

## 審査報告書

平成 29 年 2 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg  
[一 般 名] ニボルマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 7 月 27 日  
[剤形・含量] 1 バイアル（2 mL 又は 10 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg 又は 100 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品  
[特記事項] 優先審査（平成 28 年 10 月 6 日付け薬生薬審発第 1006 第 2 号）  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症、大腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病及び心臓障害（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

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成 28 年 8 月 26 日付け又は平成 28 年 12 月 2 日付けで追加）

### [用法・用量]

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

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

化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

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

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

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日付け又は平成28年12月2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29年1月17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7月27日
[剤形・含量]	1バイアル（2 mL 又は 10 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg 又は 100 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌</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 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. <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌</u> 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。
-------------	---

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	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 .....	4
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	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
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
DOC	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
IC	investigator's choice	治験担当医師により選択された治療薬
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not estimated	推定不可
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	
PD-L	programmed cell death-ligand	
PD-L1 陰性		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合がカットオフ値（1、5 又は 10%）未満
PD-L1 陽性		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合がカットオフ値（1、5 又は 10%）以上
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
VC	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
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
141 試験		ONO-4538-11/CA209141 試験

15 試験		ONO-4538-15 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
国内診療ガイドライン		頭頸部癌診療ガイドライン 2013年版 日本頭頸部癌学会編
セツキシマブ		セツキシマブ (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」、2016 年 12 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」を効能・効果として追加承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

頭頸部癌に対する本薬の臨床開発として、申請者及び Bristol-Myers Squibb 社により、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から 6 カ月以内に病勢進行又は再発が認められた、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（141 試験）が、2014 年 5 月から実施された。

米国及び EU では、141 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2016 年 5 月及び 6 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2016 年 11 月に「OPDIVO is indicated for the treatment of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) with disease progression on or after platinum-based therapy.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2016 年 12 月時点において、本薬は、頭頸部癌に係る効能・効果にて米国のみで承認されている。

本邦においては、141 試験への患者登録が 20 年 月 から開始された。

今般、141 試験を主要な試験成績として、頭頸部癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

るとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

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

##### 6.1 臨床薬理試験

###### 6.1.1 PPK 解析

海外臨床試験（CA209001 試験、CA209003 試験、CA209063 試験、017 試験及び 057 試験）及び国際共同試験（141 試験）で得られた本薬の PK データ（1,035 例、6,227 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、2つの PPK 解析<sup>1)</sup>の結果に基づき、①CL 及び②VC にそれぞれ①体重、推定糸球体濾過量及び ECOG PS、並びに②体重及び性別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 CL に対する共変量として癌腫（頭頸部癌、NSCLC、並びに頭頸部癌及び NSCLC を除く癌腫）を組み込んだモデルが構築された。当該モデルにおいて、各共変量が本薬の CL 又は VC に及ぼす影響は、いずれも CL 及び VC の個体間変動（それぞれ 40.4 及び 23.9%）の概ね範囲内であったこと等から、各共変量が本薬の 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.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の PPK 解析に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

---

<sup>1)</sup> ①国内臨床試験（ONO-4538-01 試験及び ONO-4538-02 試験）及び海外臨床試験（CA209001 試験、CA209003 試験、CA209010 試験及び CA209063 試験）で得られた本薬の PK データ（669 例、6,868 測定時点）を基に実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2.0）。  
②上記①の解析で対象とされた 6 試験及び海外臨床試験（037 試験）で得られた本薬の PK データ（909 例、7,710 測定時点）を基に実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2.0）。なお、当該 PPK 解析において、年齢、性別、癌腫（悪性黒色腫、NSCLC、並びに悪性黒色腫及び NSCLC を除く癌腫）、乳酸脱水素酵素、人種及び National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group 基準に基づく肝機能は、本薬の CL に対する有意な共変量として選択されなかった。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	141	III	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	361 ①240 ②121	① 本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ② 以下から治験担当医師により選択された治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>セツキシマブ 400 mg/m<sup>2</sup> (第 1 週)、250 mg/m<sup>2</sup> (第 2 週以降) を QW で静脈内投与</li> <li>MTX 40 mg/m<sup>2</sup> を QW で静脈内投与</li> <li>DOC 30 mg/m<sup>2</sup> を QW で静脈内投与</li> </ul>	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 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 141 試験<2014年5月29日～実施中 [データカットオフ日 : 2015年12月18日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法<sup>2)</sup> 終了後から 6 カ月以内に病勢進行又は再発が認められた、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者 (目標症例数 : 360 例) を対象に、本薬と IC の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 15 カ国 55 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与、IC 群ではセツキシマブ、DOC 及び MTX のいずれかを単独投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 361 例 (本薬群 240 例、IC 群 121 例) が有効性の解析対象集団とされた。また、治験薬が投与されなかった 14 例を除く 347 例 (本薬群 236 例、IC 群 111 例) が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、試験開始時では OS 及び PFS と設定された。

PFS の延長効果が試験開始時の想定より小さいことが示唆されたため、主要評価項目は OS のみに変更され、OS の解析における有意水準は両側 5%に変更された (治験実施計画書改訂第 2 版 [2015 年 1 月 30 日付け])。また、当該変更に加えて、に基づき、OS に対する仮説が再設定され、本試験の最終解析に必要な目標症例数は 180 例から 360 例に変更された。

OS について、少なくとも 195 件 (目標イベント数 278 件の約 70%) のイベントが発生した時点又は全患者の組入れ終了から 6 カ月が経過した時点のいずれか早い時点で、早期有効中止を目的とした中間解析を実施することが計画された。なお、中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、試験開始時点より、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

有効性について、2015 年 12 月 18 日をデータカットオフ日として中間解析が実施され、OS の中間解

<sup>2)</sup> 根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。



析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、20 年 月 日に開催された独立データモニタリング委員会により試験の早期終了が提言された。

表 2 OS の中間解析結果 (有効性の解析対象集団、2015 年 12 月 18 日データカットオフ)

