

## 審議結果報告書

平成 28 年 8 月 17 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オプジーボ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg  
[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 12 月 11 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 8 月 5 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残余期間（平成 33 年 10 月 16 日まで）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 28 年 7 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] オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg  
[一 般 名] ニボルマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 27 年 12 月 11 日  
[剤形・含量] 1 バイアル（2 mL 又は 10 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg 又は 100 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品  
[特記事項] 優先審査（平成 28 年 2 月 4 日付け薬生審査発 0204 第 2 号）  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、重症筋無力症及び筋炎、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 並びに心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）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。

### [効能・効果]

根治切除不能な悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

（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）

### [用法・用量]

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3 mg/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患者の場合：

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2 mg/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、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/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日又は平成28年2月29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28年6月14日

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

## 申請品目

- [販売名] オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg  
[一般名] ニボルマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] 小野薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成27年12月11日  
[剤形・含量] 1バイアル（2 mL 又は 10 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg 又は 100 mg を含有する注射剤  
[申請時の効能・効果] 1. 根治切除不能な悪性黒色腫  
2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

(下線部追加)

- [申請時の用法・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 2 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。  
2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌  
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 ..... 3  
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3  
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3  
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3  
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 4  
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 4  
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 5  
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 ..... 21  
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 ..... 22

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMS	Bristol-Myers Squibb	
C <sub>avgss</sub>	average serum concentration at steady state	定常状態における平均血清中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
KPS	Karnofsky Performance Status	
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MSKCC リスク分類	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk criteria	メモリアル・スローン・ケタリング癌センターリスク分類
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not estimated	推定不可
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	
PD-L2	programmed cell death-ligand 2	
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance Status	パフォーマンスステータス
QD	quaque die	1日1回連日
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
VC	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
25 試験		ONO-4538-03/CA209025 試験
後治療		試験治療中止後に実施された治療
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		腎癌診療ガイドライン 2011 年版 日本泌尿器科学会編
スニチニブ		スニチニブリンゴ酸塩
ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩
パゾパニブ		パゾパニブ塩酸塩
本薬		ニボルマブ (遺伝子組換え)

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

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（PD-L1 及び 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。

本薬は、申請者及び米国 Medarex 社（現 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、今回の申請後の 2015 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として追加承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

RCC 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、化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（25 試験）が 2012 年 10 月から実施された。米国及び EU では、25 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2015 年 9 月及び 10 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2015 年 11 月に「Opdivo (Nivolumab) is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have received prior anti-angiogenic therapy.」を効能・効果として、EU では 2016 年 4 月に「Opdivo (Nivolumab) is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma after prior therapy in adults.」を効能・効果として、それぞれ承認された。

なお、2016 年 4 月時点において、本薬は、RCC に係る効能・効果にて 37 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）が、2009 年 2 月から実施された。また、25 試験への患者登録が 2013 年 1 月から開始された。

今般、25 試験を主要な試験成績として、RCC に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みで

あるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 6.1 臨床薬理試験

#### 6.1.1 PPK 解析

国内臨床試験 (ONO-4538-01 試験及び ONO-4538-02 試験)、海外臨床試験 (CA209001 試験、CA209003 試験、CA209010 試験、CA209063 試験、CA209017 試験及び CA209057 試験) 及び国際共同試験 (25 試験) で得られた本薬の PK データ (1,484 例、10,824 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3.0)。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、3つの PPK 解析<sup>1)</sup>の結果に基づき、①CL 及び②VC にそれぞれ①体重、eGFR、ECOG PS 及び血清アルブミン濃度、並びに②体重、性別及び NSCLC の組織型の影響を組み込んだ基本モデルを用いて、本薬の CL 及び VC に対する共変量として、癌腫 (NSCLC、RCC、並びに NSCLC 及び RCC を除く癌腫) 及び免疫原性が検討された。その結果、CL に対する有意な共変量としては両者とも選択されたが、VC に対する有意な共変量としては両者とも選択されなかった。

最終モデルにおいて共変量として含まれた、体重、eGFR、PS、性別、血清アルブミン濃度、NSCLC の組織型、癌腫及び免疫原性が本薬の CL 又は VC に及ぼす影響については、いずれも CL 及び VC の個体間変動 (それぞれ 37.3 及び 30.6%) の範囲内であったこと等から、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、と申請者は説明している。

#### 6.1.2 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

##### 6.1.2.1 本薬の曝露量と有効性との関連

根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした海外第 II 相試験 (CA209010 試験) 及び 25 試験の結果を基に、本薬の曝露量<sup>2)</sup> ( $C_{avgss}$ ) と OS の延長との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量 ( $C_{avgss}$ ) と OS の延長との間に明確な関連は認められなかった。

<sup>1)</sup> ①国内臨床試験 (ONO-4538-01 試験及び ONO-4538-02 試験) 及び海外臨床試験 (CA209001 試験、CA209003 試験、CA209010 試験及び CA209063 試験) で得られた本薬の PK データ (669 例、6,868 測定時点) を基に実施された PPK 解析 (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.2.0)、②上記①の解析で対象とされた 6 試験及び海外臨床試験 (CA209037 試験) で得られた本薬の PK データ (909 例、7,710 測定時点) を基に実施された PPK 解析 (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.2.0)、並びに③上記②の解析で対象とされた 7 試験及び海外臨床試験 (CA209017 試験及び CA209057 試験) で得られた本薬の PK データ (1,314 例、9,216 測定時点) を基に実施された PPK 解析 (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.1.2)。なお、上記②及び③において、年齢、乳酸脱水素酵素、National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group 基準に基づく肝機能、人種及び癌腫 (悪性黒色腫、NSCLC、並びに悪性黒色腫及び NSCLC を除く癌腫) は、CL 又は VC に影響を及ぼす因子として選択されなかった。

<sup>2)</sup> PPK 解析の最終モデル (6.1.1 参照) により推定された。

### 6.1.2.2 本薬の曝露量と安全性との関連

25 試験の結果を基に、本薬の曝露量<sup>3)</sup> ( $C_{avgss}$ ) と投与中止又は死亡に至った有害事象の発現までの期間との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量 ( $C_{avgss}$ ) の上昇に伴い、投与中止又は死亡に至った有害事象の発現までの期間が短縮する傾向は認められなかった。

