

審議結果報告書

令和5年10月25日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] オブジーボ点滴静注20mg、同点滴静注100mg、同点滴静注
120mg、同点滴静注240mg
[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] 令和5年2月28日

[審議結果]

令和5年10月23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10年とされた。

[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。

審査報告書

令和5年9月29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 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 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] 令和5年2月28日
- [剤形・含量] 1 バイアル（2 mL、10 mL、12 mL 又は 24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg、100 mg、120 mg 又は 240 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、（6）新用量医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R5 薬）第 557 号、令和5年2月22日付け薬生薬審発 0222 第1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、本品目の悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 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
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）

- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和5年3月27日付けで変更）

[用法及び用量]

<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240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80 mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回360 mgを3週間間隔で点滴静注する。

<非小細胞肺癌における術前補助療法>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360 mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

<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240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。

カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注する。

通常、小児にはニボルマブ（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。なお、体重40 kg以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔又は1回480 mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

＜がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔、1回 360 mg を 3 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

＜食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和 5 年 3 月 27 日付けで変更）

[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)

令和5年8月8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、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 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] 令和5年2月28日
- [剤形・含量] 1 バイアル（2 mL、10 mL、12 mL 又は 24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg、100 mg、120 mg 又は 240 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 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
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] <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 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。
- 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 80 mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

<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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

通常、小児にはニボルマブ（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。なお、体重 40 kg 以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注することもできる。

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

<切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

<がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔、1回 360 mg を 3 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

<食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。

（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	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	5
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
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	14
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	14

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

本薬は、小野薬品工業株式会社及び米国 Medarex 社（現 Bristol-Myers Squibb 社）により創製された、ヒト PD-1 に対する IgG4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化等を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は下表の効能・効果で承認されている。

承認年月	効能・効果
2014年7月	根治切除不能な悪性黒色腫
2015年12月	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
2016年8月	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
2016年12月	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
2017年3月	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
2017年9月	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
2018年8月	悪性黒色腫 ^{*1} がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
2020年2月	がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌
2021年5月	切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ^{*2}
2021年11月	食道癌における術後補助療法 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ^{*3}
2021年12月	原発不明癌
2022年3月	尿路上皮癌における術後補助療法
2022年5月	根治切除不能な進行・再発の食道癌 ^{*4}
2023年3月	非小細胞肺癌における術前補助療法

*1：「根治切除不能な悪性黒色腫」から変更された、*2：「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」から変更された、*3：「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」から変更された、*4：「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」から変更された

1.2 開発の経緯等

2023年7月時点において、悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫に係る効能・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、兵庫医科大学病院等により、医師主導治験として、悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（HCM-002 試験）が2020年10月から実施された。

今般、HCM-002 試験を主要な試験成績として、悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫に係る効能・効果を追加する本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、2023年2月に「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R5 薬）第 557 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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

本申請は新効能及び新用量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

本申請は新効能及び新用量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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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

本申請は新効能及び新用量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」及び「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。

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 に示す国内第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	国内	HCM-002	Ⅱ	悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者	20	本薬 240 mg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性

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、「7.2 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 国内試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : HCM-002 試験<2020年10月～実施中 [データカットオフ日 : 2020年11月15日] >)

悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者¹⁾ (目標症例数 : 20 例²⁾、³⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 5 施設で実施された。

¹⁾ 化学療法歴の有無にかかわらず対象とされた。

²⁾ HCM-002 試験の対象患者に対する標準的治療は確立していないことから、悪性腫瘍に対するプラセボ投与の奏効率が 2.7%と報告されていたこと (J Natl Cancer Inst 2003; 95: 19-29) を参考に、3%を閾値とし、期待値を 20%と仮定した場合に、奏効率の 95%CI の下限が上記の閾値を上回る確率が約 80%となるように設定された。

³⁾ 治験担当医師の評価により測定可能病変があると判断された患者 (目標症例数 20 例) とは別に、治験担当医師の評価により測定可能病変がないと判断された患者 (悪性胸膜中皮腫患者を除く) についても 3 例を上限として組み入れ可能とされたが、該当する患者は組み入れられなかった。

