

審議結果報告書

令和6年2月6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6月15日

[審議結果]

令和6年2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6年1月12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6月15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568号、令和5年5月23日付け薬生薬審発0523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、本品目の根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍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。なお、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者における有効性について、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

○根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和5年11月24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3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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。

〈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。

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240mgを2週間間隔又は1回360mg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。

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240mg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。

〈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。

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240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mg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。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11月24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11月29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6月15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
○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
○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
○根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

(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、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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 | 15 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 | 15 |

[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 |
| 2023年11月 | 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く） |

*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10月時点において、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍に係る効能・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、慶應義塾大学病院等により、医師主導治験として、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍を対象とした国内第Ⅱ相試験（D014試験）が2019年■月から実施された。

今般、D014試験を主要な試験成績として、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2023年5月に「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」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568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 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|------|----|--------------------------|------|------------------------|------------|
| 評価 | 国内 | D014 | II | 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者 | 33 | 本薬 480 mg を Q4W 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 : D014 試験 < 2019 年 ■ 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者¹⁾ (目標症例数 30 例²⁾) 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 8 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 480 mg を Q4W で静脈内投与することとされ、疾患進行若しくは治験中止基準に該当するまで又は最大 2 年投与を継続することとされた。

¹⁾ 以下のいずれかの病理組織型の腫瘍を有する患者が対象とされた。

有棘細胞癌、基底細胞癌、乳房外パジェット病、毛母癌、悪性増殖性外毛根鞘腫瘍、悪性外毛根鞘腫、脂腺癌、汗腺癌、悪性円柱腫、エクリン汗孔癌、腺様嚢胞癌、皮膚粘液癌、悪性らせん腫、悪性結節性汗腺腫、悪性軟骨様汗管腫、侵襲性指状乳頭状腺癌、乳頭状汗管嚢胞腺癌、乳頭状汗管癌、微小嚢胞付属器癌、汗管腫様癌、メルケル細胞癌、ボーン病、その他 (上記の病理組織型に当てはまらない場合には、治験調整医師に確認することとされた。)

²⁾ D014 試験の対象患者に対する標準的治療が確立していないことを考慮し、プラセボの奏効率を想定し閾値を 5% として、臨床的意義を考慮して期待値を 25% と仮定した場合に、有意水準両側 5% と設定するとき、検出力 80% 以上を担保するためには 26 例が必要と算出されたことから、脱落例を考慮し目標症例数は 30 例と設定された。

本試験に登録された 33 例のうち本薬が投与されなかった 2 例を除く 31 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率の結果は表 2 のとおりであり、奏効率の 95%CI の下限は、事前に設定された閾値 (5%)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
(有効性解析対象、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 (%) |
|-----------------------------------|--------------------------|
| | 31 例 |
| CR | 0 |
| PR | 6 (19.4) |
| SD | 11 (35.5) |
| PD | 9 (29.0) |
| NE | 5 (16.1) |
| 奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%)) | 6 (19.4 [7.5, 37.5]) |

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。本薬投与終了後 119 日目に発現し、同日死亡に至った急性呼吸窮迫症候群が 1 例認められ、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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、D014 試験の主要評価項目及び根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍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。

下記の点等から、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍に対して本薬が有効性を示す可能性があると考えた。試験開始時点の皮膚悪性腫瘍取扱い規約 (日本皮膚悪性腫瘍学会編、第 2 版) において、皮膚組織に発生する悪性腫瘍はメラノサイト系、上皮系、間葉系、神経系及びリンパ・造血器系に大別され、上皮系皮膚悪性腫瘍には有棘細胞癌、基底細胞癌、乳房外パジェット病、皮膚付属器癌及びメルケル細胞癌が含まれるとされていたことを考慮し、D014 試験の対象を根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍とした上で、対象となる病理組織型の詳細を治験実施計画書において規定した (7.1.1.1 参照)。

- 本薬等の免疫チェックポイント阻害剤の有効性が認められているがん種 (悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部癌等) においては、TMB が高値を示すことが報告されている (Science 2015; 348: 69-74)。上皮系皮膚悪性腫瘍においては、有棘細胞癌及び基底細胞癌では悪性黒色腫と比較して、皮膚付属器癌では頭頸部癌と比較して、それぞれ TMB 高値の患者の割合が多いことが報告されていること (Ann Oncol 2019; 30: 44-56)

