

審査報告書

平成 29 年 8 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 28 年 12 月 27 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 29 年 2 月 14 日付け薬生薬審発 0214 第 7 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、本品目のがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌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・効果並びに用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

根治切除不能な悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成 29 年 3 月 24 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、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

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29年3月24日付けで追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成29年7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28年12月27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] 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
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
治癒切除不能な進行・再発の胃癌

(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
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、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、治癒切除不能な進行・再発の胃癌
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 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	3
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	4
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	15
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	16

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer	
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	
PS	performance status	パフォーマンスステータス
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
017 試験		CA209017 試験
025 試験		ONO-4538-03/CA209025 試験
032 試験		CA209032 試験
037 試験		CA209037 試験
057 試験		CA209057 試験
066 試験		CA209066 試験
141 試験		ONO-4538-11/CA209141 試験
12 試験		ONO-4538-12 試験
15 試験		ONO-4538-15 試験
205 試験		CA209205 試験
胃癌		胃及び食道胃接合部癌
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
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 Bristol-Myers Squibb 社）により創製された、ヒト PD-1 に対する免疫グロブリン（Ig）G4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は、2014 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、2015 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2016 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、2016 年 12 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」を効能・効果として承認され、今回の申請後の 2017 年 3 月に「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」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

胃癌に対する本薬の臨床開発として、海外において、申請者により、2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（12 試験）が、2014 年 11 月から実施された。

なお、2017 年 5 月時点で胃癌に係る効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、12 試験への患者登録が 2014 年 11 月から開始された。

今般、12 試験を主要な試験成績として、胃癌に係る効能・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。また、「臨床薬理試験に関する資料」が提出されており、当該資料に基づき本薬の薬物動態のがん腫差等について考察されているが、機構は、提出された資料から、本薬の薬物動態に関する申請者の考察はいずれも初回承認時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表1に示す国際共同第Ⅲ相試験1試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第Ⅰ/Ⅱ相試験1試験が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	12	Ⅲ	2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌	493* ①330 ②163	① 本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ② プラセボを Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	032	Ⅰ/Ⅱ	胃癌コホート： 治癒切除不能な進行・再発の胃癌	59*	本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	安全性

*：無作為化された例数

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：12試験<2014年11月～実施中 [データカットオフ日：2016年8月13日]>）

2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌¹⁾患者（目標症例数：290～480例）を対象に、本薬とプラセボ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、本邦を含む3つの国又は地域49施設で実施された。

用法・用量は、本薬 3 mg/kg 又はプラセボを Q2W 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493例（本薬群330例、プラセボ群163例）がITT集団として、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2例を除く491例（本薬群330例、プラセボ群161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、183件（本試験開始時の目標イベント数261件の約70%）のイベントが発生した時点で、早期無効中止及び目標イベント数の再算定を目的とした中間解析を実施することが計画された²⁾。20██年██月██日をデータカットオフ日として、OSの中間解析が行

¹⁾ 食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm以内に位置する腺癌）も組入れ可能とされた。

²⁾ 目標症例数の再算定に伴う第一種の過誤確率を制御するために提案された方法（Stat Med 2011; 30: 3267-84, Jpn J Biomet 2008; 29: 19-34）を参考に、中間解析時の条件付き検出力に基づき、無益性及び目標イベント数の再算定のための判断基準が設定された。

われ、独立データモニタリング委員会により本試験の最終解析に必要な目標イベント数を 261 件から 328 件に変更することが勧告された。

有効性について、2016 年 8 月 13 日をデータカットオフ日として OS の最終解析が行われ、OS の最終解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであった。

表 2 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2016 年 8 月 13 日データカットオフ)

	本薬 (ONO-4538) 群	プラセボ群
例数	330	163
イベント数 (%)	226 (68.5)	141 (86.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.26 [4.60, 6.37]	4.14 [3.42, 4.86]
ハザード比 [95%CI] *1	0.63 [0.51, 0.78]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

