

審査報告書

平成 28 年 1 月 22 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	オプジーボ点滴静注 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 31 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（6）新用量医薬品
[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 28 年 1 月 22 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 31 日

[審査結果]

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本薬 3mg/kg、2 週間間隔投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。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、脳炎、1 型糖尿病並びに心臓障害については、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
(二重線部は本承認申請後の平成 27 年 12 月 17 日付けで追加)

[用法・用量] 1. 根治切除不能な悪性黒色腫
化学療法未治療の悪性黒色腫の場合：
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。
化学療法既治療の悪性黒色腫の場合：
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 週間間隔又は 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、二重線部は本承認申請後の平成 27 年 12 月 17 日付けで追加)

[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 12 月 8 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 31 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] 根治切除不能な悪性黒色腫

(変更なし)

[申請時用法・用量] (1) 3 週間間隔投与
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) 2 週間間隔投与
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、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

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 2mg/kg の 3 週間間隔投与を用法・用量として「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

悪性黒色腫に対する本薬 3mg/kg の 2 週間間隔投与における臨床開発として、海外において、BMS 社により、①化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相試験 (CA209037 試験、以下、「37 試験」)、②v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1 (以下、「BRAF」) 遺伝子変異のない化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CA209066 試験、以下、「66 試験」) 及び③化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅱ相試験 (CA209069 試験、以下、「69 試験」) が、それぞれ 2012 年 12 月、2013 年 1 月及び 2013 年 8 月から実施された。米国では、37 試験を主要な試験成績として、2014 年 9 月に本薬の承認申請が行われ、2014 年 12 月に「OPDIVO (nivolumab) as a single agent is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma and disease progression following ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor.」を効能・効果として、迅速承認 (accelerated approval) された。その後、69 試験を主要な試験成績として、2015 年 3 月に本薬のイピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与に関する承認申請が行われ、2015 年 9 月に「OPDIVO (nivolumab) in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of patients with BRAF V600 wild-type, unresectable or metastatic melanoma.」を効能・効果として、迅速承認 (accelerated approval) された。さらに、66 試験を主要な成績として、2015 年 4 月に本薬の承認申請が行われ、2015 年 11 月に「OPDIVO (nivolumab) as a single agent is indicated for the treatment of patients with BRAF V600 wild-type unresectable or metastatic melanoma」を効能・効果として承認された。EU では、37 試験及び 66 試験を主要な試験成績として、2014 年 9 月に本薬の承認申請が行われ、2015 年 6 月に「OPDIVO (nivolumab) as monotherapy is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.」を効能・効果として承認された。

なお、2015 年 11 月時点において、本薬は悪性黒色腫に関する効能・効果にて、10 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08 試験、以下、「08 試験」) が、2014 年 5 月から実施された。

今般、66 試験及び 08 試験を主要な試験成績として、悪性黒色腫に対する本薬 3mg/kg の 2 週間間隔投与を用法・用量として追加する本薬の承認事項一部変更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. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 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

化学療法未治療の根治切除不能 (StageⅢ又はⅣ) な悪性黒色腫患者を対象に、ニボルマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) 3mg/kg を 2 週間間隔 (以下、「Q2W」) で反復静脈内投与した国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08 試験、以下、「08 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

08 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、又は②上記①のうち、本薬の免疫賦活作用に起因す

ると考えられる事象の発現との関連について検討された。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 Q2W で反復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と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。

(2) 本薬の薬物動態に対する抗ニボルマブ抗体の影響

本薬の初回承認申請時において、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が否定できない測定法を用いた臨床試験成績等を基に、本薬の薬物動態 (以下、「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が説明されていた (「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)。本承認申請において、初回承認申請時に用いられた、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が否定できない測定法とは異なる抗ニボルマブ抗体測定法 (「平成 27 年 11 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) を用いて、本薬 3mg/kg を Q2W で反復静脈内投与した 08 試験、海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験 (以下、「66 試験」) 及び CA209037 試験 (以下、「37 試験」)) における抗ニボルマブ抗体の発現状況を検討した結果が提出され、以下のとおりであった。

- 08 試験、66 試験及び 37 試験において、抗ニボルマブ抗体が陽性を示した患者の発現状況は、下記のとおりであった。
 - ① 本薬投与後に連続した 2 測定時点以上で陽性を示した患者は、それぞれ 0/24 例、0/107 例及び 2/227 例 (0.9%) であった。
 - ② 最終測定時点のみで陽性を示した患者は、それぞれ 0/24 例、2/107 例 (1.9%) 及び 9/227 例 (4.0%) であった。
 - ③ 上記①及び②以外で陽性を示した患者は、それぞれ 2/24 例 (8.3%)、4/107 例 (3.7%) 及び 12/227 例 (5.3%) であった。
- 66 試験及び 37 試験において、抗ニボルマブ中和抗体が陽性を示した患者は、それぞれ 0/107 例及び 2/227 例 (0.9%) であった。なお、08 試験では、当該抗体は測定されなかった。

なお、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す影響について、以下のように説明している。

本薬が抗ニボルマブ抗体の測定に影響を及ぼさない濃度の上限は 800 μ g/mL であった (「平成 27 年 11 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)。08 試験、66 試験及び 37 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は、それぞれ 116、127 及び 151 μ g/mL であったことから、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低いと考える。

また、08 試験、66 試験及び 37 試験における 1 回目の本薬投与開始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患者と比較して、抗ニボルマブ抗体陽性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、両者の個別値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 (μ g/mL)

	n	2 回目の投与前	n	3 回目の投与前
抗ニボルマブ抗体陽性患者*	24	16.4 \pm 6.80	12	21.3 \pm 11.6
抗ニボルマブ抗体陰性患者	309	19.6 \pm 6.40	288	31.2 \pm 10.5

平均値 \pm 標準偏差、* : 2 又は 3 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

以上の結果に加えて、母集団薬物動態解析により推定された本薬のクリアランスについて

て、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明確な差異は認められなかったこと（「平成 27 年 11 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）を考慮すると、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 に及ぼす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。