用法・用量は、本薬 240 mg を Q2W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。なお、疾患進行と判断された患者について、本薬の有益性及び忍容性が認められると判断される場合には、本薬の投与を継続することが許容された。

本試験に登録され本薬を投与された 20 例全例が安全性の解析対象とされた。また、本試験に登録された 20 例全例が FAS とされ、有効性の解析対象は、FAS 又は FAS のうち組入れ時に独立中央判定により測定可能病変があると判断された 14 例とされ、主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率の解析対象は、当該 14 例とされた。なお、治験期間中に禁止された治療法が実施された場合は、それ以降に得られた有効性データは有効性の解析から除外することが規定されていたものの（統計解析計画書第 ■■■ 版（20■■年 ■月 ■日付け））、データカットオフ日（20■■年 ■月 ■日）後に改訂された統計解析計画書第 ■■■ 版（20■■年 ■月 ■日付け）において、禁止された治療が有効性データに影響を及ぼすと判断された場合にのみ、当該治療の実施後に得られた有効性データを有効性の解析から除外することとされた。禁止された治療である胸水穿刺⁴⁾が行われた患者 1 例について、治験実施施設における臨床経過等を踏まえた検討において胸水穿刺は病態の悪化によるものではないと判断され⁵⁾、統計解析計画書第 ■■■ 版（20■■年 ■月 ■日付け）に従い、胸水穿刺後に得られた有効性データに基づき RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による最良総合効果は PR と判定された。

本試験の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率の結果は表 2 のとおりであり、奏効率の 95%CI の下限値は、事前に設定された閾値（3%）²⁾ を上回った（20■■年 ■月 ■日データカットオフ）。

表 2 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、独立中央判定、20■■年 ■月 ■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	14 例
CR	1 (7.1)
PR	4 (28.6)
SD	8 (57.1)
PD	1 (7.1)
NE	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	5 (35.7 [12.8, 64.9])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中及び投与終了後 28 日までの死亡は、1/20 例（5.0%）に認められ、死因は疾患進行であった。

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、悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

⁴⁾ 胸水貯留は一般的に悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫の胸腔浸潤等による病態の悪化と考えられることから、有効性評価に及ぼす影響を考慮して、治験実施計画書において胸水穿刺は治験期間中の禁止治療法とされた。

⁵⁾ 穿刺によって得られた胸水中に悪性所見は認められず、浮腫、体液貯留による胸水貯留と判断された。

7.R.1.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、HCM-002 試験における主要評価項目及び当該試験の対象患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者において、奏効が得られることにより、疼痛、腹部膨満感、呼吸困難等の臨床症状の改善が期待できることが報告されており (BMJ Case Rep 2020; 13: e237721 等)、当該患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えることから、HCM-002 試験における主要評価項目として奏効率を設定した。

HCM-002 試験の主要解析対象とされた、FAS のうち組入れ時に独立中央判定により測定可能病変があると判断された患者における奏効率 [95%CI] (%) は、35.7 [12.8, 64.9] であり、奏効率の 95%CI の下限値は、事前に設定された閾値 (3%) を上回った (7.1.1.1 参照) もの、当該主要解析については下記の点が適切ではなかったと考える。

- 解析対象集団について、FAS ではなく、FAS のうち組入れ時に独立中央判定により測定可能病変があると判断された患者としたこと
- データカットオフ日以降に改訂した統計解析計画書に基づき、禁止された治療後に得られた有効性データを解析に用いたこと

しかしながら、禁止された治療後に得られた有効性データを解析から除外した場合の FAS における独立中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 20.0 [5.7, 43.7] であり、当該奏効率の 95%CI の下限値についても閾値 (3%) を上回ったことを考慮すると、HCM-002 試験の対象患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

なお、HCM-002 試験において、RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による標的病変の腫瘍径和の最大変化率は図 1 のとおりであった。また、奏効持続期間⁶⁾の中央値 [95%CI] (カ月) は、12.5 [6.9, 推定不能] であった。

⁶⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効 (CR 又は PR) が認められた時点から PD 若しくは死亡までの期間、又は最初に奏効 (CR 又は PR) が認められた時点からデータカットオフ若しくは後治療開始の直前の画像評価時点までの期間のいずれか短い期間

