抜き取ること。
  - 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、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に用法・用量を設定した 05 試験、06 試験、17 試験及び 57 試験において、本薬の有用性及び安全性が示されたことから、当該試験に基づき本薬の申請用法・用量を上記のように設定した。なお、本薬の投与時間については、当該試験の設定に基づき、1 時間以上かけて点滴静注する旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する。

- 進行・再発の NSCLC 患者等を対象とした海外第 I 相試験 (CA209003 試験) において、本薬 1mg/kg を 2 週間間隔で投与された NSCLC 患者と比較して、本薬 3 又は 10mg/kg を 2 週間間隔で投与された NSCLC 患者で高い奏効率が得られたこと。
- CA209003 試験において、Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現率は、本薬 0.1~3mg/kg を 2 週間間隔で投与された患者と比較して、10mg/kg を 2 週間間隔で投与された患者において高い傾向が認められたことから、安全性の観点から本薬 10mg/kg の 2 週間間隔投与は推奨されないと考えたこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2) インラインフィルターの孔径について

本薬の投与に用いるインラインフィルターの孔径について、既承認効能・効果である根治切除不能な悪性黒色腫においては、0.2 又は 0.22 $\mu$ m と設定されていたものの、本承認申請においては、0.2~1.2 $\mu$ m と設定されていた。

申請者は、インラインフィルターの孔径の変更理由について、以下のように説明している。

本薬の溶解時に生成される可能性がある凝集体により免疫反応が引き起こされる可能性があることから、凝集体を除去することを目的として、05 試験、06 試験、63 試験、17 試験及び 57 試験の開始時点では 0.2 又は 0.22 $\mu$ m の孔径のインラインフィルターを使用することを規定していた。しかしながら、インラインフィルターの孔径の選択肢を増やすことは医療機関における利便性の向上が期待されると考えたこと等から、上記の臨床試験における当該孔径の規定を 0.2~1.2 $\mu$ m と変更した。

なお、上記の変更は、全患者の組み入れが終了した時点以降に行われたこと等から、本薬の安全性とインラインフィルターの孔径との関連は検討できていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

0.22 $\mu$ m を超える孔径のインラインフィルターを用いて本薬を投与した際の安全性について検討可能な臨床試験成績が得られていないことから、インラインフィルターの孔径を 0.2~1.2 $\mu$ m に変更することは適切でないと考えます。

## 3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、NSCLC 患者に対して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。

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、本薬が投与されたすべての NSCLC 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。

重点調査項目については、本薬の薬理作用から特に懸念される事象及び臨床試験において高い発現率で認められた事象を考慮し、間質性肺疾患、肝機能障害、甲状腺機能障害、大腸炎及び infusion reaction を設定する。

目標症例数については、特に NSCLC 患者では間質性肺疾患の発現により呼吸機能低下を伴う重症化が懸念されることから、間質性肺疾患の発現が検討可能な症例数として、国内第Ⅱ相試験（05 試験及び 06 試験）における間質性肺疾患の発現率に基づき 1,000 例と設定した。なお、当該目標症例数にて、本薬投与開始前の肺機能に関する臨床所見、臨床検査等のリスク因子の探索が可能である。

観察期間については、05 試験、06 試験、63 試験、17 試験及び 57 試験において、重点調査項目に設定した上記の有害事象の 90%程度が本薬使用開始後 12 カ月以内に発現していることに加え、新たな有害事象が 12 カ月以降に発現していないことから、12 カ月と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人 NSCLC 患者における本薬の安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は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、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目について、申請者の提示する内容に加え、本薬投与時に注意を要する有害事象である重度の下痢、重症筋無力症及び筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎並びに重度の皮膚障害を追加すべきと考える。

目標症例数及び観察期間について、新たに重点調査項目に設定する有害事象の発現状況及び発現時期を踏まえ、再検討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。なお、国内第Ⅰ相試験(ONO-4538-01 試験)及び海外第Ⅰ相試験(CA209001 試験及び CA209003 試験)成績については、本薬の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する(「平成 26 年 6 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg」参照)。