(ii) 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 1 試験、海外第 I 相試験 2 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 2 試験の計 7 試験が提出された。また、参考資料として、国内第 II 相試験 1 試験が提出された。なお、①国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）及び海外第 I 相試験（CA209001 試験及び CA209003 試験）並びに②海外第 II 相試験（CA209010 試験）成績については、それぞれ本薬の①初回承認申請時及び②承認事項一部変更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」及び「平成 27 年 11 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-4538-08	II	化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者	24	本薬 3mg/kg Q2W 静脈内投与	有効性 安全性
	海外	CA209066	III	<i>BRAF</i> 遺伝子変異のない化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者	418 ①210 ②208	①本薬 3mg/kg Q2W 及びプラセボ Q3W 静脈内投与 ②DTIC 1,000mg/m ² Q3W 及びプラセボ Q2W 静脈内投与	有効性 安全性
		CA209037	III	化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者	405 ①272 ②133	①本薬 3mg/kg Q2W 静脈内投与 ②DTIC 1,000mg/m ² Q3W 又は PTX 175mg/m ² 及び CBDCA AUC 6mg・min/mL 相当量 Q3W 静脈内投与	有効性 安全性
参考	国内	ONO-4538-02	II	化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者	35	本薬 2mg/kg Q3W 静脈内投与	有効性 安全性 PK

BRAF : v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1、DTIC : ダカルバジン、PTX : パクリタキセル、CBDCA : カルボプラチン、Q3W : 3 週間間隔

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、「(iii) 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) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

- (1) 国内第 II 相試験 (5.3.5.2-1 : ONO-4538-08 試験<2014 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 20●●年●月●日] >)

化学療法未治療の根治切除不能 (Stage III 又は IV) な悪性黒色腫患者 (目標症例数: 20 例以上) 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 9 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 3mg/kg を 1 時間かけて Q2W 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とされた。

本試験に登録された 24 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 RECIST ver.1.1 基準に基づく画像中央解析機関判定 (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。

*: 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした複数の臨床試験 (Annals of Oncology 2006; 17: 563-70 等) におけるダカルバジン (以下、「DTIC」) の奏効率を参考に、閾値奏効率は 6.0% 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、24 例)	
最良総合判定	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0
部分奏効 (PR)	7 (29.2)
安定 (SD)	9 (37.5)
増悪 (PD)	7 (29.2)
評価不能 (NE)	1 (4.2)
奏効 (CR+PR)	7
(奏効率 [90%CI*] (%))	(29.2 [16.7, 45.9])

CI: 信頼区間、*: WILSON 法による正規近似

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

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 III 相試験 (5.3.5.1-1: CA209066 試験 < 2013 年 1 月 ~ 実施中 [データカットオフ日: 2014 年 6 月 24 日] >)

BRAF 遺伝子変異*のない化学療法未治療の根治切除不能 (Stage III 又は IV) な悪性黒色腫患者 (目標症例数: 410 例) を対象に、本薬群と DTIC 群の有効性及び安全性を比較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 76 施設で実施された。

*: cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test (Roche 社製)、THxID BRAF Kit (bioMérieux 社製) 等により、BRAF 遺伝子がコードするタンパクのコードン 600 のアミノ酸であるバリニン (V) の変異を測定。

用法・用量は、本薬群では、本薬 3mg/kg を 1 時間かけて Q2W で静脈内投与、DTIC 群では、DTIC 1,000mg/m² を 3 週間間隔 (以下、「Q3W」) 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 418 例 (本薬群 210 例、DTIC 群 208 例) 全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 7 例 (本薬群 4 例、DTIC 群 3 例) を除外した 411 例 (本薬群 206 例、DTIC 群 205 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全生存期間 (以下、「OS」) と設定され、218 件 (目標イベント数の 70%) の OS イベントが認められた時点で有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計画された。OS の中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を使用することとされた。

2013 年 12 月 10 日に実施されたデータモニタリング委員会 (以下、「DMC」) による安全性レビューにおいて、両群 (盲検下) の死亡数に基づき両群間に OS の差異が認められ

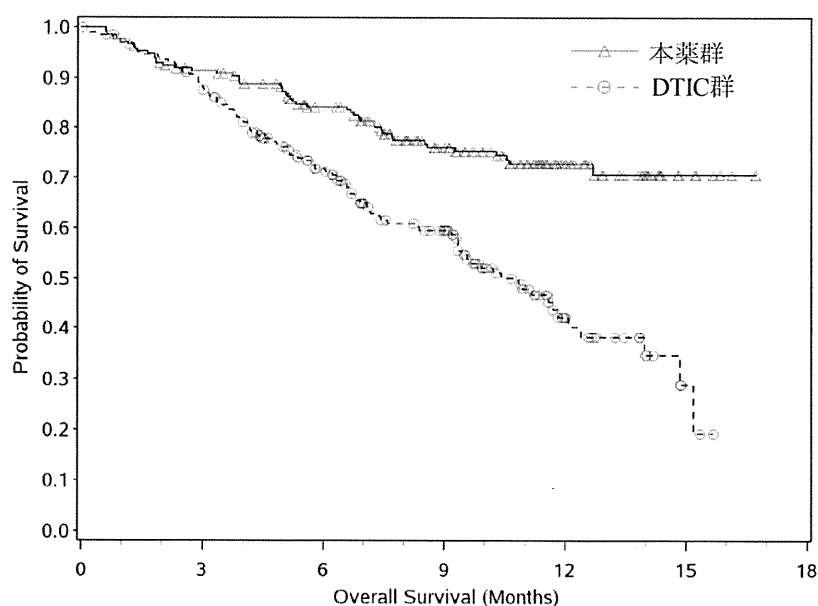
る可能性があるとして判断され、その後、DMCによって試験の早期有効中止等について複数回の検討が行われた。2014年6月10日に開催されたDMCにおいて、DTIC群に対して本薬群で明らかな有効性が認められたと判断され、事前に規定された中間解析におけるOSイベント数には到達していなかったものの、試験の早期有効中止が提言された。Bristol-Myers Squibb社は、DMCの提言に基づき、2014年6月24日時点のカットオフデータを用いて評価を行った。

OSの中間解析結果及び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、2014年6月24日データカットオフ）

	本薬群	DTIC群
例数	210	208
死亡数 (%)	50 (23.8)	96 (46.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	10.84 [9.33, 12.09]
ハザード比 [99.79%CI] *1	0.42 [0.25, 0.73]	
p値 (両側) *2	<0.0001	

CI：信頼区間、NE：推定不能、*1：層別Cox回帰（Programmed cell death-ligand 1（以下、「PD-L1」）発現状況及びTNM分類のM分類（遠隔転移）により層別）、*2：層別log-rank検定（PD-L1発現状況及びTNM分類のM分類（遠隔転移）により層別）、有意水準（両側）0.0021