*1 : 地域 (日本、韓国、台湾)、ECOG PS (0, 1)、転移臓器数 (1 以下、2 以上) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2 : 地域 (日本、韓国、台湾)、ECOG PS (0, 1)、転移臓器数 (1 以下、2 以上) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.025

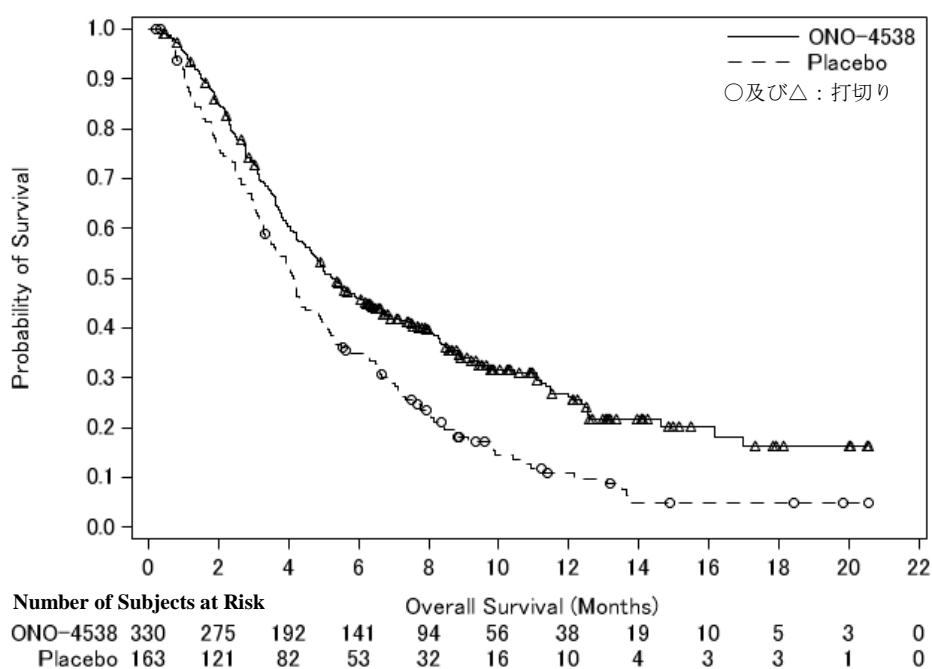


図 1 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2016 年 8 月 13 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬群 25/330 例 (7.6%)、プラセボ群 32/161 例 (19.9%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬群 19 例、プラセボ群 30 例) を除く患者の死因は、本薬群では心停止、突然死、死亡、肺炎、自殺既遂及び労作性呼吸困難各 1 例、プラセボ群では突然死及び敗血症各 1 例であった。うち、本薬群の心停止、死亡、肺炎及び労作性呼吸困難各 1 例、プラセボ群の突然死 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 032 試験胃癌コホート < 20 年 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者³⁾ (目標症例数 : 18~100 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非盲検試験が、海外 18 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 3 mg/kg を Q2W 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、本薬が投与された 59 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、9/59 例 (15.3%) に認められ、死因はいずれも疾患進行であり、本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 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 対照群、並びに有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、12 試験について、以下のように説明している。

対照群について、計画時点において、対象患者に対する標準的な治療法は確立していなかったことから、プラセボを設定した。その結果、12 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で OS の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。また、12 試験の日本人集団における OS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 2 のとおりであった。

表 3 日本人集団における OS の最終解析結果 (2016 年 8 月 13 日データカットオフ)

	本薬 (ONO-4538) 群	プラセボ群
例数	152	74
死亡数 (%)	107 (70.4)	63 (85.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.42 [4.60, 7.39]	3.58 [2.76, 4.96]
ハザード比 [95%CI] *		0.59 [0.43, 0.81]