- 有棘細胞癌、基底細胞癌、乳房外パジェット病及び皮膚付属器癌における PD-L1 の発現状況に係る報告 (Am J Dermatopathol 2018; 40: 647-54、J Immunother Cancer 2017; 5: 23 等) を考慮すると、腫瘍組織において、体細胞変異の蓄積によるネオアンチゲンの産生等により、細胞傷害性 T 細胞に富む微小環境が形成される一方で、PD-L1 の発現により、腫瘍免疫が抑制されている患者が一定の割合で存在すると考えられること

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者においては、奏効が得られることにより出血、疼痛等の疾患に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており (Dermatol Ther 2020; 33: e13547、J Immunother Cancer 2021; 9: e002757 等)、D014 試験の対象患者において、奏効が得られることに臨床的な意義があると考えること等から、D014 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。また、主要評価項目の閾値について、下記の点から、D014 試験の対象患者における標準的治療は確立していないと考えたことから、プラセボの奏効率を想定して 5% と設定した。

- 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち、有棘細胞癌について、試験開始時点の国内診療ガイドライン (第 2 版) において、化学療法を行うことを考慮してもよいが十分な根拠がないとされていたこと
- 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち、基底細胞癌及び乳房外パジェット病について、国内診療ガイドライン (第 2 版) において推奨される薬物療法の治療選択肢はなかったこと
- 試験開始時点では、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち、皮膚付属器癌及びメルクセル細胞癌の治療法に関する国内診療ガイドラインは存在せず、推奨される薬物療法の治療選択肢はなかったこと

以上の設定に基づいて実施された D014 試験において、主要評価項目とされた独立中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 19.4 [7.5, 37.5] (6/31 例) であった (7.1.1.1 参照)。また、治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は 25.8 [11.9, 44.6] (8/31 例) であった。

D014 試験の対象患者においては標準的治療が確立していないことを踏まえると、得られた奏効率の結果には臨床的意義があると考えられる。

また、D014 試験に組み入れられた病理組織型別の奏効率は表 3 (独立中央判定) 及び表 4 (治験責任医師判定) のとおりであった。

表 3 最良総合効果及び奏効率
(有効性解析対象、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 (%) | | | | | |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------|----------------|--------------|
| | 有棘細胞癌 20 例 | 基底細胞癌 2 例 | 乳房外パジェット病 4 例 | 汗腺癌 1 例 | エクリン汗孔癌 3 例 | 皮膚粘液癌 1 例 |
| CR | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PR | 4 (20.0) | 1 (50.0) | 1 (25.0) | 0 | 0 | 0 |
| SD | 7 (35.0) | 1 (50.0) | 1 (25.0) | 1 (100) | 0 | 1 (100) |
| PD | 4 (20.0) | 0 | 2 (50.0) | 0 | 3 (100) | 0 |
| NE | 5 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 奏効率 [95%CI*] (%) | 20.0 [5.7, 43.7] | 50.0 [1.3, 98.7] | 25.0 [0.6, 80.6] | 0 | 0 | 0 |

* : Clopper-Pearson 法

表 4 最良総合効果及び奏効率
(有効性解析対象、RECIST ver.1.1、治験責任医師判定、20██年██月██日データカットオフ)

| 最良総合効果 | 例数 (%) | | | | | |
|--------------|--------------|-------------|-------------|-----------|---------------|-------------|
| | 有棘細胞癌 | 基底細胞癌 | 乳房外パジェット病 | 皮膚付属器癌 | | |
| | 20例 | 2例 | 4例 | 汗腺癌 1例 | エクリン汗孔癌 3例 | 皮膚粘液癌 1例 |
| CR | 2 (10.0) | 1 (50.0) | 1 (25.0) | 0 | 0 | 0 |
| PR | 4 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SD | 6 (30.0) | 1 (50.0) | 2 (50.0) | 1 (100) | 1 (33.3) | 1 (100) |
| PD | 7 (35.0) | 0 | 1 (25.0) | 0 | 2 (66.7) | 0 |
| NE | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 奏効率 | 30.0 | 50.0 | 25.0 | 0 | 0 | 0 |
| [95%CI*] (%) | [11.9, 54.3] | [1.3, 98.7] | [0.6, 80.6] | | | |

