

## 審議結果報告書

平成 28 年 11 月 16 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オプジーボ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg  
[一 般 名] ニボルマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 3 月 18 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 11 月 11 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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告書

平成 28 年 10 月 17 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 3 月 18 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] 希少疾病用医薬品（指定番号：（28 薬）第 381 号、平成 28 年 3 月 16 日付け薬生審査発 0316 第 3 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、本品目の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ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判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、重症筋無力症及び筋炎、大腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction 並びに心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

### [効能・効果]

根治切除不能な悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成 28 年 8 月 26 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

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28年8月26日付けで追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告(1)

平成28年9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
[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3月18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 <u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</u>

(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 3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、 <u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</u> 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。
-------------	---

(下線部追加)

## [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 .....	7
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 .....	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	20

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABVD レジメン		ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンによる併用投与
allo-HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCT	autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
C <sub>avgss</sub>	average serum concentration at steady state	定常状態における平均血清中濃度
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
C <sub>coi</sub>	serum concentration at the end of infusion	注入終了時の血清中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete remission	完全奏効
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バーウイルス
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hodgkin Lymphoma	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not estimated	推定不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PD	progressive disease	病勢進行
PD-1	programmed cell death-1	
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	
PD-L2	programmed cell death-ligand 2	
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial remission	部分奏効
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
SD	stable disease	安定

TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症
VC	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
VOD	veno-occlusive disease of the liver	肝中心静脈閉塞症
15 試験		ONO-4538-15 試験
39 試験		CA209039 試験
205 試験		CA209205 試験
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
改訂 IWG 基準	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	
国内診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 日本血液学会編（金原出版株式会社、2013 年）
ブレンツキシマブ		ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
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」を効能・効果として承認され、今回の申請後の 2016 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」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

cHL に対する本薬の臨床開発として、海外において、Bristol-Myers Squibb 社により、再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（39 試験）、及び再発又は難治性の cHL 患者を対象とした第 II 相試験（205 試験）が、それぞれ 2012 年 12 月及び 2014 年 8 月から実施された。米国及び EU では、205 試験を主要な試験成績として、いずれも 2016 年 3 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2016 年 5 月に「OPDIVO (nivolumab) is indicated for the treatment of patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL) that has relapsed or progressed after autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and post-transplantation brentuximab vedotin.」を効能・効果として迅速承認（accelerated approval）され、EU では審査中である。

なお、2016 年 7 月時点において、本薬は、cHL に係る効能・効果にて 2 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の cHL 患者を対象とした第 II 相試験（15 試験）が、2015 年 3 月から実施された。

今般、15 試験及び 205 試験を主要な試験成績として、cHL 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「ホジキンリンパ腫」を予定される効能・効果として、2016 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（28 薬）第 381 号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

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

#### 6.1 臨床薬理試験

##### 6.1.1 がん腫間における本薬の PK の差異について

cHL 患者を対象とした 15 試験並びに NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験) (「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) で得られた本薬の PK パラメータを基に、がん腫の差異が本薬の PK に及ぼす影響が検討された。なお、NSCLC 及び RCC に係る承認申請時に実施された PPK 解析の結果、悪性黒色腫、NSCLC、RCC 等の固形癌患者間で本薬の PK に明確な差異は認められなかったこと (「平成 27 年 11 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」及び「平成 28 年 7 月 22 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照) を踏まえ、本検討では固形癌のうち症例数の多い NSCLC 患者が選択された。

その結果、初回投与時の  $C_{\text{coi}}$  及び  $C_{\text{trough}}$  については、NSCLC 患者と比較して cHL 患者で明確な差異は認められなかった一方で、12 回目投与時の  $C_{\text{trough}}$  については、NSCLC 患者と比較して cHL 患者で高値を示す傾向が認められた (表 1)。

表1 本薬3 mg/kg反復投与時のPKパラメータ (µg/mL)

PK パラメータ	n	cHL 患者	n	NSCLC 患者
初回投与時の $C_{\text{coi}}$	16	48.2±13.5	109	56.2±11.1
初回投与時の $C_{\text{trough}}$	16	18.7±4.10	108	18.2±5.24
12 回目投与時の $C_{\text{trough}}$	5	106±16.3	30	72.6±21.8

算術平均値±標準偏差

NSCLC 患者と比較して cHL 患者において、12 回目投与時の  $C_{\text{trough}}$  が高値を示す傾向が認められたものの、PPK 解析の結果 (6.1.2 参照) から、がん腫の差異が本薬の PK に及ぼす影響については限定的と考える、と申請者は説明している。