### 6.1.3 本薬の PK に対する抗ニボルマブ抗体の影響

本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した 25 試験 (371 例) における抗ニボルマブ抗体の発現状況は、以下のとおりであった。

- 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。
  - 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、1 例 (0.3%) であった。
  - 上記①以外で、最終測定時点で陽性を示した患者は、7 例 (1.9%) であった。
  - 上記①及び②以外で陽性を示した患者は、19 例 (5.1%) であった。
- 抗ニボルマブ中和抗体が陽性を示した患者は、0 例であった。

また、抗ニボルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、25 試験における、抗ニボルマブ抗体測定時点での血清中本薬濃度に基づいて検討された。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 (表 1)。

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。

表 1 本薬 3 mg/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	7 回目の投与前
抗ニボルマブ抗体陽性患者*	22	15.9 $\pm$ 7.51	4	42.4 $\pm$ 27.7
抗ニボルマブ抗体陰性患者	302	19.8 $\pm$ 6.47	268	58.9 $\pm$ 21.6

平均値 $\pm$ 標準偏差、\* : 2 又は 7 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

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 2 試験及び海外第 II 相試験 1 試験の計 5 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、本薬の初回承認時に評価済みであることから、表 2 及び「7.1 評価資料」の項における記載は省略する (「平成 26 年 6 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照)。

<sup>3)</sup> PPK 解析の最終モデル (6.1.1 参照) により推定された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	25	Ⅲ	化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC	821 ①410 ②411	① 本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与 ② エベロリムス 10 mg QD を経口投与	有効性 安全性
	海外	CA209010	Ⅱ	化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC	168	本薬 0.3、2 又は 10 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性

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、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 25 試験<2012 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2015 年 6 月 18 日] >)

化学療法歴<sup>4)</sup>を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者 (目標症例数 : 822 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無作為化比較試験が、本邦を含む 24 カ国 146 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与、エベロリムス群では、エベロリムス 10 mg QD 経口投与し、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 821 例 (本薬群 410 例、エベロリムス群 411 例) が有効性の解析対象集団とされた。また、このうち、治験薬が投与されなかった 18 例 (本薬群 4 例、エベロリムス群 14 例) を除く 803 例 (本薬群 406 例、エベロリムス群 397 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。また、OS について、少なくとも 398 件 (目標イベント数 569 件の約 70%) のイベントが発生した時点で、早期有効中止を目的とした中間解析を実施することが計画され、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  $\alpha$  消費関数が用いられた。

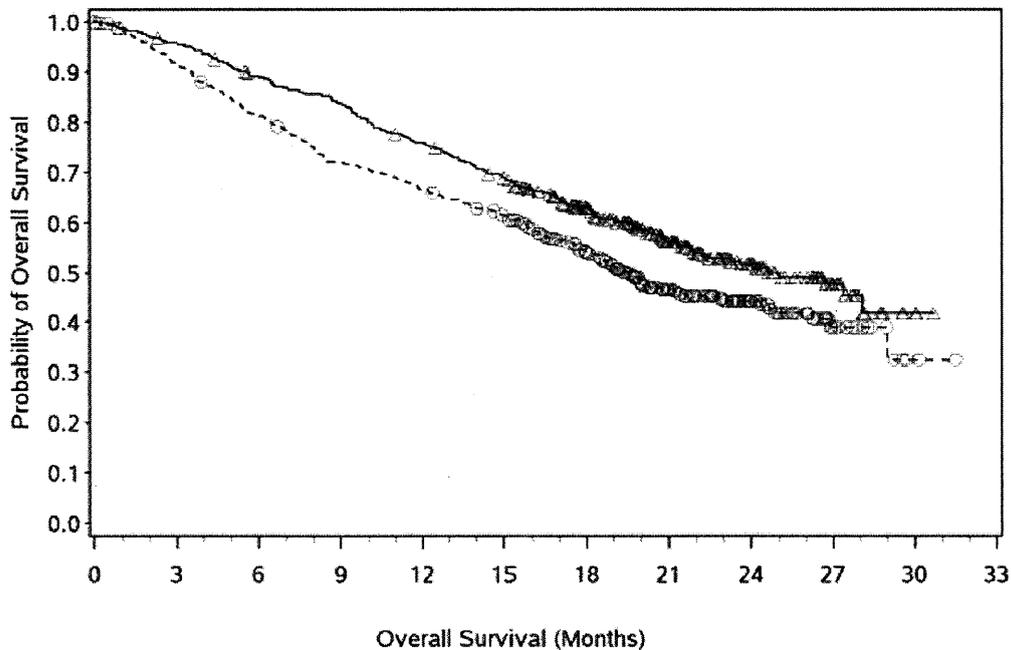
有効性について、398 件のイベントが発生した時点で中間解析 (2015 年 6 月 18 日データカットオフ) が実施され、OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであり、2015 年 7 月 17 日に開催された独立データモニタリング委員会により試験の早期終了が提言された。

<sup>4)</sup> 1 又は 2 剤の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤 (スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、アキシチニブ等) による化学療法歴を有する患者が組入れ可能とされた。

表3 OSの中間解析結果(有効性の解析対象集団、2015年6月18日データカットオフ)

	本薬群	エベロリムス群
例数	410	411
死亡数 (%)	183 (44.6)	215 (52.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	25.00 [21.75, N.E]	19.55 [17.64, 23.06]
ハザード比 [98.52%CI] *1		0.73 [0.57, 0.93]
p 値 (両側) *2		0.0018

\*1: 地域 (米国及びカナダ、西欧、その他)、MSKCC リスク分類 (favorable、intermediate、poor)、血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による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: 地域 (米国及びカナダ・西欧、その他)、MSKCC リスク分類 (favorable、intermediate、poor)、血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による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) 0.0148



Number of Subjects at Risk												
Nivolumab	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

— Nivolumab (events: 183/410), median and 95% CI: 25.00 (21.75, N.A.)  
 - - - Everolimus (events: 215/411), median and 95% CI: 19.55 (17.64, 23.06)