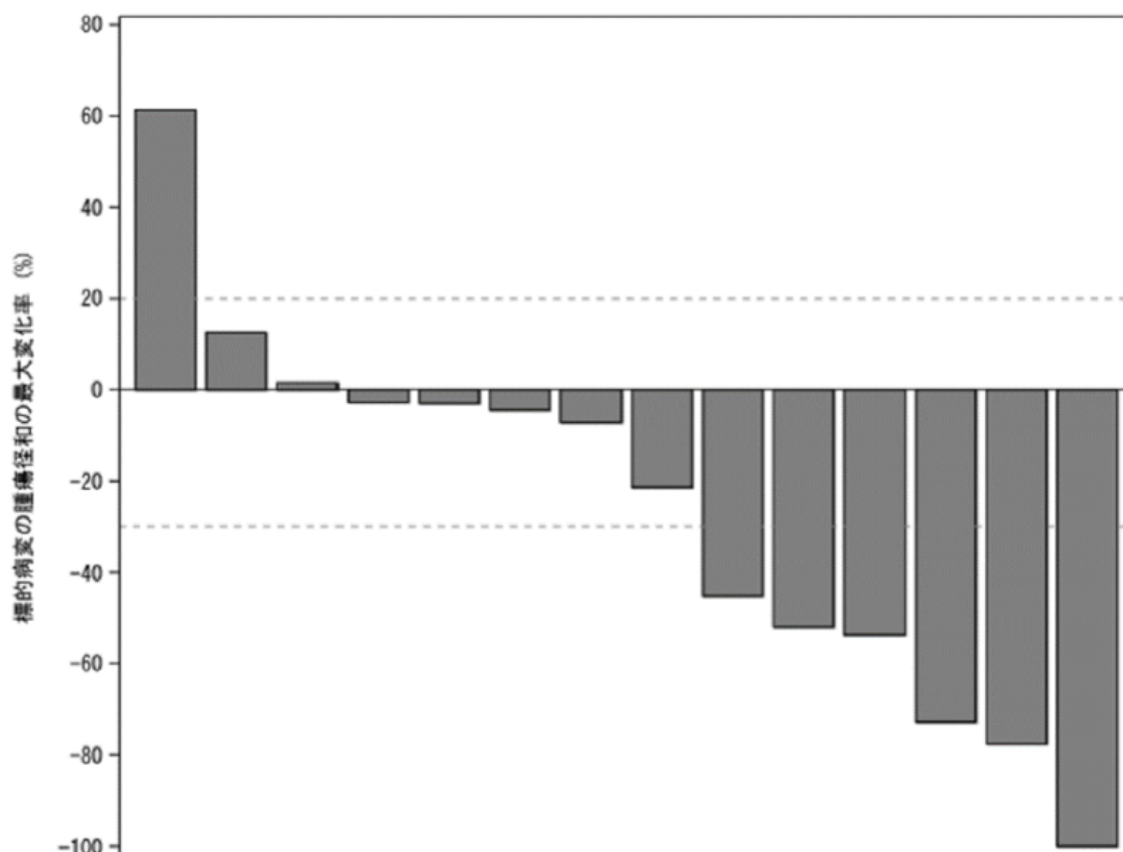


図1 標的病変の腫瘍径和の最大変化率
(RECIST ver.1.1、主要評価項目の解析対象、独立中央判定)

HCM-002 試験の主要評価項目の解析対象とされた患者⁷⁾における原発部位別の奏効率は、悪性腹膜中皮腫患者で 30.8% (4/13 例)、悪性心膜中皮腫患者で 100% (1/1 例) であった。悪性腹膜中皮腫以外の原発部位の患者における検討は極めて限られているものの、下記の点等を考慮すると原発部位によらず、本薬の有効性は期待できると考える。

- 悪性心膜中皮腫患者においても奏効が認められたこと
- 原発部位にかかわらず、いずれも中皮細胞から発生した腫瘍であること

また、HCM-002 試験において化学療法歴のない患者及びある患者における奏効率は、それぞれ 42.9% (3/7 例) 及び 28.6% (2/7 例) であり、化学療法歴の有無別の有効性について、組み入れられた症例数が限られていることから考察には限界があるものの、明確な差異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。