#### (1) 国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-05 試験)

有害事象は 33/35 例(94.3%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 24/35 例(68.6%)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.17.1)	発現率が 10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	33 (94.3)	4 (11.4)
胃腸障害		
下痢	5 (14.3)	0
悪心	4 (11.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	6 (17.1)	0
発熱	9 (25.7)	0
臨床検査		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (17.1)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)	
	35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
リンパ球数減少	4 (11.4)	3 (8.6)
代謝及び栄養障害 食欲減退	8 (22.9)	0
皮膚及び皮下組織障害 発疹	5 (14.3)	0

重篤な有害事象は 4/35 例 (11.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は心房細動、下痢、悪性胸水、間質性肺疾患及び肺臓炎各 1 例 (2.9%) であった。このうち、心房細動、間質性肺疾患及び肺臓炎各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/35 例 (5.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、続発性副腎皮質機能不全及び間質性肺疾患各 1 例 (2.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

## (2) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

有害事象は 75/76 例 (98.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 64/76 例 (84.2%) 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。

発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)	
	76 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	75 (98.7)	28 (36.8)
胃腸障害		
下痢	9 (11.8)	0
悪心	13 (17.1)	1 (1.3)
嘔吐	8 (10.5)	1 (1.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	12 (15.8)	1 (1.3)
倦怠感	13 (17.1)	0
発熱	16 (21.1)	1 (1.3)
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	14 (18.4)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	17 (22.4)	4 (5.3)
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	9 (11.8)	1 (1.3)
発疹	14 (18.4)	0

重篤な有害事象は 22/76 例 (28.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、間質性肺疾患及び胸水各 3 例 (3.9%)、食欲減退及び肺障害各 2 例 (2.6%)、心タンポナーデ、続発性副腎皮質機能不全、大腸炎、発熱、肝障害、気管支炎、硬膜下血腫、前立腺癌、脳梗塞、痙攣、浮動性めまい、急性腎不全及び気胸各 1 例 (1.3%) であった。このうち、間質性肺疾患 3 例、肺障害及び胸水各 2 例、続発性副腎皮質機能不全、大腸炎、肝障害、気管支炎、硬膜下血腫、食欲減退及び浮動性めまい各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 16/76 例 (21.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、間質性肺疾患 4 例 (5.3%)、胸水 3 例 (3.9%)、腹水及び肺障害各 2 例 (2.6%)、心タンポナーデ、続発性副腎皮質機能不全、慢性甲状腺炎、

大腸炎、嘔吐、疲労、全身性浮腫及び筋肉痛各 1 例 (1.3%) であった。このうち、間質性肺疾患 4 例、肺障害及び胸水各 2 例、続発性副腎皮質機能不全、慢性甲状腺炎、腹水、大腸炎、疲労及び筋肉痛各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### (3) 海外第Ⅱ相試験 (CA209010 試験)

有害事象は 0.3mg/kg 群 58/59 例 (98.3%)、2mg/kg 群 54/54 例 (100%)、10mg/kg 群 53/54 例 (98.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.3mg/kg 群 44/59 例 (74.6%)、2mg/kg 群 36/54 例 (66.7%)、10mg/kg 群 42/54 例 (77.8%) 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。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)					
	0.3mg/kg 群 59 例		2mg/kg 群 54 例		10mg/kg 群 54 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	58 (98.3)	30 (50.8)	54 (100)	36 (66.7)	53 (98.1)	25 (46.3)
胃腸障害						
悪心	16 (27.1)	2 (3.4)	15 (27.8)	2 (3.7)	12 (22.2)	0
便秘	12 (20.3)	1 (1.7)	17 (31.5)	0	9 (16.7)	0
嘔吐	11 (18.6)	0	7 (13.0)	0	11 (20.4)	0
下痢	6 (10.2)	0	9 (16.7)	0	12 (22.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	24 (40.7)	4 (6.8)	23 (42.6)	2 (3.7)	28 (51.9)	1 (1.9)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	5 (8.5)	0	13 (24.1)	0	10 (18.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	10 (16.9)	1 (1.7)	14 (25.9)	2 (3.7)	17 (31.5)	0
関節痛	6 (10.2)	0	15 (27.8)	1 (1.9)	14 (25.9)	1 (1.9)
四肢痛	5 (8.5)	0	14 (25.9)	1 (1.9)	3 (5.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	17 (28.8)	1 (1.7)	16 (29.6)	0	9 (16.7)	0
呼吸困難	16 (27.1)	5 (8.5)	8 (14.8)	2 (3.7)	12 (22.2)	3 (5.6)
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	6 (10.2)	0	5 (9.3)	0	12 (22.2)	0