* : ECOG PS (0, 1) 、転移臓器数 (1 以下、2 以上) を層別因子とした層別 Cox 回帰

³⁾ 食道胃接合部癌 (腫瘍の中心が下部食道に位置する腺癌) も組入れ可能とされた。

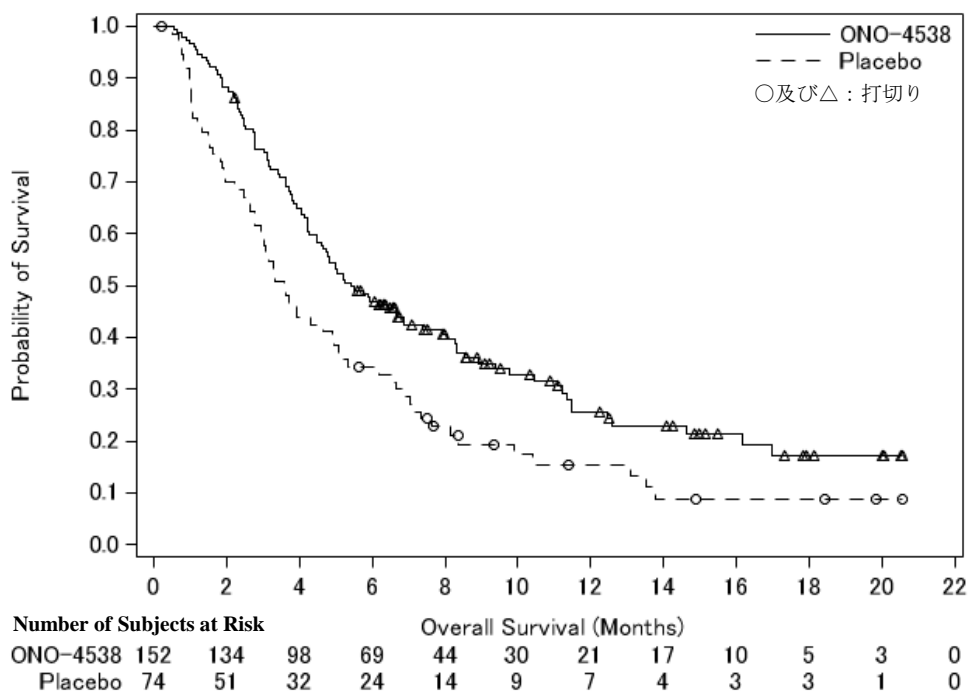


図2 日本人集団におけるOSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(2016年8月13日データカットオフ)

機構は、上記の結果から、12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 安全性について（有害事象については、「7.3 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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌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等に注意が必要と判断された事象（ILD、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・心筋炎・横紋筋融解症・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、免疫性血小板減少性紫斑病及び心臓障害）（「平成29年2月22日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注20mg、同点滴静注100mg」、「オプジーボ点滴静注の添付文書」等参照）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、胃癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、12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。

12試験における安全性の概要は、表4のとおりであった。

表 4 安全性の概要 (12 試験)

	例数 (%)	
	本薬群 330 例	プラセボ群 161 例
全有害事象	300 (90.9)	135 (83.9)
Grade 3 以上の有害事象	153 (46.4)	81 (50.3)
死亡に至った有害事象	35 (10.6)	25 (15.5)
重篤な有害事象	131 (39.7)	75 (46.6)
投与中止に至った有害事象	23 (7.0)	12 (7.5)
休薬に至った有害事象	63 (19.1)	27 (16.8)