図1 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線(有効性の解析対象集団、2015年6月18日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群19/406例(4.7%)、エベロリムス群34/397例(8.6%)に認められた。疾患進行(本薬群15例及びエベロリムス群27例)以外の死因は、本薬群では、虚血性心不全、心筋梗塞、肺炎及び自殺各1例、エベロリムス群では、腸管虚血、肺炎、自殺、卒中発作、脳卒中、感染及び下気道感染/肺炎各1例であった。このうち、エベロリムス群の腸管虚血及び肺炎各1例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1. 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : CA209010 試験<2011年5月～実施中 [データカットオフ日: 2013年11月15日]>)

化学療法歴<sup>5)</sup>を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者 (目標症例数: 150 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 10 mg/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。

本試験に登録され無作為化された 168 例 (0.3 mg/kg 群 60 例、2 mg/kg 群 54 例、10 mg/kg 群 54 例) が有効性の解析対象集団とされた。また、このうち、治験薬が投与されなかった 1 例 (0.3 mg/kg 群) を除く 167 例 (0.3 mg/kg 群 59 例、2 mg/kg 群 54 例、10 mg/kg 群 54 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 PFS と設定され、約 116 件のイベントが発生した時点で主要解析を行うことが計画された。PFS の主要解析結果は、表 4 のとおりであり、各用量群で有意な差は認められなかった。

表 4 PFS の主要解析結果 (有効性の解析対象集団、2013 年 5 月 15 日データカットオフ)

	0.3 mg/kg	2 mg/kg	10 mg/kg
例数	60	54	54
死亡又は増悪数 (%)	48 (80.0)	43 (79.6)	45 (83.3)
中央値 [80%CI] (カ月)	2.69 [1.94, 3.02]	4.04 [2.76, 4.24]	4.17 [2.79, 5.49]
ハザード比 [80%CI] *1	2 mg/kg vs 0.3 mg/kg	0.98 [0.74, 1.29]	
	10 mg/kg vs 0.3 mg/kg	0.98 [0.75, 1.29]	
	10 mg/kg vs 2 mg/kg	1.01 [0.75, 1.34]	
p 値 (両側) *2		0.924	

\*1 : MSKCC リスク分類 (favorable, intermediate, poor)、前治療のレジメン数 (1、2 以上) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2 : MSKCC リスク分類 (favorable, intermediate, poor)、前治療のレジメン数 (1、2 以上) を層別因子とした層別 log-rank 傾向検定、有意水準 (両側) 0.2

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、0.3 mg/kg 群 5/59 例 (8.5%)、2 mg/kg 群 3/54 例 (5.6%)、10 mg/kg 群 2/54 例 (3.7%) に認められた。疾患進行 (0.3 mg/kg 群 5 例、2 mg/kg 群 3 例、10 mg/kg 群 1 例) 以外の死因は、10 mg/kg 群の多臓器不全 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 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、化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験 (25 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。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、及び「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について (平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡) 等に基づき、25 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討するが、日本人症例数を考慮し、主要評価項目の結果だけではなく、副次評価項目の結果等も踏まえた上で評価する方針とした。

<sup>5)</sup> 1 又は 2 剤の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤 (スニチニブ、ソラフェニブ、バゾパニブ、アキシチニブ等) による化学療法歴を有する患者が組入れ可能とされた。

## 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、25 試験の対照群としてエベロリムスを設定した理由について、以下のように説明している。25 試験の開始時点における NCCN ガイドライン (ver.1.2012)、国内診療ガイドライン等において、対象とされた化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対してエベロリムスが推奨されていたことから、25 試験の対照群としてエベロリムスを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.2.2 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。

化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する治療は、延命を期待して行われるものであり、25 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、25 試験において、エベロリムス群と比較して本薬群で OS の優越性が検証されたこと (7.1.1.1 参照) から、25 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。

### 7.R.2.3 日本人患者における有効性について

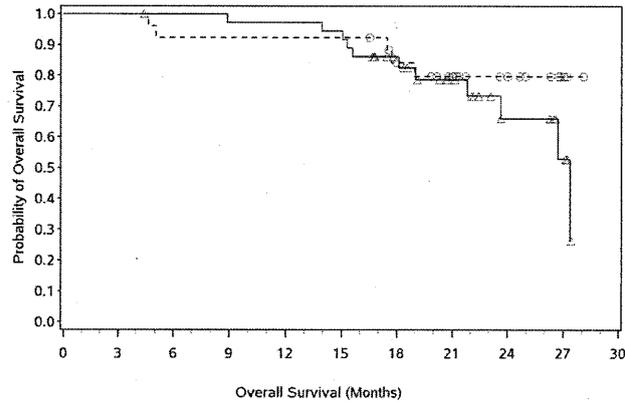
申請者は、日本人患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

25 試験に組み入れられた日本人患者は、63 例 (本薬群 37 例、エベロリムス群 26 例) であり、日本人集団における OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 2 のとおりであった。

表 5 日本人集団における OS の中間解析結果 (2015 年 6 月 18 日データカットオフ)

	本薬群	エベロリムス群
例数	37	26
死亡数 (%)	11 (29.7)	5 (19.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	27.37 [23.62, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *1		1.50 [0.49, 4.54]
p 値 (両側) *2		0.4752

\*1 : MSKCC リスク分類 (favorable, intermediate, poor)、血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による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 : MSKCC リスク分類 (favorable, intermediate, poor)、血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による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



Number of Subjects at Risk											
Nivolumab	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
Everolimus	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

— Nivolumab (events: 11/37), median and 95% CI: 27.37 (23.62, N.A.)  
 - - - Everolimus (events: 5/26), median and 95% CI: N.A.