重篤な有害事象は、0.3mg/kg 群 27/59 例 (45.8%)、2mg/kg 群 33/54 例 (61.1%)、10mg/kg 群 22/54 例 (40.7%) 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、0.3mg/kg 群で高カルシウム血症、悪性新生物進行及び貧血各 3 例 (5.1%)、疼痛、肺塞栓症、便秘、悪心、痙攣、脊髄圧迫及び腎細胞癌各 2 例 (3.4%)、2mg/kg 群で脊髄圧迫 4 例 (7.4%)、悪性新生物進行 3 例 (5.6%)、末梢性浮腫、喀血、胸水、膵炎、高血糖、脱水、錯感覚、肺炎、貧血、低血圧及び急性腎不全各 2 例 (3.7%)、10mg/kg 群で呼吸困難 3 例 (5.6%)、肺塞栓症、腹痛、悪性新生物進行及び中枢神経系転移各 2 例 (3.7%) であった。このうち、2mg/kg 群の膵炎、高血糖及び貧血各 1 例、10mg/kg 群の呼吸困難 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、0.3mg/kg 群 3/59 例 (5.1%)、2mg/kg 群 11/54 例 (20.4%)、10mg/kg 群 7/54 例 (13.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、0.3mg/kg 群で呼吸困難、胸水、中枢神経系病変及び心膜炎各 1 例 (1.7%)、2mg/kg 群で脊髄圧迫 2 例 (3.7%)、疲労、肺臓炎、咳嗽、喘鳴、悪心、膵炎、腸炎、小腸潰瘍、背部痛、錯感覚、発疹、AST 増加、甲状腺機能低下症及び副腎機能不全各 1 例 (1.9%)、10mg/kg 群で多臓器不全、呼吸困難、胸水、肺塞栓症、肺臓炎、頭蓋内出血、平衡障害、血中 ALP 増加、AST 増加及び ALT 増加各 1 例 (1.9%) であった。このうち、0.3mg/kg 群の

心膜炎 1 例、2mg/kg 群の肺臓炎、咳嗽、喘鳴、腭炎、腸炎、発疹、AST 増加、甲状腺機能低下症及び副腎機能不全各 1 例、10mg/kg 群の胸水、肺臓炎、頭蓋内出血、平衡障害、血中 ALP 増加、AST 増加及び ALT 増加各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

#### (4) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

有害事象は 117/117 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 87/117 例 (74.4%) に認められた。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/J ver.17.0)	発現率が 20%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	117 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	117 (100)	75 (64.1)
胃腸障害		
便秘	28 (23.9)	0
悪心	34 (29.1)	2 (1.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	58 (49.6)	8 (6.8)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	41 (35.0)	3 (2.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	37 (31.6)	2 (1.7)
呼吸困難	44 (37.6)	10 (8.5)

重篤な有害事象は 68/117 例 (58.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 8 例 (6.8%)、呼吸困難及び肺炎各 7 例 (6.0%)、肺臓炎及び高カルシウム血症各 5 例 (4.3%)、慢性閉塞性肺疾患 4 例 (3.4%)、咯血及び疼痛各 3 例 (2.6%)、胸水、肺出血、腹痛、低血圧、上大静脈症候群、筋骨格系胸痛及び錯乱状態各 2 例 (1.7%) であった。このうち、肺臓炎 5 例、肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、37/117 例 (31.6%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 5 例 (4.3%)、悪性新生物進行 4 例 (3.4%)、呼吸困難、疲労及び肺炎各 2 例 (1.7%) であった。このうち、肺臓炎 5 例、疲労 2 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