##### 6.1.2 PPK 解析

国内臨床試験 (ONO-4538-01 試験及び ONO-4538-02 試験)、海外臨床試験 (CA209001 試験、CA209003



試験、39 試験、CA209010 試験、CA209063 試験、205 試験、CA209017 試験及び CA209057 試験) 及び国際共同試験 (CA209025 試験) で得られた本薬の PK データ (1,677 例、11,392 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Ver.7.3.0)。なお、本薬の PK は、2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、RCC に係る一変申請時に実施された PPK 解析 (「平成 28 年 7 月 22 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照) の結果に基づき、①CL 及び②VC にそれぞれ①体重、eGFR、PS、血清アルブミン濃度、免疫原性及びがん腫 (NSCLC、RCC、並びに NSCLC 及び RCC を除くがん腫)、並びに②体重、性別及び NSCLC の組織型の影響を組み込んだ基本モデルが用いられた。当該基本モデルに、本薬の①CL 及び②VC に対する共変量として、それぞれ①がん腫 (NSCLC、RCC、cHL、並びに NSCLC、RCC 及び cHL を除くがん腫) 及び年齢、並びに②がん腫を組み込んだフルモデルを構築した。当該フルモデルにおいて、本薬の①CL 及び②VC に対し、それぞれ①がん腫、免疫原性及び年齢、並びに②がん腫の有意性が変数減少法により検討された。その結果、CL に対する有意な共変量として、がん腫及び免疫原性が選択された。

最終モデルにおいて、本薬の①CL 及び②VC に対する共変量として、それぞれ①体重、eGFR、PS、血清アルブミン濃度、がん腫及び免疫原性、並びに②体重、性別及び NSCLC の組織型が含まれたものの、当該共変量が本薬の CL 又は VC に及ぼす影響については、いずれも CL 及び VC の個体間変動 (それぞれ 36.1 及び 30.1%) の範囲内であったこと等から、当該共変量が本薬の PK に及ぼす影響は限定的であると考え、と申請者は説明している。

### 6.1.3 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

#### 6.1.3.1 本薬の曝露量と有効性との関連

39 試験及び 205 試験の結果を基に、本薬の曝露量<sup>1)</sup> ( $C_{avgss}$ ) と中央判定による奏効率との関連について、ロジスティック回帰分析を用いて検討された。その結果、曝露量 ( $C_{avgss}$ ) と中央判定による奏効率との間に統計学的に有意な関連が認められた。しかしながら、感度分析として実施された曝露量 ( $C_{avgss}$ ) と治験責任医師判定による奏効率との間に明確な関連は認められなかったこと等を考慮すると、曝露量 ( $C_{avgss}$ ) と奏効率との関連について、明確に結論付けることは困難と考える、と申請者は説明している。

#### 6.1.3.2 本薬の曝露量と安全性との関連

39 試験及び 205 試験の結果を基に、本薬の曝露量<sup>1)</sup> ( $C_{avgss}$ ) と Grade 3 以上の本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現までの期間との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量 ( $C_{avgss}$ ) と Grade 3 以上の本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現までの期間に明確な関連は認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 cHL 患者における本薬の PK の国内外差について

申請者は、cHL 患者における本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

15 試験及び 205 試験における本薬 3 mg/kg 投与時の  $C_{trough}$  は表 2 のとおりであり、日本人と外国人との間で PK に明確な差異は認められていないと考える。

<sup>1)</sup> PPK 解析の最終モデル (6.1.2 参照) により推定された。

表2 本薬3 mg/kg反復投与時のC<sub>trough</sub> (µg/mL)

	n	2回目投与時	n	6回目投与時	n	12回目投与時
日本人患者 (15 試験)	16	31.7±10.0	12	64.3±18.5	5	106±16.3
外国人患者 (205 試験)	169	39.5±11.3	113	76.7±21.1	55	100±27.2

算術平均値±標準偏差

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬を申請用法・用量で投与した際の cHL 患者における PK の国内外差について、現時点で比較可能な実測値は C<sub>trough</sub> のみであり、厳密な評価には限界があると考えられるものの、提出された資料から、明確に異なる傾向は認められていないと考える。

## 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3に示す国内第I相試験1試験、国内第II相試験1試験、海外第I相試験1試験及び海外第II相試験1試験の計4試験が提出された。なお、国内第I相試験(ONO-4538-01試験)成績については、本薬の初回承認時に評価済みであることから、表3及び「7.1 評価資料」の項における記載は省略する(「平成26年6月18日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注20mg、同点滴静注100mg」参照)。

表3 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	15	II	再発又は難治性のcHL患者	17	本薬3mg/kgをQ2Wで静脈内投与	有効性 安全性
	海外	39	I	再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者	23 (cHL)	本薬1又は3mg/kgをQ2Wで静脈内投与	有効性 安全性 PK
		205	II	再発又は難治性のcHL患者	243	本薬3mg/kgをQ2Wで静脈内投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国内臨床試験

##### 7.1.1.1 国内第II相試験(CTD 5.3.5.2-1: 15試験<2015年3月~実施中[データカットオフ日: 20■■年■■月■■日]>)

ブレンツキシマブに抵抗性又は不耐容<sup>2)</sup>の再発又は難治性のcHL患者(目標症例数: 15例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内13施設で実施された。

用法・用量は、本薬3mg/kgをQ2Wで静脈内投与し、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。

本試験に登録された17例のうち、中央判定による病理診断で非ホジキンリンパ腫と診断された1例を除く16例が有効性の解析対象とされた。また、17例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とさ

<sup>2)</sup> 15試験では、ブレンツキシマブが臨床的に不適と判断された患者も組入れ可能であったが、実際に組み入れられた患者は認められなかった。

れた。

有効性について、主要評価項目とされた改訂 IWG 基準 (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく中央判定による奏効率<sup>3)</sup>の結果は、表4のとおりであった。

