2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 古典的ホジキンリンパ腫の臨床的／病態生理学的側面 6
2.5.1.3 古典的ホジキンリンパ腫に対して現在使用されている主な治療法 7
2.5.1.4 小児古典的ホジキンリンパ腫における課題とアンメットメディカルニーズ 9
2.5.1.5 小児ホジキンリンパ腫に対して本薬の試験を行った科学的背景 10
2.5.1.6 臨床データパッケージ 10
2.5.1.7 規制当局からの助言の経緯 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 薬物動態 15
2.5.3.2 免疫原性 16
2.5.4 有効性の概括評価 16
2.5.4.1 試験デザインの概要 16
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 17
2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要 18
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 22
2.5.5 安全性の概括評価 22
2.5.5.1 安全性評価の概観 22
2.5.5.2 全般的な曝露状況 22
2.5.5.3 有害事象 22
2.5.5.4 臨床検査値 28
2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 28
2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 29
2.5.5.7 過量投与、依存症及び乱用の可能性のリスク 29
2.5.5.8 市販後データ 29
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 30
2.5.6.1 治療の背景 30
2.5.6.2 ベネフィット 31
2.5.6.3 リスク 31
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 33

2.5.7　参考文献..... 33

表

表 2.5.1.2-1　ホジキンリンパ腫の患者数（推定値）（2020 年）..... 7
表 2.5.1.3-1　小児ホジキンリンパ腫一次治療推奨レジメン（小児白血病リンパ腫診療ガイドライン）..... 9
表 2.5.1.6-1　小児古典的ホジキンリンパ腫に対する臨床データパッケージ..... 11

図

図 2.5.4.3-1　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）..... 20
図 2.5.4.3-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）..... 21

用語及び略号一覧

略語及び略号	英語	日本語
ASCT	Autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete response (remission)	完全寛解
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDG-PET	Fleurodeoxyglucose - positron emission tomography	フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層法
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IWG criteria (2007)	Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (2007)	－
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PET	Positron emission tomography	ポジトロン断層法
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PS	Performance status	－
PT	Preferred term	基本語
Q2W	Quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q4W	Quaque 4 weeks	4 週間間隔
RS	Reed-Sternberg	－
SOC	System organ class	器官別大分類

2.5.1 製品開発の根拠

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、日本で 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認され、その後、非小細胞肺がん、腎細胞がん、古典的ホジキンリンパ腫（cHL）、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫、食道がん及び高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸がんに関する効能・効果が承認された。また、2018 年 8 月には本薬の体重換算用量［3 mg/kg、2 週間間隔（Q2W）投与］から固定用量（240 mg、Q2W 投与）への変更が承認され、同年 9 月には「オプジーボ点滴静注 240mg」が製造販売承認された。さらに、2020 年 8 月に「オプジーボ点滴静注 120mg」が製造販売承認され、同年 9 月には本薬単独投与時の用法・用量として 480 mg、4 週間間隔（Q4W）投与の追加が承認された。一方、本薬は日本で小児に対しては未承認である。海外では米国で 12 歳以上の「microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer」に対する小児用法・用量が承認されている。

今般、本薬の小児がんに対する推奨用量の決定と難治小児悪性固形腫瘍及びホジキンリンパ腫（HL）患者における薬物動態、安全性及び有効性の検討を目的として実施された医師主導第 I 相試験（NCCH1606 試験、以下 1606 試験）より、小児 cHL 患者 1 例で完全寛解（CR）が得られ、悪性固形腫瘍を含む全体集団における本薬の忍容性が確認された。また、成人と比較して薬物動態に大きな差異は認められなかった。よって、本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本一変申請）は、「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について（薬生薬審発 1227 第 5 号）[1)]」を踏まえて、既承認の再発又は難治性の成人 HL を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験、以下 15 試験）（既提出資料：eCTD 受付番号 280316001）の結果を外挿することにより、再発又は難治性の小児 cHL に対する本薬の承認取得を目的としている。なお、外挿の妥当性については 2.5.1.6.2 成人患者の成績を小児患者に外挿可能と判断した根拠に詳細を示した。

2.5.1.1 薬理学的分類

本薬は、小野薬品工業株式会社と米国 Medarex 社（現 Bristol-Myers Squibb 社）が創製した、ヒト programmed cell death-1（PD-1）（別名：CD279）に対するヒト型モノクローナル抗体である。本薬は、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている [2)]。

2.5.1.2 古典的ホジキンリンパ腫の臨床的／病態生理学的側面

HL はリンパ細網系から生じた細胞の限局性又は播種性の悪性腫瘍であり、主にリンパ節組織、肝臓、脾臓及び骨髄に浸潤する。症状は、無痛性のリンパ節腫脹、発熱、寝汗、体重減少、そう痒、脾腫及び肝腫などで、これらの症状は小児でも同様に認められる[3)]。HL はこれらの症状を繰り返しながら進行し、死に至る重篤な疾患である。

日本における悪性リンパ腫の年間罹患数は、厚生労働省の平成 29 年 全国がん登録罹患数・率報告より 2017 年時点で 34,571 例と推定されている[4)]。悪性リンパ腫に占める HL の割合は 4.4～7.4%との報告[5) 6)]から、HL の年間罹患数は約 1,500～2,600 例と推計される。また、HL の総患者数は、厚生労働省による患者調査では 2017 年時点で 2,000 例[7)]、CancerMpact のデータでは 2020 年で 1,592 例[8)]と推定されている。このうち、小児 HL の患者数は 10～73 例程度[8) 9)]であり、再発例の割合を成人と同様に 20%程度と想定すると、再発又は難治性の小児 HL の年間患者数は 2～15 例程度と推計される。HL の年齢別の発現分布は、表 2.5.1.2-1 に示したように二峰性[8) 9)]を示し、若年部分には小児 HL も含まれる。

WHO 分類第 4 版（2017 年）では、HL は典型的な Hodgkin 細胞又は RS（Reed-Sternberg）細胞が出現する cHL とポップコーン細胞又は L&H（lymphocytic & histiocytic）細胞と呼ばれる細胞が出現する結節性リンパ球優位型 HL に大別される。さらに、cHL は結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型及びリンパ球減少型の 4 つに分類される。小児 HL では、14 歳未満発症例での組織型の分布が成人と比較して若干異なる（混合細胞型及び結節性リンパ球優位型が多いのが特徴）[9)]ものの、組織型は成人と同一の 4 つであり、一般的に成人と共通の病態を持つと考えられる。

表 2.5.1.2-1　ホジキンリンパ腫の患者数（推定値）（2020 年）

年齢（歳）	患者数（推定）
0-4	5
5-9	11
10-14	12
15-19	45
20-24	78
25-29	73
30-34	66
35-39	66
40-44	61
45-49	68
50-54	63
55-59	92
60-64	125
65-69	196
70-74	241
75-79	159
80-84	133
85+	98
合計	1592

CancerMpact Hodgkin Lymphoma - Japan (Epidemiology/Incidence) [update 2020]

2.5.1.3　古典的ホジキンリンパ腫に対して現在使用されている主な治療法

2.5.1.2 古典的ホジキンリンパ腫の臨床的／病態生理学的側面で示したように、小児 HL の組織型は成人と同一で一般的に成人と共通の病態を持つと考えられる。治療体系も成人と同様に組織型によらず類似しており、リスクに基づいた治療が行われている[10) 11)] 一方で、各薬剤の小児における用法・用量は確立されていない。以下に成人及び小児の治療体系をそれぞれ示す。

2.5.1.3.1　成人

日本における成人 cHL の治療は、造血器腫瘍診療ガイドライン[11)] を参考に行われている。cHL は、4 つの組織型（結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型及びリンパ球減少型）に分類されるが、治療は Ann-Arbor 分類［限局期 cHL（病期Ⅰ～Ⅱ）と進行期 cHL（病期Ⅲ～Ⅳ）］に基づいて行われる。未治療の限局期cHLに対してはABVD療法（ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン及びダカルバジン）4 コース及び病変への領域放射線照射が標準療法で、未治療の進行期 cHL 患者に対しては ABVD 療法 6 又は 8 コースが標準療法とされている。日本で実施された JCOG 9305 試験では ABVD 療法の 5 年無増悪生存率は 78.4%、5 年生存率は 91.3%であり、海外と類似した治療成績が得られている[12)]。また、未治療の進行期 cHL に対するブレンツキシマブ ベドチン併用 AVD 療法（ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジン）とABVD療法とのランダム化比較試験の結果、主要評価

