

審議結果報告書

令和3年9月10日
医薬・生活衛生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3年1月28日

[審議結果]

令和3年9月6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6年1日とされた。

[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

令和3年8月16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3年1月28日
- [剤形・含量] 1 バイアル（2 mL、10 mL、12 mL 又は 24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg、100 mg、120 mg 又は 240 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
- [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、本品目の小児における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、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・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、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、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）及びニボルマブ（遺伝子組換え）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
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
 - がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
 - ~~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
 - 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
- (本承認申請では変更なし、二重線部は本承認申請後の令和3年5月27日付けで変更)

[用法及び用量]

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

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。

〈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〉

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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、~~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~~、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〉

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。

（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本申請後の令和 3 年 5 月 27 日付けで変更）

[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)

令和3年6月30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3年1月28日
- [剤形・含量] 1バイアル（2 mL、10 mL、12 mL 又は 24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg、100 mg、120 mg 又は 240 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 悪性黒色腫
 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
 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
 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
 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
(変更なし)
- [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ヵ月間までとする。
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〉
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

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、成人及び体重 40 kg 以上で 12 歳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。

通常、幼児及び体重 40 kg 未満又は 12 歳未満の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。

〈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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、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、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〉

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。

（下線部追加、取消線部削除）

[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 4
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	6
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	16
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	16

[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、①2014 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、②2015 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、③2016 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、④2016 年 12 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」、⑤2017 年 3 月に「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、⑥2017 年 9 月に「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」、⑦2018 年 8 月に「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」、並びに⑧2020 年 2 月に「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」及び「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」を効能・効果として承認されている。また、2018 年 8 月に、上記①の効能・効果が「悪性黒色腫」に変更され、本一変申請後の 2021 年 5 月に上記⑦の効能・効果が「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に変更されている。

1.2 開発の経緯等

2021 年 5 月時点において、再発又は難治性の cHL の小児患者に対する本薬の用法・用量が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院により、医師主導治験として、再発又は難治性の HL 等の小児患者を対象とした第 I 相試験（1606 試験）が、20■年 ■月から実施された。

今般、1606 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の cHL の小児患者に対する本薬の用法・用量を追加する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」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

小児のがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.1.1 国内臨床試験

6.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 1606 試験 < 20 年 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

1 歳以上の難治性の HL の小児患者及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者 26 例¹⁾ (PK 解析対象は 26 例²⁾) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 3 mg/kg を 1 時間かけて Q2W で静脈内投与³⁾ することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

初回投与時における本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった⁴⁾。年齢区分 (12 歳未満、12 歳以上) 間で本薬の C_{max} 及び AUC に明確な差異は認められなかった。

抗ニボルマブ抗体の測定が実施された 26 例において、本薬投与後の血清中に抗ニボルマブ抗体は 1 例で検出された。

表 1 本薬の PK パラメータ

年齢区分	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^* (h)	AUC_{336h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
12 歳未満	10	42.7 \pm 4.8	1.00 (0.92, 3.02)	6,553 \pm 1,360	14,728 \pm 4,731	388.2 \pm 119.7
12 歳以上	16	48.7 \pm 10.0	1.00 (0.97, 3.05)	7,643 \pm 1,690	15,065 \pm 4,409	320.5 \pm 95.3
全体	26	46.4 \pm 8.7	1.00 (0.92, 3.05)	7,224 \pm 1,635	14,935 \pm 4,444	346.5 \pm 108.3

平均値 \pm 標準偏差、* : 中央値 (最小値, 最大値)

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

¹⁾ 組み入れられた患者の年齢 (中央値 (最小値, 最大値)) は、13.5 (2, 20) 歳であった。

²⁾ コホート 1 及び 2 にそれぞれ 6 及び 20 例が組み入れられ、PK は纏めて評価された。

³⁾ 体重 40 kg 未満の患者には、合計注入量が 4 mL/kg 患者体重を超えないことと設定された。

⁴⁾ cHL 患者 (1 歳、3 kg) 1 例の PK パラメータは次のとおりであった (C_{max} : 43.6 $\mu\text{g/mL}$ 、 t_{max} : 1.00 時間、 AUC_{336h} : 7,257 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 AUC_{inf} : 15,549 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$: 380.8 時間)。

6.R.1 小児患者と成人患者との間における本薬のPKの差異について

申請者は、以下の点等を考慮すると、小児患者と成人患者⁵⁾との間で本薬 3 mg/kg Q2W 投与時の PK に明確な差異は認められていない旨を説明している。

- 本薬は抗体医薬品であり、生体内でペプチド又はアミノ酸へと分解されるが、当該分解は代謝酵素等の影響を受けないことから、成人患者と小児患者との間で本薬の消失パターンに差異はないと考えられること。
- 成人患者に本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} ⁶⁾ は、それぞれ $68.8 \pm 10.9 \mu\text{g/mL}$ 及び $20,000 \pm 11,300 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、小児患者（表 1）との間で明確な差異は認められなかったこと。
- 成人患者⁷⁾ 及び小児患者（1606 試験）に本薬 3 mg/kg を Q2W で反復静脈内投与した際の血清中トラフ濃度は表 2 のとおりであり、両者間で明確な差異は認められなかったこと。