	本薬 (Nivolumab) 群	IC (Investigator's Choice) 群
例数	240	121
イベント数 (%)	133 (55.4)	85 (70.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.49 [5.49, 9.10]	5.06 [4.04, 6.05]
ハザード比 [97.73%CI] *1		0.70 [0.51, 0.96]
p 値 (両側) *2		0.0101

\*1 : セツキシマブの投与歴 (有、無) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2 : セツキシマブの投与歴 (有、無) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0227

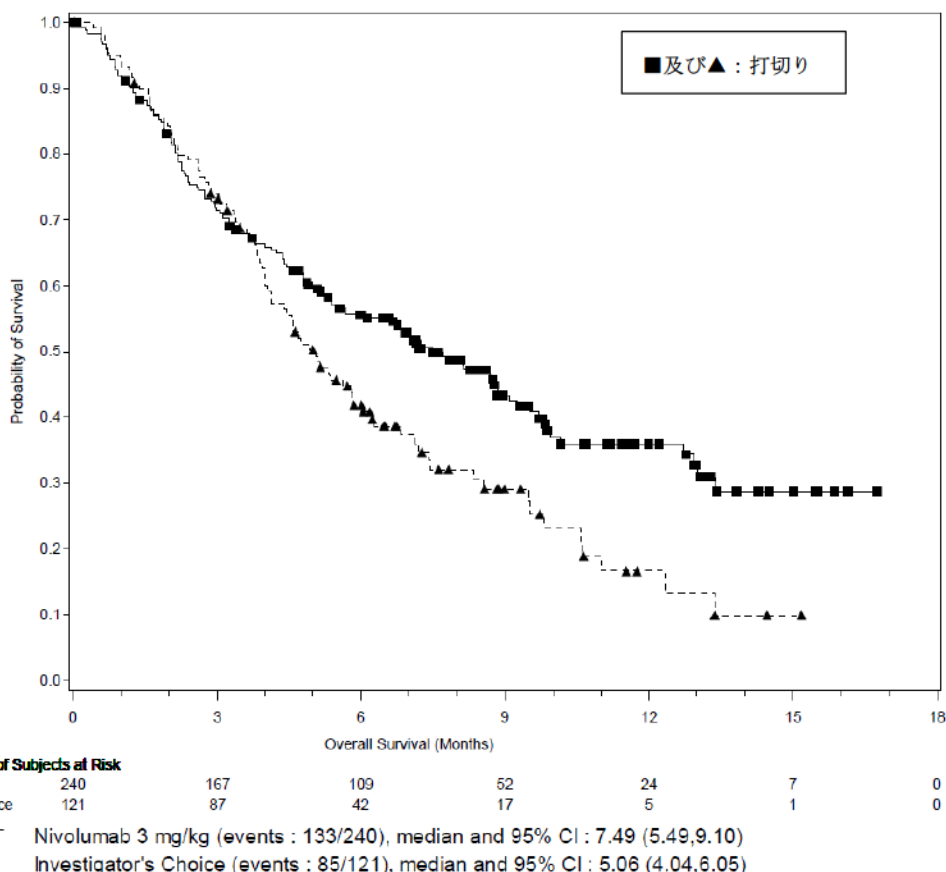


図 1 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (有効性の解析対象集団、2015 年 12 月 18 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 50/236 例 (21.2%)、IC 群 21/111 例 (18.9%) に認められた。死因は、本薬群では疾患進行 31 例、疾患進行/虚血性脳卒中、疾患進行/癌疼痛、疾患進行/骨痛、疾患進行/心不全、疾患進行/嚥下障害、疾患進行/会話障害、疾患進行/肺炎、出血性ショック、肺炎、急性呼吸不全、水頭症、腫瘍出血、潰瘍性出血、上大静脈症候群、脳血管発作、高カルシウム血症、感染、心肺不全及び心肺停止各 1 例、IC 群では疾患進行 15 例、疾患進行/呼吸窮迫、疾患進行/回転性めまい、疾患進行/白血球減少症/肺炎、心停止、肺感染及び敗血症各 1 例であった。このうち、本薬群の高カルシウム血症 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 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、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から6カ月以内に病勢進行又は再発が認められた、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、141試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

141試験の計画時点において、141試験の対象とされた患者に対する標準的な治療法は確立していなかった。一方で、当該患者に対しては、NCCNガイドライン（ver.2.2013）等において、セツキシマブ、DOC及びMTXによる治療が選択肢とされていたことを考慮し、141試験における対照群では、治験担当医師がセツキシマブ、DOC及びMTXのいずれかを選択することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、対照群で選択された薬剤の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性があると考えことから、対照群で選択された各薬剤と本薬とを比較した有効性の評価結果について確認する必要があると判断した。

### 7.R.1.2 有効性の評価項目及び評価結果について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対する治療は、延命を期待して行われるものであり、141試験の主要評価項目としてOSが設定されたことは適切であると判断した。

また、下記の点から、141試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 141試験において、IC群と比較して本薬群でOSの優越性が検証されたこと（7.1.1.1参照）。
- 対照群で選択された各薬剤（セツキシマブ、DOC及びMTX）に対する本薬のOSのハザード比[95%CI]はそれぞれ0.54 [0.30, 0.98]、0.84 [0.58, 1.23]及び0.60 [0.41, 0.86]であったこと等から、対照群で選択された薬剤間で本薬の有効性評価に影響を及ぼす差異は認められなかったこと。

### 7.R.1.3 日本人患者における有効性について

141試験の日本人集団におけるOSの中間解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図2のとおりであった。

表3 日本人集団におけるOSの中間解析結果（2015年12月18日データカットオフ）

	本薬（Nivolumab）群	IC（Investigator's Choice）群
例数	18	9
死亡数（%）	5（27.8）	6（66.7）
中央値 [95%CI]（カ月）	NE [9.10, NE]	4.70 [2.20, NE]
ハザード比 [95%CI] *		0.32 [0.10, 1.05]