項目の 2 年修正無増悪生存率が優れていたブレンツキシマブ ベドチン併用 AVD 療法[13]も標準治療の一つとされている。

再発又は難治性の cHL 患者に対しては二次治療として救援化学療法が実施され、救援化学療法に感受性があり、65 歳以下で臓器機能が保持されている場合には自家造血幹細胞移植（ASCT）併用大量化学療法が実施される[11]。ASCT 併用大量化学療法は従来の化学療法単独治療と比較して、再発又は難治性の HL 患者における無イベント生存率及び無増悪生存率をより改善すると報告されている[14]。しかしながら、ASCT 併用大量化学療法を実施した患者のうち約半数は再発し[15]、ASCT 併用大量化学療法施行後 1 年以内に再発又は進行した患者の生存期間は、約 1.2 年と特に予後が悪い[16]。なお、ASCT 併用大量化学療法非適応の患者や再発又は進行した患者には、従来の化学療法単独の治療、ブレンツキシマブ ベドチン、ニボルマブ又はペムブロリズマブによる治療が行われている。

2.5.1.3.2 小児

日本における小児 cHL の治療は、小児白血病リンパ腫診療ガイドライン[10]を参考に行われている。小児 HL の病期分類には成人と同様に改訂 Ann-Arbor 分類（Cotswolds 分類）が使用され[3] [10]、早期例と進行例に分けられる。

小児の HL に対する一次治療には、成人と同様に ABVD 療法などが用いられ、放射線照射との併用で高い治癒率が達成されていた。しかし、抗悪性腫瘍剤及び放射線照射による性腺障害、二次がん、心・肺障害などの重篤な晩期合併症が報告されたことから、現在は高い生存率を維持しながら晩期合併症の発現を抑えるための戦略が用いられている。小児白血病リンパ腫診療ガイドライン[10]で推奨されている代表的なレジメンを表 2.5.1.3-1 に示す。これらのレジメンによって、成人で汎用される ABVD 療法よりも高い治癒率と晩期合併症の軽減が期待されるが、小児 HL に対する基本的な治療戦略は成人と同様に多剤併用化学療法又は多剤併用化学療法と放射線照射の併用療法である。なお、本一変申請時点で、成人で標準治療とされるブレンツキシマブ ベドチン併用 AVD 療法の小児に対する用法・用量は確立されていない。

一方、再発又は難治性の小児 cHL には確立された治療法がなく、小児白血病リンパ腫診療ガイドライン[10]にも推奨される治療が記載されていないため、医療現場では救援化学療法が実施されている。救援化学療法が奏効する患者に対しては ASCT が検討され、これらの治療に難治性を示す患者では同種造血幹細胞移植が検討される[3]。しかし、これらの骨髄破壊的移植では 5 年無イベント生存率が 31～62%である一方、治療関連死亡率も高い[17] [18]。成人では、救援化学療法に感受性があり、65 歳以下で臓器機能が保持されている場合には

ASCT 併用大量化学療法が標準治療として実施されるが、小児では ASCT 併用大量化学療法は標準治療に位置付けられていない。

なお、2019 年 12 月に再発又は難治性 CD30 陽性 HL に対して小児用法・用量が承認されたブレンツキシマブ ベドチン[13)]は今後実臨床での使用が想定される。

表 2.5.1.3-1　小児ホジキンリンパ腫一次治療推奨レジメン（小児白血病リンパ腫診療ガイドライン）

改訂 Ann-Arbor 分類	推奨レジメン
早期例（病期Ⅰ、ⅡA かつ巨大腫瘤を有さない）	VAMP×4 コース±IF 放射線照射
	OEPA（男）／OPPA（女）×2 コース±IF 放射線照射
	DBVE±IF 放射線照射
進行例（病期ⅡB～Ⅳ、又は巨大腫瘤を有する）	OEPA（男）／OPPA（女）×2 コース＋COPP×2～4 コース＋局所放射線照射 OEPA（男）／OPPA（女）×2 コース＋COPDAC（男）／COPP（女）×2～4 コース＋局所放射線照射
	COPP／ABV×6 コース±IF 放射線照射
	高用量 BEACOPP×4 コース （反応良好群）COPP／ABV×4 コース（女）又は ABVD×2 コース＋IF 放射線照射（男）を追加 （反応不良群）BEACOPP×4 コース＋IF 放射線照射追加

IF：初発時に腫瘍が存在したリンパ節領域（involved field）
VAMP：ビンクリスチン、ドキソルビシン、メトトレキサート、プレドニゾロン
OEPA：ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾロン、ドキソルビシン
OPPA：ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン、ドキソルビシン
DBVE：ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンクリスチン、エトポシド
COPP：シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン
COPDAC：シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン、ダカルバジン
ABVD：ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン
BEACOPP：ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン

2.5.1.4　小児古典的ホジキンリンパ腫における課題とアンメットメディカルニーズ

小児造血器腫瘍の中でも HL は化学療法への感受性が良好であるため、上述したように初発例に対する標準治療は確立しており、予後は比較的良好である。一方、再発又は難治性の小児 cHL に対しては確立された治療法はなく、医療現場では救援化学療法が実施されている。初回再発 HL は 70%前後の 5 年生存率を示し、十分に二次治療（化学療法及び放射線治療、自家末梢幹細胞移植）でサルベージ可能である[19)]が、二次治療に対して反応が乏しい、又は不応の症例における 5 年無増悪生存率は 20%前後と予後不良である[20)]。

成人の再発又は難治性の cHL に対しては、本薬及びブレンツキシマブ ベドチンが既承認であり、このうちブレンツキシマブ ベドチンは 2019 年 12 月に再発又は難治性 CD30 陽性 HL の小児用法・用量が承認されたが、本薬の小児用法・用量は未承認である。ブレンツキ

シマブ ベドチンによる治療後の次の選択肢はなく、再発又は難治性の cHL の小児患者におけるアンメットメディカルニーズは未だ高いと考えられる。

2.5.1.5 小児ホジキンリンパ腫に対して本薬の試験を行った科学的背景

本薬は、1606 試験立案時点で、国内では成人の悪性黒色腫、非小細胞肺がん、腎細胞がん及び cHL を適応として承認されており、幅広いがん腫で有効性が報告され、がん腫間の安全性プロファイルに大きな差は認められていなかった。また、成人を対象とした臨床試験では国内外の安全性プロファイルにも大きな差は認められていなかった。2015 年 2 月より米国で実施されている National Cancer Institute の支援による小児がんを対象とした医師主導第Ⅰ／Ⅱ相試験（CA209070 試験、以下 070 試験）の中間レポート（20[redacted] 年）でも、本薬の単独投与による安全性の大きな問題は報告されておらず、有害事象においても成人と大きな違いは認められなかった。よって、日本人の小児患者でも本薬は比較的安全に投与可能と推測された。

本薬は、上述のように成人がん領域で造血器腫瘍である cHL に対しても有効性が示されている。また、成人 HL の RS 細胞における programmed cell death-ligand 1（PD-L1）発現が 89%の患者で認められたとの報告[21)]があり、小児 HL でも RS 細胞における PD-L1 発現が 100%の患者で認められ、このうち PD-L1＞50%の割合が 67.7%であったとの報告[22)]がある。2.5.1.1 薬理学的分類で示したように PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害する本薬は、成人 HL に対して優れた抗腫瘍効果を示して既に承認されていることも踏まえ、成人と同様に小児でも HL の治療薬となることが期待できると考えられた。

2.5.1.6 臨床データパッケージ

2.5.1.6.1 臨床データパッケージ

本一変申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.6-1 に示した。難治小児悪性固形腫瘍及び HL 患者を対象とした医師主導第Ⅰ相試験（1606 試験）を評価資料とした。また、小児 cHL に対する本薬の有効性の成績として外挿した成人の再発又は難治性の HL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（15 試験）（既提出資料：eCTD 受付番号 280316001）及び小児がん患者を対象とした米国医師主導第Ⅰ／Ⅱ相試験（070 試験）を参考資料とした。

本一変申請は、再発又は難治性の小児 cHL に対する本薬の承認取得を目的としている。

いずれの臨床試験もヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）又は ICH-GCP に基づき実施した。