表 2 本薬 3 mg/kg Q2W 投与時の血清中トラフ濃度

測定時点	成人患者		小児患者	
	n	血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	n	血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
第 15 日目 (2 回目投与前)	130	18.3 ± 5.16	24	15.6 ± 3.36
第 29 日目 (3 回目投与前)	112	30.9 ± 9.24	24	27.7 ± 7.18
第 57 日目 (5 回目投与前)	—	—	13	41.7 ± 12.7
第 85 日目 (7 回目投与前)	13	66.6 ± 19.6	10	51.1 ± 17.6
第 99 日目 (8 回目投与前)	52	62.5 ± 26.5	8	51.2 ± 19.0
第 127 日目 (10 回目投与前)	41	67.8 ± 20.5	7	57.4 ± 24.7
第 141 日目 (11 回目投与前)	—	—	7	56.2 ± 24.5

平均値±標準偏差、—：該当なし

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、小児患者に対する固定用量投与（240 mg Q2W 及び 480 mg Q4W）も含めた、本薬の用法・用量については、「7.R.3 用法・用量について」で議論する。

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 試験が提出された。また、参考資料として、表 3 に示す国内第 II 相試験 1 試験が提出された。

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	1606	I	難治性の HL の小児患者及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者	26	本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	安全性 有効性 PK
参考	国内	15	II	再発又は難治性の cHL の成人患者	17	本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性

⁵⁾ 成人の再発又は難治性の cHL に係る一変申請の承認時における本薬の用法・用量は 3 mg/kg Q2W であったが、当該一変申請の承認後に、成人における本薬の用法・用量は固定用量での投与（240 mg Q2W 及び 480 mg Q4W）に変更された（「平成 30 年 7 月 26 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 240 mg」等参照）。1606 試験における本薬の用法・用量は 3 mg/kg Q2W であったことを踏まえ、小児患者と成人患者との間での PK の比較は、成人患者に対する本薬 3 mg/kg Q2W 投与時の PK データに基づき検討した。

⁶⁾ 日本人成人進行固形癌患者（5 例）を対象とした国内臨床試験（01 試験）（「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）。

⁷⁾ 成人患者を対象とした国内臨床試験（01 試験、05 試験、06 試験及び 15 試験）で得られた本薬の PK パラメータ。

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、15 試験については、成人の再発又は難治性の cHL の効能追加に係る一変申請時に提出されていることから（「平成 28 年 10 月 17 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）、試験成績の概略の記載を省略した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-1：1606 試験<20■■年■■月～実施中 [データカットオフ日：20■■年■■月■■日]>）

1 歳以上の難治性の HL の小児患者⁸⁾ 及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者（目標症例数：26 例（コホート 1：6 例及びコホート 2：20 例⁹⁾））を対象に、本薬の安全性、有効性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。なお、本試験は、①小児患者に対する本薬単独投与の忍容性の確認及び推奨用量を決定するコホート 1（対象年齢：1～18 歳）、並びに②本薬の安全性及び有効性を検討するコホート 2（対象年齢：1～24 歳）の 2 つのコホートから構成されている。

用法・用量は、本薬 3 mg/kg を 1 時間かけて 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 26 例（cHL 1 例¹⁰⁾ 及び小児悪性固形腫瘍 25 例）のうち、測定可能病変を有する 17 例（cHL 1 例及び小児悪性固形腫瘍 16 例）が有効性の解析対象とされた。また、本薬が投与された全例が安全性の解析対象とされた。安全性の解析対象のうち、コホート 1 に登録された 6 例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた本薬投与開始後 28 日間において、DLT は認められなかった。

有効性について、治験責任医師判定による奏効率¹¹⁾ [95%CI] (%) は 11.8 [1.5, 36.4] (2/17 例) であった。なお、cHL 患者における治験責任医師判定による奏効率¹¹⁾ [95%CI] (%) は 100 [2.5, 100] (1/1 例、最良総合効果は CR) であった。

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 1/26 例 (3.8%) に認められ、死因は疾患進行（小児悪性固形腫瘍患者）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の cHL の小児患者に対する本薬 3 mg/kg Q2W 投与の有効性は期待でき、本薬は再発又は難治性の cHL の小児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判断した。

⁸⁾ 2 レジメン以上の治療歴を有し、かつallo-HSCTによる治療歴のない（ASCTの治療歴は許容）患者。

⁹⁾ 20例の患者を組み入れた時点で、12歳未満又は12歳以上の患者がそれぞれ6例に達しなかった場合、当該条件を満たしていない患者集団のみ、6例となるまで追加登録が可能と設定された。