Number of Subjects at Risk		0	3	6	9	12	15	18
Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0	
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3	0	

OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（有効性の解析対象集団、2014年6月24日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群13/206例（6.3%）及びDTIC群17/205例（8.3%）に認められた。疾患進行（本薬群11例、DTIC群15例）以外の死因は、本薬群で心不全及びくも膜下出血各1例、DTIC群で不明及び呼吸不全各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2：CA209037試験<2012年12月～実施中 [データカットオフ日：2014年6月24日]>）

イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「イピリムマブ」）又は BRAF 阻害剤を含む化学療法既治療の根治切除不能（StageⅢ又はⅣ）な悪性黒色腫患者（目標症例数：390 例）を対象に、本薬群と治験担当医師選択による治療（DTIC 又はパクリタキセル（以下、「PTX」）とカルボプラチン（以下、「CBDCA」）との併用投与）（以下、「化学療法」）群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 90 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 3mg/kg を 1 時間以上かけて Q2W で静脈内投与、化学療法群では、DTIC 1,000mg/m²又は PTX 175mg/m²及び CBDCA AUC 6mg・min/mL 相当量を Q3W 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 405 例（本薬群 272 例、化学療法群 133 例）（以下、「無作為化集団」）が、①主要評価項目の一つである OS の解析対象集団とされ、また、②無作為化集団のうち、本薬が投与された最初の 120 例が、もう一つの主要評価項目である奏効率の解析対象集団とされた。また、無作為化集団のうち、治験薬が投与されなかった 35 例（本薬群 4 例、化学療法群 31 例）を除外した 370 例（本薬群 268 例、化学療法群 102 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、RECIST ver.1.1 基準に基づく中央判定による奏効率及び OS 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整するため、有意水準は奏効率に両側 0.1%、OS に両側 4.9%で分割されたものの、奏効率については、本薬群の点推定値及び 95%信頼区間（以下、「CI」）に基づき評価することとされた*。また、少なくとも 169 件及び 260 件の OS イベントが認められた時点で、有効性評価を目的とした OS の中間解析及び最終解析がそれぞれ計画され、中間解析及び最終解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を使用することとされた。

*：本試験の開始時より、奏効率及び OS に関する解析計画が複数回変更された。米国食品医薬品局（FDA）との協議において、奏効率については閾値を 30%と設定することが議論されていたものの治験実施計画書には規定されていない。

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本薬群の RECIST ver.1.1 基準に基づく中央判定による奏効率及び OS の中間解析結果は、下表及び下図のとおりであった。なお、化学療法群の RECIST ver.1.1 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、10.6 [3.5, 23.1] であった。

最良総合判定及び奏効率の結果
(中央判定、奏効率の解析対象集団、20██年██月██日データカットオフ)

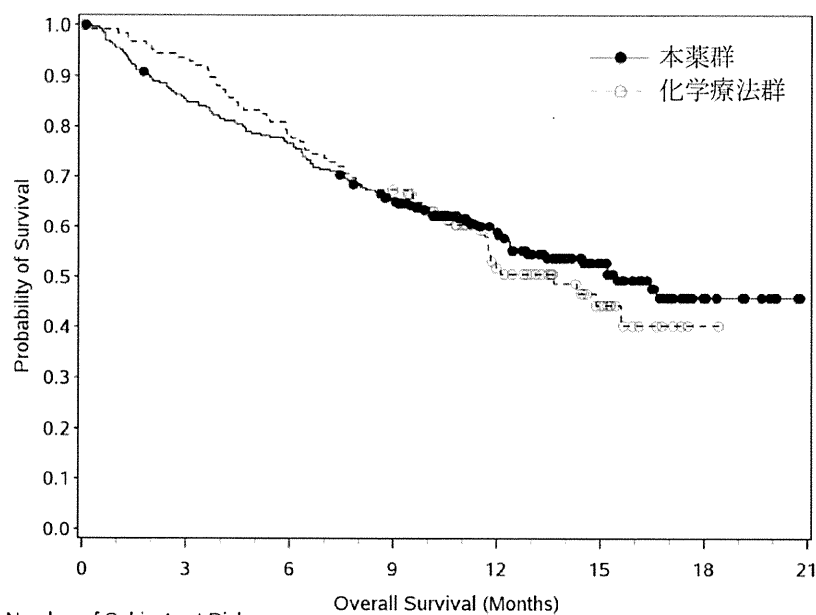
最良総合判定	例数 (%)
	120 例
完全奏効 (CR)	4 (3.3)
部分奏効 (PR)	34 (28.3)
安定 (SD)	28 (23.3)
増悪 (PD)	42 (35.0)
評価不能 (NE)	12 (10.0)
奏効 (CR+PR)	38
(奏効率 [95%CI]* (%))	(31.7 [23.5, 40.8])

*：Clopper-Pearson 法により算出

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

	本薬群	化学療法群
例数	272	133
死亡数 (%)	121 (44.5)	61 (45.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.47 [12.39, NE]	13.67 [11.50, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.93 [0.68, 1.26]	
p 値 (両側) *2	0.6299	

NE : 推定不能、*1 : Cox 回帰 (PD-L1 発現状況、*BRAF* 遺伝子変異の有無及びイピリムマブによる治療効果により層別)、*2 : 層別 log-rank 検定 (PD-L1 発現状況、*BRAF* 遺伝子変異の有無及びイピリムマブによる治療効果により層別)



Number of Subjects at Risk		Overall Survival (Months)							
NIVOLUMAB	272	230	207	173	98	48	11	0	
INVESTIGATOR'S CHOICE	133	118	99	85	40	17	1	0	

OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (OS 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、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 30/268 例 (11.2%) 及び化学療法群 3/102 例 (2.9%) に認められた。疾患進行 (本薬群 28 例、化学療法群 3 例) 以外の死因は、本薬群で心肺停止及び肺炎各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<参考資料>

国内第 II 相試験 (5.3.5.2-2 : 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] >)

DTIC を含む化学療法既治療の根治切除不能 (Stage III 又は IV) な悪性黒色腫患者 (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 Q3W 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、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、2/35 例 (5.7%) に認められた。死因は、疾患進行及び交通事故各 1 例であり、このうち疾患進行 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、本薬の有効性を評価する上で最も重要な臨床試験は、*BRAF* 遺伝子変異のない化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（66 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、本薬の安全性については、66 試験に加えて、化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（37 試験）も含めて評価する方針とした。