表 2.5.1.6-1　小児古典的ホジキンリンパ腫に対する臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象	試験 デザイン	用法・用量	評価対象者数	有効性の 主な評価項目	データカットオフ日
国内試験						
医師主導 第Ⅰ相試験 NCCH1606 （評価資料）	難治小児悪性固形腫瘍及び HL 患者	非盲検 非対照	コホート 1 ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与 a) コホート 2（コホート 1 でニボルマブ 3 mg/kg の安全性が確認された場合） ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与 a)	【有効性】 1 例 ［cHL 患者（コホート 2）］b) 【安全性】 26 例 ［コホート 1：6 例（悪性固形腫瘍患者 6 例）、コホート 2：20 例（悪性固形腫瘍患者：19 例、cHL 患者：1 例）］	奏効割合 PFS OS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
第Ⅱ相試験 ONO-4538-15 （参考資料）	再発又は難治性の HL 患者	非盲検 非対照	ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与 c)	【有効性】 16 例 （cHL 患者：16 例） 【安全性】 17 例 （cHL 患者：16 例、非 HL 患者：1 例）	ORR （中央判定）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.5.1.6-1　小児古典的ホジキンリンパ腫に対する臨床データパッケージ（続き）

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象	試験 デザイン	用法・用量	評価対象者数	有効性の 主な評価項目	データカットオフ日
海外試験						
医師主導 第Ⅰ／Ⅱ相試験 CA209070 （米国） （参考資料）	PartA：再発又は難治性の固形がん患者 PartB：再発又は難治性のがん [d)] 患者、切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者	非盲検 非対照	PartA ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与 [e)] PartB（PartA でニボルマブ 3 mg/kg の安全性が確認された場合） ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与 [e)]	85 例 （PartA：13 例、 PartB：72 例）	奏効率	2018 年 12 月 31 日

HL：ホジキンリンパ腫、Q2W：2 週間間隔、cHL：古典的ホジキンリンパ腫、ORR：奏効率、PFS：無増悪生存期間、OS：全生存期間
a）無効中止、治療継続困難な有害事象の発現又はその他のプロトコール治療中止規準に該当するまで継続可能（事前に定めた条件下では進行後の投与継続も許容）
b）試験全体の有効性評価対象者数は固形腫瘍患者を含む26例である。
c）進行、許容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止まで継続可能（事前に定めた条件下では進行後の投与継続も許容）
d）次のがん腫を含む：横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、神経芽細胞腫、HL、非HL及び悪性黒色腫
e）進行、投与中止を要する有害事象又はその他の理由が生じるまで最大2年間継続可能

2.5.1.6.2 成人患者の成績を小児患者に外挿可能と判断した根拠

「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について（薬生薬審発 1227 第 5 号）[1)]」を踏まえ、以下に示した検討の結果、成人 HL を対象とした 15 試験の結果を小児 cHL に外挿することは可能と判断した。

- 2.5.1.2 古典的ホジキンリンパ腫の臨床的／病態生理学的側面で示したように、HL でみられる症状は小児と成人で同様である。組織型の分布が若干異なるものの、同一の4つに分類され、一般的には共通の病態を持つと考えられる。
- 2.5.1.3 古典的ホジキンリンパ腫に対して現在使用されている主な治療法で示したように、cHL の治療は成人及び小児のいずれでも多剤併用化学療法であり、治療体系は類似している。なお、cHL の一次治療として 2018 年に承認されたブレンツキシマブ ベドチン併用 AVD 療法は成人を対象としており、小児には使えない点で差異はあるものの、本一変申請の適応である再発又は難治性の cHL における治療体系に差異はないと考えられる。
- 成人 HL を対象とした 15 試験では、主要評価項目とした奏効率（ORR）は 75.0%（95%信頼区間［47.6，92.7］）（12/16 例）であり、副次評価項目の結果も含め良好な有効性が示された［2.7.3.3.2 2）］。また、海外試験でも同様に HL に対する本薬の高い有効性が示されたことから成人における有効性は確立されたと考えられ、cHL を適応として既に国内外で承認取得している。
- 1606 試験に登録された小児の cHL 患者 1 例の最良総合効果は CR であった。また、外国人小児を対象とした 070 試験では、ORR が 30%（3/10 例）であったと報告されている。小児の再発又は難治性の cHL において奏効が得られることは、治療関連死亡率が高いとされる骨髄破壊的移植に移行するまでの猶予となり臨床的意義があるものと考えられる。
- 2.5.1.5 小児ホジキンリンパ腫に対して本薬の試験を行った科学的背景で示したように、成人 HL では、RS 細胞における PD-L1 の発現が 89%の患者で認められたとの報告があり、本薬は優れた抗腫瘍効果を示して既に日本でも cHL を適応として承認されている。また、小児 HL でも、RS 細胞における PD-L1 の発現が 100%の患者で認められ、このうち PD-L1＞50%の割合が 67.7%であったとの報告がある。070 試験では、小児 HL 患者のうち PD-L1 が測定された 9 例全例で PD-L1 陽性が認められ［2.7.6.3.3 1）］、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害する本薬は、成人と同様に小児でも新規の作用機序を有する HL の治療薬になると考えられる。
- 1606 試験の安全性（cHL 患者 1 例及び悪性固形腫瘍患者 25 例）の結果より、成人と同様に小児においても忍容性が認められたと考えられる［2.7.4.2～2.7.4.5］。

・ 小児がん患者を対象とした 1606 試験と成人がん患者を対象とした国内臨床試験（15 試験を含む）における本薬 3 mg/kg 投与時の血清中ニボルマブ濃度を比較した結果、成人と比較して小児では血清中ニボルマブ濃度が若干低値を示す傾向があるものの、両者の分布の範囲は重なっており、小児と成人で血清中ニボルマブ濃度に大きな違いは認められなかった［2.7.2.3.1］。

2.5.1.7 規制当局からの助言の経緯

1606 試験の成績を踏まえ、医薬品[redacted]相談（オーファン）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け薬機審長発第[redacted]号）を[redacted]年[redacted]月に実施した。

本相談では、[redacted]について相談した。医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からは、[redacted]との見解を得た。なお、機構からは[redacted]を勧められたが、[redacted]を回答した。

【[redacted]】

[redacted]

[redacted]

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請において、評価すべき生物薬剤学に関する新たな情報はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

1606 試験のデータを利用して小児がん患者における本薬の薬物動態を評価した。また、1606試験とこれまでに実施した日本人成人がん患者の臨床試験の結果を比較することで、小児と成人の本薬の薬物動態の違いを評価した。免疫原性については 1606 試験のデータを利用して評価した。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 小児がん患者における本薬の薬物動態

1606 試験の小児がん患者 26 例（12 歳以上：16 例、11 歳以下：10 例）を対象として本薬の薬物動態を評価した。［2.7.2.2.1］

小児がん患者を年齢別（12 歳以上、11 歳以下）で区分して比較したところ、12 歳以上と比較して 11 歳以下の方が血清中濃度が若干低値を示す傾向があるものの、11 歳以下と 12 歳以上の小児がん患者における薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。

2.5.3.1.2 小児と成人の薬物動態比較

小児と成人における本薬の薬物動態を比較するために、1606 試験の小児がん患者と国内臨床試験の成人がん患者における血清中ニボルマブ濃度を比較した。［2.7.2.3.1］

成人と比較して小児の方が血清中ニボルマブ濃度が若干低値を示す傾向があるものの、両者の分布の範囲は重なっていた。したがって、本薬を 3 mg/kg で投与した場合、小児と成人の血清中ニボルマブ濃度に大きな違いは認められないと考えられた。

2.5.3.2 免疫原性

1606 試験の被験者を対象として、本薬の免疫原性を評価した。［2.7.2.4.1］

抗薬物抗体の発現状況を評価したところ、抗薬物抗体陽性被験者の割合は低かった。

2.5.4 有効性の概括評価

小児の cHL における本薬の有効性は、難治小児悪性固形腫瘍及び HL 患者を対象に本薬 3 mg/kg Q2W 投与の薬物動態、安全性及び有効性を検討した 1606 試験の結果を中心に評価した。なお、特に断りのない限り、本概括評価では HL（1 例）における有効性データを示し、悪性固形腫瘍を含む 1606 試験全体の有効性の結果は総括報告書［5.3.5.2-1］に示した。

また、小児の cHL に対する本薬の有効性の成績として外挿した、成人の再発又は難治性の HL 患者を対象に本薬 3 mg/kg Q2W 投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討した 15 試験の結果も本概括評価で提示する。

2.5.4.1 試験デザインの概要

以下に 1606 試験及び 15 試験の試験デザインについて、それぞれ概要を示した。

1） 国内医師主導第Ⅰ相試験（1606 試験）

本試験は、難治小児悪性固形腫瘍及び HL 患者を対象に、本薬の薬物動態、安全性及び有効性の検討を目的とした単一施設非盲検非対照試験である。なお、本試験で有効性評価の対象となった 1 例の HL 患者は cHL であった。本試験は、少数例の小児患者を対象に本薬 3 mg/kg の安全性を確認し、本薬の小児推奨用量を決定するコホート 1、及び本薬の小児患者への拡大投与を目的とするコホート 2 で構成された。本薬 1 回の投与を 1 コースとし、HL