図2 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (2015年6月18日データカットオフ)

また、根治切除不能又は転移性の RCC 患者においては、奏効が得られることにより QOL の向上が期待でき (J Clin Oncol 2009; 27: 1280-9 等)、25 試験の副次評価項目とされた RECIST v1.1 基準に基づく奏効率 (治験責任医師判定) [95%CI] (%) は、表 6 のとおりであった。

表 6 最良総合効果及び奏効率 (有効性の解析対象集団、RECIST v1.1、治験責任医師判定)

最良総合効果	例数 (%)			
	日本人集団		全体集団	
	本薬群 37 例	エベロリムス群 26 例	本薬群 410 例	エベロリムス群 411 例
完全奏効 (CR)	0	1 (3.8)	4 (1.0)	2 (0.5)
部分奏効 (PR)	16 (43.2)	1 (3.8)	99 (24.1)	20 (4.9)
安定 (SD)	15 (40.5)	20 (76.9)	141 (34.4)	227 (55.2)
増悪 (PD)	6 (16.2)	4 (15.4)	143 (34.9)	114 (27.7)
不明	0	0	23 (5.6)	48 (11.7)
奏効 (CR+PR) 率	43.2	7.7	25.1	5.4
[95%CI] (%)	[27.1, 60.5]	[0.9, 25.1]	[21.0, 29.6]	[3.4, 8.0]

機構は、25 試験の主要評価項目とされた OS の中間解析の結果、全体集団と日本人集団との間で一貫性が認められなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

予後因子及び後治療の不均衡が日本人集団における OS の解析結果に影響を及ぼす可能性について検討した。

25 試験の日本人集団において、本薬群とエベロリムス群との間で、予後因子 (MSKCC リスク分類、KPS、転移臓器数等) の偏りを検討した結果、本薬群とエベロリムス群との間で予後因子に偏りが認められ、本薬群で予後が不良と考えられる因子を有する患者の割合が高かった (表 7)。

表 7 予後因子の概要

予後因子	例数 (%)				
	全体集団		日本人集団		
	本薬群 410 例	エベロリムス群 411 例	本薬群 37 例	エベロリムス群 26 例	
MSKCC リスク分類	poor リスク	64 (15.6)	60 (14.6)	3 (8.1)	1 (3.8)
	favorable/intermediate リスク	346 (84.4)	351 (85.4)	34 (91.9)	25 (96.2)
KPS	90%未満	134 (32.7)	147 (35.8)	5 (13.5)	2 (7.7)

予後因子		例数 (%)			
		全体集団		日本人集団	
		本薬群 410 例	エベロリムス群 411 例	本薬群 37 例	エベロリムス群 26 例
肝転移	90%以上	276 (67.3)	264 (64.2)	32 (86.5)	24 (92.3)
	あり	100 (24.4)	87 (21.2)	8 (21.6)	2 (7.7)
	なし	310 (75.6)	324 (78.8)	29 (78.4)	24 (92.3)
転移臓器数	2 以上	341 (83.2)	338 (82.2)	31 (83.8)	19 (73.1)
	2 未満	69 (16.8)	73 (17.8)	6 (16.2)	7 (26.9)
糖尿病の病歴	あり	59 (14.4)	63 (15.3)	7 (18.9)	4 (15.4)
	なし	351 (85.6)	348 (84.7)	30 (81.1)	22 (84.6)

予後因子の偏りが日本人における OS の解析結果に及ぼす影響を検討するため、日本人集団の OS について、上記の予後因子を層別因子とした層別 Cox 回帰に基づく解析結果は表 8 のとおりであり、エベロリムス群に対する本薬群のハザード比が 1.0 に近づく傾向が認められた。

表 8 予後因子を層別因子とした場合の OS に対するハザード比

層別因子の組み合わせ	ハザード比 [95%CI]
なし	1.68 [0.58, 4.84]
①、②、③	1.00 [0.30, 3.35]
①、②、④	1.33 [0.40, 4.36]
①、②、⑤	1.11 [0.35, 3.51]
①、②、⑥	1.52 [0.45, 5.17]

①：MSKCC リスク分類、②：血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤の前治療のレジメン数、③：KPS、④肝転移の有無、⑤転移臓器数、⑥糖尿病の病歴の有無

また、後治療の不均衡が日本人集団における OS の解析結果に及ぼす影響について検討した。後治療を受けた患者の概要は、表 9 のとおりであった。なお、Inverse probability censoring weighting method 法などを利用して後治療の影響を考慮した解析を実施した結果、後治療の影響を考慮しない解析と同様に、日本人集団の OS について、エベロリムス群に対する本薬群のハザード比は 1.0 を上回った。

表 9 後治療の概要

後治療	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
	本薬群 410 例	エベロリムス群 411 例	本薬群 37 例	エベロリムス群 26 例
あり	276 (67.3)	284 (69.1)	23 (62.2)	21 (80.8)
なし	134 (32.7)	127 (30.9)	14 (37.8)	5 (19.2)

以上の検討結果等より、日本人集団におけるイベント数が少なく、考察には限界があるものの、OS の中間解析結果が全体集団と日本人集団との間で一貫性が認められなかった理由として、日本人集団における予後因子の偏りが考えられた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

25 試験の日本人集団における OS の解析結果について、予後因子の不均衡が影響した可能性がある旨の申請者の説明について一定の理解はできるものの、①日本人集団ではイベント数が少ないために群間における予後因子の分布の偏りの影響の程度を評価することが困難であること、及び②日本人集団を対象として予後因子の影響を考慮した多変量解析モデルに基づく治療効果の推定結果においても、本薬の有効性を明確に示唆する結果は得られていないことから、当該結果のみに基づいて日本人患者における

本薬の有効性が期待できると判断することは困難と考える。

しかしながら、「7.R.1 審査方針について」の項に基づき、下記の点等も考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性が期待できると判断した。ただし、25 試験の日本人集団における OS の解析結果については、本薬の適用を判断する上で重要な情報であると考えことから、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。

- 25 試験の副次評価項目とされた RECIST v1.1 基準に基づく奏効率の結果（表 6）より、全体集団と日本人集団との間で一貫した結果が得られており、日本人患者においても本薬の有効性が認められていると考えること。
- 既承認効能・効果である根治切除不能な悪性黒色腫及び切除不能な進行・再発の NSCLC において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと。
- RCC の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。
- がんは遺伝子変異の蓄積によって進展する疾患であり、RCC の進展に関与する遺伝子に明確な国内外差は認められていないこと。

### 7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、根治切除不能又は転移性の RCC 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、既承認の効能・効果に対する審査時に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、脳炎、1 型糖尿病並びに心臓障害）（「平成 26 年 6 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」、「平成 27 年 11 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」及び「平成 28 年 1 月 22 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、RCC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、25 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。