¹⁰⁾ cHL 患者はコホート 2 に組み入れられた。

¹¹⁾ cHL に対しては改訂IWG基準（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく判定、また、小児悪性固形腫瘍に対してはRECIST ver1.1に基づく判定がそれぞれ実施され、最良総合効果に基づくCR及びPRが奏効として取り扱われた。

7.R.1.1 本薬の臨床的位置付け及び有効性について

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 の小児患者に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (小児 HL) (ver.3.2021) : 本薬は、小児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 2A¹²⁾)。白金系抗悪性腫瘍剤又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む多剤併用化学療法による前治療歴を有する患者及び心機能低下を伴う患者に対して本薬の投与が考慮される。

<教科書>

- Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology eighth edition (Wolters Kluwer, 2020, USA) : 再発又は難治性の HL に対して従来の化学療法に本薬を併用した臨床試験が実施されている。

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 の小児患者に対する治療は、国内診療ガイドライン等を参考に実施される。再発又は難治性の cHL に対する治療体系は、成人患者と小児患者との間で明確な差異はなく、多剤併用化学療法やブレンツキシマブ等による救済化学療法が実施され、ASCT の適応がある患者については、当該救済化学療法の実施に続いて ASCT が施行されるものの、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、教科書及び診療ガイドラインにおいて、再発又は難治性の cHL の小児患者に対する治療選択肢の一つとして本薬が記載されていること等を考慮すると、本薬は当該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。

機構は、1606 試験は、本薬投与時の安全性を検討することを主要な目的として実施された非盲検非対照試験であること等から、本薬の有効性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、再発又は難治性の cHL の小児患者に対する本薬 3 mg/kg Q2W の有効性は期待できると考える。

- 本薬はヒト PD-1 に対する抗体医薬品であり、成人の HL 患者と小児の HL 患者との間で、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現割合 (成人 : 89%、小児 : 100%) に明確な差異は認められない旨が報告されていること (Clin Cancer Res 2011; 17: 4232-44 及び Pediatr Blood Cancer 2019; 66: e27571)。
- ①1606 試験は安全性等を検討することを目的とした臨床試験であること、②当該試験に組み入れられた cHL の小児患者は 1 例であったこと等から、cHL の小児患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、本薬 3 mg/kg Q2W 投与された cHL の小児患者において奏効例 (CR 1 例)¹³⁾ が認められたこと (7.1.1.1 参照)。なお、再発又は難治性の固形癌又は悪性リンパ腫の小児及び若年成人患者¹⁴⁾ を対象とした海外第 I / II 相試験 (070 試験) に登録された再発又は難治性の cHL 患者集団における、本薬 3 mg/kg Q2W 投与時の RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率は 30.0% (3/10 例 (CR 1 例、PR 2 例)) であった (Lancet Oncol 2020; 4: 541-50)。

¹²⁾ 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。

¹³⁾ 奏効期間は 6.9 カ月であった。

¹⁴⁾ 1~30 歳の患者が組入れ対象とされ、本薬が投与された cHL 患者 10 例中、PK が測定された 9 例の患者の年齢分布 (中央値 (四分位範囲)) は、17 (16, 18) 歳であった。

- 再発又は難治性の cHL の成人患者を対象とした国内第 II 相試験 (15 試験) の結果等から、再発又は難治性の cHL の成人患者に対する本薬 3 mg/kg Q2W 投与の一定の有効性が示されていること (「平成 28 年 10 月 17 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)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の cHL の小児患者に対する本薬の有効性について、1606 試験に組み入れられた cHL 患者数は極めて限られており、本薬の有効性の評価には限界があるものの、上記の申請者の説明に加え、下記の点等も考慮すると、再発又は難治性の cHL の小児患者に対する本薬 3 mg/kg Q2W 投与の有効性は期待でき、当該投与は治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- 小児患者と成人患者との間で、再発又は難治性の cHL の病態及び診断・治療体系に明確な差異は認められないこと。
- 小児患者と成人患者との間で、本薬 3 mg/kg Q2W 投与時の PK に明確な差異は認められなかったこと (6.R.1 参照)。

7.R.2 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の cHL の小児患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象 (ILD、肝機能障害、甲状腺機能異常、下垂体機能障害、infusion reaction、皮膚障害、大腸炎・小腸炎・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、重篤な血液障害、心臓障害、結核及び肺炎 (「令和 3 年 4 月 6 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」等参照)) 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判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・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、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、再発又は難治性の cHL の小児患者に対する本薬 3mg/kg Q2W 投与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。

1606 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 (1606 試験)