* : Clopper-Pearson 法

加えて、D014 試験における、RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定及び治験責任医師判定による標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化率はそれぞれ図 1 及び図 2 のとおりであった。また、独立中央判定による奏効持続期間³⁾ の中央値 [95%CI] (カ月) は、7.8 [3.7, 推定不可] であった。

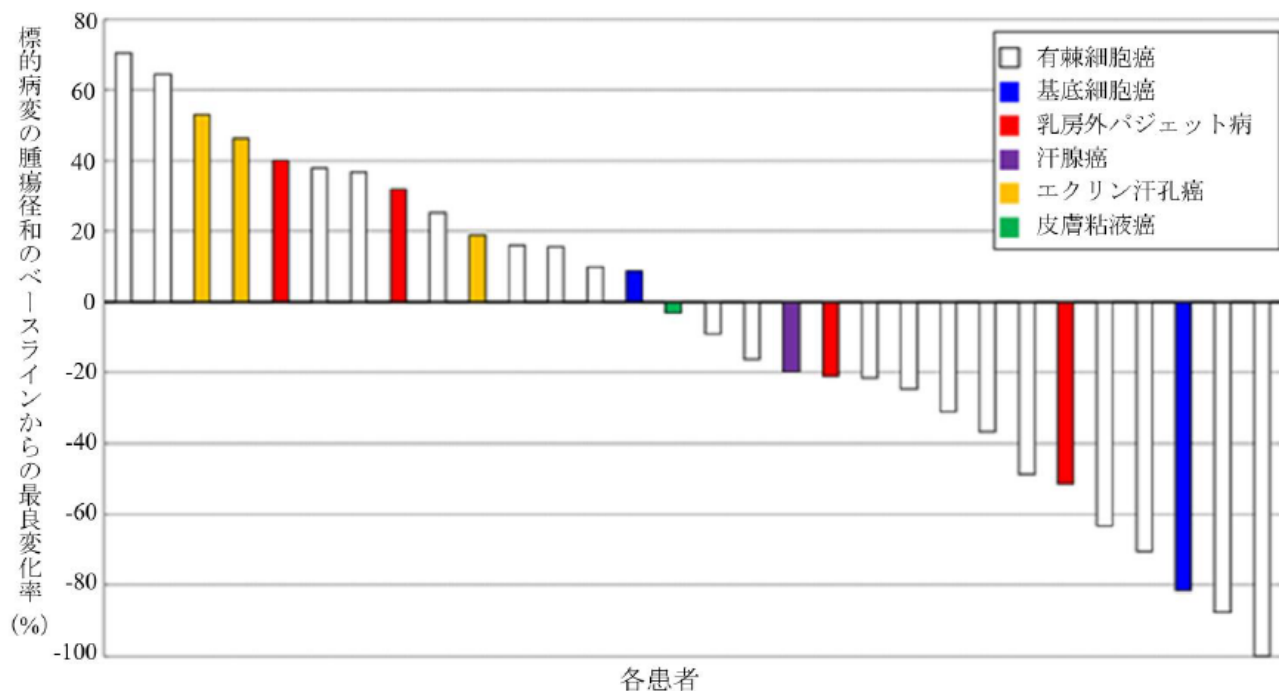


図 1 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化率
(RECIST ver.1.1、独立中央判定、20██年██月██日データカットオフ)

³⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までの期間と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められないまま当該患者の治験参加が終了となった場合、最終の画像評価時点で打ち切りとされた。