\*：非層別Cox比例ハザードモデル

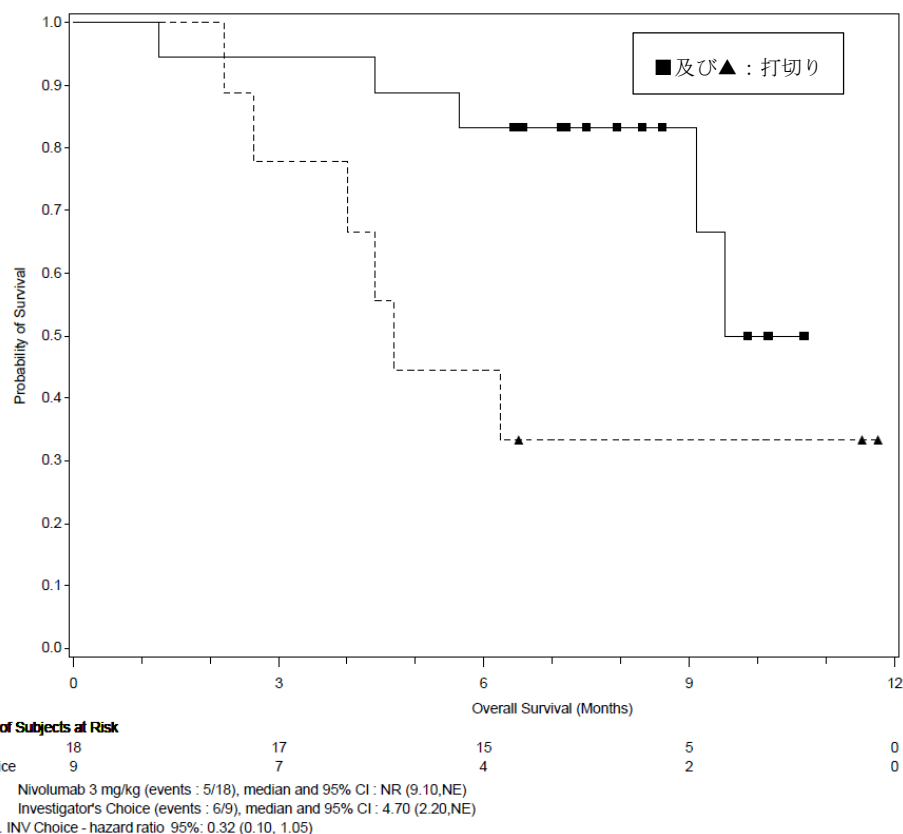


図2 日本人集団におけるOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（2015年12月18日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

141 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、141 試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の結果等から、日本人の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

### 7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.2 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、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象（ILD、肝機能障害、甲状腺機能異常、infusion reaction、皮膚障害、大腸炎・重度の下痢、重症筋無力症・心筋炎・横紋筋融解症・筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎、1型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病及び心臓障害）（「平成28年10月17日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注20mg、同点滴静注100mg」、「オプジーボ点滴静注の添付文書」等参照）であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

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

### 7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、141 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。

141 試験における安全性の概要は、表 4 のとおりであった。

表 4 安全性の概要 (141 試験)

	例数 (%)	
	本薬群 236 例	IC 群 111 例
全有害事象	229 (97.0)	109 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	143 (60.6)	83 (74.8)
死亡に至った有害事象	54 (22.9)	26 (23.4)
重篤な有害事象	127 (53.8)	66 (59.5)
投与中止に至った有害事象	51 (21.6)	27 (24.3)
休薬又は減量に至った有害事象*	56 (23.7)	49 (44.1)

\*: 本薬群は休薬のみ

IC 群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、全 Grade では、頭痛（本薬群：21 例（8.9%）、IC 群：4 例（3.6%）、以下、同順）、そう痒症（20 例（8.5%）、0 例）及び背部痛（14 例（5.9%）、0 例）であった。IC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、呼吸困難（13 例（5.5%）、2 例（1.8%））及び肺炎（9 例（3.8%）、1 例（0.9%））であった。また、IC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（10 例（4.2%）、1 例（0.9%））及び呼吸困難（9 例（3.8%）、1 例（0.9%））であった。IC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、悪性新生物進行（18 例（7.6%）、6 例（5.4%））であった。

また、申請者は、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌と、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、根治切除不能又は転移性の RCC 及び再発又は難治性の cHL との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

141 試験の本薬群において認められた有害事象について、本薬 3 mg/kg が Q2W で投与された①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）、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（017 試験及び 057 試験）、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（025 試験）並びに④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）の本薬群における発現状況と比較した結果は表 5 のとおりであった。

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

	例数 (%)				
	頭頸部癌 236 例	悪性黒色腫 474 例	NSCLC 418 例	RCC 406 例	cHL 260 例
全有害事象	229 (97.0)	457 (96.4)	407 (97.4)	397 (97.8)	255 (98.1)
Grade 3 以上の有害事象	143 (60.6)	218 (46.0)	222 (53.1)	230 (56.7)	83 (31.9)
死亡に至った有害事象	54 (22.9)	44 (9.3)	65 (15.6)	23 (5.7)	5 (1.9)
重篤な有害事象	127 (53.8)	206 (43.5)	195 (46.7)	194 (47.8)	55 (21.2)
投与中止に至った有害事象	51 (21.6)	48 (10.1)	62 (14.8)	72 (17.7)	13 (5.0)
休薬に至った有害事象	56 (23.7)	146 (30.8)	118 (28.2)	177 (43.6)	85 (32.7)

既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても頭頸部癌患者で発現率が 5%以上高かった有害事象

は、全 Grade では、悪性新生物進行（頭頸部癌：18.2%、悪性黒色腫：10.3%、NSCLC：10.5%、RCC：5.4%、cHL：1.5%、以下、同順）、嚥下障害（12.3%、1.5%、2.6%、1.0%、1.2%）であった。同様に頭頸部癌患者で発現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、悪性新生物進行（18.2%、9.5%、9.3%、4.9%、1.5%）であった。同様に頭頸部癌患者で発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象は悪性新生物進行（16.9%、7.4%、7.9%、3.4%、0.8%）であり、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は悪性新生物進行（18.2%、9.9%、9.8%、5.4%、1.5%）であった。同様に頭頸部癌患者で発現率が5%以上高かった投与中止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。