25 試験における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要（25 試験）

	例数 (%)	
	本薬群 406 例	エベロリムス群 397 例
全有害事象	397 (97.8)	386 (97.2)
Grade 3 以上の有害事象	230 (56.7)	251 (63.2)
死亡に至った有害事象	23 (5.7)	34 (8.6)
重篤な有害事象	194 (47.8)	173 (43.6)
投与中止に至った有害事象	72 (17.7)	82 (20.7)
休薬又は減量に至った有害事象*	177 (43.6)	222 (55.9)

\*：本薬群は休薬のみ

エベロリムス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、背部痛（本薬群：21.4%、エベロリムス群：15.6%、以下、同順）、関節痛（19.7%、14.4%）、そう痒症（18.5%、12.6%）、筋肉痛（9.6%、3.5%）及び甲状腺機能低下症（6.9%、1.5%）であった。エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった Grade3 以上の有害事象は、高カルシウム血症（3.0%、0.5%）及びALT 増加（3.0%、0.3%）であった。また、エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、高カルシウム血症（2.5%、0.5%）であった。エベロリムス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、悪性新生物進行（3.9%、1.0%）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及び切除不能な進行・再発の NSCLC と、根治切除不能又は転移性の RCC との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした 25 試験の本薬群において認められた有害事象について、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 試験及び CA209037 試験）及び切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）の本薬群における発現状況を比較した結果は表 11 のとおりであった。

表 11 RCC 患者、悪性黒色腫患者及び NSCLC 患者の安全性の概要

	例数 (%)				
	25 試験 406 例	CA209066 試験 (化学療法歴のない悪性黒色腫) 206 例	CA209037 試験 (化学療法歴を有する悪性黒色腫) 268 例	CA209017 試験 (扁平上皮 NSCLC) 131 例	CA209057 試験 (非扁平上皮 NSCLC) 287 例
全有害事象	397 (97.8)	192 (93.2)	265 (98.9)	127 (96.9)	280 (97.6)
Grade 3 以上の有害事象	230 (56.7)	76 (36.9)	142 (53.0)	67 (51.1)	155 (54.0)
死亡に至った有害事象	23 (5.7)	13 (6.3)	31 (11.6)	19 (14.5)	46 (16.0)
重篤な有害事象	194 (47.8)	64 (31.1)	142 (53.0)	61 (46.6)	134 (46.7)
投与中止に至った有害事象	72 (17.7)	14 (6.8)	34 (12.7)	14 (10.7)	48 (16.7)
休薬に至った有害事象	177 (43.6)	50 (24.3)	96 (35.8)	36 (27.5)	82 (28.6)

CA209066 試験と比較して 25 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、疲労（25 試験：48.0%、CA209066 試験：31.6%、以下、同順）、咳嗽（31.8%、11.7%）、呼吸困難（23.2%、8.3%）、貧血（19.2%、9.2%）及び血中クレアチニン増加（13.8%、2.4%）であった。CA209066 試験と比較して 25 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（5.9%、1.0%）及び疲労（4.4%、1.0%）であった。一方、25 試験と比較して CA209066 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、尋常性白斑（0%、10.7%）であった。25 試験と比較して CA209066 試験で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（0.7%、3.9%）であった。

CA209037 試験と比較して 25 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、咳嗽（25 試験：31.8%、CA209037 試験：20.9%、以下、同順）であった。CA209037 試験と比較して 25 試験で発現率が 3%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、25 試験と比較して CA209037 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は認められなかった。25 試験と比較して CA209037 試験で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、悪性新生物進行（4.9%、13.1%）であった。

CA209017 試験と比較して 25 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、疲労（25 試験：48.0%、CA209017 試験：30.5%、以下、同順）、悪心（28.3%、15.3%）、背部痛（21.4%、9.9%）及びそう痒症（18.5%、7.6%）であった。CA209017 試験と比較して 25 試験で発現率が 3%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、25 試験と比較して CA209017 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、呼吸困難 (23.2%、36.6%) であった。25 試験と比較して CA209017 試験で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、悪性新生物進行 (4.9%、10.7%) 及び肺炎 (2.2%、6.9%) であった。

CA209057 試験と比較して 25 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、疲労 (25 試験 : 48.0%、CA209057 試験 : 31.7%、以下、同順) 及び血中クレアチニン増加 (13.8%、3.8%) であった。CA209057 試験と比較して 25 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 (5.9%、1.7%) であった。一方、25 試験と比較して CA209057 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、無力症 (8.9%、20.6%) であった。25 試験と比較して CA209057 試験で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、悪性新生物進行 (4.9%、8.7%) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

25 試験において、エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象及び既承認の効能・効果である悪性黒色腫患者及び NSCLC 患者と比較して RCC 患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、大部分は Grade 2 以下であり、また、いずれも本薬の既知の有害事象であったことから、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、RCC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。ただし、エベロリムス群と比較して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は、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、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。

25 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 12 のとおりであった。

表 12 安全性の概要 (25 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 37 例	外国人患者 369 例
有害事象	36 (97.3)	361 (97.8)
Grade 3 以上の有害事象	22 (59.5)	208 (56.4)
死亡に至った有害事象	1 (2.7)	22 (6.0)
重篤な有害事象	13 (35.1)	181 (49.1)
投与中止に至った有害事象	5 (13.5)	67 (18.2)
休薬に至った有害事象	18 (48.6)	159 (43.1)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象は、全 Grade では、鼻咽頭炎 (日本人患者 : 32.4%、外国人患者 : 6.8%、以下、同順) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 (8.1%、0.5%)、癌疼痛 (8.1%、0.3%)、アミラーゼ増加 (5.4%、0.3%) 及びリパーゼ増加 (5.4%、0.3%) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、癌疼痛 (8.1%、0.3%) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬が投与された患者数は限られることから、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があると考えられるものの、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は、いずれも本薬を投与した際に認められる既知の有害事象であり、また、当該事象により死亡又は投与中止に至った患者は認められなかったことから、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については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### 7.R.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、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」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おいて、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、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、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「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」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。
- サイトカイン製剤のみの治療歴を有する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、適応患者の選択を行うこと。