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心 (本薬群 : 65 例 (19.7%)、プラセボ群 : 23 例 (14.3%)、以下、同順)、下痢 (58 例 (17.6%)、15 例 (9.3%))、そう痒症 (53 例 (16.1%)、15 例 (9.3%))、便秘 (47 例 (14.2%)、10 例 (6.2%))、発疹 (31 例 (9.4%)、6 例 (3.7%)) 及び血中アルカリホスファターゼ増加 (25 例 (7.6%)、3 例 (1.9%)) であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は低ナトリウム血症 (11 例 (3.3%)、2 例 (1.2%)) であった。また、プラセボ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、無力症 (9 例 (2.7%)、1 例 (0.6%)) であった。プラセボ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又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、胃癌と、既承認の悪性黒色腫、NSCLC、RCC、cHL 及び頭頸部癌⁴⁾ 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。

12 試験の本薬群において認められた有害事象について、本薬 3 mg/kg が Q2W で投与された①悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (066 試験及び 037 試験)、②NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (017 試験及び 057 試験)、③RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (025 試験)、④cHL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (15 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (205 試験) 並びに⑤頭頸部癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (141 試験) における発現状況を比較した結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 胃癌、悪性黒色腫、NSCLC、RCC、cHL 及び頭頸部癌患者の安全性の概要

	例数 (%)					
	胃癌 330 例	悪性黒色腫 474 例	NSCLC 418 例	RCC 406 例	cHL 260 例	頭頸部癌 236 例
全有害事象	300 (90.9)	458 (96.6)	407 (97.4)	397 (97.8)	257 (98.8)	232 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	153 (46.4)	231 (48.7)	222 (53.1)	230 (56.7)	92 (35.4)	153 (64.8)
死亡に至った有害事象	35 (10.6)	44 (9.3)	65 (15.6)	23 (5.7)	5 (1.9)	55 (23.3)
重篤な有害事象	131 (39.7)	220 (46.4)	195 (46.7)	194 (47.8)	61 (23.5)	132 (55.9)
投与中止に至った有害事象	23 (7.0)	53 (11.2)	62 (14.8)	72 (17.7)	18 (6.9)	55 (23.3)
休薬に至った有害事象	63 (19.1)	158 (33.3)	118 (28.2)	177 (43.6)	94 (36.2)	68 (28.8)

既承認の効能・効果のいずれのがん腫と比較しても胃癌患者で、発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、腹痛 (胃癌 : 21.2%、悪性黒色腫 : 13.7%、NSCLC : 5.3%、RCC : 8.9%、cHL : 10.0%、頭頸部癌 : 3.8%、以下、同順) であった。同様に胃癌患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (11.5%、3.8%、2.2%、5.9%、2.7%、6.4%) であった。同様に胃癌患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象、死亡、投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

⁴⁾ 本承認申請後の平成 29 年 3 月 24 日付けで承認された。

また、既承認の効能・効果の本薬群では認められず、12 試験で新たに認められ、発現率が 1%以上であった有害事象は、全 Grade では胆管炎 6/330 例（1.8%）及び尿路障害 4/330 例（1.2%）、Grade 3 以上では胆管炎 4/330 例（1.2%）であり、尿路障害の 1 例を除きいずれも本薬との因果関係は否定された。

以上から、既承認の効能・効果と比較して、胃癌患者で発現率の高かった有害事象及び新たに認められた有害事象があったものの、臨床的に注意を要する Grade 3 以上の有害事象や重篤な有害事象等に明確な差異は認められておらず、胃癌と既承認の効能・効果との間に本薬の安全性に差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

12 試験において、プラセボ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、いずれも本薬の既知の有害事象であった。また、本薬の既承認の効能・効果と比較して胃癌患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも 12 試験の本薬群とプラセボ群との間で発現率に差異はなく、原疾患等による影響の可能性も考えられた。加えて、12 試験で新たに認められた有害事象については、いずれも本薬との因果関係が否定された又は Grade 2 以下の有害事象であったことを考慮すると、胃癌患者に対して本薬を投与する際に、新たに注意すべき安全性上の問題は認められず、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、胃癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.2.2 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。