#### (5) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

有害事象は本薬群 127/131 例 (96.9%)、DOC 群 125/129 例 (96.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 76/131 例 (58.0%)、DOC 群 111/129 例 (86.0%) 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/J ver.17.1)	いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象			
	例数 (%)			
	本薬群 131 例		DOC 群 129 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	127 (96.9)	67 (51.1)	125 (96.9)	94 (72.9)
血液及びリンパ系障害				
貧血	22 (16.8)	4 (3.1)	37 (28.7)	4 (3.1)
好中球減少症	2 (1.5)	1 (0.8)	43 (33.3)	38 (29.5)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	本薬群 131 例		DOC 群 129 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害				
下痢	20 (15.3)	2 (1.5)	33 (25.6)	4 (3.1)
悪心	20 (15.3)	3 (2.3)	32 (24.8)	3 (2.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	20 (15.3)	0	27 (20.9)	9 (7.0)
疲労	40 (30.5)	3 (2.3)	51 (39.5)	11 (8.5)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	32 (24.4)	1 (0.8)	35 (27.1)	2 (1.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	41 (31.3)	2 (1.5)	24 (18.6)	0
呼吸困難	48 (36.6)	7 (5.3)	38 (29.5)	8 (6.2)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	1 (0.8)	1 (0.8)	29 (22.5)	1 (0.8)

重篤な有害事象は本薬群 61/131 例 (46.6%)、DOC 群 70/129 例 (54.3%) 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、本薬群で悪性新生物進行 18 例 (13.7%)、肺炎 7 例 (5.3%)、発熱 5 例 (3.8%)、高カルシウム血症 4 例 (3.1%)、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難、肺臓炎、肺塞栓症、呼吸不全、脱水、貧血及び嘔下障害各 2 例 (1.5%)、DOC 群で発熱性好中球減少症 13 例 (10.1%)、肺炎 10 例 (7.8%)、悪性新生物進行 9 例 (7.0%)、好中球減少症 4 例 (3.1%)、肺感染、肺出血、脱水及び心房細動各 3 例 (2.3%)、感染、敗血症、呼吸困難、肺塞栓症、呼吸不全、咯血、無力症及び脳血管発作各 2 例 (1.6%) であった。このうち、本薬群の発熱 2 例、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患及び肺臓炎各 1 例、DOC 群の発熱性好中球減少症 13 例、好中球減少症 4 例、脱水 2 例、肺炎、感染、肺感染、敗血症及び肺出血各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 14/131 例 (10.7%)、DOC 群 26/129 例 (20.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で悪性新生物進行 4 例 (3.1%)、肺臓炎及び肺炎各 3 例 (2.3%)、呼吸不全 2 例 (1.5%)、DOC 群で末梢性ニューロパチー 4 例 (3.1%)、呼吸不全、悪性新生物進行、無力症及び疲労各 2 例 (1.6%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 2 例、DOC 群の末梢性ニューロパチー 4 例、疲労 2 例、無力症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

#### (6) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

有害事象は本薬群 280/287 例 (97.6%)、DOC 群 265/268 例 (98.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 199/287 例 (69.3%)、DOC 群 236/268 例 (88.1%) 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/J ver.17.1)	いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 例数 (%)			
	本薬群 287 例		DOC 群 268 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	280 (97.6)	155 (54.0)	265 (98.9)	194 (72.4)
血液及びリンパ系障害				
貧血	34 (11.8)	5 (1.7)	68 (25.4)	13 (4.9)
好中球減少症	2 (0.7)	1 (0.3)	87 (32.5)	75 (28.0)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	本薬群 287 例		DOC 群 268 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害				
便秘	66 (23.0)	2 (0.7)	45 (16.8)	2 (0.7)
下痢	45 (15.7)	3 (1.0)	73 (27.2)	3 (1.1)
悪心	63 (22.0)	5 (1.7)	80 (29.9)	2 (0.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	59 (20.6)	10 (3.5)	62 (23.1)	11 (4.1)
疲労	91 (31.7)	9 (3.1)	102 (38.1)	18 (6.7)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	83 (28.9)	5 (1.7)	58 (21.6)	4 (1.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	76 (26.5)	1 (0.3)	62 (23.1)	0
呼吸困難	65 (22.6)	15 (5.2)	63 (23.5)	10 (3.7)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	4 (1.4)	0	70 (26.1)	0