##### 7.R.4.1 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根治切除不能又は転移性のRCCに対する本薬の記載内容については、以下の内容であった。なお、現時点において、国内診療ガイドラインに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 (ver.2.2016) : 25 試験の結果、本薬は、アキシチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ又はスニチニブによる化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する治療選択肢の一つである。
- 米国 NCI-PDQ (2016 年 4 月 18 日版) : 本薬は、アキシチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ又はスニチニブによる化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する治療の一つである。

##### <教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2015, USA) : 第 I 相試験の結果から、根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対して本薬

単独投与による奏効率は30%であり、現在、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験が実施中である。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした 25 試験の結果、エベロリムス群に対する本薬群の有効性が示されたことから、本薬の投与は当該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。

また、化学療法未治療の RCC 患者に対して本薬の有効性等を検討する目的の臨床試験成績は得られておらず、現時点で当該患者に対する本薬の有効性等は不明である。なお、化学療法未治療の RCC 患者を対象に、本薬とイピリムマブ（遺伝子組換え）の併用投与とスニチニブとの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験）が実施中であり、

機構は、化学療法歴を有する RCC 患者に対して、エベロリムス以外にアキシチニブ及びソラフェニブが承認されていることから、本薬とアキシチニブ及びソラフェニブとの使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬とアキシチニブ又はソラフェニブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点では使い分けは不明であると考え。ただし、本薬とアキシチニブ及びソラフェニブの安全性プロファイルは異なることから、個々の患者の状態に応じて適正な薬剤が選択されるものと考え。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4.2 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、本薬の臨床的有用性が示された 25 試験の対象患者である化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者である旨を説明している。

機構は、25 試験の対象から除外された①淡明細胞型以外の組織型を有する RCC 患者及び②サイトカイン製剤のみの治療歴を有する RCC 患者に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

それぞれ下記の理由から、上記①の患者に対しては本薬の投与は許容されないと考えるものの、上記②の患者に対しては、現時点で本薬の投与は適切でないと考え。したがって、添付文書の臨床成績の項に、25 試験では、淡明細胞型 RCC が対象であったこと及びサイトカイン製剤のみの治療歴のある患者は組み入れられていないことを記載し、本薬の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「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旨を注意喚起する。

- ① 淡明細胞型以外の組織型を有する RCC 患者に対して本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、国内診療ガイドラインにおいて RCC に対する治療は各組織型別で区別されておらず、当該患者に対しては淡明細胞型 RCC に準じた治療が行われていることから、当該患者に対しても本薬は治療選択肢の一つとなると考えること。
- ② CA209003 試験において、サイトカイン製剤のみによる治療歴を有する RCC 患者 9 例（インターロイキン-2 による治療歴を有する患者 8 例、インターフェロンによる治療歴を有する患者 1 例）に、

本薬の申請用法・用量とは異なる用法・用量で本薬が投与され、奏効例（インターロイキン-2の治療歴を有する患者1例）が認められた。しかしながら、当該患者に対して、国内外の診療ガイドラインにおいて、アキシチニブ、ソラフェニブ等が推奨されていることから、本薬よりもアキシチニブ、ソラフェニブ等の投与を優先すべきであると考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であることから、申請者の説明を概ね了承した。したがって、25試験の対象患者が淡明細胞型RCC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「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することは可能と判断した。

- 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。
- サイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

#### 7.R.4.3 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、現時点では、術後補助化学療法における本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績が得られていないことから、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。

#### 7.R.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3 mg/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において、以下の内容が設定されていた。

- 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3 mg/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 µm）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3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」と設定することは適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項について、以下の旨を注意喚起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3 mg/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  $\mu\text{m}$ ）を使用すること。
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、根治切除不能又は転移性の RCC 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。  
海外第 I 相試験の結果（「平成 27 年 11 月 18 日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）等を基に、25 試験における本薬の用法・用量として、本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔投与と設定することとした。その結果、25 試験において、化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.2 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について

申請者は、RCC 患者に対して本薬と他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）を併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、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。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のよう

に説明している。  
製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、25 試験の本薬群で認められた安全性プロファイルは、既承認の効能・効果で認められた安全性プロファイルと同様であったことから、根治切除不能な悪性黒色腫、並びに切除不能な進行・再発の NSCLC を対象とした製造販売後調査において重点調査項目として設定されている事象である、間質性肺疾患、重症筋無力症及び筋炎、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 並びに心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）を設定した。

目標症例数については、重点調査項目のうち、発現した際に死亡に至った患者が報告されている間質性肺疾患に着目し、25 試験での間質性肺疾患の発現率等を考慮し、500 例と設定した。なお、25 試験における全体集団での上記の重点調査項目の発現率を考慮した場合、当該例数を収集することで間質性肺疾患以外の重点調査項目についても概ね収集可能と考える。

観察期間については、25 試験において、重点調査項目の大部分が本薬投与開始から 12 カ月以内に発現したことに加え、本薬投与開始から 12 カ月以降に新たに発現し、明らかな増加傾向を示した事象が認められなかったことから、12 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①日本人の RCC 患者における本薬の安全性情報は限られていること、及び②既承認の効能・効果である根治切除不能な悪性黒色腫及び切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に実施中の製造販売後調査の結果が得られていないことから、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、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。

また、本調査の重点調査項目、目標症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと考える。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。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、本薬の初回承認時に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 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）。

### 7.2.1 国際共同第 III 相試験（25 試験）

有害事象は本薬群 397/406 例（97.8%）、エベロリムス群 386/397 例（97.2%）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 319/406 例（78.6%）、エベロリムス群 349/397 例（87.9%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 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.18.0)	例数 (%)			
	本薬群 406 例		エベロリムス群 397 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	397 (97.8)	230 (56.7)	386 (97.2)	251 (63.2)
血液及びリンパ球障害				
貧血	78 (19.2)	24 (5.9)	139 (35.0)	52 (13.1)
胃腸障害				
悪心	115 (28.3)	2 (0.5)	114 (28.7)	5 (1.3)
下痢	96 (23.6)	5 (1.2)	124 (31.2)	6 (1.5)
便秘	92 (22.7)	2 (0.5)	73 (18.4)	2 (0.5)
口内炎	20 (4.9)	0	126 (31.7)	18 (4.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	195 (48.0)	18 (4.4)	178 (44.8)	19 (4.8)
末梢性浮腫	58 (14.3)	2 (0.5)	102 (25.7)	4 (1.0)
粘膜の炎症	15 (3.7)	0	82 (20.7)	14 (3.5)
発熱	67 (16.5)	3 (0.7)	80 (20.2)	3 (0.8)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	93 (22.9)	5 (1.2)	121 (30.5)	6 (1.5)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	87 (21.4)	14 (3.4)	62 (15.6)	11 (2.8)
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
咳嗽	129 (31.8)	0	141 (35.5)	2 (0.5)
呼吸困難	94 (23.2)	11 (2.7)	106 (26.7)	8 (2.0)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	64 (15.8)	3 (0.7)	92 (23.2)	3 (0.8)