悪性中皮腫患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、HCM-002 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関して評価することは困難である。また、HCM-002 試験については下記の問題があり、有効性が過大評価された

⁷⁾ 悪性腹膜中皮腫患者及び悪性心膜中皮腫患者がそれぞれ 19 例及び 1 例組み入れられ、主要評価項目の解析対象とされた患者は、それぞれ 13 例及び 1 例であった。

可能性があるため、HCM-002 試験の主要解析において奏効率の 95%信頼区間の下限値が閾値（3%）を上回ったことのみをもって本薬の有効性を主張することには限界があると考えます。

- 主要評価項目とされた奏効率の解析対象集団は、FAS のうち、独立中央判定による測定可能病変を有する患者に限定されたことから、当該患者集団において適切な検出力が確保されるように目標症例数を設定すべきであったこと
- 禁止された治療を実施した後の有効性データの取扱いを事後的に変更したこと

しかしながら、下記の点等を踏まえると、HCM-002 試験において悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- HCM-002 試験の FAS を対象とした独立中央判定による奏効率の結果等の副次的な解析において得られた奏効率にも臨床的意義があると考えること
- HCM-002 試験の対象患者において、OS の延長を示した標準的な治療法は確立されていないこと

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.2 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、悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者に対する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⁸⁾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、悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者において本薬投与は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、HCM-002 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。

HCM-002 試験における安全性の概要は表 3 のとおりであった。

	例数 (%)
	20 例
全有害事象	19 (95.0)
Grade 3 以上の有害事象	2 (10.0)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象	2 (10.0)
投与中止に至った有害事象	1 (5.0)
休薬に至った有害事象	4 (20.0)

⁸⁾ ILD、重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻孔（「令和 5 年 2 月 3 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、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）

HCM-002 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、発疹 5 例 (25.0%)、甲状腺機能低下症及び発熱各 4 例 (20.0%)、便秘 3 例 (15.0%)、腹部不快感、下痢、外陰部腫カンジダ症、血中 CPK 増加、不眠症、接触皮膚炎及びそう痒症各 2 例 (10.0%) であった。Grade 3 以上の有害事象は、副腎機能不全及び皮膚障害各 1 例 (5.0%)、重篤な有害事象は、副腎機能不全及び視神経炎各 1 例 (5.0%)、投与中止に至った有害事象は、視神経炎 1 例 (5.0%)、休業に至った有害事象は、副腎機能不全、甲状腺機能低下症、皮膚障害、多発性関節炎、ALT 増加及び AST 増加各 1 例 (5.0%) であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者と、既承認の効能・効果との間で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。

下記①～⑪における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 4 のとおりであった。

- ① 悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (HCM-002 試験)
- ② 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) の本薬群
- ③ 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (017 試験及び 057 試験) の本薬群
- ④ 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (025 試験) の本薬群
- ⑤ 古典的ホジキンリンパ腫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)
- ⑥ 頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (141 試験) の本薬群
- ⑦ 胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (12 試験) の本薬群
- ⑧ 悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (41 試験)
- ⑨ MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (142 試験)
- ⑩ 食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (473 試験) の本薬群
- ⑪ 原発不明癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (NivoCUP 試験)