患者が組み入れられたコホート 2 の用法・用量は、コホート 1 で推奨用量とされた 3 mg/kg の Q2W、静脈内投与とした。有効性の評価項目は、奏効割合、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とした。なお、「奏効割合」については、評価対象の HL 患者が 1 例であるため、本項では「最良総合効果」の結果を示す。HL 患者における抗腫瘍効果は、Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (2007)［IWG criteria (2007)］を参考に設定した手順により実施医療機関の医師が判定した。腫瘍縮小効果判定のための画像検査［コンピュータ断層撮影（CT）又は必要に応じて核磁気共鳴画像法（MRI）、フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層法（FDG-PET）若しくはポジトロン断層法（PET）/CT］はコース開始の延期があった場合においても変更せず、プロトコール治療開始から 24 週までは 8 週ごと、25 週以降は 12 週ごとに実施した。また、被験者の生存確認（死亡している場合は死亡日及び死因の確認）や増悪の有無確認などについては、6 カ月ごとを目安に実施することとした。

2） 国内第Ⅱ相試験（15 試験）

本試験は、再発又は難治性の HL を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験である。なお、本試験で有効性評価の対象となった HL 患者（16 例）はすべて cHL であった。本薬の用法・用量は、3 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとした。主要評価項目は ORR（中央判定）とした。抗腫瘍効果は画像中央解析機関又は実施医療機関の医師によって IWG criteria (2007)に準じて判定された。抗腫瘍効果の画像判定は、2 週間を 1 サイクルとし、CT/MRI はサイクル 4（8 週目）、8（16 週目）、12（24 週目）、18（36 週目）、24（48 週目）、32（64 週目）、40（80 週目）、48（96 週目）、61（122 週目）、サイクル 61 以降は 13 サイクル（26 週）ごとに実施し、FDG-PET スキャンはサイクル 8、12、24 及び CR が示唆された CT/MRI 検査後 4 週以内に実施することとした。有効性評価対象集団は Full Analysis Set（FAS）とした。

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

1606 試験及び 15 試験の患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性を［2.7.3.3.1.1］に示した。1606 試験の cHL 患者における原疾患の初発診断日から登録日までの期間は 323 日で、15 試験の中央値 732 日と比較して短期であったものの、最小値（272 日）～最大値（2710 日）の範囲に含まれていた。その他、1606 試験の cHL 患者 1 例の患者背景及び基準値は、概ね 15 試験の対象集団に含まれるものと考えられた。

2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要

1606 試験及び 15 試験における有効性の結果の概要を表 2.5.4.3-1 に示した。また、15 試験の PFS（中央判定）及び OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.5.4.3-1 及び図 2.5.4.3-2 に示した。なお、15 試験における有効性の詳細な結果は［2.7.3.3.2 2)］に示した。

1606 試験の cHL 患者の観察期間は 15.4 カ月、15 試験の FAS（16 例）の観察期間（中央値）は 4.9 カ月であった。

1606 試験の cHL 患者 1 例の最良総合効果は CR であり、本薬投与による抗腫瘍効果が認められた。また、奏効に至るまでの期間は 1.9 カ月及び奏効期間は 6.9 カ月で、本薬の抗腫瘍効果は持続していた。

1606 試験の cHL 患者 1 例の PFS は 8.8 カ月であった。当該患者はデータカットオフ時点で生存が確認されており、OS は 15.4 カ月であった。15 試験の PFS（中央判定）の中央値及び OS の中央値がいずれも未達であったため一概に比較はできないが、1606 試験の cHL 患者 1 例の増悪の有無及び生存における結果は 15 試験の結果に遜色ないものと考えられた。

表 2.5.4.3-1　有効性の結果の概要（1606 試験、15 試験）

解析対象集団：cHL 患者（1606 試験）、FAS（15 試験）

	1606 試験 N＝1	15 試験 N＝16
ORR（CR+PR）		n（%）
（中央判定）		12 (75.0)
［95%信頼区間］[a]		[47.6, 92.7]
（実施医療機関の医師判定）		9 (56.3)
［95%信頼区間］[a]		[29.9, 80.2]
最良総合効果[b]		n（%）
CR［95%信頼区間］[a]	1	4 (25.0) [7.3, 52.4]
PR［95%信頼区間］[a]		8 (50.0) [24.7, 75.3]
SD［95%信頼区間］[a]		2 (12.5) [1.6, 38.3]
PD		1 (　6.3)
NE		1 (　6.3)
奏効に至るまでの期間（カ月）[b] [c]	1.9	
平均値±標準偏差		2.14±0.74
中央値		1.84
最小値～最大値		1.6～3.7
奏効期間（カ月）[b] [c]	6.9	
中央値［95%信頼区間］[d]		- [3.71, -]
最小値～最大値[e]		0.0^{+}～3.9^{+}
PFS（カ月）[b]	8.8	
中央値［95%信頼区間］[d]		- [3.58, -]
最小値～最大値[e]		0.0^{+}～5.9^{+}
無増悪生存率[d]		
8 週時点［95%信頼区間］		93.3[61.3, 99.0]
16 週時点［95%信頼区間］		83.0[45.7, 95.6]
24 週時点［95%信頼区間］		69.1[29.0, 89.6]
OS（カ月）[e]	15.4^{+}	
中央値［95%信頼区間］[d]		- [-, -]
最小値～最大値[e]		1.9^{+}～6.5^{+}

CR：完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定、PD：進行、NE：評価不能

a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間

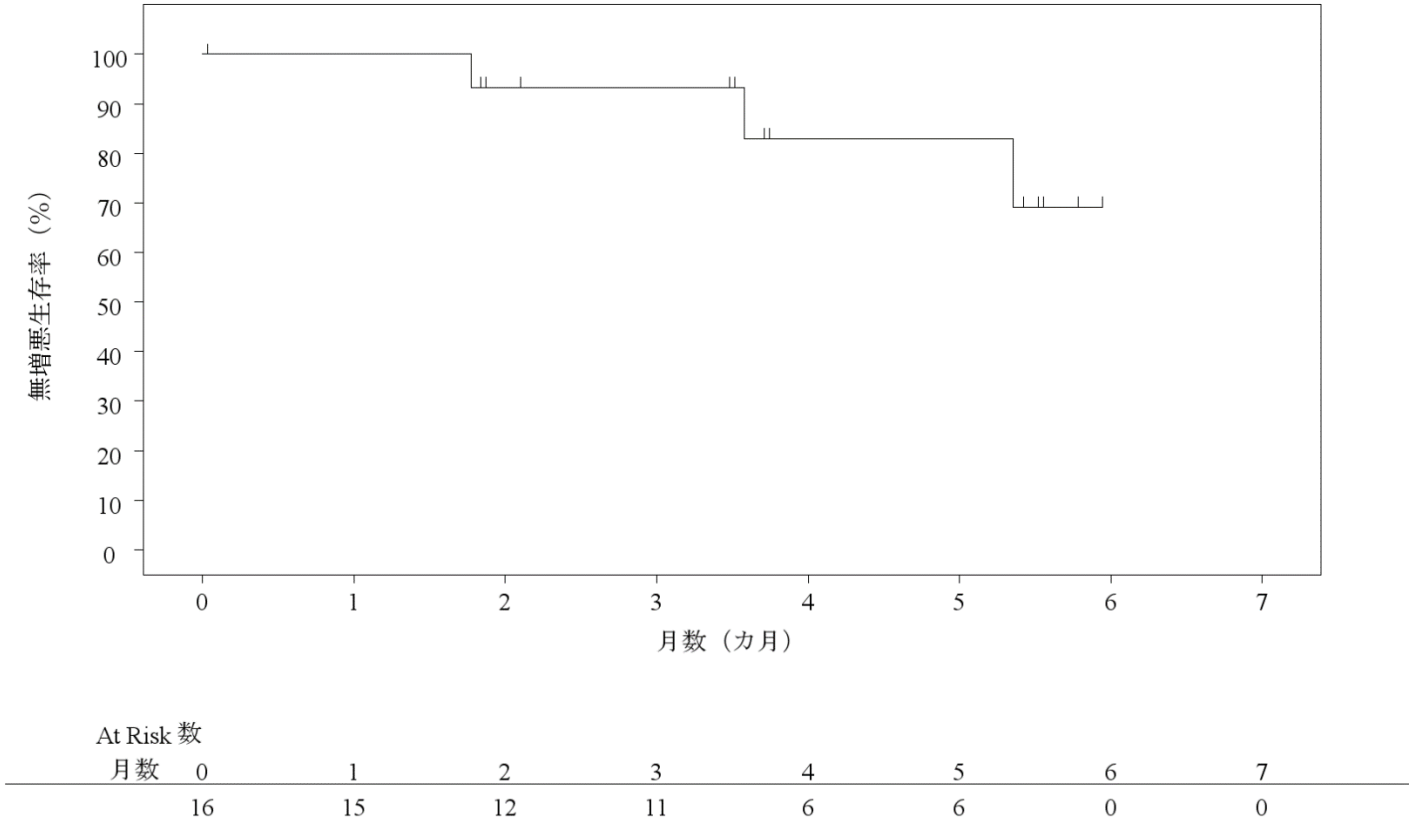
b）総合効果及び最良総合効果は、1606 試験は実施医療機関の医師、15 試験は画像中央解析機関によってそれぞれ IWG criteria (2007)に準じて判定された。