表4 最良総合効果及び奏効率の結果  
(中央判定、有効性の解析対象、20■■年■■月■■日データカットオフ)

	例数 (%) (16例)
CR	4 (25.0)
PR	8 (50.0)
SD	2 (12.5)
PD	1 (6.3)
評価不能	1 (6.3)
奏効 (CR+PR) 例	12
(奏効率 [95%CI*] (%) )	(75.0 [47.6, 92.7] )

\* : 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。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-3 : 39 試験<2012 年 12 月~実施中 [データカットオフ日 : 20■■年■■月■■日<sup>4)</sup>] >)

再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者 (目標症例数 : 315 例) を対象に、本薬の忍容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、海外 7 施設で実施された。なお、本試験は 3 つのコホート<sup>5)</sup> から構成され、本一変申請においては、本薬の単独投与コホートに組み入れられ、本薬 3 mg/kg Q2W が投与された cHL 患者 23 例<sup>6)</sup> に関する有効性及び安全性の中間解析の成績が提出された。

用法・用量は、本薬 3 mg/kg を Q2W<sup>7)</sup> で静脈内投与し、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。

本薬の単独投与コホートに登録され、本薬 3 mg/kg Q2W が投与された 23 例全例が有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、本薬 3 mg/kg Q2W が投与された cHL 患者における改訂 IWG 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、87.0 [66.4, 97.2] (20/23 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 100 日以内の死亡は認められなかった。

### 7.1.2.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 205 試験<2014 年 8 月~実施中 [データカットオフ日 : 20■■年■■月■■日<sup>8)</sup>] >)

<sup>3)</sup> 再発又は難治性の cHL 患者を対象としたブレンツキシマブの臨床試験 (J Clin Oncol 2012; 30: 2183-9) で用いられた閾値奏効率等を参考に、閾値奏効率は 20%と設定された。

<sup>4)</sup> 安全性については、本一変申請後に 20■■年■■月■■日までの結果が提出された。

<sup>5)</sup> 本薬単独投与コホート (目標症例数 : 110 例)、本薬とイピリムマブ (遺伝子組換え) (本邦適応外) の併用投与コホート (目標症例数 : 75 例)、及び本薬と lirilumab (本邦未承認) の併用投与コホート (目標症例数 130 例)。

<sup>6)</sup> 本薬単独投与コホートは、用量漸増パートと用量拡大パートから構成され、cHL 患者は用量漸増パートのうち本薬 3mg/kg Q2W 群に 2 例、用量拡大パート (用法・用量は、用量漸増パートで決定された本薬 3 mg/kg Q2W) に 21 例が登録された。

<sup>7)</sup> 2 回目投与のみ、PK 等の評価のため初回投与の 3 週間後に静脈内投与された。

<sup>8)</sup> 安全性については、本一変申請後に 20■■年■■月■■日までの結果が提出された。

ASCT 施行後の再発又は難治性の cHL 患者（目標症例数：320 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照第Ⅱ相試験が、海外 34 施設で実施された。なお、本試験はコホート A～C<sup>9)</sup> から構成され、本一変申請においては、コホートごとに事前に規定された時点での解析が計画<sup>10)</sup> されており、当該解析が実施されたコホート B についてのみ有効性の成績が提出され、安全性についてはすべてのコホートの成績が提出された。

用法・用量は、本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与し、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。

本試験のコホート B に登録され、本薬が投与された 80 例全例が本一変申請の有効性の解析対象とされた。また、本試験に登録され、本薬が投与された 243 例（コホート A：63 例、コホート B：80 例、コホート C：100 例）全例が安全性の解析対象とされた。

有効性について、コホート B の患者において主要評価項目とされた改訂 IWG 基準に基づく中央判定による奏効率<sup>3)</sup> は、表 5 のとおりであった。

表5 最良総合効果及び奏効率の結果  
(中央判定、有効性の解析対象、20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%) (80 例)
CR	7 (8.8)
PR	46 (57.5)
SD	18 (22.5)
PD	6 (7.5)
評価不能	3 (3.8)
奏効 (CR+PR) 例	53
(奏効率 [95%CI] * (%) )	(66.3 [54.8, 76.4] )

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 100 日以内の死亡は 8/243 例 (3.3%) に認められた。疾患進行 (4 例) 以外の死因は、異型肺炎、EBV 検査陽性、心停止及び GVHD 各 1 例であり、いずれも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 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、ブレンツキシマブに抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の cHL 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) であると判断し、当該 2 試験を中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、ブレンツキシマブに抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の cHL 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。

<sup>9)</sup> コホート A：ブレンツキシマブによる治療歴のない患者、コホート B：ASCT 施行後にブレンツキシマブによる治療を受けた患者、コホート C：ブレンツキシマブによる治療歴を有する患者

<sup>10)</sup> コホート B は最終被験者の初回治験薬投与から 6 カ月の時点、コホート A 及び C は の時点において、それぞれ中間解析を実施する計画とされた。