重篤な有害事象は本薬群 134/287 例 (46.7%)、DOC 群 111/268 例 (41.4%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で悪性新生物進行 23 例 (8.0%)、肺炎 12 例 (4.2%)、肺塞栓症 11 例 (3.8%)、呼吸困難 9 例 (3.1%)、胸水 8 例 (2.8%)、呼吸不全 6 例 (2.1%)、疼痛 5 例 (1.7%)、肺臓炎、全身健康状態低下、発熱、悪心及び頭痛各 4 例 (1.4%)、中枢神経系転移、気管支炎、無力症及び下痢各 3 例 (1.0%)、DOC 群で発熱性好中球減少症 24 例 (9.0%)、肺炎 13 例 (4.9%)、好中球減少症 8 例 (3.0%)、悪性新生物進行 7 例 (2.6%)、呼吸困難 5 例 (1.9%)、呼吸不全、発熱、貧血及び脱水各 4 例 (1.5%)、肺塞栓症、胸水、喀血、気管支炎、気道感染、疼痛、全身健康状態低下、無力症、背部痛、心嚢液貯留及び精神状態変化各 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 4 例、悪心 2 例、肺塞栓症、呼吸困難及び下痢各 1 例、DOC 群の発熱性好中球減少症 22 例、好中球減少症 8 例、肺炎 5 例、発熱、無力症、貧血及び脱水各 3 例、気管支炎及び気道感染各 2 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 48/287 例 (16.7%)、DOC 群 58/268 例 (21.6%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で悪性新生物進行 9 例 (3.1%)、呼吸不全 4 例 (1.4%)、呼吸困難、肺臓炎及び肺塞栓症各 3 例 (1.0%)、DOC 群で疲労 9 例 (3.4%)、無力症、末梢性浮腫、肺炎及び末梢性ニューロパチー各 5 例 (1.9%)、全身健康状態低下 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 3 例、呼吸困難及び肺塞栓症各 1 例、DOC 群の疲労 9 例、末梢性浮腫及び末梢性ニューロパチー各 5 例、無力症 4 例、肺炎 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 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、本薬の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、切除不

能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は効能・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 27 年 11 月 17 日

### I. 申請品目

[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 27 年 7 月 21 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. 3. (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、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の扁平上皮 (以下、「SQ」) 非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」) 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験、以下、「17 試験」)、及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の非扁平上皮 (以下、「NSQ」) NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験、以下、「57 試験」) において、対照群として設定されたドセタキセル水和物 (以下、「DOC」) 群と比較して、ニボルマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) 群で、主要評価項目とされた全生存期間 (以下、「OS」) の延長が検証されたことから、17 試験及び 57 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員より支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (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、NSCLC 患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、①既承認の効能・効果 (根治切除不能な悪性黒色腫) の承認時に本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象 (間質性肺疾患、肝機能障害、甲状腺機能異常、infusion reaction 及び皮膚障害)、並びに②本邦において製造販売後に集積された症例に基づき、添付文書にて新たに注意喚起された大腸炎・重度の下痢、重症筋無力症及び筋炎に加えて、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害並びに脳炎に注意が必要であると判断した。

また、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理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、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。

- 本薬投与による過度の免疫反応による副作用は、一般に従来の抗悪性腫瘍剤では発現率が低く、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師であっても対応に慣れていない医師がいることが想定される。したがって、当該事象に対する対処法等については、医療現場に具体的に情報提供する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議における議論を踏まえ、本薬投与による過度の免疫反応による副作用を発現した患者に対する対処法等については、資材等を用いて、医療現場に具体的に情報提供する

必要があると判断した。

機構は、上記について適切に対応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。

### (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. 3. (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、添付文書の臨床成績の項に、17試験及び57試験に組み入れられた患者が白金系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する患者であった旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項においては以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 「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。
- 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。

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。

- 57試験のCD274 (Programmed cell death-ligand 1、以下、「PD-L1」)の発現状況別の部分集団解析の結果、腫瘍組織検体におけるPD-L1の発現が低かった患者集団(<10%)ではOSのハザード比[95%信頼区間]は1.00 [0.76, 1.31]であった(審査報告(1)「II. 3. (iii) <審査の概略> (4) 2) 本薬の投与対象について」の項参照)。当該部分集団解析結果等に基づき、本薬の投与対象を効能・効果で限定するといった対応を行うことは難しいと考えるが、当該結果は、本薬を投与するか否か判断する上で重要な情報であることから、PD-L1の発現状況と本薬の有効性及び安全性との関連について精査した上で、17試験及び57試験の部分集団ごとの安全性の結果等を含め、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、17試験及び57試験におけるPD-L1の発現状況別の安全性の結果等について説明を求め、申請者は以下のように説明している。