	全体 26 例	例数 (%)	
		12 歳未満 10 例	12 歳以上 16 例
全有害事象	25 (96.2)	9 (90.0)	16 (100)
Grade 3 以上の有害事象	15 (57.7)	6 (60.0)	9 (56.3)
死亡に至った有害事象	1 (3.8)	1 (10.0)	0
重篤な有害事象	8 (30.8)	4 (40.0)	4 (25.0)
投与中止に至った有害事象	3 (11.5)	2 (20.0)	1 (6.3)
休薬に至った有害事象	5 (19.2)	1 (10.0)	4 (25.0)

1606 試験において、全体集団で発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象及び年齢区分（12 歳未満、12 歳以上）間で発現率に 20%以上の差異が認められた全 Grade の有害事象は、表 5 のとおりであった。

表 5 全体集団で発現率が 20%以上の有害事象及び年齢区分間で発現率に 20%以上の差異が認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)					
	全体 26 例		12 歳未満 10 例		12 歳以上 16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25 (96.2)	15 (57.7)	9 (90.0)	6 (60.0)	16 (100)	9 (56.3)
臨床検査						
リンパ球数減少	15 (57.7)	7 (26.9)	3 (30.0)	1 (10.0)	12 (75.0)	6 (37.5)
AST 増加	9 (34.6)	1 (3.8)	2 (20.0)	0	7 (43.8)	1 (6.3)
白血球数減少	8 (30.8)	1 (3.8)	4 (40.0)	1 (10.0)	4 (25.0)	0
血小板数減少	8 (30.8)	0	3 (30.0)	0	5 (31.3)	0
好中球数減少	7 (26.9)	2 (7.7)	4 (40.0)	2 (20.0)	3 (18.8)	0
ALT 増加	4 (15.4)	1 (3.8)	0	0	4 (25.0)	1 (6.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	9 (34.6)	1 (3.8)	4 (40.0)	0	5 (31.3)	1 (6.3)
皮膚及び皮下組織障害						
斑状丘疹状皮疹	7 (26.9)	2 (7.7)	2 (20.0)	0	5 (31.3)	2 (12.5)
皮膚乾燥	2 (7.7)	0	2 (20.0)	0	0	0
胃腸障害						
悪心	7 (26.9)	0	2 (20.0)	0	5 (31.3)	0
腹痛	4 (15.4)	0	0	0	4 (25.0)	0
代謝及び栄養障害						
低アルブミン血症	9 (34.6)	1 (3.8)	3 (30.0)	0	6 (37.5)	1 (6.3)
低血糖	2 (7.7)	0	2 (20.0)	0	0	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	13 (50.0)	5 (19.2)	2 (20.0)	1 (10.0)	11 (68.8)	4 (25.0)
腎及び尿路障害						
タンパク尿	6 (23.1)	0	0	0	6 (37.5)	0
尿閉	2 (7.7)	0	2 (20.0)	0	0	0

重篤な有害事象は、尿閉 2 例（7.7%）、髄膜転移、発熱、胸水、腹水、イレウス、歩行障害、塞栓症、歯肉炎及び血中ビリルビン増加各 1 例（3.8%）であった。このうち、発熱、歩行障害及び塞栓症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った有害事象は、髄膜転移、腹水、小腸出血及び貧血各 1 例（3.8%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

また、申請者は、再発又は難治性の cHL の小児患者と成人患者との間における本薬の安全性の差異について、以下のように説明している。

1606 試験、及び成人患者を対象とした臨床試験（15 試験及び 205 試験¹⁵⁾）における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

¹⁵⁾ ASCT 後の再発又は難治性の cHL の成人患者を対象とした海外第 II 相試験。

表 6 安全性の概要 (1606 試験、15 試験及び 205 試験)

	例数 (%)	
	小児患者	成人患者
	1606 試験 26 例	15 試験及び 205 試験 260 例
全有害事象	25 (96.2)	255 (98.1)
Grade 3 以上の有害事象	15 (57.7)	83 (31.9)
死亡に至った有害事象	1 (3.8)	5 (1.9)
重篤な有害事象	8 (30.8)	55 (21.2)
投与中止に至った有害事象	3 (11.5)	13 (5.0)
休薬に至った有害事象	5 (19.2)	85 (32.7)