141 試験において、IC 群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象及び既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても頭頸部癌患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、多くは原疾患に起因する有害事象又は Grade 2 以下の有害事象であった。また、原疾患に起因しない有害事象はいずれも本薬の既知の有害事象であったことから、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、頭頸部癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.2.2 安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

141 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (141 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 18 例	外国人患者 218 例
全有害事象	18 (100)	211 (96.8)
Grade 3 以上の有害事象	9 (50.0)	134 (61.5)
死亡に至った有害事象	2 (11.1)	52 (23.9)
重篤な有害事象	9 (50.0)	118 (54.1)
投与中止に至った有害事象	1 (5.6)	50 (22.9)
休薬に至った有害事象	5 (27.8)	51 (23.4)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が20%以上高かった有害事象は、全 Grade では、食欲減退（日本人患者：7例（38.9%）、外国人患者：37例（17.0%）、以下、同順）、倦怠感（4例（22.2%）、2例（0.9%））であり、発現率が10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は便秘（2例（11.1%）、0例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった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。

日本人患者に対して本薬が投与された患者数は限られることから、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点から、日本人の頭頸部癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の大部分は Grade 2 以下であったこと。

- 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状況にも明確な差異は認められなかったこと。

### 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、「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法（化学放射線療法を含む）施行後の患者を対象とし、白金系抗悪性腫瘍剤に対する感受性を考慮した上で、本薬の投与を開始すること。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」と設定することが適切であると判断した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

#### 7.R.3.1 本薬の投与対象について

海外の診療ガイドラインである NCCN ガイドライン (ver.2.2016) における再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する本薬の記載内容について、以下のとおりであった。なお、現時点では、国内診療ガイドライン、米国 NCI-PDQ (2016 年 5 月 20 日版) 及び国内外の臨床腫瘍学の代表的な教科書において、頭頸部癌に対する本薬に関する記載はなかった。

- 141 試験の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後に病勢進行が認められた、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する治療として本薬は強く推奨される。

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

本薬は、141 試験の対象とされた、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から 6 カ月以内に病勢進行又は再発が認められた、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。ただし、141 試験の対象とされなかった①原発部位が鼻腔・副鼻腔及び上咽頭の患者、並びに②非扁平上皮癌の患者に対する本薬の投与については、臨床試験成績が得られていないものの、それぞれ下記の理由等から、本薬の投与は許容されると考える。

- ①の患者については、頭頸部癌全体の約 7%程度であり、標準的な治療を確立するためのエビデンスを得ることは困難であることから、医療現場において、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の患者に準じた治療が行われていること (NCCN ガイドライン (ver.2.2016) 等)。

- ②の患者については、頭頸部癌全体の約 10%程度であり、標準的な治療を確立するためのエビデンスを得ることは困難であることから、医療現場において、扁平上皮癌の患者に準じた治療が行われていること（新臨床腫瘍学 改訂第 4 版（南江堂、2015 年））。

以上より、添付文書の臨床成績の項に 141 試験の対象患者に関する詳細な情報を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、申請効能・効果を「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」と設定した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法（化学放射線療法を含む）施行後の患者を対象とし、白金系抗悪性腫瘍剤に対する感受性を考慮した上で、本薬の投与を開始すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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抗悪性腫瘍剤であること等を考慮し、上記の申請者の説明について、概ね了承した。ただし、申請時の効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載されていた「白金系抗悪性腫瘍剤に対する感受性」について、頭頸部癌に関する国内外の診療ガイドライン等に当該記載はなく、意味が不明確であることから、当該記載による注意喚起は適切でないと考える。

以上の点等を考慮し、効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように修正した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」と設定することが適切であると判断した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による治療歴のない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.3.2 PD-L1 等の発現状況別の本薬の有効性及び安全性について

機構は、本薬がヒト PD-1 に対する抗体医薬品であることから、PD-1 のリガンドである PD-L1 等の発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

141 試験では、ダコ・ジャパン社（現アジレント・テクノロジー社）の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」」を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況について情報収集し、下記の①及び②の検討を行った。

#### ① 有効性：

腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が計測可能であった頭頸部癌患者（本薬群 161/240 例（67.1%）、IC 群 99/121 例（81.8%））における、PD-L1 の発現状況別（カットオフ値：1、5 及び 10%）の OS は表 7 並びに図 3、4 及び 5 のとおりであった（2016 年 2 月 3 日データカットオフ）。各カットオフ値において、PD-L1 陰性集団と比較して PD-L1 陽性集団で、より高い有効性が示唆された。しかしながら、以下の点等を考慮すると、PD-L1 の発現状況が OS に関する本薬の最適な効果予測因子

であると結論付けられず、PD-L1 陰性集団（1%カットオフ）においても本薬の一定の有効性が期待できると考える。

- PD-L1 の発現状況別に、他の患者背景因子ごとの部分集団解析を行ったところ、PD-L1 の発現状況によらず、一貫して水準間で有効性に差が認められる患者背景因子が複数存在したことから、PD-L1 の発現状況以外の因子が有効性の結果に影響を及ぼしている可能性が考えられること。
- 変数減少法により OS に影響を及ぼす患者背景因子を選択し、PD-L1 のカットオフ値 1、5 及び 10% とした各 PD-L1 陰性集団において、当該因子により調整したハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.85 [0.52, 1.40]、0.75 [0.50, 1.13] 及び 0.68 [0.47, 1.00] であり、選択された患者背景因子により調整した Kaplan-Meier 曲線も投与初期から本薬群が IC 群を上回る結果であったこと。
- PD-L1 陰性集団（1%カットオフ）73 例中 9 例（12.3%）に奏効が認められており、このうち、2 例（2.7%）に完全奏効が認められていること。