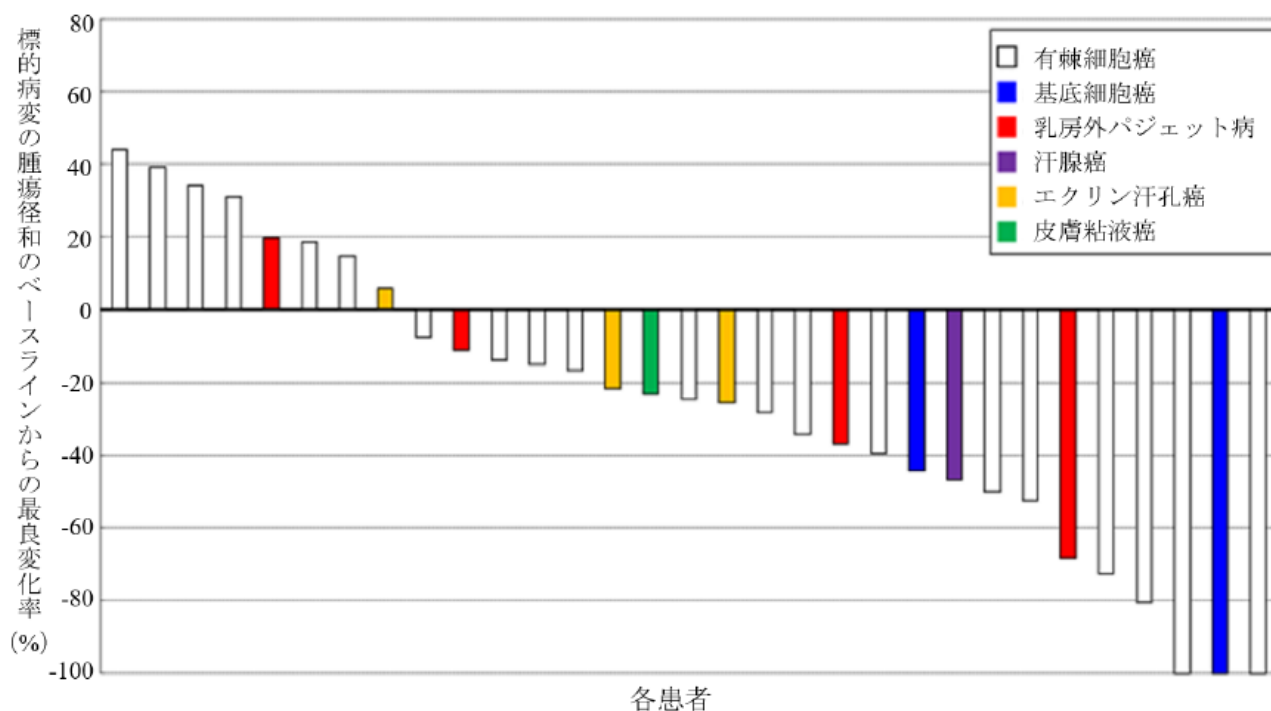


図2 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化率 (RECIST ver.1.1、治験責任医師判定、20■■年■■月■■日データカットオフ)

D014 試験に組み入れられたものの奏効が認められなかった皮膚付属器癌に対する有効性について、申請者は以下のように説明している。

D014 試験に組み入れられた皮膚付属器癌患者のうち、汗腺癌患者及び皮膚粘液癌患者各 1 例における独立中央判定による最良総合効果はいずれも SD であり、かつ腫瘍の縮小傾向が認められており (図 1)、エクリン汗孔癌患者 3 例における独立中央判定による最良総合効果はいずれも PD であったものの、治験責任医師判定では 3 例中 2 例に腫瘍の縮小傾向が認められている (図 2)。また、D014 試験に組み入れられなかった毛芽癌について、海外第 II 相試験⁴⁾において、本薬投与の奏効率は 9.1% (1/11 例) と報告されている (Cancer Immunol Immunother 2023; 72: 2649-57)。さらに、本薬と同様に PD-1 に対する抗体医薬品であるペムプロリズマブの投与により、エクリン汗孔癌患者及び脂腺癌患者において CR を含む腫瘍縮小が認められた旨が複数報告されている (BMJ Case Rep 2019; 12: e228917、JCO Precis Oncol 2020; 4: 61-5 等)。上記を踏まえると、皮膚付属器癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍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、D014 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と考える。しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、D014 試験の奏効率の結果等から、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

なお、病理組織型別の有効性の結果についての情報は本薬投与の対象を検討する上で重要と考えることから、「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項においてさらに検討することとした。

⁴⁾ 毛芽癌等を対象に、本薬投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 II 相試験

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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍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・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象⁵⁾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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者において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、D014 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。

D014 試験における安全性の概要は表 5 のとおりであった。

| | 例数 (%) |
|-----------------|-----------|
| | 31 例 |
| 全有害事象 | 29 (93.5) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 9 (29.0) |
| 死亡に至った有害事象 | 1 (3.2) |
| 重篤な有害事象 | 6 (19.4) |
| 投与中止に至った有害事象 | 2 (6.5) |
| 休薬に至った有害事象 | 2 (6.5) |