成人患者と比較して小児患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、リンパ球数減少 (1606 試験: 15 例 (57.7%)、15 試験及び 205 試験の併合解析: 9 例 (3.5%)、以下、同順)、貧血 (13 例 (50.0%)、28 例 (10.8%))、AST 増加 (9 例 (34.6%)、14 例 (5.4%))、低アルブミン血症 (9 例 (34.6%)、4 例 (1.5%))、血小板数減少 (8 例 (30.8%)、11 例 (4.2%))、白血球数減少 (8 例 (30.8%)、8 例 (3.1%))、好中球数減少 (7 例 (26.9%)、3 例 (1.2%))、斑状丘疹状皮疹 (7 例 (26.9%)、7 例 (2.7%))、タンパク尿 (6 例 (23.1%)、0 例)、血中ビリルビン増加 (5 例 (19.2%)、3 例 (1.2%))、ALT 増加 (4 例 (15.4%)、14 例 (5.4%))、低ナトリウム血症 (4 例 (15.4%)、10 例 (3.8%))、GGT 増加 (4 例 (15.4%)、1 例 (0.4%))、塞栓症 (3 例 (11.5%)、1 例 (0.4%)) 及び血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 (3 例 (11.5%)、0 例) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (5 例 (19.2%)、7 例 (2.7%))、リンパ球数減少 (7 例 (26.9%)、3 例 (1.2%))、GGT 増加 (3 例 (11.5%)、1 例 (0.4%))、好中球数減少 (2 例 (7.7%)、3 例 (1.2%)) 及び斑状丘疹状皮疹 (2 例 (7.7%)、1 例 (0.4%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、尿閉 (2 例 (7.7%)、0 例)、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、GGT 増加 (2 例 (7.7%)、1 例 (0.4%)) であった。成人患者と比較して小児患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、及び本薬の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。

1606 試験で得られた小児患者における安全性プロファイルについて、本薬が投与された小児患者は限られていることから評価には限界があるものの、成人患者と比較して小児患者で発現率が高かった有害事象については注意が必要であり、当該事象の発現状況については、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。しかしながら、当該事象はいずれも成人患者において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、小児患者においても本薬は忍容可能と判断した。

なお、年齢区分間の安全性について、年齢区分間で発現率が異なる有害事象が一部認められたものの、認められた有害事象の種類は年齢区分間で明確に異なる傾向は認められていないと考える。しかしながら、各年齢区分での検討症例数は限られていることを考慮すると、製造販売後において、年齢別の有害事象の発現状況に関する情報を公表論文等も含めて引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.2.2 allo-HSCTに関連した重篤な合併症の発現について

機構は、本薬の添付文書において、①本薬投与後の allo-HSCT 施行に関連した重篤な合併症の発現に関する注意喚起、及び②allo-HSCT 施行歴を有する患者に対する本薬投与に関する注意喚起が行われていることから、allo-HSCT 施行に関連した重篤な合併症に関する新たな知見に基づく注意喚起の必要性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① 本薬投与後の allo-HSCT 施行について：

HL の allo-HSCT 施行症例に本薬投与が及ぼす影響について調査¹⁶⁾ を実施中である。2017 年に登録された、(i) 本薬投与後に allo-HSCT が施行された cHL 患者数 (本薬群) 及び (ii) 本薬未投与の状態 で allo-HSCT が施行された cHL 患者数 (対照群) は、それぞれ (i) 4 例及び (ii) 9 例であった。当該登録患者における Grade 3 以上の急性 GVHD の累積発症割合は、それぞれ (i) 37.5% 及び (ii) 22.2% であったが、本薬群の登録患者数が少ないことから、現時点において本薬の allo-HSCT に対するリスクを適切に評価することは困難である。

また、本薬による前治療歴を有する cHL 患者に対する allo-HSCT の安全性を評価する目的で CA209835 試験が実施された。当該試験の本薬投与群 (46 例) 及び本薬非投与群 (42 例) における allo-HSCT 施行後 100 日時点の Grade 3 以上の急性 GVHD の発症割合は、それぞれ 11.6 及び 10.3% であった。

なお、造血細胞移植ガイドライン (日本造血細胞移植学会、悪性リンパ腫 (成人)、2019 年 1 月第 3 版) では、PD-1 阻害薬投与後の allo-HSCT 施行時に GVHD の発現が認められたとの報告がある旨が記載されている。また、NCCN ガイドライン (HL) (v.4.2021) では、allo-HSCT 施行前の PD-1 阻害薬投与は、GVHD 等の免疫関連合併症のリスクが増加することに注意が必要である旨が記載されている。

② allo-HSCT 施行後の本薬投与について：

2021 年 3 月 25 日時点における、本邦での製造販売後の安全性情報 (公表論文からの情報を含む) において、allo-HSCT 施行後の本薬投与により重篤な GVHD 等の合併症が 7 例で認められた。

なお、造血細胞移植ガイドラインでは、allo-HSCT 施行後に PD-1 阻害薬が投与された悪性リンパ腫患者に GVHD が発現し、当該患者でステロイド治療に抵抗性の傾向が認められたとの報告がある旨が記載されている。また、NCCN ガイドライン (HL) (v.4.2021) では、allo-HSCT 施行後の PD-1 阻害薬の投与経験が乏しい旨が記載されている。加えて、GVHD の既往歴を有する患者では、allo-HSCT 施行後の本薬投与による GVHD 発現のリスクが高いこと等が報告されている (Blood 2018; 132: 9-16)。

以上の検討の結果から、allo-HSCT 施行前又は allo-HSCT 施行後に本薬を投与した際の GVHD 等の重篤な合併症の発現リスクは否定できない。しかしながら、上記の状況に加えて、本薬の添付文書において、allo-HSCT 施行前又は allo-HSCT 施行後での本薬投与に関して注意喚起していること等を考慮すると、現時点までに得られた情報に基づき、当該注意喚起の内容を変更する必要性は低いと考える。