表 7 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性

PD-L1	投与群	例数	OS			
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値	
<1%	本薬	73	5.7 [4.4, 12.7]	0.88 [0.54, 1.43]	0.1668	
	IC	38	5.8 [4.0, 9.8]			
≥1%	本薬	88	8.7 [5.7, 9.1]	0.56 [0.37, 0.84]		
	IC	61	4.6 [3.8, 5.8]			
<5%	本薬	107	7.0 [5.0, 8.8]	0.81 [0.54, 1.21]		0.1431
	IC	56	5.1 [4.0, 8.5]			
≥5%	本薬	54	8.8 [4.8, NE]	0.50 [0.30, 0.83]		
	IC	43	4.6 [3.5, 6.2]			
<10%	本薬	118	7.2 [5.2, 8.8]	0.73 [0.50, 1.06]	0.4339	
	IC	65	4.6 [3.9, 6.3]			
≥10%	本薬	43	8.7 [4.8, NE]	0.56 [0.31, 0.99]		
	IC	34	5.2 [2.6, 7.1]			

\*：治療群、PD-L1 の発現状況、及び治療群と PD-L1 の発現状況の交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定された。

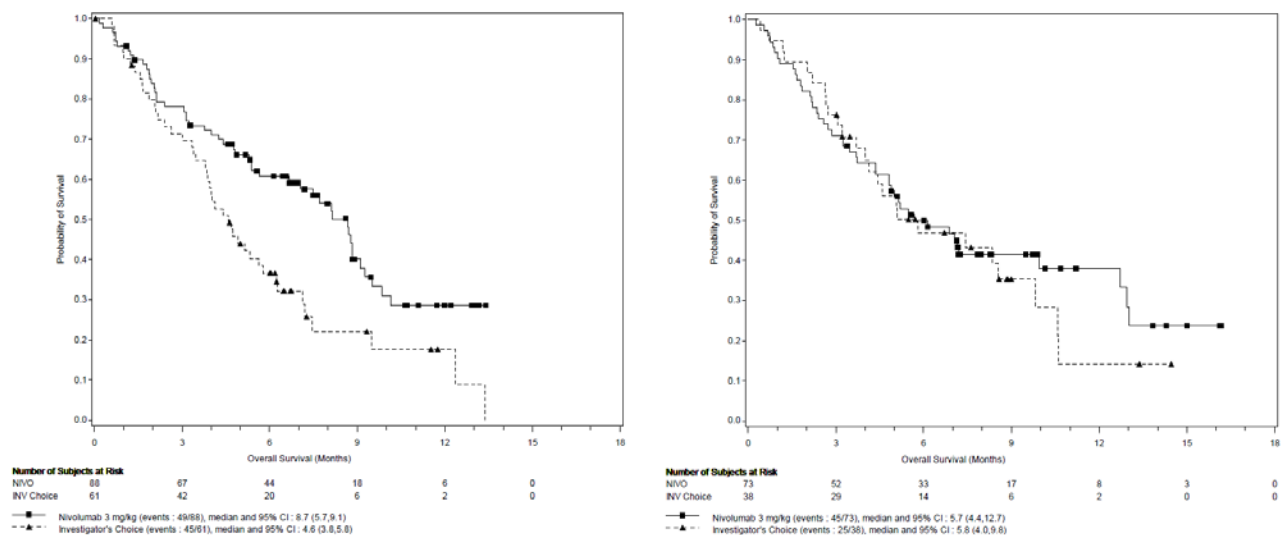


図 3 PD-L1 の発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線 (左図：PD-L1 ≥ 1% の患者集団、右図：PD-L1 < 1% の患者集団)