D014 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、発熱 7 例 (22.6%)、副腎機能不全及び甲状腺機能低下症各 5 例 (16.1%)、甲状腺機能亢進症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、そう痒症、便秘及び貧血各 4 例 (12.9%) であった。発現率が 5%以上の 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。

また、申請者は、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者と、既承認の効能・効果のうち皮膚悪性腫瘍である悪性黒色腫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①～③における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 6 のとおりであった。

- ① 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（D014 試験）
- ② 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（066 試験及び 037 試験の併合）の本薬群

⁵⁾ 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 9 月 29 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、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）

③ 悪性黒色腫の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（238 試験）の本薬群

表 6 安全性の概要^{*1}（上記①～③の各試験^{*2}）

| | 例数 (%) | | |
|-----------------|------------------|---------------------------|------------------|
| | ①D014 試験 31 例 | ②066 試験及び 037 試験 474 例 | ③238 試験 452 例 |
| 全有害事象 | 29 (93.5) | 457 (96.4) | 438 (96.9) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 9 (29.0) | 218 (46.0) | 115 (25.4) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | 44 (9.3) | 1 (0.2) |
| 重篤な有害事象 | 6 (19.4) | 206 (43.5) | 79 (17.5) |
| 投与中止に至った有害事象 | 1 (3.2) | 48 (10.1) | 44 (9.7) |
| 休薬に至った有害事象 | 2 (6.5) | 146 (30.8) | 128 (28.3) |

*1：本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内に発現又は増悪した事象が集計された、*2：本薬の用法・用量は、D014 試験では 480 mg Q4W 投与、その他の試験では 3 mg/kg Q2W 投与

上記①において、上記②及び③のいずれとの比較においても発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は副腎機能不全（①D014 試験：4 例（12.9%）、②066 試験及び 037 試験の併合：4 例（0.8%）、③238 試験：5 例（1.1%）、以下、同順）、血中甲状腺刺激ホルモン減少（4 例（12.9%）、1 例（0.2%）、8 例（1.8%））であった。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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

D014 試験において、悪性黒色腫を対象とした臨床試験と比較して、発現率が高い有害事象が認められたものの、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の頻度が明らかに高い傾向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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍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

本一変申請に係る本薬の効能・効果は「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項について、本一変申請後に申請者より以下のように設定する旨が説明された。

- メルケル細胞癌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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、上記の内容のと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

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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍に対する本薬投与に関する記載は認められなかった。

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。

D014 試験の対象患者に対する標準的な治療法は確立していない（7.1.1.2 参照）ことに加え、D014 試験において示された本薬の有効性及び安全性（7.R.1 及び 7.R.2 参照）を考慮すると、本薬は D014 試験に登録された病理組織型の上皮系皮膚悪性腫瘍患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。一方、メルケル細胞癌については、国際共同第 I / II 相試験⁶⁾において、メルケル細胞癌患者に対する本薬単独投与の奏効率は 68%（15/22 例）であった（Cancer Res 2017; 77_13_Suppl: CT074）ものの、当該試験に日本人のメルケル細胞癌患者は登録されていないこと、メルケル細胞癌に対しては日本人を含む臨床試験結果に基づいてアベルマブが既に承認されていること、及び D014 試験にメルケル細胞癌患者は登録されていないことを踏まえると、本薬の投与は推奨されないと考える。

その上で、D014 試験に組み入れられた病理組織型及び当該病理組織型別の有効性の結果（7.R.1.1 参照）は重要と考えることから、添付文書の臨床成績の項において、D014 試験に組み入れられた病理組織型別の有効性の結果を情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、病理組織型別の結果を熟知した上で本薬の対象患者を選択する旨を注意喚起することが適切と考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」と設定した。

- メルケル細胞癌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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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こと。

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。

D014 試験において PD-L1 測定は評価項目として設定されておらず、PD-L1 発現状況別の本薬の有効性に関する情報は得られていないものの、下記の点等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず、上皮系皮膚悪性腫瘍患者に対する本薬投与の有効性は期待できると考える。

- 上皮系皮膚悪性腫瘍患者を対象とした抗 PD-1 抗体医薬品（ペムプロリズマブ、セミプリマブ）の臨床試験等において、PD-L1 陰性例でも奏効例が複数認められていること（Ann Oncol 2021; 32: 1276-85 等）