表 4 上記①～⑪のがん種別^{*1}の安全性の概要^{*2}

	例数 (%)										
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪
	20 例	474 例	418 例	406 例	260 例	236 例	330 例	34 例	74 例	192 例	56 例
全有害事象	19 (95.0)	457 (96.4)	407 (97.4)	397 (97.8)	254 (97.7)	229 (97.0)	303 (91.8)	33 (97.1)	71 (95.9)	172 (89.6)	53 (94.6)
Grade 3 以上の有害事象	1 (5.0)	218 (46.0)	222 (53.1)	230 (56.7)	83 (31.9)	143 (60.6)	163 (49.4)	13 (38.2)	41 (55.4)	80 (41.7)	33 (58.9)
死亡に至った有害事象	0	44 (9.3)	65 (15.6)	23 (5.7)	5 (1.9)	54 (22.9)	43 (13.0)	1 (2.9)	7 (9.5)	6 (3.1)	4 (7.1)
重篤な有害事象	2 (10.0)	206 (43.5)	195 (46.7)	194 (47.8)	55 (21.2)	127 (53.8)	140 (42.4)	11 (32.4)	31 (41.9)	59 (30.7)	26 (46.4)
投与中止に至った有害事象	1 (5.0)	48 (10.1)	62 (14.8)	72 (17.7)	12 (4.6)	51 (21.6)	24 (7.3)	3 (8.8)	6 (8.1)	24 (12.5)	6 (10.7)
休業に至った有害事象	4 (20.0)	146 (30.8)	118 (28.2)	177 (43.6)	85 (32.7)	56 (23.7)	64 (19.4)	11 (32.4)	23 (31.1)	49 (25.5)	26 (46.4)

*1: 本薬の用法・用量は、HCM-002 試験、41 試験、473 試験及び NivoCUP 試験では 240 mg Q2W 投与、その他の試験では 3 mg/kg Q2W 投与、*2: 本薬投与期間中及び投与終了後 30 日以内に発現又は増悪した事象

既承認の効能・効果のいずれのがん種と比較しても悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が 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、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構は、HCM-002 試験において、既承認の効能・効果に係る患者と比較して、発現率が明らかに高い有害事象は認められなかったこと等を考慮すると、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、悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫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「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項は設定されていなかった。

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、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

最新の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、悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫に対する本薬に関する記載内容は、以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン（悪性腹膜中皮腫）（v.1.2023）

悪性腹膜中皮腫に対しては、悪性胸膜中皮腫の治療に準じて本薬の単独又はイピリムマブとの併用投与が治療選択肢の一つとして推奨される。

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

HCM-002 試験では、原発部位及び化学療法歴の有無にかかわらず、悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者が対象とされていた。「7.R.1.1 有効性の評価項目及び評価結果について」における検討結果、及び悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫に対する標準的な治療が確立していないことを考慮すると、HCM-002 試験の結果から、本薬は悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮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。

以上より、本薬の効能・効果を「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.2 PD-L1 発現状況別の本薬の有効性及び投与対象について

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。

HCM-002 試験の対象患者では、外科的切除は標準的治療とされていないことから、手術検体は存在しない場合が多く、PD-L1 の発現状況を検査するために十分な量の腫瘍組織検体を新たに採取するためには侵襲性の高い手法による生検が必要となること、悪性胸膜中皮腫患者を対象とした本薬の臨床試験において、PD-L1 陰性患者においても奏効が認められた旨が報告されていること（Clin Cancer Res 2019; 25:

5485-92)等を踏まえ、HCM-002試験においてPD-L1測定は必須とはされなかった。HCM-002試験においてFASのうちPD-L1検査結果が得られた患者は10例であり、当該試験に基づく検討には限界があるものの、下記の点等から、PD-L1の発現状況にかかわらず、悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者に対する本薬投与の有効性は期待できると考える。

- 悪性腹膜中皮腫患者を対象に、抗PD-1抗体であるペムブロリズマブの有効性について検討することを目的とした後方視的研究において、PD-L1の発現状況による有効性に明らかな差異は認められなかったこと（JAMA Netw Open 2023; 6: e232526）
- HCM-002試験において、腫瘍組織検体が入手可能であった患者について、Agilent社/Dako社の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx」を用いて腫瘍組織検体のPD-L1発現状況を解析し、PD-L1発現状況別の本薬の有効性を探索的に検討した結果、主要評価項目の解析対象のうちPD-L1発現状況が確認可能であった患者6例において、PD-L1発現がTPS 1%以上及び1%未満の患者における奏効率（%）は、それぞれ100（2/2例）及び0（0/4例）であったものの、PD-L1発現状況がTPS 1%未満であった4例のうち、3例の最良総合効果はSDであり、当該患者において腫瘍の縮小が認められた⁹⁾ことから一定の治療効果が認められたと考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について概ね了承した。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.4 用法・用量について

本申請に係る本薬の用法・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240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 本薬は、30分以上かけて点滴静注すること。
- 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、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫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。