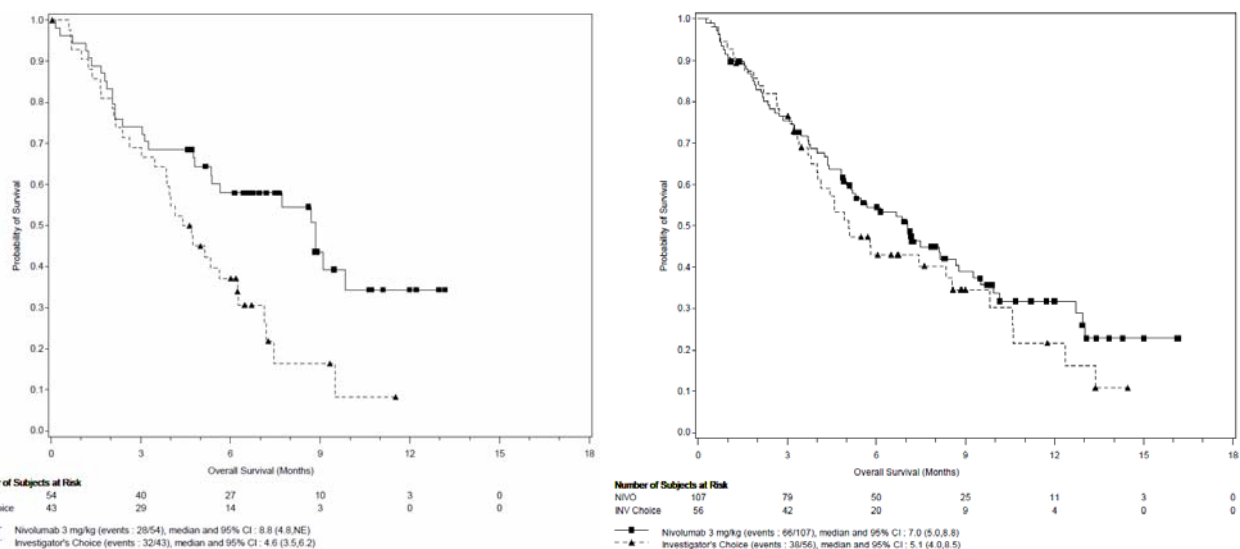


図4 PD-L1の発現状況別でのOSのKaplan-Meier曲線（左図：PD-L1 $\geq$ 5%の患者集団、右図：PD-L1<5%の患者集団）

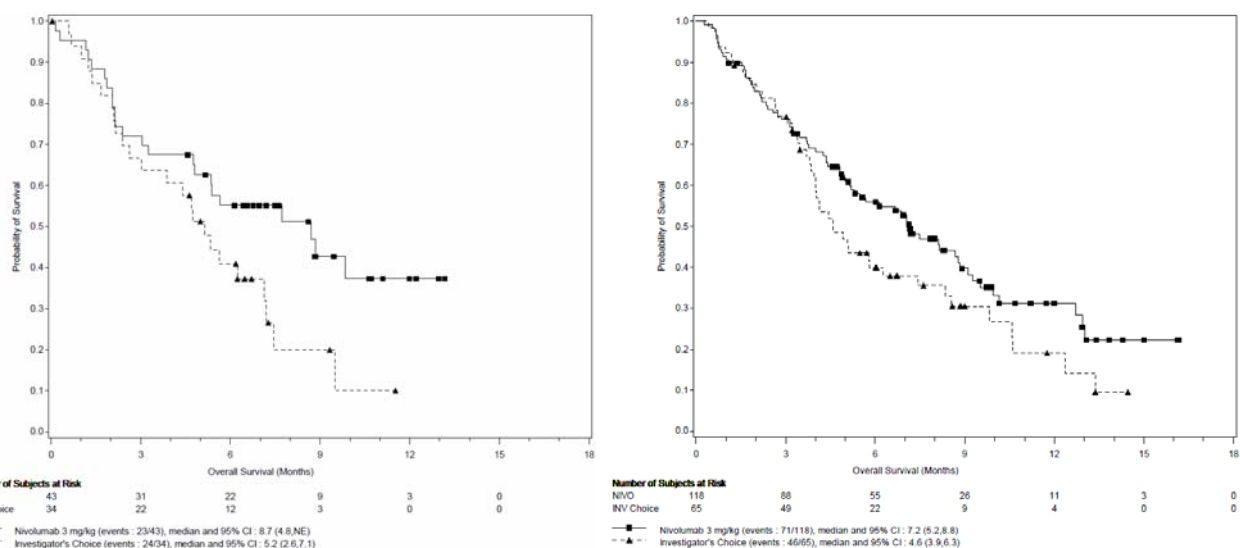


図5 PD-L1の発現状況別でのOSのKaplan-Meier曲線（左図：PD-L1 $\geq$ 10%の患者集団、右図：PD-L1<10%の患者集団）

② 安全性：

本薬群において、PD-L1の発現割合が1%未満及び1%以上の集団での有害事象の発現率はそれぞれ94.4及び97.7%、Grade3以上の有害事象はそれぞれ66.2及び63.6%、5%未満及び5%以上の集団での有害事象の発現率はそれぞれ95.2及び98.1%、Grade3以上の有害事象はそれぞれ65.7及び63.0%、10%未満及び10%以上の集団での有害事象の発現率はそれぞれ94.8及び100%、Grade3以上の有害事象はそれぞれ62.9及び69.8%であり、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者では、腫瘍組織検体中のPD-L1発現状況と本薬の安全性との間に明確な差異は認められなかった。また、各カットオフ値におけるPD-L1陽性集団と陰性集団との間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかった。

上記の①及び②の検討結果から、各カットオフ値におけるPD-L1陽性集団に加え、PD-L1陰性集団においても本薬は一定の有効性が期待できると考えられ、PD-L1の発現状況にかかわらず、本薬の投与が推奨されると考える。

以上より、本薬の投与対象を PD-L1 の発現状況で限定せずに、効能・効果を「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」と設定することが適切であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について、受入れ可能と判断した。ただし、141 試験では各カットオフ値において、PD-L1 陰性集団と比較して PD-L1 陽性集団で、より高い有効性が示唆されており、PD-L1 の発現状況が本薬の効果予測因子である可能性が示されていることから、141 試験における PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性に関する情報については、本薬を投与するか否か判断する上で重要な情報であると考ええる。したがって、当該情報については、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判断した。

また、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考える。

### 7.R.3.3 本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、現時点では、術後補助化学療法における本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績が得られていないことから、当該内容について、効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.4 用法・用量について

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

- 注射液の調製法及び点滴時間
  - 本薬の投与時には、1回投与量として 3 mg/kg となるように必要量を抜き取ること。
  - 本薬は、1時間以上かけて点滴静注すること。
- 本薬の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2 又は 0.22  $\mu\text{m}$ ）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・用量を申請どおり「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」と設定することは適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項について、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

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

#### 7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌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 26 年 6 月 18 日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）等を基に、141 試験における本薬の用法・用量として、本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔投与と設定することとした。その結果、141 試験において、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、頭頸部癌患者に対する本薬の臨床試験成績は本薬単独投与時の成績のみであり、本薬と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.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。

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遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした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、141 試験の本薬群で認められた安全性プロファイルは、既承認の効能・効果で認められた安全性プロファイルと同様であったこと（7.R.2.1 参照）から、既承認効能・効果に係る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<sup>3)</sup>を設定した。

目標症例数については、重点調査項目のうち、本邦において本薬が投与された既承認効能・効果の患者での発現状況等を参考に ILD に着目し、141 試験での当該事象の発現率を考慮して 400 例と設定した。なお、141 試験における全体集団での上記の重点調査項目の発現率を考慮した場合、当該例数を収集することで ILD 以外の重点調査項目についても概ね収集可能と考える。

観察期間については、141 試験において、重点調査項目に設定した事象の多くが本薬投与開始から 12 カ月以内に発現したこと等から、12 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①日本人の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者における本薬の安全性情報は限られていること、及び②実施中の既承認の効能・効果に係る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

<sup>3)</sup> ILD、重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症、大腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病及び心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）。

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。

本調査の重点調査項目及び目標症例数については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。観察期間については、141 試験における重点調査項目に設定した事象の発現状況等を考慮し、6 カ月間と設定することも一案と考える。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（141 試験）