c）15 試験では、最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者 12 例を対象とした。

d）Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

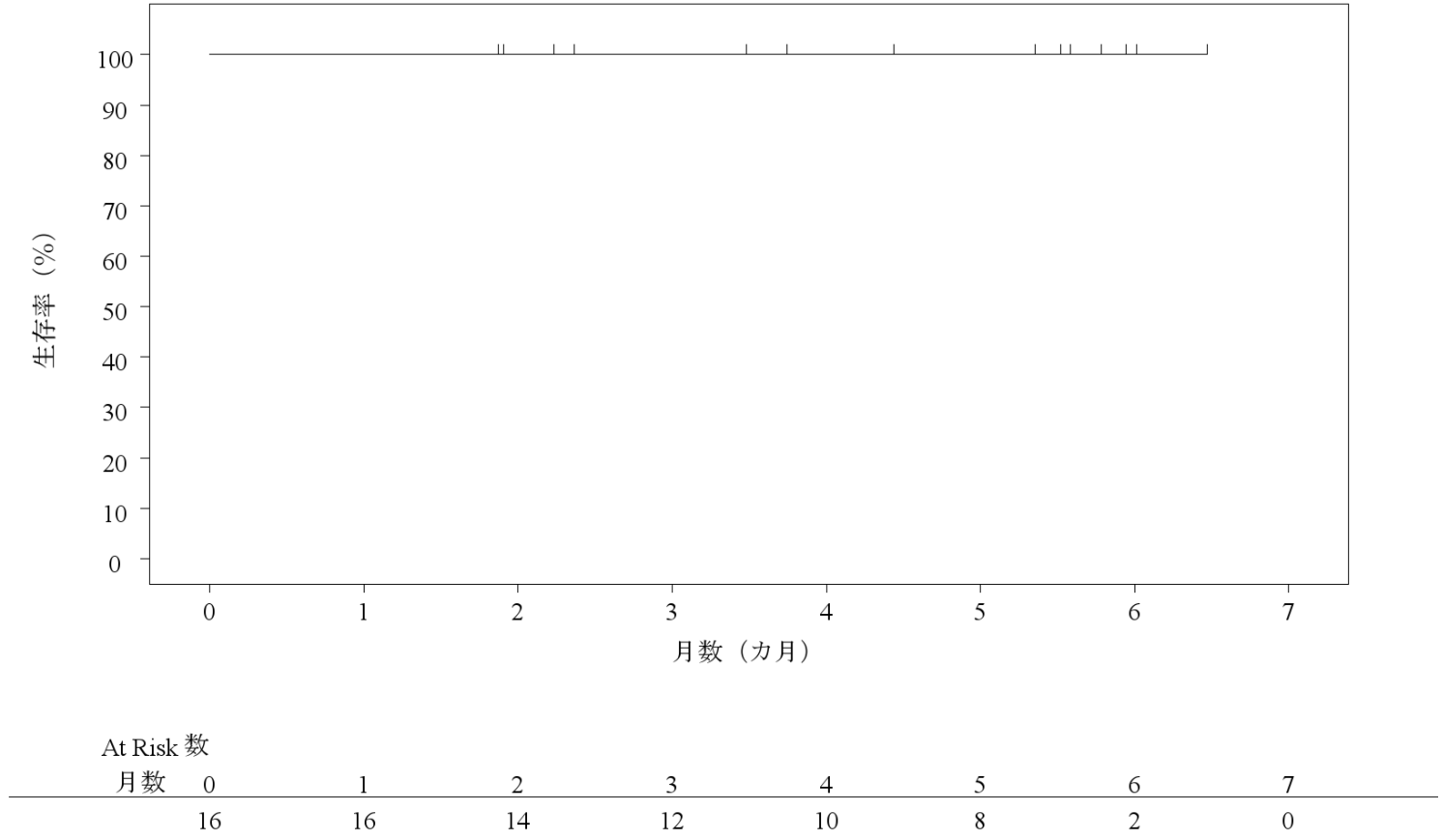
e）打切りデータであれば「＋」を表示した。

図 2.5.4.3-1　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-2 図 11.4.1.2-1］

図 2.5.4.3-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-2 図 11.4.1.2-2］

2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

1606 試験の HL 患者は 1 例のみであったことから、内因性要因及び外因性要因の影響を検討することはできなかった。

15 試験の主要評価項目である ORR（中央判定）に対して、サブグループ解析を行った結果を［2.7.3.3.3］に示した。

サブグループ間で ORR に差が認められる層別因子はあるものの、各サブグループに含まれる被験者数が少なく、対象者数に偏りがあることから、層別因子が有効性評価に与える明らかな影響は特定できなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

1） 安全性評価に用いた臨床試験

小児 cHL における本薬の安全性は、1606 試験の結果を中心に評価した。なお、本項では特に断りのない限り、悪性固形腫瘍患者及び HL 患者の安全性データを示した。参考資料とした 15 試験の安全性の結果については、要約を［2.7.4.2.3］に示した。

2） 安全性の評価方法

1606 試験の安全性の評価方法は［2.7.4.1.1.2］に記載した。なお、1606 試験では、有害事象の重症度の指標に用いた CTCAE v4.0-JCOG の Grade について、Grade 5（有害事象による死亡）は Grade 4（生命を脅かす、又は緊急処置を要する。）と区別する意義が乏しいなどの考えから、Grade 4 として集計された。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

1606 試験では、本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与した。投与回数の中央値（最小値～最大値）は 4.5（1～53）回、投与期間の中央値（最小値～最大値）は 52.0（1～753）日及び総投与量の中央値（最小値～最大値）は 716.0（70～7314）mg/kg であった。［2.7.4.1.2 1)］

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の要約

1606 試験のコホート 1 及びコホート 2 で本薬 3 mg/kg が投与された被験者に用量制限毒性（DLT）相当の有害事象は認められなかった。［2.7.4.2.1 1) (1)］

1606 試験の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-1 に示した。

表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用の要約（1606 試験）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

項目	ニボルマブ n（%） N＝26
有害事象	25 (96.2)
Grade 3 以上の有害事象	15 (57.7)
重篤な有害事象	8 (30.8)
投与中止に至った有害事象	3 (11.5)
投与延期に至った有害事象	5 (19.2)
副作用	23 (88.5)
Grade 3 以上の副作用	10 (38.5)
重篤な副作用	3 (11.5)
投与中止に至った副作用	0 (0.0)
投与延期に至った副作用	3 (11.5)
死亡	
早期死亡 （最終プロトコール治療日から 30 日以内の死亡）	1 (3.8)
治療関連死亡	0 (0.0)
データカットオフ日までの死亡	17 (65.4)

集計は「早期死亡」及び「データカットオフ日までの死亡」を除き、プロトコール治療開始から最終プロトコール治療後 30 日又は後治療開始日のいずれか早い時点までに発現した有害事象を対象に行った。

1606 試験のコホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、有害事象は 25 例（96.2%）に、副作用は 23 例（88.5%）に認められた。

発現率が高かった（10%以上）有害事象及び副作用の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度をそれぞれ表 2.5.5.3-2 及び表 2.5.5.3-3 に示した。