既承認の用法・用量の一つであり、悪性胸膜中皮腫に対して本薬の240mg Q2W投与の有効性が示されていたこと（「平成30年7月26日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注20mg、同点滴静注100mg、同点滴静注240mg」参照）を踏まえ、悪性胸膜中皮腫と同じ中皮細胞から発生する腫瘍である悪性胸膜中皮腫以外の悪性中皮腫に対しても同一の用法・用量で有効性が期待できると考えたことから、HCM-

⁹⁾ 最大腫瘍縮小率（%）はそれぞれ21.4、7.2及び2.7であった。

002 試験における用法・用量は 240 mg Q2W 投与と設定した。その結果、臨床的に意義のある奏効率が示され（7.R.1 参照）、かつ安全性についても忍容可能であった（7.R.2 参照）ことに加え、下記の点を考慮すると、悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫に対する本薬の用法・用量を、240 mg Q2W 又は 480 mg Q4W で静脈内投与と設定することは可能と考える。

- PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、240 mg Q2W 投与と 480 mg Q4W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられたこと等に基づき、既承認のすべての効能・効果に対し、用法・用量として 480 mg Q4W 投与が承認されている（「令和 2 年 8 月 26 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、同点滴静注 240 mg」参照）こと

なお、悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫に対して、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と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おらず、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考えることから、当該内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

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、以下の理由から、本申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、日本人の悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫における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承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- HCM-002 試験の結果から、悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者において、本薬の既承認の効能・効果との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと（7.R.2 参照）
- 悪性胸膜中皮腫を含む既承認の効能・効果に係る複数の製造販売後調査において日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されており、収集された安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないこと

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために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。

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（HCM-002 試験）

有害事象は、19/20 例（95.0%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 16/20 例（80.0%）に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は、発疹 5 例（25.0%）、甲状腺機能低下症及び発熱各 4 例（20.0%）、便秘 3 例（15.0%）、腹部不快感、下痢、外陰部腭カンジダ症、血中 CPK 増加、不眠症、接触皮膚炎及びそう痒症各 2 例（10.0%）であった。

重篤な有害事象は 2/20 例（10.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、副腎機能不全及び視神経炎各 1 例（5.0%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は1/20例（5.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、視神経炎1例（5.0%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

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、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、本薬の悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮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、臨床的位置付け及び効能・効果等については、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)

令和5年9月27日

申請品目

[販 売 名] オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 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] 令和5年2月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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

悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者を対象とした HCM-002 試験において、主要評価項目とされた、FAS のうち組入れ時に独立中央判定により測定可能病変があると判断された患者集団における RECIST ver.1.1 に基づく奏効率 [95%CI] (%) は 35.7 [12.8, 64.9] (5/14 例) であり、奏効率の 95%CI の下限値は、事前に設定された閾値 (3%) を上回った。

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、HCM-002 試験については以下の問題があり、有効性が過大評価された可能性があるため、HCM-002 試験の主要解析において奏効率の 95%信頼区間の下限値が閾値 (3%) を上回ったことのみをもって本薬の有効性を主張することには限界があると判断した。

- 主要評価項目とされた奏効率の解析対象集団は、FAS のうち組入れ時に独立中央判定により測定可能病変があると判断された患者に限定されたことから、当該患者集団において適切な検出力が確保されるように目標症例数を設定すべきであったこと
- 禁止された治療を実施した後の有効性データの取扱いを事後的に変更したこと

しかしながら、HCM-002 試験の対象患者において OS の延長を示した標準的な治療がないことに加え、以下の点等を考慮すると、HCM-002 試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 試験において禁止された治療が実施された後に得られた有効性データを解析から除外した場合の FAS における奏効率 [95%CI] (%) は、20.0 [5.7, 43.7] (4/20 例) であり、臨床的に意義のある結果であったこと

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。

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、悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者に対して、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、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¹⁰⁾であると判断した。

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、悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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、本薬の効能・効果を申請どおり「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」と設定することが適切と判断した。

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。

1.4 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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」と設定することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬は、30分以上かけて点滴静注すること。
- 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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