有害事象は本薬群 229/236 例（97.0%）、IC 群 109/111 例（98.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 139/236 例（58.9%）、IC 群 86/111 例（77.5%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)			
	本薬群 236 例		IC 群 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	229 (97.0)	143 (60.6)	109 (98.2)	83 (74.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	62 (26.3)	8 (3.4)	36 (32.4)	7 (6.3)
発熱	30 (12.7)	1 (0.4)	16 (14.4)	3 (2.7)
無力症	24 (10.2)	5 (2.1)	24 (21.6)	4 (3.6)
粘膜の炎症	8 (3.4)	0	17 (15.3)	2 (1.8)
胃腸障害				
悪心	45 (19.1)	1 (0.4)	34 (30.6)	1 (0.9)
便秘	36 (15.3)	2 (0.8)	20 (18.0)	0
下痢	35 (14.8)	2 (0.8)	26 (23.4)	3 (2.7)
嚥下障害	29 (12.3)	9 (3.8)	15 (13.5)	3 (2.7)
嘔吐	27 (11.4)	1 (0.4)	14 (12.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	32 (13.6)	1 (0.4)	10 (9.0)	0
呼吸困難	32 (13.6)	13 (5.5)	12 (10.8)	2 (1.8)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	44 (18.6)	3 (1.3)	22 (19.8)	4 (3.6)
低ナトリウム血症	22 (9.3)	11 (4.7)	14 (12.6)	9 (8.1)
血液及びリンパ系障害				
貧血	44 (18.6)	14 (5.9)	37 (33.3)	9 (8.1)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	2 (0.8)	0	14 (12.6)	3 (2.7)
皮膚乾燥	11 (4.7)	0	12 (10.8)	0
臨床検査				
体重減少	31 (13.1)	0	16 (14.4)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）				
悪性新生物進行	43 (18.2)	43 (18.2)	25 (22.5)	25 (22.5)

重篤な有害事象は本薬群 127/236 例（53.8%）、IC 群 66/111 例（59.5%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で悪性新生物進行 43 例（18.2%）、肺炎 10 例（4.2%）、呼吸困難 9 例（3.8%）、

誤嚥性肺炎 8 例 (3.4%)、気道感染及び敗血症各 5 例 (2.1%)、肺感染、尿路感染、呼吸不全及び食欲減退各 4 例 (1.7%)、下気道感染、脱水、高カルシウム血症及び発熱各 3 例 (1.3%)、腫瘍出血、感染、喀血、胸水、肺臓炎、上気道性喘鳴、低ナトリウム血症、栄養障害、嚥下障害、舌出血、疲労、心不全及び背部痛各 2 例 (0.8%)、癌疼痛、頭頸部痛、悪性胸水、中枢神経系転移、悪性新生物、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、限局性感染、リンパ管炎、好中球減少性敗血症、中耳炎、腹膜炎、細菌性肺炎、化膿性分泌物、気管炎、創傷感染、急性呼吸不全、喉頭浮腫、喉頭狭窄、閉塞性気道障害、咽頭浮腫、気胸、自然気胸、呼吸窮迫、高血糖、過小食、低リン酸血症、腹痛、胃障害、胃出血、食道狭窄、耳下腺出血、気腹、口内炎、無力症、カテーテル留置部位疼痛、悪寒、疾患進行、限局性浮腫、潰瘍性出血、脳血管発作、複雑部分発作、脳症、水頭症、虚血性脳卒中、会話障害、失神、急性心筋梗塞、心房粗動、心肺停止、心肺不全、心膜炎、注入に伴う反応、処置後出血、気管切開後の機能障害、血管偽動脈瘤破裂、創傷出血、骨痛、筋骨格系胸痛、四肢痛、出血、高血圧クライゼ、出血性ショック、上大静脈症候群、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、皮膚腫瘍、皮膚潰瘍、下垂体炎、続発性副腎皮質機能不全、続発性甲状腺機能低下症、片側失明、アレルギー性肉芽腫性血管炎及び譫妄各 1 例 (0.4%)、IC 群で悪性新生物進行 25 例 (22.5%)、肺感染及び発熱各 4 例 (3.6%)、敗血症、下気道感染、胸水及び嚥下障害各 3 例 (2.7%)、医療機器関連感染、誤嚥性肺炎、呼吸窮迫、腹痛、下痢、無力症、倦怠感、浮動性めまい及び貧血各 2 例 (1.8%)、腫瘍疼痛、肺炎、気道感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、限局性感染、好中球減少性敗血症、創傷感染、蜂巣炎、消化管感染、皮膚感染、上気道感染、呼吸困難、喀血、喉頭浮腫、気管支肺症、低酸素症、食欲減退、高カルシウム血症、高ナトリウム血症、口内炎、大腸炎、胃炎、悪心、疲労、悪寒、医療機器閉塞、薬物不耐性、顔面浮腫、全身健康状態低下、粘膜の炎症、疼痛、失神、頭痛、神経痛、心房粗動、心房細動、心停止、心血管障害、上室性頻脈、注入に伴う反応、処置後出血、血腫、低血圧、血液量減少性ショック、血小板数減少、血管浮腫、皮膚筋炎、視力低下、広場恐怖症、白血球減少症、気管食道瘻、回転性めまい及び急性腎不全各 1 例 (0.9%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 2 例、限局性感染、誤嚥性肺炎、喉頭浮腫、咽頭浮腫、脱水、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、胃障害、悪寒、注入に伴う反応、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、皮膚腫瘍、下垂体炎、続発性副腎皮質機能不全、続発性甲状腺機能低下症及びアレルギー性肉芽腫性血管炎各 1 例、IC 群の発熱、倦怠感及び貧血各 2 例、肺炎、敗血症、肺感染、限局性感染、好中球減少性敗血症、消化管感染、胸水、口内炎、大腸炎、下痢、悪寒、薬物不耐性、粘膜の炎症、浮動性めまい、心血管障害、注入に伴う反応、血小板数減少、白血球減少症及び急性腎不全各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 51/236 例 (21.6%)、IC 群 27/111 例 (24.3%) 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、本薬群で悪性新生物進行 18 例 (7.6%)、肺臓炎及び肺炎各 2 例 (0.8%)、悪性胸水、腫瘍出血、呼吸困難、誤嚥性肺炎、肺塞栓症、呼吸窮迫、無力症、疾患進行、疲労、潰瘍性出血、感染、気道感染、アミラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、リパーゼ増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、心不全、心肺停止、心肺不全、下痢、悪心、口腔瘻、嘔吐、脳血管発作、虚血性脳卒中、傾眠、振戦、低血圧、出血性ショック、上大静脈症候群、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、譫妄、精神状態変化、皮膚腫瘍、皮膚潰瘍、下垂体炎、続発性甲状腺機能低下症、アレルギー性肉芽腫性血管炎及び背部痛各 1 例 (0.4%)、IC 群で悪性新生物進行 6 例 (5.4%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例 (1.8%)、肺臓炎、気管支肺症、喉頭浮腫、胸水、肺毒性、顔面浮腫、全身健康状態低下、倦怠感、末梢性浮腫、