12 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 6 のとおりであった。

	例数 (%)	
	日本人患者 152 例	外国人患者 178 例
全有害事象	128 (84.2)	172 (96.6)
Grade 3 以上の有害事象	46 (30.3)	107 (60.1)
死亡に至った有害事象	3 (2.0)	32 (18.0)
重篤な有害事象	34 (22.4)	97 (54.5)
投与中止に至った有害事象	8 (5.3)	15 (8.4)
休薬に至った有害事象	30 (19.7)	33 (18.5)

また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった有害事象、発現率が 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、重篤な有害事象、投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構は、上記の結果から、外国人患者と比較して日本人患者で特に注意を要する有害事象は認められておらず、日本人の胃癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3 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、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」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.1 有効性について」及び「7.R.2 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「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 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。

7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

現時点では、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いて、胃癌に対する本薬に関する記載はなかった。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び申請効能・効果について、以下のように説明している。

本薬は、12 試験の対象とされた、2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌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。なお、12 試験の対象患者は胃癌又は食道胃接合部癌であったものの、下記の点を考慮すると、効能・効果において胃癌と食道胃接合部癌を区別する必要はないと考える。

- 臨床試験のメタ解析において、胃癌と食道胃接合部癌との間で化学療法の有効性に差異はない旨が報告されていること（Ann Oncol 2009; 20: 885-91）。
- NCCN ガイドライン（v.1.2017）では、胃癌及び食道胃接合部癌に対しては同一の化学療法を行う旨が記載されていること。

また、12 試験の対象とされなかった、1 つの化学療法歴を有する患者に対する本薬の投与についても、下記の理由等を考慮すると許容されると考える。

- 032 試験に組み入れられた 1 つの化学療法歴を有する胃癌患者の 1/10 例で奏効が認められたこと。
- 胃癌に対する標準的な一次治療であるフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与による神経障害により、標準的な二次治療であるタキサン系抗悪性腫瘍剤が投与できない患者が存在し、当該患者に対しては本薬の投与も選択肢の一つとなると考えること。

以上より、添付文書の臨床成績の項に 12 試験の対象とされた患者の詳細について記載し、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、本薬の申請効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定した。

- 化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1 つの化学療法歴を有する胃癌患者における本薬の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨できず、本薬は 12 試験の対象患者とされた三次治療以降の患者が投与対象となる。したがって、本薬の投与対象ががん化学療法後に増悪した患者である旨に関しては少なくとも効能・効果において明確にし、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

なお、「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必要がある旨については、特記して注意喚起すべき内容はないことから、設定する必要はないと判断した。

7.R.3.2 PD-L1 等の発現状況別の本薬の有効性及び安全性について

機構は、本薬がヒト PD-1 に対する抗体医薬品であることから、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況別の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。

12 試験では、アジレント・テクノロジー株式会社の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」」を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況について情報収集し、PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性の検討を行った。

①有効性：

腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が計測可能であった胃癌患者（本薬群 130/330 例（39.4%）、プラセボ群 62/163 例（38.0%））における、腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合別（カットオフ値：1%）の OS は表 7 並びに図 3 のとおりであった（2016 年 8 月 13 日データカットオフ）。12 試験において、PD-L1 の発現割合が 1%未満及び 1%以上の集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬群における OS の延長効果が認められたことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 7 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性

PD-L1	投与群	例数	OS		交互作用の p 値
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	
<1%	本薬	114	6.05 [4.83, 8.54]	0.72 [0.49, 1.05]	0.5784
	プラセボ	52	4.19 [3.02, 6.93]		
≥1%	本薬	16	5.22 [2.79, 9.36]	0.51 [0.21, 1.25]	
	プラセボ	10	3.83 [0.79, 4.96]		