表 2.5.5.3-2　発現率が高かった（10%以上）有害事象の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N＝26			
SOC	全Grade		Grade 3-4	
PT	n	（%）	n	（%）
全体	25	(96.2)	15	(57.7)
臨床検査	23	(88.5)	11	(42.3)
リンパ球数減少	15	(57.7)	7	(26.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(34.6)	1	(3.8)
白血球数減少	8	(30.8)	1	(3.8)
血小板数減少	8	(30.8)	0	
好中球数減少	7	(26.9)	2	(7.7)
血中ビリルビン増加	5	(19.2)	1	(3.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(15.4)	3	(11.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(15.4)	1	(3.8)
体重減少	3	(11.5)	0	
血中クレアチニン増加	3	(11.5)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(11.5)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(53.8)	2	(7.7)
発熱	9	(34.6)	1	(3.8)
胸痛	3	(11.5)	0	
皮膚および皮下組織障害	13	(50.0)	2	(7.7)
斑状丘疹状皮疹	7	(26.9)	2	(7.7)
そう痒症	5	(19.2)	0	
血液およびリンパ系障害	13	(50.0)	5	(19.2)
貧血	13	(50.0)	5	(19.2)
代謝および栄養障害	12	(46.2)	2	(7.7)
低アルブミン血症	9	(34.6)	1	(3.8)
低ナトリウム血症	4	(15.4)	1	(3.8)
低カリウム血症	3	(11.5)	0	
食欲減退	3	(11.5)	0	
胃腸障害	12	(46.2)	4	(15.4)
悪心	7	(26.9)	0	
腹痛	4	(15.4)	0	
嘔吐	3	(11.5)	0	
腎および尿路障害	10	(38.5)	0	
蛋白尿	6	(23.1)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(26.9)	1	(3.8)
咳嗽	5	(19.2)	0	
筋骨格系および結合組織障害	7	(26.9)	1	(3.8)
四肢痛	3	(11.5)	0	
背部痛	3	(11.5)	0	

表 2.5.5.3-2　発現率が高かった（10%以上）有害事象の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験）（続き）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N＝26			
SOC	全Grade		Grade 3-4	
PT	n	（%）	n	（%）
感染症および寄生虫症	5	(19.2)	2	(7.7)
上気道感染	3	(11.5)	0	
血管障害	4	(15.4)	1	(3.8)
塞栓症	3	(11.5)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.5.5.3-3　発現率が高かった（10%以上）副作用の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N＝26			
SOC	全Grade		Grade 3-4	
PT	n	（%）	n	（%）
全体	23	(88.5)	10	(38.5)
臨床検査	21	(80.8)	10	(38.5)
リンパ球数減少	14	(53.8)	6	(23.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(23.1)	1	(3.8)
白血球数減少	8	(30.8)	1	(3.8)
血小板数減少	8	(30.8)	0	
好中球数減少	6	(23.1)	2	(7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(11.5)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(26.9)	2	(7.7)
発熱	5	(19.2)	1	(3.8)
皮膚および皮下組織障害	8	(30.8)	2	(7.7)
斑状丘疹状皮疹	6	(23.1)	2	(7.7)
そう痒症	3	(11.5)	0	
血液およびリンパ系障害	12	(46.2)	4	(15.4)
貧血	12	(46.2)	4	(15.4)
代謝および栄養障害	8	(30.8)	1	(3.8)
低アルブミン血症	5	(19.2)	1	(3.8)
腎および尿路障害	3	(11.5)	0	
蛋白尿	3	(11.5)	0	

MedDRA ver 22.1J

プロトコール治療開始から最終プロトコール治療後 30 日以内の死亡は 1/26 例（3.8%）に認められた。死因は PRIMARY DISEASE（髄膜転移）で、治験薬との因果関係は否定された。データカットオフ日までの死亡は 17/26 例（65.4%）でいずれも死因は PRIMARY DISEASE であった。［2.7.4.2.1.2］

重篤な有害事象は 8/26 例（30.8%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、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 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（3.8%）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。［2.7.4.2.1.3］

Grade 3 以上の有害事象は 15/26 例（57.7%）に認められた。認められた Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 7 例（26.9%）、貧血 5 例（19.2%）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例（11.5%）、好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹各 2 例（7.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、血中ビリルビン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、尿蛋白、発熱、歩行障害、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、イレウス、小腸出血、直腸閉塞、腹水、胸水、筋力低下、尿路感染、歯肉炎、高血圧、髄膜転移及び胆管狭窄各 1 例（3.8%）であった。このうち、リンパ球数減少 6 例（23.1%）、貧血 4 例（15.4%）、好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹各 2 例（7.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、血中ビリルビン増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿蛋白、発熱、歩行障害、低アルブミン血症及び高血圧各 1 例（3.8%）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。［2.7.4.2.1.1 2)］

投与中止に至った有害事象は 3/26 例（11.5%）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、小腸出血、腹水、髄膜転移及び貧血各 1 例（3.8%）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。［2.7.4.2.1.4 1)］

治験薬の投与延期に至った有害事象は 5/26 例（19.2%）に認められた。認められた治験薬の投与延期に至った有害事象は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 例（7.7%）、アレルギー性鼻炎、胸水、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、発熱、斑状丘疹状皮疹、胆管狭窄、イレウス及び塞栓症各 1 例（3.8%）であった。このうち、アレルギー性鼻炎、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、発熱、斑状丘疹状皮疹及び塞栓症各 1 例（3.8%）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。［2.7.4.2.1.4 2)］

2.5.5.3.2 器官別又は症候群別有害事象

本薬の留意すべき有害事象のカテゴリーとして、内分泌障害、胃腸毒性、肝毒性、肺毒性、腎毒性、皮膚毒性及び過敏症／Infusion reaction を設定した（定義は［2.7.4.2.1.5］参照）。

1606 試験における、留意すべき有害事象及び副作用のカテゴリー別の要約を表 2.5.5.3-4 に示した。

Grade 3 以上の留意すべき有害事象が認められたカテゴリーは肝毒性と皮膚毒性であり、いずれの事象も Grade 3 であった。このうち、肝毒性の留意すべき有害事象の 6 件中 4 件で

転帰が未回復の事象が認められたが、未回復の事象のうち 3 件で治験薬の投与は継続された。［2.7.4.2.1.5］

表 2.5.5.3-4　留意すべき有害事象及び副作用のカテゴリー別の要約（1606 試験）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	有害事象		副作用	
	N＝26		N＝26	
カテゴリー	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
サブカテゴリー	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
内分泌障害	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)
甲状腺障害	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)
胃腸毒性	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝毒性	10 (38.5)	4 (15.4)	7 (26.9)	2 (7.7)
肺毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎毒性	4 (15.4)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)
皮膚毒性	11 (42.3)	2 (7.7)	8 (30.8)	2 (7.7)
過敏症／Infusion reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

2.5.5.3.3　その他の留意すべき有害事象

その他の留意すべき有害事象のカテゴリーとして、脱髄、脳炎、移植片対宿主病、ギラン・バレー症候群、筋無力症候群、膵炎、ぶどう膜炎、筋炎、心筋炎及び横紋筋融解症を設定した。

1606 試験において、上記のその他の留意すべき有害事象のカテゴリーに該当する有害事象は認められなかった。［2.7.4.2.1.6］

2.5.5.3.4　小児へのニボルマブ単剤療法における安全性プロファイルの成人との比較検討

本薬単剤療法の小児における安全性プロファイルを成人と比較検討するため、1606 試験の cHL 患者及びコホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（以下、全治療例）と 15 試験の成人 cHL 患者で認められた有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.4.8-3］及び［表 2.7.4.8-4］に示した。

有害事象の発現率は、1606 試験の cHL 患者で 100.0%（1/1 例）及び全治療例で 96.2%（25/26 例）、15 試験の成人 cHL 患者で 100.0%（17/17 例）、副作用の発現率はそれぞれ 100.0%（1/1 例）、88.5%（23/26 例）及び 100.0%（17/17 例）であった。また、1606 試験の全治療例における Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現率はそれぞれ 57.7%（15/26 例）及び 38.5%（10/26 例）であり、15 試験の成人 cHL 患者における Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現率はいずれも 11.8%（2/17 例）であった。なお、1606 試験の cHL 患者で Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

15 試験の成人 cHL 患者で認められておらず 1606 試験の小児 cHL 患者で認められた有害事象は、嘔吐、上気道感染、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、接触皮膚炎及び蕁麻疹であり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加以外の事象の治験薬との因果関係は否定された。