### 7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

15 試験及び 205 試験のコホート B において、事前に設定された閾値奏効率が有意に上回る奏効率が認められた (7.1.1.1 及び 7.1.2.2 参照)。また、15 試験及び 205 試験のコホート B において、副次評価項目とされた改訂 IWG 基準に基づく治験医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 56.3 [29.9, 80.2] 及び 72.5 [61.4, 81.9]、中央判定による奏効期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ NE [3.71, NE] 及び 7.79 [6.64, NE] であった。なお、副次評価項目とされた全生存期間については、15 試験及び 205 試験のコホート B のいずれも中央値には到達せず、205 試験のコホート B における 6 カ月時点の生存率は 98.7%であった。

申請者は、15 試験及び 205 試験のコホート B における有効性の主要評価項目として設定された奏効率について、以下のように説明している。

上記の試験の対象とされたブレンツキシマブに抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の cHL 患者に対して全生存期間の延長を示した治療法はないこと等から、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。

上記の結果等から、ブレンツキシマブに抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の cHL 患者において、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.3 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、再発又は難治性の cHL 患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象 (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、重症筋無力症及び筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎、1 型糖尿病並びに心臓障害) (「平成 26 年 6 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」、「平成 27 年 11 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」、「平成 28 年 1 月 22 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」及び「平成 28 年 7 月 22 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照) であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

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

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、15 試験及び 205 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。

15 試験及び 205 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (15 試験及び 205 試験)

	例数 (%)	
	15 試験 17 例	205 試験 243 例
全有害事象	17 (100)	238 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	2 (11.8)	84 (34.6)
死亡に至った有害事象	0	8 (3.3)
重篤な有害事象	1 (5.9)	60 (24.7)
投与中止に至った有害事象	1 (5.9)	15 (6.2)
休薬に至った有害事象	4 (23.5)	81 (33.3)

15 試験及び 205 試験において、発現率が 20%以上の有害事象は、15 試験では、発熱 41.2% (7/17 例)、そう痒症 29.4% (5/17 例)、頭痛及び発疹各 23.5% (4/17 例)、205 試験では、疲労 30.9% (75/243 例)、下痢 28.0% (68/243 例)、発熱 25.5% (62/243 例)、咳嗽 23.0% (56/243 例)であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、15 試験では、貧血、リンパ球減少症、低ナトリウム血症及びILD 各 5.9% (1/17 例)、205 試験では、リパーゼ増加 4.9% (12/243 例)、貧血、好中球減少症及びALT 増加各 2.9% (7/243 例)、肺炎 2.5% (6/243 例)、AST 増加及び悪性新生物進行 2.1% (5/243 例)であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、15 試験では、低ナトリウム血症及びILD 各 5.9% (1/17 例)、205 試験では、肺炎 2.5% (6/243 例)、注入に伴う反応及び悪性新生物進行各 2.1% (5/243 例)であった。発現率が 1%以上の投与中止に至った有害事象は、15 試験では、ILD 5.9% (1/17 例)、205 試験では、AST 増加 1.2% (3/243 例)であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、15 試験では、腸炎、肺炎、リンパ球減少症、気管支炎及び低ナトリウム血症各 5.9% (1/17 例)、205 試験では、下痢 2.9% (7/243 例)、肺炎 2.5% (6/243 例)、貧血、好中球減少症、発熱、ALT 増加及びリパーゼ増加各 2.1% (5/243 例)であった。

また、申請者は、既承認の効能・効果である根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の NSCLC 及び根治切除不能又は転移性の RCC と、再発又は難治性の cHL との間における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。

15 試験、205 試験及び 39 試験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根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験及び CA209037 試験)、②切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験及び CA209057 試験) 及び③根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CA209025 試験) の本薬群 (悪性黒色腫患者 474 例、NSCLC 患者 418 例、RCC 患者 406 例) における発現状況を比較した結果は表 7 のとおりであった。

表 7 cHL 患者、悪性黒色腫患者、NSCLC 患者及び RCC 患者の安全性の概要

	例数 (%)			
	cHL 患者 283 例	悪性黒色腫患者 474 例	NSCLC 患者 418 例	RCC 患者 406 例
全有害事象	278 (98.2)	457 (96.4)	407 (97.4)	397 (97.8)
Grade 3 以上の有害事象	101 (35.7)	218 (46.0)	222 (53.1)	230 (56.7)
死亡に至った有害事象	10 (3.5)	44 (9.3)	65 (15.6)	23 (5.7)
重篤な有害事象	69 (24.4)	206 (43.5)	195 (46.7)	194 (47.8)
投与中止に至った有害事象	18 (6.4)	48 (10.1)	62 (14.8)	72 (17.7)
休薬に至った有害事象	85 (30.0)	146 (30.8)	118 (28.2)	177 (43.6)

悪性黒色腫患者、NSCLC 患者及び RCC 患者と比較して cHL 患者で、いずれも発現率が 5%以上高かった有害事象は、発熱 (cHL : 28.3%、悪性黒色腫 : 15.2%、NSCLC : 13.4%、RCC : 16.5%、以下、同順)、上気道感染 (16.6%、3.8%、6.0%、7.4%)、注入に伴う反応 (12.7%、3.0%、2.2%、3.2%)、末梢性ニューロパチー (8.1%、2.5%、3.1%、3.0%)、血小板減少症 (8.1%、1.3%、1.4%、1.0%)、リパーゼ増加 (7.8%、2.7%、0.2%、1.0%) 及び好中球減少症 (7.1%、0.2%、1.0%、0.5%) であった。悪性黒色腫患者、NSCLC 患者及び RCC 患者と比較して cHL 患者で、いずれも発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、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。