さらに、日本人における本薬の有効性及び安全性については、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（08 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、*BRAF* 遺伝子変異のない化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬 3mg/kg Q2W 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、66 試験の対照群として DTIC 群を設定した理由について、以下のように説明している。

66 試験の計画時（2014 年 6 月）において、当該試験の実施国では、*BRAF* 遺伝子変異を有する化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、*BRAF* 阻害剤であるベムラフェニブが標準的な治療とされていた。一方、*BRAF* 遺伝子変異のない化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して標準的な治療は存在しておらず、臨床試験による治療が優先され、対照薬としては DTIC が挙げられる旨が記載されていたこと（Melanoma: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow up, 2010）から、66 試験における対照群として DTIC 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

66 試験の主要評価項目として OS が設定され、中間解析の結果、予め設定された有効性の判断基準を満たした（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 1) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。なお、DMC において試験の早期有効中止等について複数回の検討が行われたことから、各検討を中間解析とみなし、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて統計学的な検討を行った結果、中間解析時点（2014 年 6 月 24 日データカットオフ）における両側有意水準は 0.0020 であり、中間解析結果は当該基準も満たした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

根治切除不能な悪性黒色腫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、66 試験の主要評価項目を OS と設定したことは適切であったと考える。

また、66 試験の結果から、*BRAF* 遺伝子変異のない化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対す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

08 試験における中央判定による奏効率 [90%CI] (%) は、29.2 [16.7, 45.9] であり、90%CI の下限値は、事前に設定された閾値 (6.0%) を上回った（「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 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。

日本人患者の成績は 08 試験の少数例に限られており、評価には限界があるものの、上記の結果等から、日本人の化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫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、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、本薬の初回承認時及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請の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、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、副腎障害並びに脳炎）（「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」及び「平成 27 年 11 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 1 型糖尿病（「平成 27 年 11 月 24 日付け薬生安発 1124 第 1 号 別紙 2」参照）、並びに心臓障害であり、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と考える。

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、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、本薬の用法・用量の差異が安全性に及ぼす影響及び安全性の国内外差について

申請者は、66 試験及び 37 試験において認められた安全性情報を基に、本薬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。

66 試験及び 37 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（66 試験及び 37 試験）

	例数 (%)			
	66 試験		37 試験	
	本薬群 206 例	DTIC 群 205 例	本薬群 268 例	化学療法群 102 例
全有害事象	192 (93.2)	194 (94.6)	265 (98.9)	98 (96.1)
Grade 3 以上の有害事象	76 (36.9)	90 (43.9)	142 (53.0)	49 (48.0)
死亡に至った有害事象	13 (6.3)	21 (10.2)	31 (11.6)	3 (2.9)
重篤な有害事象	64 (31.1)	78 (38.0)	142 (53.0)	24 (23.5)
投与中止に至った有害事象	14 (6.8)	24 (11.7)	34 (12.7)	16 (15.7)
休薬に至った有害事象	50 (24.3)	53 (25.9)	96 (35.8)	34 (33.3)

66 試験において、DTIC 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、そう痒症（本薬群：46 例（22.3%）、DTIC 群：24 例（11.7%）、以下、同順）、発疹（46 例（22.3%）、16 例（7.8%））及び尋常性白斑（22 例（10.7%）、1 例（0.5%））であり、3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

37 試験において、化学療法群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、そう痒症（本薬群：63 例（23.5%）、化学療法群：4 例（3.9%）、以下、同

順)、咳嗽 (56 例 (20.9%)、7 例 (6.9%))、発疹 (44 例 (16.4%)、5 例 (4.9%)) 及び背部痛 (38 例 (14.2%)、2 例 (2.0%)) であり、3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、悪性新生物進行 (35 例 (13.1%)、5 例 (4.9%))、低ナトリウム血症 (10 例 (3.7%)、0 例) 及び腹痛 (9 例 (3.4%)、0 例)、3%以上高かった死亡に至った有害事象は、悪性新生物進行 (27 例 (10.1%)、3 例 (2.9%)) であった。なお、3%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬 2mg/kg を Q3W で投与した国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験 (以下、「02 試験」))、08 試験及び 66 試験において認められた安全性情報を基に、①本薬の用法・用量の差異が安全性に及ぼす影響、及び②安全性の国内外差について、以下のよう

に説明している。
02 試験、08 試験及び 66 試験の本薬群における、安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (02 試験、08 試験及び 66 試験)

	例数 (%)		
	日本人患者 2mg/kg Q3W	日本人患者 3mg/kg Q2W	外国人患者 3mg/kg Q2W
	02 試験 35 例	08 試験 24 例	66 試験 206 例
全有害事象	35 (100)	22 (91.7)	192 (93.2)
Grade 3 以上の有害事象	26 (74.3)	4 (16.7)	76 (36.9)
死亡に至った有害事象	2 (5.7)	0	13 (6.3)
重篤な有害事象	21 (60.0)	3 (12.5)	64 (31.1)
投与中止に至った有害事象	13 (37.1)	0	14 (6.8)
休薬に至った有害事象	8 (22.9)	3 (12.5)	50 (24.3)

①本薬の用法・用量の差異が安全性に及ぼす影響について

02 試験と比較して 08 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、甲状腺機能低下症 (08 試験：6 例 (25.0%)、02 試験：5 例 (14.3%)、以下、同順) 及び発声障害 (3 例 (12.5%)、0 例) であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、本薬 3mg/kg Q2W 投与と 2mg/kg Q3W 投与との間で発現率に差異がある有害事象が認められたものの、当該事象は、いずれも Grade 2 以下、かつ本薬の初回承認申請時及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請時の臨床試験でも認められた事象であったことから、本薬 3mg/kg Q2W 投与において、新たに注意すべき事象の発現は認められていないと考える。

②安全性の国内外差について

66 試験の本薬群と比較して 08 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、甲状腺機能低下症 (08 試験：6 例 (25.0%)、66 試験：13 例 (6.3%)、以下、同順)、鼻咽頭炎 (5 例 (20.8%)、21 例 (10.2%))、白斑 (5 例 (20.8%)、0 例)、倦怠感 (4 例 (16.7%)、3 例 (1.5%)) 及び発声障害 (3 例 (12.5%)、4 例 (1.9%)) であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、日本人患者と外国人患者との間で発現率に差異がある有害事象が認められたものの、当該事象は、いずれも Grade 2 以下、かつ本薬の初回承認申請時及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請時の臨床試験でも認められた事象であったことから、日本人患者において、新たに注意すべき事象の発現は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