15 試験の成人 cHL 患者と比較して 1606 試験の全治療例で 20%以上高い発現率で認められた有害事象は、リンパ球数減少 57.7%（15/26 例）、貧血 50.0%（13/26 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低アルブミン血症各 34.6%（9/26 例）、血小板数減少及び白血球数減少各 30.8%（8/26 例）、悪心 26.9%（7/26 例）、好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹各 26.9%（7/26 例）、及び蛋白尿 23.1%（6/26 例）であり、臨床検査に関連する有害事象が多く、ほとんどで治験薬との因果関係は否定されなかった。15 試験の成人 cHL 患者と比較して 1606 試験の全治療例で 10%以上高い発現率で認められた Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 26.9%（7/26 例）、貧血 19.2%（5/26 例）、及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 11.5%（3/26 例）であり、ほとんどで治験薬との因果関係は否定されなかった。［2.7.4.2.1.7］

2.5.5.4　　臨床検査値

1606 試験では、臨床検査の基準値範囲（小児臨床検査基準範囲又は JCOG 共用基準範囲）から外れた検査値が多く確認された。

全治療例において、血液学的検査及び生化学的検査（生化学的検査、代謝機能、甲状腺機能）に関連した有害事象が認められ、発現率が高かった（20%以上）有害事象は、血液学的検査ではリンパ球数減少［57.7%（15/26 例）］、白血球数減少及び血小板数減少［30.8%（8/26 例）］、並びに好中球数減少［26.9%（7/26 例）］、生化学的検査ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低アルブミン血症［34.6%（9/26 例）］であった。［2.7.4.3］

2.5.5.5　　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1606 試験の全治療例において、バイタルサイン［身長、体重、PS（ECOG）、血圧、脈拍数、体温及び経皮的酸素飽和度］に関連する有害事象として体重減少、体重増加及び高血圧が認められたが、いずれも 3 例以下であった。12 誘導心電図及び胸部 X 線検査で異常所見はほとんどなく、関連する有害事象はそれぞれで 1 例ずつ［洞性徐脈及び胸水（重篤な有害事象）］認められた。［2.7.4.4］

2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.6.1 内因性要因及び外因性要因の影響の検討

年齢（11 歳以下、12 歳以上）を層別因子とした有害事象及び副作用の発現状況において、年齢間で発現率に差がある事象の多くは臨床検査に関連するものであったが、各年齢層の対象者数は限定的であり、年齢が安全性評価に与える明らかな影響は特定できなかった。なお、12 歳以上のみで Grade 3 の斑状丘疹状皮疹が 2 例に発現したが、いずれも転帰は回復であった。［2.7.4.5.1］

2.5.5.7 過量投与、依存症及び乱用の可能性のリスク

本薬の重大な過量投与の報告はない。なお、本薬は国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）において最大20 mg/kgの投与経験があるが、DLTに該当する有害事象は認められなかった。

また、本薬について、薬物乱用の報告はない。本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が患者に静脈内投与する薬剤であり、薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられる。

2.5.5.8 市販後データ

日本における本薬の使用患者数について、2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認）から 2018 年 7 月 3 日までの使用成績調査の登録患者数は [redacted] 例であった。また、2018 年 7 月から 2019 年 3 月及び 2019 年 4 月から 2020 年 3 月までの IQVIA のデータから算出した推定使用患者数を加えると、2020 年 3 月 31 日までの使用患者数は、[redacted] 例と推定される。日本以外の全世界における本薬の使用患者数は、2014 年 12 月 22 日（米国での販売承認）から 2020 年 3 月 31 日までの IQVIA のデータから、[redacted] 例と推定される。以上より、日本を含む全世界における本薬の使用患者数は [redacted] 例と推定される（小野薬品工業株式会社及び Bristol-Myers Squibb 社主導の臨床試験、並びに拡大アクセスプログラム／コンパッショネートユースプログラムによる投与患者は除く）。

本薬について、2019 年 7 月 4 日から 2020 年 7 月 3 日までの調査期間データで、副作用は 27,591 件（重篤な副作用：19,348 件、非重篤な副作用：8,243 件）が報告された。重篤な副作用のうち 11,216 件が自発報告、文献情報及び当局からの情報、8,132 件が市販後の非介入試験又はその他の依頼に基づく非自発的な情報源（Solicited Sources）からの報告であった。非重篤な副作用はすべて自発報告、文献情報及び当局からの情報であった。

2020 年 7 月 3 日までの累積データで、副作用は 123,454 件（重篤な副作用：84,161 件、非重篤な副作用：39,293 件）報告され、重篤な副作用のうち 53,361 件が自発報告、文献情報及び当局からの情報、30,800 件が市販後の非介入試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情

報源（Solicited Sources）からの報告であった。非重篤な副作用はすべて自発報告、文献情報及び当局からの情報であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

HL はリンパ細網系から生じた細胞の限局性又は播種性の悪性腫瘍であり、主にリンパ節組織、肝臓、脾臓及び骨髄に浸潤する。症状は小児及び成人のいずれにおいても、無痛性のリンパ節腫脹、発熱、寝汗、体重減少、そう痒、脾腫及び肝腫など [3] であり、HL はこれらの症状を繰り返しながら進行して死に至る重篤な疾患である。日本の小児 HL の患者数は 10～73 例程度 [8] [9] であり、再発例の割合を成人と同様の 20%程度と想定すると、再発又は難治性の小児 HL の年間患者数は 2～15 例程度と推計される。HL は cHL と結節性リンパ球優位型 HL に大別され、小児 cHL の組織型は成人と比較して 14 歳未満の発症例で若干分布が異なる [9] ものの、成人と同一の 4 つ（結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型及びリンパ球減少型）であり、一般的に成人と共通の病態を持つと考えられる。

2.5.6.1.2 現行の治療

2.5.1.3 古典的ホジキンリンパ腫に対して現在使用されている主な治療法に示したように、日本では、小児 HL は改訂 Ann-Arbor 分類（Cotswolds 分類）[3] [10] によって早期例と進行例に病期分類され、小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン [10] を参考に治療が行われている。

一次治療では、ABVD 療法などを放射線照射と併用して高い治癒率を得てきた一方で、重篤な晩期合併症（性腺障害、二次がん、心・肺障害など）の報告がある。小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン [10] で推奨されるレジメンでは、成人で汎用される ABVD 療法よりも高い治癒率と晩期合併症の軽減が期待されるが、小児 HL に対する基本的な治療戦略は成人と同様に多剤併用化学療法又は多剤併用化学療法と放射線照射の併用療法である。

再発又は難治性の小児 cHL では、確立された治療法がなく小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン [10] にも推奨される治療が記載されていないため、医療現場では救援化学療法が実施されている。救援化学療法が奏効する患者に対しては ASCT が検討され、これらの治療に難治性を示す患者では同種造血幹細胞移植が検討される [3]。初回再発 HL では 70%前後の 5 年生存率を示し、十分に二次治療でサルベージ可能 [19] である一方で、二次治療に対して反応が乏しい、又は不応の症例における 5 年無増悪生存率は 20%前後と予後不良である [20]。

2019 年 12 月に再発又は難治性 CD30 陽性 HL に対してブレンツキシマブ ベドチンの小児用法・用量が承認された [13)] が、現時点で当該治療後の選択肢はないことからアンメットメディカルニーズは未だ高いと考えられる。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 既存治療を終えた再発又は難治性の小児 cHL において既承認の成人 cHL と同様の高い有効性が期待できる

1606 試験に組入れられた小児の cHL 患者 1 例において CR が得られている。また、070 試験において、小児の再発又は難治性の HL 患者 3/10 例で奏効が認められたと報告されている。さらに、cHL は疾患経過及び期待される医薬品への反応が小児と成人の間で十分に類似しており、1606 試験では小児における本薬の忍容性が確認され、薬物動態も成人と小児で大きな違いは認められなかった。したがって、「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について（薬生薬審発 1227 第 5 号）[1)]」における外挿の要件を基に、成人の再発又は難治性の cHL に対する本薬の高い臨床的有効性は小児へも外挿できるものと考える（2.5.1.6.2）。以上より、本薬は再発又は難治性の小児 cHL において、既承認の成人 cHL と同様の高い有効性が期待でき、新たな治療選択肢になると考えられる。

2.5.6.2.2 ブレンツキシマブ ベドチン抵抗例において奏効が認められた

1606 試験で CR が認められた小児の cHL 患者は、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療歴を有していた。そのため、本薬はブレンツキシマブ ベドチンとは異なる新規作用機序を有する治療薬として、再発又は難治性の小児 cHL に対する新たな治療選択肢になると考えられる。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 本薬の小児 cHL 患者への投与経験が限定的であること

1606 試験の cHL 患者で認められた副作用は Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のみであったが、1 例のみの情報であることに留意する必要がある。なお、本薬の小児に対する安全性は以下の検討により、小児固形がんの安全性情報も含めて評価した。

