

## 審査報告書

平成 30 年 4 月 13 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  
[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 29 年 9 月 29 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（6）新用量医薬品  
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（25 薬）第 308 号、平成 25 年 6 月 17 日付け薬食審査発 0617 第 1 号）  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、ニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与の根治切除不能な悪性黒色腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、大腸炎・下痢・消化管穿孔及び肝機能障害・硬化性胆管炎について、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]

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  
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

（変更なし）

[用法及び用量]

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。

イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1 mg/kg（体重）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 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、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

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）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

平成30年3月9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

- ① [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29年9月29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  
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  
(変更なし)
- [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。  
● イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1 mg/kg（体重）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 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)

② [販 売 名] ヤーボイ点滴静注液 50 mg  
 [一 般 名] イピリムマブ（遺伝子組換え）  
 [申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
 [申請年月日] 平成 29 年 9 月 29 日  
 [剤形・含量] 1 バイアル（10 mL）中にイピリムマブ（遺伝子組換え）50 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

（変更なし）

[申請時の用法・用量] 化学療法未治療の場合：  
 通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。

化学療法既治療の場合：  
 通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。

（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.....	3
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.....	4
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.....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	29

[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

NIVO 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。

IPI は、米国 Medarex 社（現 Bristol-Myers Squibb 社）により創製された、CTLA-4 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、T 細胞に発現している負（T 細胞の活性化を抑制的に調節）の補助刺激受容体である CTLA-4 と、抗原提示細胞に発現している CD80 及び CD86（それぞれ B7.1 及び B7.2）分子との結合を阻害し、腫瘍に対する T 細胞の免疫反応を亢進させること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、NIVO 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療切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として承認されている。また、IPI は2015年7月に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

悪性黒色腫に対する NIVO/IPI 投与の臨床開発として、海外において、Bristol-Myers Squibb 社により、①根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした第 I b 相試験（004 試験）、並びに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②第 II 相試験（069 試験）及び③第 III 相試験（067 試験）が、それぞれ①2009年12月、②2013年8月及び③2013年11月から実施された。

米国では、069 試験を主要な試験成績として、2015年3月に悪性黒色腫に対する NIVO/IPI 投与に係る NIVO の承認申請が行われ、2015年9月に「OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of patients with BRAF V600 wild-type, unresectable or metastatic melanoma.」を効能・効果として迅速承認された。また、067 試験を主要な試験成績として、2015年7月に承認申請が行われ、2016年1月に「OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma.」を効能・効果として承認された。IPI については、2011年3月に「YERVOY (ipilimumab) is indicated for the treatment of unresectable or metastatic melanoma.」を効能・効果として承認されており、悪性黒色腫に対して NIVO との併用投与で使用することが可能である。

EU では、067 試験を主要な試験成績として、2015年6月に悪性黒色腫に対する NIVO/IPI 投与に係る NIVO の承認申請が行われ、2016年5月に「OPDIVO as monotherapy or in combination with ipilimumab is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.」を効能・効果として承認された。IPI については、2013年10月に「YERVOY is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.」を効能・効果として承認されており、悪性黒色腫に対して NIVO との併用投与で使用することが可能である。

なお、2018年1月時点において、悪性黒色腫に対する NIVO/IPI 投与は、57の国又は地域で承認されている。

本邦においては、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第Ⅱ相試験（17 試験）が 20 年 月 から実施された。

今般、067 試験を主要な試験成績として、悪性黒色腫に対する NIVO/IPI 投与の用法・用量を追加する NIVO 及び IPI の一変申請が行われた。

なお、NIVO 及び IPI は「悪性黒色腫」を予定される効能・効果として、それぞれ 2013 年 6 月及び 2013 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（25 薬）第 308 及び 300 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

本申請において新たな「非臨床薬理試験に関する資料」が提出されたが、機構は、申請者の説明内容について初回承認時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。

## 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」として新たな試験成績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

#### 6.1.1 PPK 解析

##### 6.1.1.1 NIVO の PPK 解析

国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験）、国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）、海外第Ⅰ相試験（CA209001 試験、CA209003 試験、CA209009 試験、CA209012 試験及び CA209016 試験）、海外第Ⅰb 相試験（004 試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CA209032 試験）、海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験、CA209063 試験及び 069 試験）、海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験、CA209037 試験、CA209057 試験、CA209066 試験及び 067 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験、ONO-4538-10/CA209026 試験、ONO-4538-16/CA209214 試験及び ONO-4538-27/CA209227 試験）で得られた NIVO の PK データ（4,805 例、25,555 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 Version 7.3.0）。なお、NIVO 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、NIVO 単独投与時の 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、eGFR、PS、性別及び人種、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、NIVO の CL に対する共変量として IPI の併用及び癌腫 (NSCLC、悪性黒色腫、RCC 及び SCLC) 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 NIVO 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 35.2 及び 36.6%) の範囲内であったこと等から、当該共変量が NIVO の PK に及ぼす影響は限定的であると考え、と申請者は説明している。