66 試験及び 37 試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象（そう痒症、発疹、尋常性白斑及び背部痛）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。

また、02 試験と比較して 08 試験で発現率が高かった有害事象（甲状腺機能低下症及び発声障害）の発現状況についても、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、日本人患者に対して本薬が投与された患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に評価することには限界があるものの、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（甲状腺機能低下症、鼻咽頭炎、白斑、倦怠感及び発声障害）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。

しかしながら、上記の事象は、発声障害を除いて、本薬の初回承認申請時及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請時の臨床試験で認められた事象であったこと、発声障害については、Grade 2 以下の事象であったこと等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する本薬 3mg/kg Q2W 投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、66 試験及び 37 試験で認められた死亡に至った有害事象のうち、本薬の初回承認時及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請の審査時において注意が必要と判断された事象（「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」及び「平成 27 年 11 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）以外の事象である心臓障害に注目して、検討を行った。

2) 心臓障害について

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害を示す有害事象として、MedDRA 器官別大分類で「心臓障害」に該当する事象を集計した。

08 試験、66 試験及び 37 試験における心臓障害の発現状況は下表のとおりである。

心臓障害の発現状況（08 試験、66 試験及び 37 試験）

器官別大分類*	例数 (%)				
	08 試験	66 試験		37 試験	
	本薬群 24 例	本薬群 206 例	DTIC 群 205 例	本薬群 268 例	化学療法群 102 例
心臓障害	2 (8.3)	11 (5.3)	15 (7.3)	34 (12.7)	0
心房細動	1 (4.2)	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.5)	0
徐脈	1 (4.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.1)	0
心室性期外収縮	1 (4.2)	0	0	0	0
動悸	0	3 (1.5)	6 (2.9)	6 (2.2)	0
頻脈	0	2 (1.0)	4 (2.0)	8 (3.0)	0
心房粗動	0	1 (0.5)	0	2 (0.7)	0
心不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	0
期外収縮	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
洞性頻脈	0	1 (0.5)	0	4 (1.5)	0
洞性徐脈	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0
大動脈弁狭窄	0	0	1 (0.5)	0	0
心血管障害	0	0	1 (0.5)	0	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0
不整脈	0	0	0	1 (0.4)	0
心停止	0	0	0	3 (1.1)	0
心肺停止	0	0	0	1 (0.4)	0
心筋症	0	0	0	1 (0.4)	0
心嚢液貯留	0	0	0	1 (0.4)	0
心膜炎	0	0	0	1 (0.4)	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.4)	0
上室性頻脈	0	0	0	1 (0.4)	0
心室性不整脈	0	0	0	1 (0.4)	0
心室細動	0	0	0	1 (0.4)	0

*：08 試験は MedDRA/J ver.18.0、66 試験は MedDRA/J ver.17.0、37 試験は MedDRA/J ver.17.1 を基に集計

08 試験では、Grade 3 以上の心臓障害、死亡に至った心臓障害及び重篤な心臓障害は認められなかった。

66 試験の本薬群及び DTIC 群において、Grade 3 以上の心臓障害は 2/206 例（1.0%：心房細動及び心不全各 1 例）及び 1/205 例（0.5%：心房細動及び頻脈）、死亡に至った心臓障害は 1/206 例（0.5%：心不全）及び 0 例、重篤な心臓障害は 3/206 例（1.5%：心房細動、心房粗動及び心不全各 1 例）及び 1/205 例（0.5%：心房細動及び頻脈）に認められ、このうち、本薬群の心房粗動並びに DTIC 群の心房細動及び頻脈は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

37 試験の本薬群において、Grade 3 以上の心臓障害は 13/268 例（4.9%：心房細動及び心停止各 3 例、心房粗動、心不全、心肺停止、心筋症、心膜炎、洞性頻脈、上室性頻脈、心室性不整脈及び心室細動各 1 例（重複あり））、死亡に至った心臓障害は 3/268 例（1.1%：心房細動、心停止及び心肺停止各 1 例）、重篤な心臓障害は 13/268 例（4.9%：心房細動 4 例、心停止 3 例、心房粗動 2 例、心不全、心肺停止、心膜炎、洞性頻脈及び心室性不整脈各 1 例（重複あり））に認められ、このうち、心室性不整脈は、本薬との因果関係は否定されなかった。

なお、国内の製造販売後（2015 年 8 月 31 日データカットオフ）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が 3 例（心肥大、心不全、急性心不全及び心筋炎各 1 例（重複あり））報告されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

37試験の結果、化学療法群と比較して本薬群で全Gradeの心臓障害の発現率が高かったものの、①37試験の結果、化学療法群と比較して本薬群で、Grade 3以上又は重篤な心臓障害、並びに死亡に至った心臓障害の発現率に明確な差異は認められなかったこと、②66試験の結果、DTIC群と比較して本薬群で、全有害事象、Grade 3以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったこと、並びに③37試験と比較して66試験で、因果関係が否定できない全有害事象、Grade 3以上の有害事象等の発現率に明確な差異は認められなかったことを考慮すると、現時点において、本薬投与による心臓障害について、明確に結論付けることは困難であると考えます。

しかしながら、海外臨床試験及び国内の製造販売後において、本薬投与により、因果関係が否定できない重篤な心臓障害が認められていること等も考慮すると、当該事象の発現状況については、医療現場に適切に提供するとともに、心臓障害の発現に関しては引き続き情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場に速やかに情報提供する必要があると考えます。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬は、「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として既に承認されており、本承認申請において、効能・効果に係る承認事項一部変更承認申請はなされていない。

また、申請者は、根治切除不能な悪性黒色腫に関する効能・効果に関連する使用上の注意の項から、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削除し、以下のように注意喚起する予定である旨を説明している。

- 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、並びに下記に示す検討の結果、本薬の効能・効果を変更する必要はなく、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、下記の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 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、適応患者の選択を行うこと。

本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

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、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma (NCCN ガイドライン) (v.1.2016) : 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬は強く推奨される (カテゴリー1*)。
*: 高いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2015年8月25日版) : 66試験における本薬の有効性成績について記載があり、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬は推奨される。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学 改訂第4版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2015年) : *BRAF* 遺伝子変異のない化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅲ相試験

(66 試験)において、OS について、DTIC 群に対する優越性が示された。

機構は、根治切除不能な悪性黒色腫における本薬の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮すると、本薬は、*BRAF* 遺伝子変異の有無を問わず、未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