重篤な有害事象は本薬群 194/406 例 (47.8%)、エベロリムス群 173/397 例 (43.6%) に認められた。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 22 例 (5.4%)、胸水 14 例 (3.4%)、肺炎 11 例 (2.7%)、高カルシウム血症 10 例 (2.5%)、肺臓炎、脊髄圧迫及び急性腎不全各 8 例 (2.0%)、背部痛及び貧血各 7 例 (1.7%)、中枢神経系転移、呼吸困難、下痢及び心筋梗塞各 6 例 (1.5%)、敗血症、便秘及び腎不全各 5 例 (1.2%)、癌疼痛、遠隔転移を伴う RCC、喀血、肺塞栓症、腹痛、疼痛、発熱及び高血糖各 4 例 (1.0%)、基底細胞癌、尿路感染、骨痛、四肢痛、病的骨折、狭心症、心不全及び副腎機能不全各 3 例 (0.7%)、エベロリムス群で悪性新生物進行 24 例 (6.0%)、肺炎 15 例 (3.8%)、胸水 13 例 (3.3%)、肺臓炎及び貧血各 12 例 (3.0%)、肺塞栓症 7 例 (1.8%)、小腸閉塞、背部痛、発熱、全身健康状態低下、高血糖及び急性腎不全各 5 例 (1.3%)、呼吸困難 4 例 (1.0%)、間質性肺疾患、敗血症、尿路感染、腹痛、筋力低下、脱水及び脳血管発作各 3 例 (0.8%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 7 例、下痢 5 例、発熱及び貧血各 3 例、高血糖、急性腎不全及び副腎機能不全各 2 例、胸水、呼吸困難、喀血、肺炎、背部痛、高カルシウム血症及び腎不全各 1 例、エベロリムス群の肺臓炎 12 例、肺炎及び貧血各 5 例、間質性肺疾患及び発熱各 3 例、高血糖及び急性腎不全各 2 例、胸水、呼吸困難、敗血症、尿路感染及び小腸閉塞各 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 72/406 例 (17.7%)、エベロリムス群 82/397 例 (20.7%) 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、本薬群で悪性新生物進行 16 例 (3.9%)、肺臓炎 6 例 (1.5%)、ALT 増加 5 例 (1.2%)、脊髄圧迫、AST 増加及び大腸炎各 3 例 (0.7%)、下痢、急性腎不全及び尿細管間質性腎炎各 2 例 (0.5%)、エベロリムス群で肺臓炎 13 例 (3.3%)、肺炎及び疲労各 5 例 (1.3%)、悪性新生物進行及び咳嗽各 4 例 (1.0%)、呼吸困難、脳血管発作、悪心、嘔吐、急性腎不全、無力症及び高トリグリセリド血症各 3 例 (0.8%)、胸水、体重減少、下痢、口内炎、発疹、貧血、粘膜の炎症及び発熱各 2 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 5 例、ALT 増加 4 例、AST 増加及び大腸炎各 3 例、下痢、急性腎不全及び尿細管間質性腎炎各 2 例、エベロリムス群の肺臓炎 12 例、咳嗽及び疲労各 4 例、悪心、嘔吐、肺炎及び高トリグリセリド血症各 3 例、下痢、口内炎、発疹、貧血、無力症、粘膜の炎症及び発熱各 2 例、呼吸困難、体重減少及び急性腎不全各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.2.2 海外第Ⅱ相試験 (CA209010 試験)

有害事象は 0.3 mg/kg 群 58/59 例 (98.3%)、2 mg/kg 群 54/54 例 (100%)、10 mg/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 0.3 mg/kg 群 45/59 例 (76.3%)、2 mg/kg 群 36/54 例 (66.7%)、10 mg/kg 群 41/54 例 (75.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 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.17.1)	例数 (%)					
	0.3 mg/kg 群 59 例		2 mg/kg 群 54 例		10 mg/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)	31 (52.5)	54 (100)	38 (70.4)	53 (98.1)	29 (53.7)
胃腸障害						
悪心	16 (27.1)	2 (3.4)	16 (29.6)	2 (3.7)	13 (24.1)	0
便秘	13 (22.0)	1 (1.7)	19 (35.2)	0	10 (18.5)	0
嘔吐	11 (18.6)	0	8 (14.8)	0	11 (20.4)	0
下痢	8 (13.6)	0	10 (18.5)	0	16 (29.6)	1 (1.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態						

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)					
	0.3 mg/kg 群 59 例		2 mg/kg 群 54 例		10 mg/kg 群 54 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
疲労	24 (40.7)	4 (6.8)	24 (44.4)	3 (5.6)	28 (51.9)	2 (3.7)
末梢性浮腫	13 (22.0)	0	12 (22.2)	2 (3.7)	10 (18.5)	1 (1.9)
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	7 (11.9)	0	11 (20.4)	0	8 (14.8)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	6 (10.2)	0	15 (27.8)	0	11 (20.4)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	10 (16.9)	1 (1.7)	16 (29.6)	2 (3.7)	17 (31.5)	0
関節痛	8 (13.6)	0	16 (29.6)	1 (1.9)	15 (27.8)	1 (1.9)
四肢痛	5 (8.5)	0	15 (27.8)	1 (1.9)	5 (9.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	19 (32.2)	1 (1.7)	20 (37.0)	0	11 (20.4)	0
呼吸困難	16 (27.1)	5 (8.5)	11 (20.4)	3 (5.6)	13 (24.1)	3 (5.6)
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	8 (13.6)	0	6 (11.1)	0	12 (22.2)	0