*：非層別 Cox 回帰

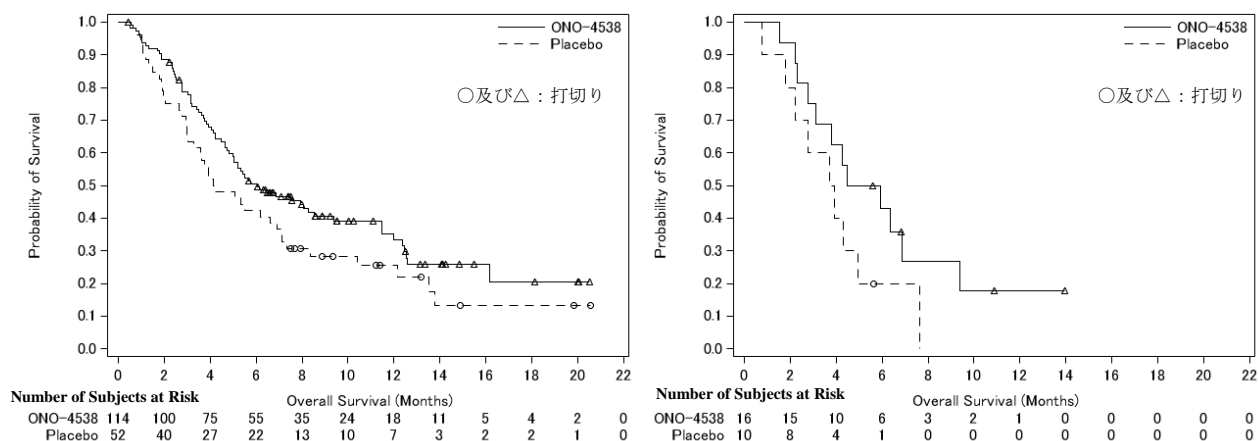


図3 PD-L1の発現状況別のOSのKaplan-Meier曲線
(左図：PD-L1<1%の患者集団、右図：PD-L1≥1%の患者集団)

②安全性：

PD-L1の発現割合が1%未満の集団において、本薬群及びプラセボ群の全Grade及びGrade3以上の有害事象の発現率は、それぞれ全Gradeでは93.0%及び84.3%、Grade3以上では39.5%及び47.1%であった。PD-L1の発現割合が1%以上の集団において、本薬群及びプラセボ群の全Grade及びGrade3以上の有害事象の発現率は、それぞれ全Gradeでは75.0%及び90.0%、Grade3以上では31.3%及び60.0%であった。

PD-L1の発現割合が1%以上の集団の患者数が少ないことから結果の解釈に注意を要するが、PD-L1の発現割合が1%未満及び1%以上の集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬群で有害事象の発現率が明確に増加する傾向はなく、PD-L1の発現状況にかかわらず本薬は忍容可能であると考えられる。

上記①及び②の検討結果から、PD-L1の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待でき、安全性についても忍容可能であると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について、受入れ可能と判断した。ただし、本薬の効果予測因子に関する情報については、PD-L1以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.3 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.4 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、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能であると判断した。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬の用法・用量について、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 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）等を基に、12 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、12 試験において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌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・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 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。

本薬が投与された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等について検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。なお、12 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・効果で認められた本薬の安全性プロファイルと同様であり（7.R.2.1 参照）、また、既承認の効能・効果を対象とした製造販売後の安全性情報も一定程度集積されつつある状況であることを考慮し、本調査では、特定の安全性検討事項を設定せず胃癌患者に対する使用実態下の有害事象全般を情報収集する計画とした。

目標症例数については、12 試験との安全性プロファイルの比較可能性等を考慮し、500 例と設定した。なお、当該症例数を設定することで、12 試験において発現が認められた有害事象について、概ね収集可能と考える。

観察期間については、①12 試験において有害事象は概ね 12 カ月以内に認められていること、②12 試験における有害事象の多くは本薬投与開始から 3 カ月以内に初回発現が認められているものの、本薬投与開始から 9 カ月以降にも初回発現が認められていること、③投与期間が延びることにより発現率に明確な増加傾向を示す有害事象は認められなかったこと等から、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。