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、現時点までに得られた情報については、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、allo-HSCT に関連した重篤な合併症に関する

¹⁶⁾ 調査期間は 2017 年 1 月～2026 年 12 月。

情報については公表論文等も含めて引き続き情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の申請用法・用量は、「通常、成人及び体重 40 kg 以上で 12 歳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。通常、幼児及び体重 40 kg 未満又は 12 歳未満の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。」と設定されていた（既承認の内容に下線部を追加）。また、本薬の用法・用量に関連する注意の項は既承認時から変更はなく、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 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」、並びに下記に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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。

<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。

7.R.3.1 小児患者に対する本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る再発又は難治性の cHL の小児患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の設定根拠に基づき本薬の用法・用量が 3 mg/kg Q2W 投与と設定され、国内第 I 相試験（1606 試験）が実施された。その結果、再発又は難治性の cHL の小児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、当該患者に対する本薬の申請用法・用量を 3 mg/kg Q2W 投与と設定した。

- 再発又は難治性の cHL の成人患者を対象とした 15 試験において、本薬 3 mg/kg Q2W 投与の臨床的有用性が認められたこと（「平成 28 年 10 月 17 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）。
- 再発又は難治性の固形癌又は悪性リンパ腫の小児及び若年成人患者を対象とした海外第 I / II 相試験（070 試験）において、本薬 3 mg/kg Q2W 投与の忍容性が示されたこと。
- 成人において、本薬の安全性に明確な国内外差は認められていないこと。

ただし、以下の点を考慮すると、再発又は難治性の cHL の小児患者のうち、体重 40 kg 以上かつ年齢 12 歳以上の患者に対しては、成人患者と同じ用法・用量（240 mg Q2W 及び 480 mg Q4W）を設定することが可能と考え、当該小児患者に対する本薬の用法・用量を 240 mg Q2W 及び 480 mg Q4W 投与と設定した。

- 再発又は難治性の cHL の成人患者では、曝露—反応関係等の検討に基づき、本薬を固定用量に基づく用法・用量（240 mg Q2W 及び 480 mg Q4W）で投与した場合と、体重換算に基づく用法・用量（3 mg/kg Q2W）で投与した場合との間で有効性及び安全性が同様と判断され、成人患者での用法・用量が体重換算に基づく投与（3 mg/kg Q2W）から固定用量での投与（240 mg Q2W 及び 480 mg Q4W）に変更されていること（「平成 30 年 7 月 26 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）。
- 成人患者における体重換算投与及び固定用量投与時での体重別の安全性プロファイル¹⁷⁾は表 7 のとおりであり、40 kg 未満の患者に対する投与経験は限られているものの、体重区分間で安全性に明確な差異は認められなかったこと。

表 7 ベースライン時の体重別の安全性の概要

	例数 (%)					
	3 mg/kg Q2W			240 mg Q2W		
	40 kg 未満 24 例	40 kg 以上 60 kg 未満 573 例	60 kg 以上 2,038 例	40 kg 未満 9 例	40 kg 以上 60 kg 未満 146 例	60 kg 以上 71 例
全有害事象	22 (91.7)	543 (94.8)	1,974 (96.9)	7 (77.8)	132 (90.4)	65 (91.5)
Grade 3 以上の有害事象	11 (45.8)	286 (49.9)	900 (44.2)	5 (55.6)	58 (39.7)	27 (38.0)
死亡に至った有害事象	5 (20.8)	76 (13.3)	160 (7.9)	0	3 (2.1)	3 (4.2)
重篤な有害事象	10 (41.7)	250 (43.6)	753 (36.9)	1 (11.1)	47 (32.2)	20 (28.2)
投与中止に至った有害事象	3 (12.5)	65 (11.3)	251 (12.3)	0	20 (13.7)	6 (8.5)
休薬に至った有害事象	5 (20.8)	170 (29.7)	620 (30.4)	5 (55.6)	34 (23.3)	21 (29.6)

- 抗体医薬品である本薬の PK に年齢が影響を及ぼす可能性は低いと考えるものの、米国のガイダンス¹⁸⁾において、薬剤開発における臨床試験時に成人と合わせて評価可能な小児の年齢は 12 歳以上である旨が記載されていること。

なお、1606 試験の組入れ対象の年齢は 1 歳以上と設定していたこと（7.1.1.1 参照）を踏まえ、本薬の投与対象となる患者は 1 歳以上の小児患者¹⁹⁾であると考えている。

以上より、本薬の申請用法・用量を「通常、成人及び体重 40 kg 以上で 12 歳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。

¹⁷⁾ 成人を対象とした既承認の効能・効果（本薬単独投与）の臨床試験（CA209066 試験、CA209037 試験、CA209017 試験、CA209057 試験、ONO-4538-03/CA209025 試験、15 試験、205 試験、ONO-4538-11/CA209141 試験、ONO-4538-12 試験、ONO-4538-21/CA209238 試験、ONO-4538-41 試験、CA209142 試験及び ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）成績の併合解析。

¹⁸⁾ Considerations for the Inclusion of adolescent patients in adult oncology clinical trials guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Oncology Center of Excellence (OCE). Clinical/Medical. March 2019.