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。

⁶⁾ 進行固形癌患者を対象に、本薬単独投与及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与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 I / II 相試験（CA209358/ONO-4538-28 試験）

7.R.4 用法・用量について

本一変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 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、根治切除不能な進行・再発の上皮性皮膚悪性腫瘍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・用量の一つである 480 mg Q4W を用法・用量として設定した D014 試験において、臨床的に意義のある奏効率が示され（7.R.1 参照）、かつ安全性は忍容可能であった（7.R.2 参照）ことに加え、下記の点を考慮すると、本一変申請に係る本薬の用法・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 240 mg Q4W 及び 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、根治切除不能な進行・再発の上皮性皮膚悪性腫瘍に対して、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、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。

下記の理由から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はないため、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者における安全性情報については通常的安全性監視活動により収集する予定である。

- D014 試験の結果から、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者と、本薬の既承認の効能・効果に係る患者との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと（7.R.2 参照）

- 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

一方で、D014 試験においては、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者数は限られていることから、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者における本薬の有効性を検討することを目的とし、有効性に関する検討事項として使用実態下における腫瘍縮小効果を設定した製造販売後調査の実施を計画している。

目標症例数については、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者数、調査期間等を踏まえた実施可能性等を考慮し、30例と設定する。なお、患者数が限られることから、各病理組織型の目標症例数は設定しない。

観察期間については、D014 試験における有効性の解析が、本薬の投与開始6カ月後の有効性評価をすべての患者において完了した時点で行われたことから、6カ月間と設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

D014 試験では、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者数が限られていたこと等を考慮すると、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者を対象に、本薬の有効性を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の有効性に関する検討事項及び観察期間について、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。目標症例数についても申請者の計画した例数とすることで差し支えないものの、可能な限りD014 試験において検討例数が限られている病理組織型の患者を偏りなく登録できるよう検討すべきと考える。

また、安全性情報については、通常的安全性監視活動により収集することで差し支えないと判断した。

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（D014 試験）

有害事象は29/31例(93.5%)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18/31例(58.1%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は、表7のとおりであった。

表 7 発現率が 10%以上の有害事象

| SOC PT (MedDRA ver.24.1) | 例数 (%) | |
|--------------------------------|-----------|------------|
| | 31 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 29 (93.5) | 9 (29.0) |
| 内分泌障害 | | |
| 副腎機能不全 | 5 (16.1) | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 5 (16.1) | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 4 (12.9) | 1 (3.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | |
| 発熱 | 7 (22.6) | 1 (3.2) |
| 臨床検査 | | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 4 (12.9) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | |
| そう痒症 | 4 (12.9) | 0 |
| 胃腸障害 | | |
| 便秘 | 4 (12.9) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | |
| 貧血 | 4 (12.9) | 1 (3.2) |

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象の発現状況は表 8 のとおりであった。

表 8 重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象

| PT (MedDRA ver.24.1) | 例数 (%) | |
|-------------------------|----------|---------------------------|
| | 31 例 | |
| | 全有害事象 | 本薬との因果関係が 否定されなかった有害事象 |
| 重篤な有害事象 | 6 (19.4) | 4 (12.9) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 (3.2) | 0 |
| 肝機能異常 | 1 (3.2) | 1 (3.2) |
| 甲状腺機能亢進症 | 1 (3.2) | 1 (3.2) |
| 間質性肺疾患 | 1 (3.2) | 1 (3.2) |
| 発熱 | 1 (3.2) | 1 (3.2) |
| 口内炎 | 1 (3.2) | 0 |
| 腫瘍出血 | 1 (3.2) | 0 |
| 髄内釘挿入 | 1 (3.2) | 0 |
| 投与中止に至った有害事象 | 2 (6.5) | 0 |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 (3.2) | 0 |
| 高カルシウム血症 | 1 (3.2) | 0 |

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、本品目の根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍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、根治切除不能

な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍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、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6年1月11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6月15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

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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(D014試験)において主要評価項目とされた独立中央判定による奏効率[95%CI](%)は19.4[7.5,37.5](6/31例)であり、奏効率の95%CIの下限値が閾値(5%)を上回ったことに加え、以下の点も考慮し、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍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。