成人 cHL の承認申請当時、既に効能・効果を有していた固形がん（悪性黒色腫、非小細胞肺がん、腎細胞がん）と cHL の安全性プロファイルの差異について検討した結果、cHL で発現率が 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いずれの固形がんに対しても認められず、安全性プロファイルに大きな差異はないと判断している。また審査の結果、再発又は

難治性の cHL 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及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）の審査において注意が必要と判断された事象であると機構より判断されている（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）。なお、成人を対象とした海外臨床試験において、本薬投与後に同種造血幹細胞移植が実施された患者に対して、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められたとの報告があったが、既に添付文書にて注意喚起を行っており、その他、本薬投与による cHL 固有の安全性シグナルは認められていない。また、HL は造血器腫瘍の中でも骨髄浸潤／CNS 浸潤が少なく固形腫瘍的な性質が強いため、血液毒性は固形腫瘍と大きく変わらないと推測される。そのため、本薬の小児に対する安全性を評価するに際して、登録された cHL 患者 1 例と、その他の固形がん患者 25 例を併せて評価することは可能と判断した。

15 試験の成人と比較して小児（26 例：cHL1 例、固形がん 25 例）で 10%以上発現率が高かった副作用は、リンパ球数減少（小児 53.8%、成人 0%）、貧血（小児 46.2%、成人 5.9%）、血小板数減少及び白血球数減少（いずれも小児 30.8%、成人 5.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹（いずれも小児 23.1%、成人 0%）、低アルブミン血症（小児 19.2%、成人 0%）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び蛋白尿（いずれも小児 11.5%、成人 0%）であった。また、成人と比較して小児で 10%以上発現率が高かった Grade3 以上の副作用は、リンパ球数減少（小児 23.1%、成人 0%）であった。

小児がんは殺細胞性抗悪性腫瘍剤に対する感受性が高く、固形がんでは成人と比較して強度の強い化学療法が実施されている。1606 試験は 3rd line 以降の小児固形がん又は HL を対象としており、このことが臨床検査に関連する副作用の高い発現率に影響した一因と考えられた。また、斑状丘疹状皮疹の発現率が高かったものの、本薬の投与継続は可能であった。そのため、緊急時に十分対応できる医療機関において小児がんに対するがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により適正に使用されることで、成人と同様に管理可能と判断した。

2.5.6.3.2　　小児に対する本薬の固定用量の設定に対するリスクについて

成人では、2018 年 8 月に、「本薬の投与量の体重換算用量から固定用量への変更」が承認され、2020 年 9 月には、本薬単独投与時の固定用量である「240 mg Q2W」に加えて、「480 mg Q4W」の追加が体重制限を設けずに承認されている。1606 試験における本薬の用法用量は 3 mg/kg Q2W であり、小児に対して本薬を固定用量（240 mg Q2W、480 mg Q4W）で投与した経験はないものの、特に「480 mg Q4W」の用法・用量は、就学中の小児においても通院回数の減少など利便性の向上に期待できるものと思われる。

固定用量投与時には低体重の患者で曝露量が高値になるが、12～15歳の小児では成人と比較して低体重の患児が存在するため、低体重の小児に対する固定用量の設定は現行のデータではリスクがあると考えられる。そこで、小児の医薬品開発に関する FDA ガイダンス [24)] を参考に 12 歳以上の小児には体重制限を設けることとし、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児に対しては、成人と同様に「240 mg Q2W」及び「480 mg Q4W」を設定することとした。これまでに成人がん患者を対象として評価した本薬の薬物動態プロファイルを踏まえると、12 歳以上（体重 40 kg 以上）の小児については、成人と同様に本薬の用法及び用量として固定用量（240 mg Q2W、480 mg Q4W）を採用したとしても、体重換算用量（3 mg/kg Q2W）と比較して臨床的に意義のある影響は生じないと考えられたため、小児に対しても固定用量の設定は可能と判断した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

現在、再発又は難治性 CD30 陽性 HL に対してブレンツキシマブ ベドチンの小児用法及び用量が承認されているが、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療後の効果的な薬剤は存在しない。本薬は、1606 試験において、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療後の小児に対して CR を示している。また、15 試験の有効性を小児に外挿できると考えることから本薬はブレンツキシマブ ベドチンとは異なる新規作用機序を有する治療薬として、再発又は難治性の小児 cHL に対する新たな治療選択肢になると考えられる。安全性について、1606 試験に登録された小児 cHL の患者が 1 例のみであったことに留意する必要があるものの、その他の固形がん患者も含めた安全性の評価に基づき、緊急時に十分対応できる医療機関において、小児がんに対するがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって適正使用されることで成人と同様に管理可能と判断している。また、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児に限定されるものの、成人と同じ固定用量を設定することで、特に「480 mg Q4W」の用法及び用量は、就学中の小児においても通院回数の減少など利便性の向上が期待できる。以上、アンメットメディカルニーズの高い再発又は難治性の cHL に対する本薬の小児用法及び用量の追加は、臨床的意義が高く、新たな治療の選択肢になるものと判断した。

2.5.7 参考文献

1） 小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について　薬生薬審発 1227 第 5 号　平成 29 年 12 月 27 日

2） Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007;19:813-24.

3） 一般社団法人 日本小児血液・がん学会編．小児血液・腫瘍学．診断と治療社

4） 厚生労働省健康局がん・疾病対策課．平成 29 年 全国がん登録罹患数・率報告 [update 2020 年 4 月 27 日]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000624853.pdf

5） Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Pathol Int. 2000;50:696-702.

6） Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int. 2008;58:174-82.

7） 厚生労働省政策統括官（統計・情報政策、政策評価担当）．平成 29 年 患者調査（傷病分類編）．Available from:https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h29syobyo.pdf

8） CancerMpact Hodgkin Lymphoma - Japan (Epidemiology/Incidence) [update 2020]

9） 古賀友紀，熊谷昌明．小児ホジキンリンパ腫．日小血会誌．2010;24:255-60.

10） 一般社団法人 日本小児血液・がん学会編．小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン．Available from:http://27.34.141.112/pdf/journal/childhood_leukemia_lymphoma_guideline/Lymphoma.pdf

11） 一般社団法人 日本血液学会編，造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版．Available from:http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html

12） Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, et al. Phase II study of ABVd therapy for newly diagnosed clinical stage II-IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). Int J Hematol. 2010;92:713-24.

13） ブレンツキシマブ ベドチン（アドセトリス点滴静注用 50 mg，武田薬品工業株式会社）医薬品添付文書．2019 年 12 月改訂（第 1 版）

14） Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin’s disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet. 1993;341:1051-4.

15） Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008;326-33.

16） Von Tresckow B, Müller H, Eichenhauer DA, Glossmann JP, Josting A, Böll B, et al. Outcome and risk factors of patients with Hodgkin Lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplant. Leuk Lymphoma. 2014;55:1922-4.

17） Lieskovsky YE, Donaldson SS, Torres MA, Wong RM, Amylon MD, Link MP, et al. High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Recurrent or Refractory Pediatric Hodgkin’s Disease: Results and Prognostic Indices. J Clin Oncol. 2004;22:4532-40.

18） Akhtar S, Abdelsalam M, El Weshi A, Al Husseini H, Janabi I, Rahal M, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for Hodgkin’ s lymphoma in the kingdom of Saudi Arabia:King Faisal specialist hospital and research center experience. Bone Marrow Transplantation. 2008;42:S37–S40.

19） Shankar A, Hayward J, Kirkwood A, McCarthy K, Hewitt M, Morland B, et al. Treatment outcome in children and adolescents with relapsed Hodgkin lymphoma--results of the UK HD3 relapse treatment strategy. Br J Haematol. 2014;165:534-44.

20） Satwani P, Ahn K W, Carreras J, Abdel-Azim H, Cairo M S, Cashen A, et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2015;50:1416-23.

21） Andorsky DJ, Yamada RE, Said J, Pinkus GS, Betting DJ, Timmerman JM. Programmed death ligand 1 is expressed by non-hodgkin lymphomas and inhibits the activity of tumor-associated T cells. Clin Cancer Res. 2011;17:4232-44.

22） Dilly-Feldis M, Aladjidi N, Refait JK, Parrens M, Ducassou S, Rullier A. Expression of PD-1/PD-L1 in children's classical Hodgkin lymphomas. Pediatr Blood Cancer. 2019;e27571.

23） 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて　医薬審 1334 号　平成 12 年 12 月 15 日

24） 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.