本邦における本薬の製造販売開始以降、本薬の作用機序である T 細胞の活性化に関連した過度の免疫反応に起因する可能性がある様々な副作用が報告されており、添付文書等による注意喚起が行われた副作用も複数ある状況等を考慮すると、実施中の既承認の効能・効果に係る製造販売後調査の最終解析結果が得られていない現時点では、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者においても本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、情報収集する必要があると判断した。

本調査について、特定の安全性検討事項を設定せずに使用実態下での有害事象全般を情報収集する方針及び目標症例数に関する申請者の計画内容は受入れ可能と判断した。観察期間については、12 試験における有害事象の発現状況を考慮し、6 カ月と設定することも一案と考える。

7.3 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」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（12 試験）

有害事象は本薬群 300/330 例（90.9%）、プラセボ群 135/161 例（83.9%）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 141/330 例（42.7%）、プラセボ群 43/161 例（26.7%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 19.0)	例数 (%)			
	本薬群 330 例		プラセボ群 161 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	300 (90.9)	153 (46.4)	135 (83.9)	81 (50.3)
血液及びリンパ系障害				
貧血	43 (13.0)	38 (11.5)	23 (14.3)	19 (11.8)
胃腸障害				
腹痛	70 (21.2)	14 (4.2)	39 (24.2)	6 (3.7)
便秘	47 (14.2)	1 (0.3)	10 (6.2)	0
下痢	58 (17.6)	4 (1.2)	15 (9.3)	1 (0.6)
悪心	65 (19.7)	1 (0.3)	23 (14.3)	2 (1.2)
嘔吐	45 (13.6)	4 (1.2)	18 (11.2)	3 (1.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	32 (9.7)	3 (0.9)	28 (17.4)	5 (3.1)
発熱	34 (10.3)	3 (0.9)	19 (11.8)	1 (0.6)
臨床検査				
AST 増加	33 (10.0)	12 (3.6)	11 (6.8)	4 (2.5)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	65 (19.7)	9 (2.7)	44 (27.3)	8 (5.0)
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	53 (16.1)	0	15 (9.3)	0

重篤な有害事象は本薬群 131/330 例（39.7%）及びプラセボ群 75/161 例（46.6%）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 24 例（7.3%）、無力症 9 例（2.7%）、イレウス 7 例（2.1%）、腹痛、胆管炎及び肺炎各 6 例（1.8%）、血中ビリルビン増加及び食欲減退各 4 例（1.2%）、貧血、嘔吐、発熱、胆汁うっ滞性黄疸、背部痛、呼吸困難及び ILD 各 3 例（0.9%）、プラ

セボ群で悪性新生物進行 13 例 (8.1%)、腹痛 6 例 (3.7%)、肺炎及び胸水各 5 例 (3.1%)、イレウス 4 例 (2.5%)、食欲減退、疲労、水腎症及び敗血症各 3 例 (1.9%) であり、うち、本薬群の ILD 3 例、発熱及び肺炎各 2 例、無力症、腹痛、嘔吐、血中ビリルビン増加、食欲減退及び呼吸困難各 1 例、プラセボ群の肺炎及び疲労各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 23/330 例 (7.0%)、プラセボ群 12/161 例 (7.5%) 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 8 例 (2.4%)、血中ビリルビン増加及び ILD 各 3 例 (0.9%)、プラセボ群で悪性新生物進行 3 例 (1.9%) であり、うち、本薬群の ILD 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第 I / II 相試験 (032 試験)

有害事象は 58/59 例 (98.3%) 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 41/59 例 (69.5%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)	
	59 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	58 (98.3)	34 (57.6)
血液及びリンパ系障害		
貧血	17 (28.8)	5 (8.5)
胃腸障害		
腹痛	18 (30.5)	2 (3.4)
便秘	16 (27.1)	0
下痢	16 (27.1)	3 (5.1)
悪心	21 (35.6)	1 (1.7)
嘔吐	19 (32.3)	2 (3.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	32 (54.2)	5 (8.5)
発熱	15 (25.4)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	21 (35.6)	3 (5.1)
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	12 (20.3)	0