肺炎、肺感染、敗血症、肝酵素上昇、心停止、舌痛、皮膚筋炎、爪甲離床症、爪甲脱落症、発疹、皮膚障害、瘻孔、貧血、白血球減少症、好中球減少症及び注入に伴う反応各1例（0.9%）であった。このうち、本薬群の肺臓炎2例、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、下痢、高カルシウム血症、皮膚腫瘍、下垂体炎、続発性甲状腺機能低下症及びアレルギー性肉芽腫性血管炎各1例、IC群の肺臓炎、胸水、肺毒性、倦怠感、肺炎、肺感染、肝酵素上昇、爪甲離床症、爪甲脱落症、発疹、皮膚障害、貧血、白血球減少症、好中球減少症及び注入に伴う反応各1例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

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

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

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 5.3.5.1-1）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。

## **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、本品目の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

平成 29 年 2 月 22 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 7 月 27 日

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法<sup>4)</sup> 終了後から 6 カ月以内に病勢進行又は再発が認められた、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験、以下、「141 試験」）において、主要評価項目とされた全生存期間について、対照群として設定された investigator's choice 群と比較して、本薬群で有意な延長が検証されたことから、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、上記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、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果<sup>5)</sup> の審査時等に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・心筋炎・横紋筋融解症・筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎、1 型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病及び心臓障害）であると判断した。

<sup>4)</sup> 根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

<sup>5)</sup> 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及び再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫。

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・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、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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 非小細胞肺癌患者において、本薬投与後に上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（以下、「EGFR-TKI」）が投与され、致命的なILDの発現等が認められた旨が報告されている（平成28年7月22日付け薬生安発0722第3号）。EGFR-TKIではないものの、同一の分子を標的とした抗体医薬品であるセツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「セツキシマブ」）が頭頸部癌に対して承認されており、本薬投与後にセツキシマブが投与された患者におけるILDの発現に関する注意喚起の必要性について、検討すべきであると考えます。
- 頭頸部癌の治療において、放射線照射の範囲に肺が含まれることがあることから、放射線治療後に本薬が投与された患者におけるILDの発現に関する注意喚起の必要性について、検討すべきであると考えます。

機構は、141試験において①本薬投与後にセツキシマブが投与された患者及び②肺野への放射線治療後に本薬が投与された患者におけるILDの発現状況について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

- ① 該当する患者は23例であり、ILDの発現は認められなかった。なお、国内外の本薬の臨床試験及び製造販売後において、本薬投与後にセツキシマブが投与された患者は2例であり、ILDの発現は認められなかった。
- ② 肺野への放射線治療歴のある患者及びない患者におけるILDの発現率はそれぞれ2.1%（3/146例）及び4.4%（4/90例）、Grade3以上ではそれぞれ0%及び3.3%（3/90例）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

141試験の成績等において上記①及び②に対する臨床上的の分段の問題は認められていないこと、本薬投与後にEGFR-TKIを連続投与した際にILDの発現リスクが増大するか否かについて明確な結論は得られていないこと等から、上記①及び②に対する注意喚起は不要と判断した。

なお、本薬を投与する際にはILDの発現に引き続き注意するとともに、今後、頭頸部癌患者で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考える。

### 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、添付文書の臨床成績の項に、141試験の対象患者に関する詳細な情報を記載し、効能・効果に関する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>



- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定し、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項における術後補助化学療法及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に関する注意喚起を整備するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 注射液の調製法及び点滴時間
  - 本薬の投与時には、1回投与量として3mg/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0.22µm)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遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とする、目標症例数400例、観察期間12カ月間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、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目標症例数については、申請者が計画した内容で差し支えない。

- 観察期間については、141 試験における重点調査項目に設定した事象の発現状況等を考慮し、6 カ月間と設定することも一案と考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査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。  
本調査の観察期間については、141 試験における重点調査項目に設定した事象の発現状況等を考慮し、6 カ月間と設定する。

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 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 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 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"> <li>• ILD</li> <li>• 重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症</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> <li>• 免疫性血小板減少性紫斑病</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> <li>• 溶血性貧血</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（今般の製造販売承認事項一部変更承認申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用実態下での再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者における有効性</li> </ul>		

表 10 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腎細胞癌）</li> <li>• 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</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腎細胞癌）</li> <li>• <u>医療従事者向け資材の作成及び配布</u></li> <li>• <u>患者向け資材の作成及び提供</u></li> </ul>

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>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・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-4538-05 試験の継続試験）</li> <li>切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-4538-06 試験の継続試験）</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腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-4538-03/CA209025 試験の継続試験）</li> <li>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-4538-15 試験の継続試験）</li> </ul>	

下線：今後追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 11 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	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者
観察期間	6カ月間
予定症例数	400例
主な調査項目	重点調査項目：ILD、重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病及び心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等） 上記以外の主な調査項目：患者背景（performance status、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。なお、再審査期間は残余期間（平成 33 年 10 月 16 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成 28 年 8 月 26 日付け又は平成 28 年 12 月 2 日付けで追加）

根治切除不能な悪性黒色腫

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

[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 日付け又は平成 28 年 12 月 2 日付けで追加)

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

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

化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

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

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

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、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 日付け又は平成 28 年 12 月 2 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) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

- (3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (24) 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。
- (35) 「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日付け又は平成28年12月2日付けで追加)

- (1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- (2) 注射液の調製法及び点滴時間
  - 1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3 mg/kg 又は2 mg/kg となるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌及び、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌では1回投与量として3 mg/kg となるように必要量を抜き取る。
  - 2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。
- (3) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22 µm)を使用すること。
- (4) 他の抗悪性腫瘍剤(サイトカイン製剤を含む)との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上