加えて、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。

外国人患者を対象とした 205 試験と比較して日本人患者を対象とした 15 試験で、①発現率が 20%以上高かった有害事象、並びに②発現率が 10%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、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

15 試験及び 205 試験において発現率が高かった有害事象については、本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。しかしながら、当該事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であったこと等を考慮すると、がん化学療法に対して十分な知識・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、cHL 患者において本薬は忍容可能と考える。

また、日本人患者に対して本薬が投与された患者数は限られていることから、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったこと等から、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

## 7.R.3.2 その他

### 7.R.3.2.1 本薬投与後の allo-HSCT に関連した重篤な合併症の発現について

米国の添付文書において、本薬による治療歴を有する患者が allo-HSCT を施行された場合に重篤な合併症を発現する可能性がある旨が 2016 年 5 月に注意喚起されたことから、機構は、本薬による治療歴を有する患者に allo-HSCT が施行された場合における合併症の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

205 試験及び 39 試験における本薬投与後に allo-HSCT が施行された患者 17 例(それぞれ 12 及び 5 例)について、GVHD に関連する有害事象等を収集した<sup>11)</sup>。その結果、急性 GVHD は、14/17 例 (82.4%) (Grade 1 : 3 例、Grade 2 : 5 例、Grade 3 : 1 例、Grade 4 : 4 例、Grade 不明 : 1 例) に認められ、移植関連死は 6/17 例 (35.3%) に認められた。Grade 3 以上の急性 GVHD を発現し、かつ移植関連死に至った

<sup>11)</sup> 20 年 月 日～20 年 月 日の期間に、被験者に対して allo-HSCT を施行した治験実施医療機関 (計 10 施設) に対し、移植関連合併症 (急性 GVHD、超急性 GVHD (HSCT 施行後 14 日以内に発症した急性 GVHD)、移植関連死、VOD、ステロイド反応性の発熱症候群 (「感染症を合併せず、ステロイドに反応する発熱」と定義)、その他の移植関連合併症の発現状況及び詳細) についての質問票を送付した。その結果、全 10 施設から移植関連合併症等に関する情報が提供された。なお、急性 GVHD の Grade は 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading (Bone Marrow Transplant 1995; 15: 825-8) により判定した。

患者の詳細は表 8 のとおりであった。なお、本薬投与後に allo-HSCT が施行された患者における本薬の投与回数（中央値（範囲）は 9 回（4～16 回）であった。

表8 Grade 3以上の急性GVHDを発現し、かつ移植関連死に至った患者一覧（205試験及び39試験）

年齢	性別	投与回数 <sup>*1</sup> (回)	HSCT までの 期間 <sup>*2</sup> (日)	急性 GVHD		ステロイド 反応性の 非感染性 発熱の有無	VOD	その他の 移植関連合併症	死因	
				発現 時期 <sup>*3</sup>	Grade					発現部位
20	女	4	63	30 日	4	皮膚 消化管 肝臓	なし	なし	敗血症/多臓器不全	移植関連死 (多臓器不全)
34	男	16	22	17 日	4	皮膚 消化管 肝臓	なし	あり	敗血症性ショック	移植関連死 (GVHD)
28	女	8	11	22 日	4	皮膚 消化管 肝臓	あり	なし	TMA	移植関連死 (GVHD、 感染症)
31	女	9	94	13 日	4	皮膚 消化管 肝臓	あり	なし	びまん性肺胞出血	移植関連死

\*1：HSCTまでの本薬投与回数、\*2：本薬最終投与からHSCTまでの期間、\*3：HSCT施行後の発現時期

再発又は難治性のホジキンリンパ腫患者においては、allo-HSCT 施行後における急性 GVHD（Grade 3 以上）の発現率は 9.9～12.3%である旨、及び allo-HSCT 施行後 100 日以内の移植関連死は 6～28%である旨が報告されている（J Clin Oncol 2008; 26: 455-62、Haematologica 2008; 94: 230-8 等）。205 試験及び 39 試験における本薬投与後に allo-HSCT が施行された患者数は限定的であるものの、Grade 3 以上の急性 GVHD 及び移植関連死の発現率は当該報告よりも高い傾向が認められた。加えて、allo-HSCT を施行したマウスを用いた非臨床試験において、PD-1/PD-1 リガンド経路の阻害が GVHD 発症を増強することが示唆されていること（J Immunol 2003; 171: 1272-7 等）等も踏まえると、本薬による治療歴を有する患者に allo-HSCT を施行する場合には、重篤な急性 GVHD の発現に注意する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬による治療歴と allo-HSCT に関連する重篤な合併症の発現との関連について、本薬による治療後に allo-HSCT が施行された患者数は限られていること、当該患者における急性 GVHD のリスク因子等に関する情報は限られていること等から、現時点において明確に結論付けることは困難であると考え。しかしながら、再発又は難治性の cHL に対して allo-HSCT が施行される場合があること（Blood 2016; 127: 287-95、Semin Hematol 2016; 53: 180-5 等）を考慮すると、本薬による治療後に allo-HSCT が施行された患者において、allo-HSCT に関連する重篤な合併症が複数例に認められていること等については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」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。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。