重篤な有害事象は、0.3 mg/kg 群 28/59 例 (47.5%)、2 mg/kg 群 35/54 例 (64.8%)、10 mg/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、0.3 mg/kg 群で悪性新生物進行、高カルシウム血症及び貧血各 3 例 (5.1%)、肺塞栓症、RCC、脊髄圧迫、痙攣、悪心、便秘、疼痛及び急性腎不全各 2 例 (3.4%)、2 mg/kg 群で脊髄圧迫 4 例 (7.4%)、悪性新生物進行 3 例 (5.6%)、喀血、胸水、錯感覚、膵炎、末梢性浮腫、肺炎、脱水、高血糖、貧血、急性腎不全及び低血圧各 2 例 (3.7%)、10 mg/kg 群で肺塞栓症及び呼吸困難各 3 例 (5.6%)、悪性新生物進行、中枢神経系転移、腹痛及び肺炎各 2 例 (3.7%) であった。このうち、2 mg/kg 群の膵炎、高血糖及び貧血各 1 例、10 mg/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、0.3 mg/kg 群 4/59 例 (6.8%)、2 mg/kg 群 12/54 例 (22.2%)、10 mg/kg 群 8/54 例 (14.8%) 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、0.3 mg/kg 群で心膜炎、関節炎、中枢神経系病変、呼吸困難及び胸水各 1 例 (1.7%)、2 mg/kg 群で肺臓炎 2 例 (3.7%)、腸炎、悪心、膵炎、小腸潰瘍、副腎機能不全、甲状腺機能低下症、有害事象、疲労、錯感覚、脊髄圧迫、咳嗽、喘鳴、AST 増加、背部痛及び発疹各 1 例 (1.9%)、10 mg/kg 群で呼吸困難、胸水、肺臓炎、肺塞栓症、平衡障害、頭蓋内出血、末梢性ニューロパチー、多臓器不全、温度変化不耐症、ALT 増加、AST 増加及び血中 ALP 増加各 1 例 (1.9%) であった。このうち、0.3 mg/kg 群の心膜炎及び関節炎各 1 例、2 mg/kg 群の肺臓炎 2 例、腸炎、膵炎、副腎機能不全、甲状腺機能低下症、咳嗽、喘鳴、AST 増加及び発疹各 1 例、10 mg/kg 群の胸水、肺臓炎、平衡障害、末梢性ニューロパチー、温度変化不耐症、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。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の根治切除不能又は転移性の腎細胞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、根治切除不能又は転移性のRCC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、有効性、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

平成 28 年 7 月 21 日

### 申請品目

〔販売名〕	オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg
〔一般名〕	ニボルマブ（遺伝子組換え）
〔申請者〕	小野薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 12 月 11 日

### 1. 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、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴<sup>6)</sup>を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌（以下、「RCC」）患者を対象に、ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験、以下、「25 試験」）において、主要評価項目とされた全生存期間について、対照群として設定されたエベロリムス群と比較して、本薬群で有意な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。また、日本人の当該患者においても本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は、一定の理解が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。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、根治切除不能又は転移性の RCC 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（根治切除不能な悪性黒色腫及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」））の承認時に注意が必要と判断した有害事象（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、脳炎、1 型糖尿病並びに心臓障害）と同一であり、新たに注意喚起が必要となる有害事象の発現は認められていないと判断した。

また、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、本薬は忍容可能であると判断した。

<sup>6)</sup> 1 又は 2 剤の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、パゾパニブ塩酸塩、アキシチニブ等）による化学療法歴を有する患者が組入れ可能とされた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.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、25 試験に組み入れられた患者が淡明細胞型 RCC 患者であったことを記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で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「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」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>

- 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。
- サイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本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、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する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。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.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3 mg/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3 mg/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 µm)を使用すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤(サイトカイン製剤を含む)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。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性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根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とする、目標症例数 500 例、観察期間 12 カ月間の製造販売後調査（以下、「本調査」）の実施を計画している。また、本調査の重点調査項目については、間質性肺疾患、重症筋無力症及び筋炎、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 並びに心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）を設定することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.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、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、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判断した。また、本調査の重点調査項目、目標症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す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、並びに表 16 に示す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。

表 15 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>1 型糖尿病</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・尿細管間質性腎炎を含む）</li> <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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過度の免疫反応</li> <li>胎児毒性</li> <li>心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>設定なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での根治切除不能又は転移性 RCC 患者における有効性</li> </ul>		

表 16 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（切除不能な進行・再発の NSCLC）</li> <li>市販直後調査（根治切除不能又は転移性の RCC）</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 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供（切除不能な進行・再発の NSCLC）</li> <li>市販直後調査による情報提供（根治切除不能又は転移性の RCC）</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び配布</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした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）</li> <li>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）</li> <li>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）</li> <li>2つの用法・用量における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）</li> <li>化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（25 試験の継続試験）</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

表 17 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	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
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	根治切除不能又は転移性の RCC 患者
観察期間	12 カ月間
予定症例数	500 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（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等） 上記以外の主な調査項目：患者背景（performance status、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

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、治験依頼者が使用していた電子データ処理システムは、治験責任医師等が症例報告書の一部の変更・修正を確認できない仕様であったことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、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。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

## 実施医療機関

- 治験薬の管理に係る不備（一部の被験者に対する誤った用量の治験薬の交付）

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成33年10月16日まで）と設定する。

[効能・効果]（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）

根治切除不能な悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法・用量]（下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成27年12月17日又は平成28年2月29日付けで追加）

#### 1. 根治切除不能な悪性黒色腫

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/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患者の場合：

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2 mg/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、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

[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、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、

咳嗽、疲労等)の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁 忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成 27 年 12 月 17 日又は平成 28 年 2 月 29 日付けで追加)

- (1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、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) 「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。
- (4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、サイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

[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 日又は平成 28 年 2 月 29 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患者の場合、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 3 mg/kg 又は 2 mg/kg となるように、非小細胞肺癌及び腎細胞癌では 1 回投与量として 3 mg/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 0.22 µm) を使用すること。
- (4) 他の抗悪性腫瘍剤 (サイトカイン製剤を含む) との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上