17試験について、PD-L1の発現状況別(カットオフ値10%)の本薬の安全性の概要及び死亡に至った有害事象は、それぞれ下表のとおりであった。

腫瘍組織検体におけるPD-L1の発現状況別(カットオフ値10%)の安全性の概要(17試験)

	例数 (%)			
	PD-L1			
	≥10%		<10%	
	本薬群 34例	DOC群 31例	本薬群 79例	DOC群 69例
全有害事象	34 (100)	29 (93.5)	77 (97.5)	68 (98.6)
Grade 3以上の有害事象	18 (52.9)	21 (67.7)	41 (51.9)	52 (75.4)
死亡に至った有害事象	5 (14.7)	2 (6.5)	9 (11.4)	13 (18.8)
重篤な有害事象	16 (47.1)	16 (51.6)	36 (45.6)	36 (52.2)
投与中止に至った有害事象	4 (11.8)	5 (16.1)	9 (11.4)	17 (24.6)
休薬に至った有害事象	12 (35.3)	8 (25.8)	20 (25.3)	19 (27.5)

腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別 (カットオフ値 10%) の死亡に至った有害事象 (17 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	PD-L1 ≥ 10%		PD-L1 < 10%	
	本薬群 34 例	DOC 群 31 例	本薬群 79 例	DOC 群 69 例
全有害事象	5 (14.7)	2 (6.5)	9 (11.4)	13 (18.8)
心臓障害				
心肺停止	0	0	1 (1.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
突然死	1 (2.9)	0	0	0
全身健康状態低下	1 (2.9)	0	0	0
感染症及び寄生虫症				
敗血症	0	1 (3.2)	0	0
代謝及び栄養障害				
脱水	0	0	0	1 (1.4)
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)				
悪性新生物進行	2 (5.9)	1 (3.2)	8 (10.1)	5 (7.2)
中枢神経系転移	0	0	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
喀血	0	0	0	1 (1.4)
間質性肺疾患	0	0	0	1 (1.4)
肺出血	0	0	0	2 (2.9)
呼吸不全	1 (2.9)	0	0	2 (2.9)

57 試験について、PD-L1 の発現状況別 (カットオフ値 10%) の本薬の安全性の概要及び死亡に至った有害事象は、下表のとおりであった。

腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別 (カットオフ値 10%) の安全性の概要 (57 試験)

	例数 (%)			
	PD-L1			
	≥ 10%		< 10%	
	本薬群 84 例	DOC 群 72 例	本薬群 143 例	DOC 群 135 例
全有害事象	82 (97.6)	71 (98.6)	139 (97.2)	133 (98.5)
Grade 3 以上の有害事象	44 (52.4)	57 (79.2)	73 (51.0)	95 (70.4)
死亡に至った有害事象	9 (10.7)	10 (13.9)	31 (21.7)	7 (5.2)
重篤な有害事象	38 (45.2)	39 (54.2)	68 (47.6)	47 (34.8)
投与中止に至った有害事象	11 (13.1)	16 (22.2)	27 (18.9)	30 (22.2)
休薬に至った有害事象	29 (34.5)	11 (15.3)	36 (25.2)	30 (22.2)

腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別 (カットオフ値 10%) の死亡に至った有害事象 (57 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	PD-L1 ≥ 10%		PD-L1 < 10%	
	本薬群 84 例	DOC 群 72 例	本薬群 143 例	DOC 群 135 例
全有害事象	9 (10.7)	10 (13.9)	31 (21.7)	7 (5.2)
血液及びリンパ系障害				
貧血	0	0	0	1 (0.7)
発熱性好中球減少症	0	1 (1.4)	0	0
心臓障害				
心肺不全	1 (1.2)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
多臓器不全	1 (1.2)	0	0	0
疼痛	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
突然死	0	1 (1.4)	1 (0.7)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	PD-L1 $\geq$ 10%		PD-L1<10%	
	本薬群 84 例	DOC 群 72 例	本薬群 143 例	DOC 群 135 例
全身健康状態低下	0	1 (1.4)	2 (1.4)	0
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	0	0	0	1 (0.7)
感染	1 (1.2)	0	0	0
肺炎	2 (2.4)	2 (2.8)	1 (0.7)	0
傷害、中毒及び処置合併症				
頭部損傷	1 (1.2)	0	0	0
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)				
骨転移	0	1 (1.4)	0	0
悪性新生物進行	0	2 (2.8)	18 (12.6)	3 (2.2)
肺の悪性新生物	1 (1.2)	0	0	0
新生物進行	0	0	1 (0.7)	0
非小細胞肺癌	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
呼吸困難	2 (2.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	0
安静時呼吸困難	0	0	1 (0.7)	0
低酸素血症	0	0	1 (0.7)	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.7)	0
呼吸不全	1 (1.2)	1 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.5)

また、機構は、57 試験に関して、PD-L1 の発現状況以外に本薬の有効性に影響を及ぼした可能性のある因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

57 試験における PD-L1 の発現状況以外の因子別の OS は、下表のとおりであった。

腫瘍検体組織における PD-L1 の発現状況以外の因子別の有効性 (57 試験)

因子	投与群	例数	OS		
			中央値 [95%信頼区間] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	
維持療法による 前治療歴	あり	本薬	122	12.35 [10.32, 18.79]	0.80 [0.58, 1.10]
		DOC	111	10.51 [9.23, 14.23]	
	なし	本薬	170	12.19 [6.93, 14.72]	0.73 [0.57, 0.93]
		DOC	179	8.71 [7.00, 10.58]	
前治療のレジメン数	1	本薬	256	12.75 [9.99, 16.20]	0.69 [0.56, 0.85]
		DOC	259	9.30 [8.02, 10.68]	
	2	本薬	35	8.21 [2.79, 15.54]	1.34 [0.73, 2.43]
		DOC	31	10.09 [5.88, NE]	
	その他	本薬	1	14.72 [NE, NE]	NE [NE, NE]
		DOC	0	NE [NE, NE]	
地域	北米	本薬	105	16.76 [10.81, 20.63]	0.52 [0.37, 0.72]
		DOC	110	8.02 [6.70, 10.09]	
	欧州	本薬	135	10.32 [6.51, 15.54]	0.81 [0.61, 1.07]
		DOC	134	9.30 [7.46, 10.81]	
	その他	本薬	52	11.14 [6.21, 14.26]	1.49 [0.91, 2.45]
		DOC	46	14.46 [10.28, NE]	
喫煙歴	あり	本薬	231	12.09 [9.33, 15.21]	0.70 [0.56, 0.86]
		DOC	227	9.33 [7.95, 10.74]	
	なし	本薬	58	12.85 [7.59, 20.37]	1.02 [0.64, 1.61]
		DOC	60	9.95 [6.77, NE]	
	不明	本薬	3	11.99 [7.23, NE]	NE [NE, NE]
		DOC	3	3.29 [2.83, NE]	

因子	投与群	例数	OS		
			中央値 [95%信頼区間] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	
上皮増殖因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異	あり	本薬	44	9.20 [5.19, 13.11]	1.18 [0.69, 2.00]
		DOC	38	11.53 [5.75, 17.81]	
	なし	本薬	168	13.57 [10.41, 18.43]	0.66 [0.51, 0.86]
		DOC	172	9.26 [7.72, 10.74]	
	不明	本薬	80	11.29 [7.72, 15.74]	0.74 [0.51, 1.06]
		DOC	80	9.33 [7.20, 11.96]	
中枢神経系転移	あり	本薬	34	7.61 [4.47, 11.14]	1.04 [0.62, 1.76]
		DOC	34	7.33 [4.40, 10.55]	
	なし	本薬	258	13.11 [10.32, 17.15]	0.71 [0.58, 0.88]
		DOC	256	9.95 [8.54, 11.10]	