重篤な有害事象は 31/59 例 (52.5%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 10 例 (16.9%)、呼吸困難 5 例 (8.5%)、腹痛、胸水及び貧血各 3 例 (5.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 7/59 例 (11.9%) に認められた。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認められなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌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、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌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、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 29 年 8 月 22 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 28 年 12 月 27 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.1 有効性について」の項における検討の結果、2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5 cm 以内に位置する腺癌を含む）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験、以下、「12 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、プラセボ群に対するニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）群の優越性が示されたことから、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.2 安全性について」の項における検討の結果、がん化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果の審査時等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（以下、「ILD」）、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・心筋炎・横紋筋融解症・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、免疫性血小板減少性紫斑病及び心臓障害）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特に注意する必要があると判断した。

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と考えられるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、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。

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.3 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、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「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」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>

- 本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 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、専門委員からは、がん化学療法後に増悪した旨を効能・効果において記載した方が本薬の投与対象がより明確となり分かりやすい等の理由により、以上の機構の判断を支持する意見が出された。一方で、以下の意見も出された。

- 胃癌に対して既承認のラムシルマブ（遺伝子組換え）では、一次治療における有効性及び安全性は確立していない旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起した上で、効能・効果は「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定されている。上記の状況等を考慮すると、本薬の効能・効果についても、一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない旨が効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起される場合には、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定することが妥当であるとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の効能・効果に関して、専門協議において機構の判断に対して異論が出された一方で、他の複数の専門委員からは機構の判断を支持する意見が出された。

また、化学療法歴のない治癒切除不能な胃癌患者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国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37 試験）等が実施中であり、当該患者に対する本薬の使用にあたっては、ONO-4538-37 試験成績等に基づき機構が審査した上で医療現場で使用されることが適切であるとする。

上記の点等から、本薬の効能・効果については、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における機構の判断のとおり「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定することが適切であると判断した。

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.4 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。

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、本薬が投与された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象として、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た、目標症例数500例、観察期間12カ月間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者においても本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、情報収集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。

- 特定の安全性検討事項を設定せずに使用実態下における有害事象全般について情報収集する方針及び目標症例数に関する申請者の計画内容は受入れ可能と考える。
- 観察期間については、12試験における有害事象の発現状況を考慮し、6カ月間と設定することも一案と考える。

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、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう指示し、申請者は、12試験における有害事象の発現状況を考慮し、観察期間を6カ月間と設定する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表10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11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 10 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"> • ILD • 重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症 • 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 • 免疫性血小板減少性紫斑病 	<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） • 溶血性貧血 	<ul style="list-style-type: none"> • 設定なし
有効性に関する検討事項（今般の製造販売承認事項一部変更承認申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>使用実態下でのがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性</u> 		

表 11 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"> • 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・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） • 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） • 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） • 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） • <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査</u> • 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・再発の扁平上皮非小細胞肺癌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・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌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） • 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） • 化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-4538-03/CA209025 試験の継続試験） • 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-4538-15 試験の継続試験） • <u>2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（12 試験の継続試験）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>医療従事者向け資料の作成及び配付</u> • <u>患者向け資料の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 12 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
対象患者	がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者
観察期間	6 カ月間
予定症例数	500 例
主な調査項目	患者背景（performance status、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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-1.1) 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

- 治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守）

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、がん化学療法に対して十分な知識・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 29 年 3 月 24 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

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法・用量]（下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成 29 年 3 月 24 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、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 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、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成29年3月24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) 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及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (4) がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- ~~(45)~~ 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。
- ~~(56)~~ 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合、「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、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成29年3月24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、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び、頭頸部癌及び胃癌では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