¹⁹⁾ 「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生安発 0608 第 1 号）」を参考に、申請用法・用量において、小児のうち 1 歳以上 7 歳未満の患者が「幼児」と表記された。

通常、幼児及び体重 40 kg 未満又は 12 歳未満の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。」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の cHL の小児患者を対象とした 1606 試験における本薬の用法・用量は 3 mg/kg Q2W 投与であったこと等を考慮すると、当該患者に対する推奨用法・用量は 3 mg/kg Q2W 投与であると考えられる。ただし、体重が 40 kg 以上の小児患者に対する本薬の固定用量(240 mg Q2W 又は 480 mg Q4W) 投与に関する上記の申請者の説明については、一定の理解は可能であることから、当該固定用量投与の余地を残すことは許容可能と判断した。一方、本薬の固定用量投与を許容する患者の年齢の基準(12 歳以上) について、上記の申請者の説明は根拠が弱く、年齢が本薬の PK に影響を及ぼす可能性が低いこと(6.1.1.1 参照) 等も考慮すると、設定不要と判断した。

なお、本薬の投与対象となる患者の年齢について、小児患者の年齢区分間での PK、安全性等に明確な差異が認められなかったこと(6.1.1.1、7.R.2.1 参照) 等を考慮すると、1 歳未満の小児を対象とした臨床試験が実施されていない旨を添付文書等により適切に注意喚起することを前提として、用法・用量において幼児と明記する必要性は低いと判断した。

以上より、再発又は難治性の cHL に対する本薬の用法・用量を、下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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。

7.R.4 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、本薬が投与された再発又は難治性の cHL の小児患者を対象とした全例調査方式による製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、再発又は難治性の cHL の成人患者を対象とした特定使用成績調査における重点調査項目等を踏まえ、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、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、結核及び心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）と設定した。

調査予定症例数については、再発又は難治性の cHL の小児患者数、調査期間等を踏まえた実施可能性等を考慮し、20 例と設定した。

観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象における、1606 試験、15 試験及び 205 試験の有害事象の発現時期等を考慮し、6 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。

日本人の再発又は難治性の cHL の小児患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された当該患者を対象とする全例調査方式による調査を実施し、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。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、申請者が設定した項目に加えて本薬投与後の allo-HSCT に関連する重度の合併症発現リスクの増加を設定することが適切であると判断した。

本調査の調査予定症例数については、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、再発又は難治性の cHL の成人患者を対象とした特定使用成績調査における設定等を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

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。

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、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、再発又は難治性の cHL の小児患者に対する本薬の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 の小児患者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、有効性、臨床的位置付け、用法・用量等については、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3年8月11日

申請品目

[販 売 名] オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、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3年1月28日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、教科書及び診療ガイドラインにおいて、再発又は難治性の cHL の小児患者に対する治療選択肢の一つとして本薬が記載されていることに加え、以下の点等から再発又は難治性の cHL の小児患者に対する本薬の有効性は期待でき、当該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判断した。

- ①国内第 I 相試験 (1606 試験) は安全性等を検討することを目的とした臨床試験であること、②当該試験に組み入れられた cHL の小児患者は 1 例であったこと等から、cHL の小児患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、本薬 3 mg/kg Q2W 投与された cHL の小児患者において奏効 (CR) が認められたこと。
- 再発又は難治性の cHL の成人患者を対象とした国内第 II 相試験 (15 試験) の結果等から、再発又は難治性の cHL の成人患者に対する本薬 3 mg/kg Q2W 投与の一定の有効性が示されていること。
- 小児患者と成人患者との間で、再発又は難治性の cHL の病態及び診断・治療体系に明確な差異は認められないこと。
- 小児患者と成人患者との間で、本薬 3 mg/kg Q2W 投与時の PK に明確な差異は認められなかったこと。
- 本薬はヒト PD-1 に対する抗体医薬品であり、成人の HL 患者と小児の HL 患者との間で、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現割合に明確な差異は認められない旨が報告されていること (Clin Cancer Res 2011; 17: 4232-44 及び Pediatr Blood Cancer 2019; 66: e27571)。