NE：推定不能、\*：投与群を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて推定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議における議論を踏まえ、PD-L1の発現状況と本薬の有効性及び安全性との関連について精査した結果、①17試験ではPD-L1の発現状況により有効性及び安全性の結果に大きな違いが認められていないこと、②57試験ではPD-L1以外の因子における部分集団でもOSのハザード比が1を超える結果が得られていること等を考慮すると、現在までに得られている情報を基に、PD-L1の発現状況と本薬の有効性及び安全性との関連について検討することには限界があると考え。ただし、17試験及び57試験におけるPD-L1の発現状況別の本薬の有効性及び安全性に関する情報については、本薬を投与するか否かを判断する上で重要な情報であると考えことから、資料を用いて、医療現場に情報提供が必要であると判断した。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を設定し、PD-L1の発現状況と本薬の有効性及び安全性に関する情報については、資料を用いて、医療現場に適切に情報提供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. 3. (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では以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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3mg/kgとなるように必要量を抜き取ること。
  - 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、本薬が投与されたすべての切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とし、目標症例数 1,000 例、観察期間 12 カ月間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としては、本薬の薬理作用から特に懸念される事象及び臨床試験において高い発現率で認められた事象を考慮し、間質性肺疾患、肝機能障害、甲状腺機能障害、大腸炎及び infusion reaction を設定することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「II. 3. (ii) <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、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした全例調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目について、申請者が設定した項目に加え、本薬投与時に注意を要する有害事象である重度の下痢、重症筋無力症及び筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎並びに重度の皮膚障害を追加する必要がある。
- 目標症例数及び観察期間については、新たに重点調査項目に設定する有害事象の発現状況及び発現時期に基づき、再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の内容に基づき、本調査の計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目については、本薬投与時に注意を要する有害事象である重度の下痢、重症筋無力症、筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症塞栓症、副腎障害、脳炎及び重度の皮膚障害を追加する。
- 観察期間については、重点調査項目に設定する有害事象の発現状況及び発現時期を考慮して、12 カ月間と設定する。
- 目標症例数については、特に NSCLC 患者では間質性肺疾患の発現により呼吸機能低下を伴う重症化が懸念されることから、間質性肺疾患に関する詳細な検討が可能な症例数として、国内第 II 相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）における間質性肺疾患の発現率に基づき 1,000 例と設定する。なお、目標症例数を 1,000 例に設定することにより重点調査項目とした他の事象の発現状況についても確認できると考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、上記の議論に基づき、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>重症筋無力症、筋炎</li> <li>大腸炎、重度の下痢</li> <li>肝機能障害</li> <li>甲状腺機能障害</li> <li>神経障害</li> <li>腎障害（腎不全・尿細管間質性）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過度の免疫反応</li> <li>胚胎児毒性</li> </ul>	該当なし

腎炎を含む) <ul style="list-style-type: none"> <li>副腎障害</li> <li>脳炎</li> <li>重度の皮膚障害</li> <li>静脈血栓塞栓症</li> <li>infusion reaction</li> </ul>		
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での根治切除不能な悪性黒色腫患者における有効性</li> <li>使用実態下での切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性</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>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査(全例調査)</li> <li>切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査(全例調査) 症例数：1,000 例 観察期間：12 カ月間</li> <li>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験 (ONO-4538-02 試験の継続試験)</li> <li>切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (ONO-4538-05 試験の継続試験)</li> <li>切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (ONO-4538-06 試験の継続試験)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>患者向け資材の作成と提供</li> </ul>

下線：今後追加する効能・効果に対して実施予定の活動

**製造販売後調査計画の骨子（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	中央登録方式による全例調査
対象患者	切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
観察期間	12 カ月間
予定症例数	1,000 例
主な調査項目	重点調査項目：間質性肺疾患、重症筋無力症、筋炎、大腸炎、重度の下痢、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症及び infusion reaction 上記以外の主な調査項目：患者背景（ECOG Performance Status、喫煙歴、診断時期、病期分類、治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬、臨床検査値、抗腫瘍効果、患者転帰、有害事象等

**III. 機構におけ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**

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

**2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）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、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。



- (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) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、「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。
- (4) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (1) 注射液の調製法及び点滴時間
  - 1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として2mg/kgとなるように、非小細胞肺癌では1回投与量として3mg/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。