機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を、申請どおり上記のように設定することが適切であると判断した。

#### 7.R.4.1 臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における再発又は難治性の cHL に対する本薬の記載内容については、以下の内容であった。なお、現時点において、国内診療ガイドラインに本薬に関する記載はなかった。

##### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (ver.3.2016) : 本薬は、ASCT 及びブレンツキシマブによる治療後の再発又は難治性の cHL における治療選択肢の一つである (Category 2A<sup>12)</sup>)。
- 米国 NCI-PDQ (2016 年 3 月 4 日版) : 39 試験の結果、複数の治療歴を有する再発又は難治性の cHL 患者における奏効率及び CR 率はそれぞれ 87%及び 17%であり、多くの患者で奏効又は CR の持続期間が 1 年間を超えていた。また、本薬投与 24 週時点の PFS 率 [95%CI] (%) は 86 [62, 95] であった。

##### <教科書>

- Williams Hematology 9<sup>th</sup> edition (McGraw-Hill Education, 2016, USA) : 39 試験の結果、複数の治療歴を有する再発又は難治性の cHL 患者において、87%の奏効率が認められた。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦における cHL に対する治療は、国内診療ガイドライン等を参考に実施される。未治療の cHL において、限局期 (病期 I 又は II) の患者に対しては ABVD レジメン 4 サイクル及び病変への領域放射線照射が、進行期 (病期 III 又は IV) の患者に対しては ABVD レジメン 6~8 サイクルがそれぞれ標準的な治療として実施される。初回治療に再発又は難治性の cHL 患者に対しては、多剤併用化学療法による救済療法が実施され、うち ASCT の適応がある患者については、救済療法に引き続いて ASCT が実施される。多剤併用化学療法及び ASCT の治療歴を有する再発又は難治性の cHL 患者に対しては、ブレンツキシマブ、前治療に用いなかった多剤併用化学療法等が実施されるが、当該患者に対して生存期間の延長を示した標準的な治療は確立されていない。

以上のような状況において、15 試験及び 205 試験のコホート B の結果、ブレンツキシマブに抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の cHL 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、本薬は当該患者における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

---

<sup>12)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

#### 7.R.4.2 本薬の投与対象について

申請者は、本薬の投与対象について、15 試験及び 205 試験のコホート B の対象患者である、ブレンツキシマブに抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の cHL 患者である旨を説明している。

機構は、15 試験及び 205 試験のコホート B の対象から除外された、①ASCT の適応となる再発又は難治性の cHL 患者、及び②ブレンツキシマブの適応となる再発又は難治性の cHL 患者に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記①及び②の患者に対する本薬の投与については、それぞれ下記の理由から推奨されないと考える。したがって、15 試験及び 205 試験に組み入れられた患者の前治療歴等について添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起する。

- 下記の臨床試験成績より、ASCT の施行歴の有無で本薬の有効性に明確な差異は認められなかったものの、ASCT の適応となる再発又は難治性の cHL 患者を対象とした臨床試験成績は得られていないこと。
  - 15 試験に登録された再発又は難治性の cHL 患者 17 例のうち、ASCT の適応とならず、ASCT が施行されなかった cHL 患者及び ASCT の施行歴を有する cHL 患者における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 63.6 [30.8, 89.1] (7/11 例) 及び 100 [47.8, 100] (5/5 例) であった。
  - 39 試験に登録された再発又は難治性の cHL 患者 23 例のうち、ASCT の適応とならず、ASCT が施行されなかった cHL 患者及び ASCT の施行歴を有する cHL 患者の奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 80.0 [28.4, 99.5] (4/5 例) 及び 55.6 [30.8, 78.5] (10/18 例) であった。
- 39 試験に登録された再発又は難治性の cHL 患者 23 例のうち、ブレンツキシマブによる治療歴のない cHL 患者及びブレンツキシマブによる治療歴を有する cHL 患者の奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 60.0 [14.7, 94.7] (3/5 例) 及び 61.1 [35.7, 82.7] (11/18 例) であり、ブレンツキシマブによる治療歴の有無で本薬の有効性に明確な差異は認められなかったものの、ブレンツキシマブの適応となる再発又は難治性の cHL 患者を対象とした臨床試験成績は得られていないこと。

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加え、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること等も考慮すると、15 試験及び 205 試験のコホート B に組み入れられた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」と設定することは可能と判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

#### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容が設定されていた。

- 注射液の調製法及び点滴時間について。

- 本薬の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2 又は 0.22  $\mu\text{m}$ ）を使用すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を申請どおり上記のように設定することが適切であると判断した。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、再発又は難治性の cHL に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験の結果（「平成 27 年 11 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）等を基に、15 試験及び 205 試験における本薬の用法・用量として、本薬 3 mg/kg を Q2W 投与と設定することとした。その結果、15 試験及び 205 試験において、再発又は難治性の cHL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、再発又は難治性の cHL 患者に対して、本薬は単独投与での試験成績しか得られておらず、他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性は不明であることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての再発又は難治性の cHL 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目について、15 試験、205 試験及び 39 試験で認められた安全性プロファイルは、既承認の効能・効果で認められた安全性プロファイルと同様であったこと（7.R.3.1 参照）から、根治切除不能な悪性黒色腫患者、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者及び根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした製造販売後調査において重点調査項目として設定されている事象である、ILD、重症筋無力症及び筋炎、大腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction 並びに心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）を設定した。