- 66 試験及び 08 試験の結果、*BRAF* 遺伝子変異のない化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）。
- 下記の点等を考慮すると、*BRAF* 遺伝子変異を有する患者に対しても本薬の臨床的有用性が期待できると考えること。
 - 本薬は Programmed cell death-1（以下、「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ており、*BRAF* 遺伝子変異の有無を問わず有効性が期待できると考えること。
 - 日本人患者を対象とした 08 試験において、*BRAF* 遺伝子変異を有する患者で奏効（3/6 例）が認められ、かつ当該患者に対して安全性上の懸念は生じていないこと。

以上より、本薬の効能・効果については、「根治切除不能な悪性黒色腫」から変更する必要はなく、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、本薬の初回承認時において設定した内容から、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削除することが妥当であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、*BRAF* 遺伝子変異を有する化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とする本薬の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項において、66 試験に組み入れられた患者の詳細（*BRAF* 遺伝子変異のない患者であったこと）等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 「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。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項は、以下のように設定されていた。

<用法・用量>

- 3 週間間隔投与
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 週間間隔投与
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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。

- 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又は3mg/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（0.2～1.2μm）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、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、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3mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。」と整備し、設定することは可能であると判断した。また、添付文書の臨床成績の項において、08試験、66試験及び37試験に組み入れられた患者の治療歴、用法・用量、試験成績等を記載した上で、用法・用量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することが適切であると判断した。なお、インラインフィルターの孔径については、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効能・効果に係る承認事項一部変更承認申請の審査時以降において、孔径が0.22μm超のインラインフィルターを用いた本薬の新たな臨床試験成績が得られていないことから、当該審査時の評価と同様に、現時点ではインラインフィルターの孔径を0.2～1.2μmに変更することは適切ではないと判断した（「平成27年11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）。

- 化学療法未治療患者において本薬1回2mg/kgをQ3Wで投与した際の実効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。
- 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又は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。

本薬の用法・用量について

申請者は、根治切除不能な悪性黒色腫に対する本薬3mg/kg Q2W投与の用法・用量の設定根拠、及び既承認の用法・用量である2mg/kg Q3W投与との使い分けについて、以下のように説明している。


66試験及び08試験では、下記の臨床試験成績等を基に用法・用量が設定され、両試験の結果、本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量として3mg/kg Q2W投与を設定した。

- 固形癌患者を対象とした海外第I相試験（CA209003試験）において、本薬0.1、0.3、1、3又は10mg/kg Q2W投与された根治切除不能な悪性黒色腫患者でそれぞれ奏効が認められたこと。
- CA209003試験において、本薬3mg/kg Q2W投与群と比較して本薬10mg/kg Q2W投与群で、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が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 Q2W投与は推奨されないと考えたこと。

また、2mg/kg Q3W投与と3mg/kg Q2W投与との使い分けについては、以下のように考える。

化学療法未治療の患者に対する本薬の用法・用量について、66試験及び08試験の結果、

本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬 3mg/kg Q2W 投与が推奨されると考える。一方で、本薬 2mg/kg Q3W 投与については、当該患者を対象とした検証的な試験成績が得られていないことから、推奨されないと考える。


化学療法既治療の患者に対する本薬の用法・用量について、下記の理由等から、当該患者に対して本薬 3mg/kg Q2W 投与することは許容可能と考える。ただし、現時点において、本薬 2mg/kg Q3W 投与時と本薬 3mg/kg Q2W 投与時における有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、両用法・用量の使い分けは不明であると考え。なお、日本人の化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本薬 2mg/kg Q3W 投与と本薬 3mg/kg Q2W 投与の有効性及び安全性を比較する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-試験）が実施中である。

- 37 試験において、OS については、最終解析結果が得られておらず、本薬の有効性について明確に結論付けることは困難であるものの、本薬 3mg/kg Q2W 投与群の奏効率は、化学療法群と比較して高い傾向が認められたこと（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 2) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）から、本薬 3mg/kg Q2W 投与の有効性は期待できると考えること。
- 国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験）及び 08 試験において、それぞれ日本人の化学療法既治療の固形癌患者及び日本人の化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する本薬 3mg/kg Q2W 投与の忍容性が認められたこと、並びに化学療法未治療の患者と化学療法既治療の患者との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと（「(3) 1) 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について」の項参照）を考慮すると、日本人の化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者においても、本薬 3mg/kg Q2W 投与は忍容可能であると考えこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、化学療法未治療の患者を対象とした本薬 2mg/kg Q3W 投与に関する臨床試験成績が得られていないことについては、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において適切に注意喚起する必要があると考える。また、添付文書の臨床成績の項に、08 試験、66 試験及び 37 試験の対象とされた患者の治療歴、用法・用量、臨床試験成績等を記載した上で、用法・用量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することが適切であると判断した。

- 本薬の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。

なお、実施中の国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-試験）については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する等の適切な対応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

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、化学療法未治療の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調査を計画している。化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫の効能・効果に関する初回承認以降、本薬が投与されたすべての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」）を下記の設定で実施中であることから、本調査に化学療法未治療の患者を含めて実施することを計画している。

- 重点調査項目について、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、甲状腺機能障害及び infusion reaction を設定する。
- 観察期間について、12 カ月間と設定する。
- 調査予定症例数について、販売開始 30 カ月後（平成 29 年 3 月）までに投与された全

症例と設定する。

02 試験、08 試験、66 試験、37 試験及び本調査における有害事象の発現状況から、化学療法既治療の患者と化学療法未治療の患者との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったことから、本調査の重点調査項目、観察期間及び調査予定症例数について、上記の設定から変更する必要性は低いと考える。なお、調査予定症例数については、現時点における本調査の進捗状況を考慮すると、本承認事項一部変更承認後約1年間に登録される症例数として300例を予定している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して本薬 3mg/kg Q2W 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、製造販売後の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、得られた安全性情報を迅速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、①切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請の審査時において特に注意が必要と判断された事象（重度の皮膚障害、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害及び脳炎（「平成27年11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））、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1型糖尿病（「平成27年11月24日付け薬生安発1124第1号 別紙2」参照）及び③心臓障害を設定することが適切であると考え。

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時期を踏まえ、再検討する必要があると考える。

調査予定症例数については、申請者の提示する内容で差し支えないと考える。

(iii) 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「(ii) 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、①国内第I相試験（ONO-4538-01 試験）及び海外第I相試験（CA209001 試験及びCA209003 試験）並びに②海外第II相試験（CA209010 試験）成績については、それぞれ本薬の①初回承認申請時及び②承認事項一部変更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」及び「平成27年11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-4538-08 試験）