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、悪性胸膜中皮腫患者を除く悪性中皮腫患者における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

¹⁰⁾ ILD、重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎・髄膜炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、肺炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻孔（「令和5年2月3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、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）

査を承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集すること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、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表5に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表6に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表5 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、小腸炎、重度の下痢 • 1型糖尿病 • 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 • 内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害） • 神経障害 • 腎障害 • 脳炎、髄膜炎 • 重度の皮膚障害 • 静脈血栓塞栓症 • infusion reaction • 重篤な血液障害 • 血球貪食症候群 • 結核 • 膵炎 • 重度の胃炎 • ぶどう膜炎 • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 	<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） • 赤芽球瘍 • 腫瘍出血 • 瘻孔 • 本薬投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加〔造血器腫瘍〕 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の申請において変更なし

表6 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 小児の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使用成績調査（全例調査） • 原発不明癌患者を対象とした使用成績調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> • <u>患者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.2-1）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。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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と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、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する。なお、本薬は「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加、二重線部は本申請後の令和 5 年 3 月 27 日付けで変更）

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 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
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法

[用法・用量]（下線部追加、二重線部は本申請後の令和 5 年 3 月 27 日付けで変更）

<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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

＜非小細胞肺癌における術前補助療法＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は 3 回までとする。

＜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 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

通常、小児にはニボルマブ（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。なお、体重 40 kg 以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注することもできる。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

＜がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔、1回 360 mg を 3 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

＜食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。

[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・効果に関連する注意]（本申請において変更なし、二重線部は本申請後の令和 5 年 3 月 27 日付 けで変更）

＜悪性黒色腫＞

1. 「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。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

2. 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「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。
- ~~3. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

＜非小細胞肺癌における術前補助療法＞

3. 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

54. 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、IMDC^{註）} リスク分類が **intermediate** 又は **poor** リスクの患者を対象とすること。

65. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

76. 「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。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

87. 「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。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

98. 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。

109. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

1140. 「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。

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

1244. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

1342. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌＞

1443. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない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。

1544. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

1645. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

1746. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

1847. 「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。

＜食道癌における術後補助療法＞

1948. 術前補助療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。

2049. 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

2120. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCR の定義等について、「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。

<原発不明癌>

2224. 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。

2322. 「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。

<尿路上皮癌における術後補助療法>

2423. シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

2524. 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「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、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

2625. 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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。

2726. 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、二重線部は本申請後の令和5年3月27日付けで変更）

<効能共通>

1. 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

<悪性黒色腫>

2. 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

3. 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

4. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。

<非小細胞肺癌における術前補助療法>

5. 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

65. 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

76. 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。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

~~87~~. 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。

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

~~98~~. 本剤単独投与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。

~~109~~. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2 陰性の患者に投与すること。

~~1140~~. 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。

~~1244~~. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

~~1342~~. 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

＜悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）＞

~~14~~. 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。

＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

~~151443~~. 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

~~161544~~. 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPS について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

~~171645~~. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。

＜食道癌における術後補助療法＞

~~181746~~. 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。

＜原発不明癌＞

~~191847~~. 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。

＜尿路上皮癌における術後補助療法＞

~~201948~~. 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
CI	confidence interval	信頼区間
CPK	creatinine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CR	complete response	完全奏効
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN ガイドライン (悪性腹膜中皮腫)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Mesothelioma: Peritoneal	
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイド ライン
SD	stable disease	安定
TPS	tumor proportion score	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
イピリムマブ		イピリムマブ (遺伝子組換え)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
017 試験		CA209017 試験
025 試験		ONO-4538-03/CA209025 試験
037 試験		CA209037 試験
057 試験		CA209057 試験
066 試験		CA209066 試験
12 試験		ONO-4538-12 試験
141 試験		ONO-4538-11/CA209141 試験
142 試験		CA209142 試験
15 試験		ONO-4538-15 試験
205 試験		CA209205 試験
41 試験		ONO-4538-41 試験
473 試験		ONO-4538-24/BMS CA209473 試験
NivoCUP 試験		NM-K2002 試験
申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
ペムプロリズマブ		ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)
本薬		ニボルマブ (遺伝子組換え)