- D014試験における独立中央判定及び治験責任医師判定による奏効率の結果等には臨床的意義があると考えること
- D014試験に組み入れられたものの奏効が認められなかった皮膚付属器癌に対しても、独立中央判定及び治験責任医師判定による標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化率の結果等を踏まえると、本薬の有効性は期待できると考えること
- D014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していないこと

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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍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・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象⁷⁾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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍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、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」と設定することが適切と判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- メルケル細胞癌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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

1.4 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において以下の内容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。

⁷⁾ 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9月29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、同点滴静注120 mg、同点滴静注240 mg」等参照）

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有効性を検討することを目的として、本薬が投与された根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者を対象に、有効性に関する検討事項を使用実態下における腫瘍縮小効果とし、目標症例数を 30 例、観察期間を 6 カ月間と設定した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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた有効性情報を医療現場に提供する必要があると判断した。安全性情報については、通常の安全性監視活動により収集することで差し支えないと判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 有効性に関する検討事項及び観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えない。
- 目標症例数については、申請者の計画した内容で差し支えないものの、可能な限り D014 試験において検討例数が限られている病理組織型の患者を偏りなく登録できるよう検討すべきである。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査において D014 試験において検討例数が限られている病理組織型の患者を偏りなく登録するための方策について検討するよう申請者に指示し、申請者は各病理組織型（基底細胞癌、乳房外パジェット病及び皮膚付属器癌）の組入れを最大 15 例とする旨、及び医療現場における処方状況の把握を行い、検討例数が限られている病理組織型の患者を可能な限り組み入れる旨を回答した。

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、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 9 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 10 及び表 11 に示す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を実施することが適切と判断した。

表9 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 | <ul style="list-style-type: none"> • 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） • 赤芽球癆 • 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] |
| 有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項） 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者を対象とした使用実態下における本薬の有効性 | | |

表10 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"> • 使用成績調査（古典的ホジキンリンパ腫（小児））（全例調査） • 使用成績調査（原発不明癌） | <ul style="list-style-type: none"> • <u>使用成績調査（根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍）</u> | <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

表11 使用成績調査計画の骨子（案）

| | |
|--------|--|
| 目的 | 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者を対象に製造販売後の使用実態下における有効性を検討すること |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者 |
| 観察期間 | 6カ月間 |
| 目標症例数 | 30例（有効性解析対象集団） |
| 主な調査項目 | 有効性検討事項：使用実態下における腫瘍縮小効果（RECISTに基づく） 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、体重、病期分類、前治療歴、既往歴又は合併症等）、本薬の投与状況、併用薬等 |

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「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」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、二重線部は本一変申請後の令和5年11月24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
- 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

[用法・用量]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和5年11月24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、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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]（下線部追加）

〈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。

〈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〉

5. 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^注 リスク分類が *intermediate* 又は *poor* リスクの患者を対象とすること。
6. 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。
7. 「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〉

8. 「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〉
9. 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。
10. 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。
11. 「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〉
12. 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〉
13. 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〉
14. 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。
15. 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。
16. 「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。
17. 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〉
18. 「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〉
19. 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。
20. 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。
21. 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〉
22. 「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。
23. 「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〉
24. 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。
25. 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。

26. 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。
27. 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。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

28. メルケル細胞癌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。
29. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和5年11月24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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

6. 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〉

7. 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〉

8. 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。

〈治療切除不能な進行・再発の胃癌〉

9. 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。

10. 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。
11. 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。
12. 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
13. 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〉
- ~~15~~14. 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。
- ~~16~~15. 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。
- ~~17~~16. 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。
〈食道癌における術後補助療法〉
- ~~18~~17. 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〉
- ~~19~~18. 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〉
- ~~20~~19. 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・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉
21. 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 |
|------------|--|------------------------------------|
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CR | complete response | 完全奏効 |
| Ig | immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| ILD | interstitial lung disease | 間質性肺疾患 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| 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 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| 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 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| TMB | tumor mutation burden | 腫瘍遺伝子変異量 |
| アベルマブ | | アベルマブ (遺伝子組換え) |
| 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 | | 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会編 |
| 037 試験 | | CA209037 試験 |
| 066 試験 | | CA209066 試験 |
| 238 試験 | | ONO-4538-21/CA209238 試験 |
| D014 試験 | | KCTR-D014 試験 |
| セミプリマブ | | セミプリマブ (遺伝子組換え) |
| 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) |