有害事象は22/24例（91.7%）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18/24例（75.0%）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。

発現率が20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)	
	24例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	22 (91.7)	4 (16.7)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	6 (25.0)	0
胃腸障害		
便秘	5 (20.8)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)	
	24 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	7 (29.2)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	5 (20.8)	0
皮膚及び皮下組織障害		
白斑	5 (20.8)	0
そう痒症	5 (20.8)	0

重篤な有害事象は 3/24 例 (12.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は肝機能異常、腎機能異常、大腸炎及び上気道の炎症各 1 例 (4.2%) であった。このうち、肝機能異常、腎機能異常及び大腸炎各 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認められなかった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験)

有害事象は本薬群 192/206 例 (93.2%)、DTIC 群 194/205 例 (94.6%) 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 153/206 例 (74.3%)、DTIC 群 155/205 例 (75.6%) 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.17.0)	いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象			
	例数 (%)			
	本薬群 206 例		DTIC 群 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	192 (93.2)	76 (36.9)	194 (94.6)	90 (43.9)
胃腸障害				
便秘	49 (23.8)	0	53 (25.9)	1 (0.5)
下痢	51 (24.8)	4 (1.9)	44 (21.5)	1 (0.5)
悪心	48 (23.3)	0	96 (46.8)	1 (0.5)
嘔吐	23 (11.2)	1 (0.5)	51 (24.9)	2 (1.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	65 (31.6)	2 (1.0)	51 (24.9)	5 (2.4)
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	46 (22.3)	1 (0.5)	24 (11.7)	0
発疹	46 (22.3)	1 (0.5)	16 (7.8)	0

重篤な有害事象は本薬群 64/206 例 (31.1%)、DTIC 群 78/205 例 (38.0%) 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 10 例 (4.9%)、発熱 4 例 (1.9%)、基底細胞癌及び全身健康状態低下各 3 例 (1.5%)、悪性黒色腫、中枢神経系転移、疼痛、脊髄圧迫、腹痛、下痢、嘔吐、呼吸困難、肺臓炎、注入に伴う反応、全身健康状態異常、高血糖、背部痛及び過敏症各 2 例 (1.0%)、DTIC 群で悪性新生物進行 17 例 (8.3%)、胸水及び疼痛各 7 例 (3.4%)、肺塞栓症 5 例 (2.4%)、悪性黒色腫 4 例 (2.0%)、汎血球減少症及び血小板減少症各 3 例 (1.5%)、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、呼吸不全、疲労、全身健康状態低下、腹痛、嘔吐、脊髄圧迫、貧血、好中球減少症、骨痛、筋力低下及び視力低下各 2 例 (1.0%) であった。このうち、本薬群の発熱、嘔吐、肺臓炎、注入に伴う反応及び高血糖各 2 例、下痢、背部痛及び過敏症各 1 例、DTIC 群の汎血球減少症及び血小板減少症各 3 例、好中球減少症 2 例、嘔吐及び疲労各 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 14/206 例 (6.8%)、DTIC 群 24/205 例 (11.7%) 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 (1.9%)、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」) 増加及び、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「GGT」) 増加各 2 例 (1.0%)、DTIC 群で悪性新生物進行 4 例 (2.0%)、全身健康状態低下 2 例 (1.0%) であった。このうち、本薬群の ALT 増加、AST 増加及び GGT 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。

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験)

有害事象は本薬群 265/268 例 (98.9%)、化学療法群 98/102 例 (96.1%) 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本薬群 199/268 例 (74.3%)、化学療法群 85/102 例 (83.3%) 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 268 例		化学療法群 102 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	265 (98.9)	142 (53.0)	98 (96.1)	49 (48.0)
血液及びリンパ系障害				
貧血	58 (21.6)	16 (6.0)	30 (29.4)	8 (7.8)
好中球減少症	1 (0.4)	0	23 (22.5)	18 (17.6)
胃腸障害				
便秘	43 (16.0)	2 (0.7)	23 (22.5)	1 (1.0)
下痢	74 (27.6)	3 (1.1)	18 (17.6)	2 (2.0)
悪心	78 (29.1)	3 (1.1)	44 (43.1)	2 (2.0)
嘔吐	47 (17.5)	6 (2.2)	26 (25.5)	3 (2.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	124 (46.3)	6 (2.2)	51 (50.0)	5 (4.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	56 (20.9)	0	7 (6.9)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	4 (1.5)	0	29 (28.4)	0
そう痒症	63 (23.5)	0	4 (3.9)	0

重篤な有害事象は本薬群 142/268 例 (53.0%)、化学療法群 24/102 例 (23.5%) 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 37 例 (13.8%)、肺炎 7 例 (2.6%)、背部痛 6 例 (2.2%)、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、腹痛及び脱水各 5 例 (1.9%)、呼吸困難及び心房細動各 4 例 (1.5%)、扁平上皮癌、敗血症、尿路感染、発熱、心停止、肝機能検査異常及び低血圧各 3 例 (1.1%)、化学療法群で悪性新生物進行 5 例 (4.9%)、嘔吐及び呼吸困難各 3 例 (2.9%) であった。このうち、本薬群の肝機能検査異常 2 例、化学療法群の嘔吐 3 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 34/268 例 (12.7%)、化学療法群 16/102 例 (15.7%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で悪性新生物進行 12 例 (4.5%)、化学療法群で末梢性ニューロパチー及び疲労各 3 例 (2.9%) であった。このうち、化学療法群の末梢性ニューロパチー 3 例、疲労 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

(4) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験)

有害事象は 35/35 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 30/35 例 (85.7%) 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つ

た。

発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	35 (100)	26 (74.3)
胃腸障害		
便秘	8 (22.9)	0
下痢	7 (20.0)	1 (2.9)
悪心	10 (28.6)	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	11 (31.4)	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	14 (40.0)	1 (2.9)
GGT 増加	9 (25.7)	4 (11.4)
ヘマトクリット減少	8 (22.9)	4 (11.4)
ヘモグロビン減少	10 (28.6)	5 (14.3)
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	8 (22.9)	4 (11.4)
白血球数減少	7 (20.0)	0
遊離 T ₃ 減少	9 (25.7)	0
遊離 T ₄ 減少	7 (20.0)	0
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、GGT: γ-グルタミルトランスフェラーゼ、T₃: トリヨードチロニン、T₄: サイロキシン