目標症例数については、重点調査項目のうち、国内外の製造販売後において本薬が投与された NSCLC 患者での発現状況等を参考に、ILD に着目し、15 試験での当該事象の発現率を考慮し、200 例と設定した。

観察期間については、205 試験及び 39 試験において、重点調査項目に設定した事象の 96.2%が本薬投与開始から 12 カ月以内に発現したこと、並びに本薬投与開始 12 カ月以降において、新たに発現した事象は認められなかったことから、12 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①日本人の cHL 患者における本薬の安全性情報は限られていること、並びに②既承認の効能・効果である根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者及び根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象として実施中の製造販売後調査の結果が得られていないことから、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての再発又は難治性の cHL 患者を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと考える。一方で、目標症例数については、ILD 以外の重点調査項目にも着目した上で、再検討する必要があると考える。

#### 7.R.7 小児における開発について

機構は、小児の再発又は難治性の cHL 患者に対する本薬の開発状況について説明を求め、申請者は、現時点において、国内外における小児の再発又は難治性の cHL 患者に対する本薬の開発予定はない旨を回答した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の小児の再発又は難治性の cHL に対する開発が適切に実施されるよう、小児患者に対する開発要望に関する情報を収集・分析し、本邦で臨床試験を実施する等の適切な対応を講じるべきであると考えらる。

### 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、国内第 I 相試験 (ONO-4538-01 試験) 及び海外第 I 相試験 (CA209001 試験) 成績については、本薬の初回承認時に評価済みであることから、記載は省略する (「平成 26 年 6 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照)。

#### 7.2.1 国内第 II 相試験 (15 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表9 発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%) 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17 (100)	2 (11.8)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	3 (17.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	2 (11.8)	0
倦怠感	2 (11.8)	0
浮腫	2 (11.8)	0
発熱	7 (41.2)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	2 (11.8)	0
筋肉痛	2 (11.8)	0
神経系障害		
頭痛	4 (23.5)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害		
上気道の炎症	2 (11.8)	0
皮膚及び皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	2 (11.8)	0
そう痒症	5 (29.4)	0
発疹	4 (23.5)	0

重篤な有害事象は1/17例(5.9%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、低ナトリウム血症及びILD各1例(5.9%)であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は1/17例(5.9%)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、ILD1例(5.9%)であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.2.2 海外第I相試験(39試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は21/23例(91.3%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表10のとおりであった。

表10 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 (%) 23 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	23 (100)	15 (65.2)
血液及びリンパ系障害		
リンパ球減少症	5 (21.7)	3 (13.0)
血小板減少症	9 (39.1)	4 (17.4)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	5 (21.7)	0
胃腸障害		
下痢	11 (47.8)	1 (4.3)
悪心	7 (30.4)	0
嘔吐	7 (30.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	12 (52.2)	1 (4.3)
発熱	11 (47.8)	0
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	6 (26.1)	0
臨床検査		
ALT 増加	6 (26.1)	1 (4.3)
AST 増加	5 (21.7)	1 (4.3)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%) 23 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
代謝及び栄養障害		
高血糖	9 (39.1)	0
低カリウム血症	6 (26.1)	3 (13.0)
低リン酸血症	6 (26.1)	2 (8.7)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	6 (26.1)	1 (4.3)
神経系障害		
頭痛	5 (21.7)	0
末梢性ニューロパチー	5 (21.7)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	14 (60.9)	0
鼻閉	6 (26.1)	0
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	9 (39.1)	0
発疹	10 (43.5)	0

重篤な有害事象は 8/23 例 (34.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症及び GVHD 各 2 例 (8.7%)、リンパ節痛、TMA、菌血症、脳炎、マイコプラズマ性肺炎、皮膚感染、膵炎、小腸閉塞、術後発熱、肝機能検査異常、骨髄異形成症候群、急性腎不全及び喀血各 1 例 (4.3%) であった。このうち、リンパ節痛、膵炎及び骨髄異形成症候群各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、2/23 例 (8.7%) 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、膵炎及び骨髄異形成症候群各 1 例 (4.3%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.2.3 海外第Ⅱ相試験 (205 試験)

有害事象は 238/243 例 (97.9%) 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 185/243 例 (76.1%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 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 (%) 243 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	238 (97.9)	84 (34.6)
胃腸障害		
下痢	68 (28.0)	2 (0.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	75 (30.9)	4 (1.6)
発熱	62 (25.5)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	56 (23.0)	0

重篤な有害事象は、60/243 例 (24.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 6 例 (2.5%)、注入に伴う反応及び悪性新生物進行各 5 例 (2.1%)、発熱、胸水及び肺臓炎各 4 例 (1.6%)、下痢及び呼吸困難各 3 例 (1.2%)、不整脈、心嚢液貯留、髄膜炎、敗血症、パラインフルエンザウイルス感染、気道感染、高カルシウム血症、痙攣発作及び発疹各 2 例 (0.8%) であった。このうち、注入に