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、再発又は難治性のcHLの小児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・効果に係る審査時に注意が必要とされた事象(ILD、肝機能障害、甲状腺機能異常、下垂体機能障害、infusion reaction、皮膚障害、大腸炎・小腸炎・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、重篤な血液障害、心臓障害、結核及び肺炎)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・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、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- cHLにおける本薬投与症例の長期経過に関する情報は限られていることから、本薬投与による過度の免疫反応による副作用等の長期的な影響について、十分な観察及び情報収集を行うことが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論等を踏まえ、本薬投与による副作用の長期的な影響(過度の免疫反応による副作用等)について、公表論文等も含めて引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供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。

1.3 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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。

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。

<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。

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 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を検討することを目的として、本薬が投与された全ての再発又は難治性の cHL の小児患者を対象に、調査予定症例数を 20 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.4 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再発又は難治性の cHL の小児患者を対象とする全例調査方式による調査を実施し、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。

- 本調査の安全性検討事項については、申請者が設定した項目に加え、本薬投与後の allo-HSCT に関連する重度の合併症発現リスクの増加を設定することが適切である。
- 本調査の観察期間については、再発又は難治性の cHL の成人患者を対象とした特定使用成績調査における設定等を考慮した上で再検討する必要がある。
- 本調査の調査予定症例数については、申請者が計画した内容で差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、申請者が設定した項目に加えて本薬投与後の allo-HSCT に関連する重度の合併症発現リスクの増加を設定する。
- 本調査の観察期間については、再発又は難治性の cHL の成人患者を対象とした特定使用成績調査における設定等を考慮し、12 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、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 8 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 9 及び表 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 8 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 • 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 • 瘰癧 • 臓器移植歴（HSCT 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 allo-HSCT に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍] 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下での根治切除不能な悪性黒色腫患者における有効性 • 使用実態下での再発又は難治性の cHL の成人患者における有効性 • 使用実態下でのがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性 		

今般の一変申請において変更なし

表 9 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 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、本薬単独投与） • 再発又は難治性の cHL の成人患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） • 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（本薬/IPI 投与） • 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（本薬/IPI 投与） • 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患者を対象とした使用成績調査（本薬単独投与） • <u>再発又は難治性の cHL の小児患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u> • 既承認効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後臨床試験^{*1} 	<ul style="list-style-type: none"> • 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査、本薬単独投与） • 再発又は難治性の cHL の成人患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） • 既承認効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後臨床試験^{*2} 	<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：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動、*1：9 試験が実施中、*2：5 試験が実施中

表 10 使用成績調査計画の骨子（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	全例調査方式
対象患者	本薬を投与された全ての再発又は難治性の cHL の小児患者
観察期間	12 カ月間
調査予定症例数	20 例
主な調査項目	安全性検討事項：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、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、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）及び本薬投与後の allo-HSCT に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍] 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、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が、成人の再発又は難治性の cHL に対して 2016 年 12 月に承認され、本邦において一定の使用経験を有すること等から、10 年にわたる使用成績に関する調査を実施する必要はないと判断した。そこで、本品目の再審査期間は医薬品、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第 14 条の 4 第 1 項第 1 号イの規定に基づき、「6 年を超え 10 年を超えない範囲」として、6 年 1 日と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

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

（本一変申請では変更なし、二重線部は本一変申請後の令和 3 年 5 月 27 日付けで変更）

[用法・用量]

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

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。

〈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〉

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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、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、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〉

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。

（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 3 年 5 月 27 日付けで変更）

[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・効果に関連する注意]（本一変申請では変更なし、二重線部は本一変申請後の令和 3 年 5 月 27 日付けで変更）

〈悪性黒色腫〉

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

2. 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

4. 化学療法未治療の場合、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。
5. 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。

6. 「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〉

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。
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
8. 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。
9. 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。
10. 「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。
〈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〉
11. 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
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。
〈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〉
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。
〈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〉
18. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
19. 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。
20. 「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] (本一変申請では変更なし、二重線部は本一変申請後の令和3年5月27日付けで変更)

〈効能共通〉

1. 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
〈悪性黒色腫〉
2. 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ (遺伝子組換え) の上乘せによる延命効果は、PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1 発現率) により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与に

際して PD-L1 発現率の測定結果が得られ、PD-L1 発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

3. 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
4. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者の PD-L1 発現率を考慮した上で選択すること。

〈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〉

6. 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〉

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。

〈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〉

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。

〈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〉

9. 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。

〈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〉

10. 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
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
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete remission	完全寛解
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IWG	International Working Group	
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NCCN ガイドライン (HL)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hodgkin Lymphoma	
NCCN ガイドライン (小児 HL)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pediatric Hodgkin Lymphoma	
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
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial remission	部分寛解
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
SOC	system organ class	器官別大分類
01 試験		ONO-4538-01 試験
05 試験		ONO-4538-05 試験
06 試験		ONO-4538-06 試験
070 試験		CA209070 試験
15 試験		ONO-4538-15 試験
1606 試験		NCCH1606 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

略語	英語	日本語
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)
本薬/IPI		本薬とイピリムマブ (遺伝子組換え) との併用