重篤な有害事象は、21/35 例 (60.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、悪性黒色腫 3 例 (8.6%)、肝障害 2 例 (5.7%)、貧血、赤芽球癆、心不全、甲状腺機能低下症、視神経障害、倦怠感、疼痛、蜂巣炎、尿路感染、細菌性肺炎、放射線胃腸炎、交通事故、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、胸水及び乾癆各 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癆各 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、13/35 例 (37.1%) 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、悪性黒色腫 3 例 (5.7%)、赤芽球癆、心不全、甲状腺機能低下症、肝障害、細菌性肺炎、交通事故、ALT 増加、AST 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ (以下、「CK」) 増加、血中甲状腺刺激ホルモン (以下、「TSH」) 増加、C 反応性タンパク (以下、「CRP」) 増加、GGT 増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、遊離トリヨードチロニン (以下、「T₃」) 減少、遊離サイロキシン

ン（以下、「T₄」）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、GGT増加、遊離T₃減少、遊離T₄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 3mg/kg の 2 週間間隔投与における根治切除不能な悪性黒色腫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 3mg/kg の 2 週間間隔投与は、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 28 年 1 月 20 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 31 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. 2. (ii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1 (以下、「BRAF」) 遺伝子変異のない化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第 III 相試験 (CA209066 試験、以下、「66 試験」) において、対照群として設定されたダカルバジン群と比較して、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、当該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. 2. (ii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、根治切除不能な悪性黒色腫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) の承認時及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」) の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請 (以下、「一変申請」) の審査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、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、副腎障害並びに脳炎)、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 1 型糖尿病 (「平成 27 年 11 月 24 日付け薬生安発 1124 第 1 号 別紙 2」参照) に加えて、心臓障害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。

(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. 2. (ii) <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、本薬の効能・効果を既承認の効能・効果である「根治切除不能な悪性黒色腫」から変更する必要はなく、また添付文書の臨床成績の項において 66 試験に組み入れられた患者の対象が BRAF 遺伝子変異のない患者であったこと

を記載するとともに、以下の旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起した上で、初回承認時に効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起をしていた、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫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削除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>

- 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、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果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. 2. (ii) <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週間間隔又は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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 化学療法未治療患者において本薬1回2mg/kgを3週間間隔で投与した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 化学療法未治療の悪性黒色腫患者に対する本薬の用法・用量が3mg/kg、2週間間隔(以下、「Q2W」)投与であることについては、用法・用量で明確に設定することが望ましい。
- 日本人の化学療法既治療の悪性黒色腫患者を対象に、本薬2mg/kg、3週間間隔(以下、「Q3W」)投与と本薬3mg/kg Q2W投与の有効性及び安全性を比較する国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-■試験、以下、「■試験」)の結果は、医療現場に有益な情報となり得ると考えられることから、結果が得られ次第、医療現場に情報提供等を行う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、化学療法未治療の悪性黒色腫患者に対する本薬の用法・用量が3mg/kg Q2W投与であることについては、用法・用量において明確に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おいて、化学療法既治療の悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(CA209037試験)に組み入れられた患者の治療歴、用法・用量、試験成績等を記載し、用法・用量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、化学療法既治療の悪性黒色腫患者に対する本薬の用法・用量について、下記のように設定することが適切であると判断した。なお、化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する用法・用量については、■試験の結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供等を行う必要があると考える。

<用法・用量>

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫の場合：

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。

化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫の場合：

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週間間隔又は1回 2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫の場合、本薬の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。

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、根治切除不能な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」）を以下の設定で実施中であることから、本調査に本薬 3mg/kg Q2Wの投与例を含めて実施することを計画している。

【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、infusion reaction、1型糖尿病、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害及び静脈血栓塞栓症*

【目標症例数】：販売開始 30 カ月後（平成 29 年 3 月）までに投与された全症例

【観察期間】：12 カ月間

*：審査報告（1）作成後の平成 27 年 12 月 17 日に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果について追加承認されたこと等に伴い、申請時に設定された項目に加えて1型糖尿病、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害及び静脈血栓塞栓症が追加された。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 2. (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は、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、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心臓障害を追加する必要がある。
- 目標症例数については、申請者の提示する内容で差し支えない。
- 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、専門協議における議論を踏まえ、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。

- 重点調査項目に心臓障害を追加する。
- 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時期を考慮し、12 カ月間と設定する。

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"> 間質性肺疾患 重症筋無力症、筋炎 大腸炎、重度の下痢 1型糖尿病 肝機能障害 甲状腺機能障害 神経障害 腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む） 副腎障害 脳炎 重度の皮膚障害 静脈血栓塞栓症 infusion reaction 	<ul style="list-style-type: none"> 過度の免疫反応 胎児毒性 心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等） 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での根治切除不能な悪性黒色腫患者における有効性 使用実態下での切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性 		

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"> 市販直後調査（切除不能な進行・再発の NSCLC） 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） 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） 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） 切除不能な進行・再発の扁平上皮 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） 切除不能な進行・再発の非扁平上皮 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） 化学療法未治療の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-4538-08 試験の継続試験） 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-4538-31 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（切除不能な進行・再発の NSCLC） 医療従事者向け資料の作成及び配布 患者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加される用法・用量における根治切除不能な悪性黒色腫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	根治切除不能な悪性黒色腫患者
観察期間	12 カ月間
予定症例数	販売開始 30 カ月後（平成 29 年 3 月）までに投与された全症例
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、1型糖尿病、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、infusion reaction 及び心臓障害 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）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、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。本薬の再審査期間は平成 36 年 7 月 3 日（残余期間）までとすることが適切と判断する。

[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

（二重線部は本承認申請後の平成 27 年 12 月 17 日付けで追加）

[用法・用量]

1. 根治切除不能な悪性黒色腫
化学療法未治療の悪性黒色腫の場合：
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。
化学療法既治療の悪性黒色腫の場合：
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 週間間隔又は 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、二重線部は本承認申請後の平成 27 年 12 月 17 日付けで追加）

[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。

[警告] (変更なし)

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与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、以上が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

(取消線部削除、下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成 27 年 12 月 17 日付けで追加)

- (1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、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、二重線部は本承認申請後の平成 27 年 12 月 17 日付けで追加)

- (1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- (2) 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 3mg/kg 又は 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。
- (3) 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 0.22µm) を使用すること。
- (4) 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。