伴う反応 5 例、肺臓炎 4 例、発熱、胸水及び下痢各 2 例、肺炎、心嚢液貯留、髄膜炎、敗血症、高カルシウム血症、痙攣発作及び発疹各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、15/243 例（6.2%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、AST 増加 3 例（1.2%）、肺炎、ALT 増加及び肺臓炎各 2 例（0.8%）、心嚢液貯留、大腸炎、発熱、自己免疫性肝炎、肝炎、異型肺炎、EBV 検査陽性、悪性新生物進行、失神、自己免疫性腎炎及び胸水各 1 例（0.4%）であった。このうち、AST 増加 3 例、ALT 増加及び肺臓炎各 2 例、肺炎、心嚢液貯留、大腸炎、自己免疫性肝炎、肝炎、失神、自己免疫性腎炎及び胸水各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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。

### 8.2 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、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

- 遺伝子検査に同意していない被験者に対する当該検査用採血の実施

## 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、本品目の再発又は難治性の cHL 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、再発又は難治性の cHL 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、本薬の効能・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)

平成 28 年 10 月 14 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
[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 3 月 18 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」 (平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) (以下、「ブレンツキシマブ」) に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (以下、「cHL」) 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-15 試験、以下、「15 試験」) 及び海外第Ⅱ相試験 (CA209205 試験、以下、「205 試験」) のコホート B において、主要評価項目とされた Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (改訂 IWG 基準) に基づく中央判定による奏効率 [95%信頼区間] (%) は、それぞれ 75.0 [47.6, 92.7] 及び 66.3 [54.8, 76.4] であり、事前に設定された閾値奏効率 (20%) を有意に上回ったこと等から、当該患者に対するニボルマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の一定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.3 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の cHL 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 (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 (以下、「NSCLC」) 及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (以下、「RCC」)) の審査時において注意が必要と判断された事象 (間質性肺疾患 (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、重症筋無力症及び筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎、1 型糖尿病並びに心臓障害) であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、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.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、15 試験及び 205 試験のコホート B の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、15 試験及び 205 試験のコホート B に組み入れられた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」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>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において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 3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 注射液の調製法及び点滴時間
  - 本薬の投与時には、1回投与量として 3 mg/kg となるように必要量を抜き取ること。
  - 本薬は、1時間以上かけて点滴静注すること。
- 本薬の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2 又は 0.22 μm）を使用すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての再発又は難治性の cHL 患者を対象とする、目標症例数 200 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。また、本調査の重点調査項目については、ILD、重症筋無力症及び筋炎、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction 並びに心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）を設定することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の実実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の重点調査項目及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えない。
- 目標症例数については、ILD以外の重点調査項目にも着目した上で、再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。本調査の目標症例数については、本調査で重点調査項目に設定する各事象の発現状況を205試験における発現状況と比較することを考慮し、250例と設定する。

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12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13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12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ILD</li> <li>• 重症筋無力症、筋炎</li> <li>• 大腸炎、重度の下痢</li> <li>• 1型糖尿病</li> <li>• 肝機能障害</li> <li>• 甲状腺機能障害</li> <li>• 神経障害</li> <li>• 腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）</li> <li>• 副腎障害</li> <li>• 脳炎</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> <li>• 静脈血栓塞栓症</li> <li>• infusion reaction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 過度の免疫反応</li> <li>• 胎児毒性</li> <li>• 心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 設定なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用実態下での再発又は難治性のcHL患者における有効性</li> </ul>		

表13 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査（根治切除不能又は転移性のRCC）</li> <li>• 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査による情報提供（根治切除不能又は転移性のRCC）</li> <li>• 医療従事者向け資材の作成及び配布</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>• <u>再発又は難治性の cHL 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u></li> <li>• 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-4538-02 試験の継続試験）</li> <li>• 切除不能な進行・再発の扁平上皮 NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-4538-05 試験の継続試験）</li> <li>• 切除不能な進行・再発の非扁平上皮 NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-4538-06 試験の継続試験）</li> <li>• 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-4538-08 試験の継続試験）</li> <li>• 2つの用法・用量における根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-4538-31 試験の継続試験）</li> <li>• 化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-4538-03/CA209025 試験の継続試験）</li> <li>• <u>再発又は難治性の cHL 患者を対象とした製造販売後臨床試験（15 試験の継続試験）</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>患者向け資材の作成及び提供</u></li> </ul>
--	--

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 14 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	再発又は難治性の cHL 患者
観察期間	12 カ月間
予定症例数	250 例
主な調査項目	重点調査項目：ILD、重症筋無力症及び筋炎、大腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction 並びに心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等） 上記以外の主な調査項目：患者背景（performance status、診断時期、病期分類、治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬、臨床検査値、抗腫瘍効果、患者転帰、有害事象等

## 2. 総合評価

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

[効能・効果]（下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成 28 年 8 月 26 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

[用法・用量]（下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成28年8月26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

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成28年8月26日付けで追加）

- (1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 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及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、サイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成28年8月26日付けで追加)

- (1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- (2) 注射液の調製法及び点滴時間
  - 1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3 mg/kg 又は2 mg/kg となるように、非小細胞肺癌、及び腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫では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