#### 6.1.1.2 IPI の PPK 解析

国内第 II 相試験 (CA184396 試験)、海外第 I 相試験 (CA209012 試験)、海外第 I b 相試験 (004 試験)、海外第 I / II 相試験 (CA209032 試験)、海外第 II 相試験 (CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験、CA184022 試験及び 069 試験)、海外第 III 相試験 (067 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (ONO-4538-16/CA209214 試験及び ONO-4538-27/CA209227 試験) で得られた IPI の PK データ (2,356 例、9,555 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 Version 7.3.0)。なお、IPI 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、IPI 単独投与時の PPK 解析<sup>2)</sup>の結果に基づき、①CL 及び②VC にそれぞれ①体重及び LDH、並びに②体重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、IPI の CL に対する共変量として NIVO の併用及び癌腫 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC、悪性黒色腫、RCC 及び SCLC) 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 IPI 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 33.0 及び 24.9%) の範囲内であったこと等から、当該共変量が IPI の PK に及ぼす影響は限定的であると考え、と申請者は説明している。

#### 6.1.2 IPI の PK に対する抗 IPI 抗体の影響

NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後に、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与した国内第 II 相試験 (17 試験)、海外第 I b 相試験 (004 試験) のコホート 8、海外第 II 相試験 (069 試験) 及び海外第 III 相試験 (067 試験) における抗 IPI 抗体の発現状況は、以下のとおりであった。

- 抗 IPI 抗体<sup>3)</sup> が陽性を示した患者の発現状況は、下記のとおりであった。
  - ① IPI 投与後に、連続した 2 測定時点以上で抗 IPI 抗体が陽性を示した患者は、17 試験、004 試験 (コホート 8)、069 試験及び 067 試験のいずれにおいても認められなかった。
  - ② 最終測定時点で抗 IPI 抗体が陽性を示した患者は、17 試験、004 試験 (コホート 8)、069 試験及び 067 試験でそれぞれ 0 例、0 例、2/70 例 (2.9%) 及び 8/290 例 (2.8%) であった。

<sup>1)</sup> 国内第 I 相試験 (ONO-4538-01 試験)、国内第 II 相試験 (ONO-4538-02 試験)、海外第 I 相試験 (CA209001 試験、CA209003 試験、CA209009 試験及び CA209039 試験)、海外第 I / II 相試験 (CA209032 試験)、海外第 II 相試験 (CA209010 試験、CA209063 試験及び CA209205 試験)、海外第 III 相試験 (CA209017 試験、CA209037 試験、CA209057 試験、CA209066 試験及び 067 試験)、国際共同第 II 相試験 (ONO-4538-22/CA209275 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験、ONO-4538-10/CA209026 試験及び ONO-4538-11/CA209141 試験) で得られた NIVO の PK データ (3,458 例、18,645 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 7.3.0)。

<sup>2)</sup> 海外第 II 相試験 (CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験及び CA184022 試験) で得られた IPI の PK データ (499 例、2,095 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 6.1.1)。

<sup>3)</sup> 検体中の IPI が抗 IPI 抗体の測定法に影響を及ぼす可能性が低いとされた [ ] 法 (「平成 27 年 5 月 19 日付け 審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」参照) を用いて検討された。

- ③ IPI 投与後に抗 IPI 抗体が陽性を示し、かつ最終測定時点で抗 IPI 抗体が陰性を示した患者は、17 試験、004 試験（コホート 8）、069 試験及び 067 試験でそれぞれ 2/30 例（6.7%）、1/32 例（3.1%）、6/70 例（8.6%）及び 16/290 例（5.5%）であった。
- 抗 IPI 中和抗体が陽性を示した患者は、004 試験（コホート 8）、069 試験及び 067 試験でそれぞれ 0 例、0 例及び 1/290 例（0.3%）であった。なお、17 試験では、抗 IPI 中和抗体の評価は行われなかった。

申請者は、PPK 解析（6.1.1.2 参照）の対象に含まれた IPI 3 mg/kg を Q3W で静脈内投与した患者において、抗 IPI 抗体<sup>3)</sup> 陽性患者及び陰性患者の血清中 IPI 濃度を検討した結果、明確な差異は認められなかったこと（表 1）等から、IPI の PK に対する抗 IPI 抗体の明確な影響は認められていない旨を説明している。

表 1 抗 IPI 抗体の陽性患者及び陰性患者における血清中 IPI 濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

測定時点	n	抗 IPI 抗体陽性患者	n	抗 IPI 抗体陰性患者
22 日目投与前	7	11.0 $\pm$ 2.59	132	11.6 $\pm$ 4.87
43 日目投与前	13	16.3 $\pm$ 6.57	135	16.9 $\pm$ 6.77
64 日目投与前	7	13.7 $\pm$ 6.89	80	17.0 $\pm$ 7.34
85 日目投与前	1	32.3	29	18.3 $\pm$ 8.20
169 日目投与前	1	3.51	23	2.29 $\pm$ 1.75

算術平均値 $\pm$ 標準偏差（n=1 の場合は個別値）

### 6.1.3 NIVO と IPI との間の薬物動態学的相互作用

申請者は、以下の点等から、NIVO/IPI 投与時において、NIVO と IPI との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低い旨を説明している。

- PPK 解析（6.1.1.1 参照）の対象に含まれた NIVO 0.3~10 mg/kg を Q3W で単独投与した患者と NIVO 0.3~10 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で併用投与した患者との間で、血清中 NIVO 濃度<sup>4)</sup> に明確な差異は認められなかったこと（表 2）。

表 2 NIVO 単独投与時と NIVO/IPI 投与時の血清中 NIVO 濃度（ $\mu\text{g/mL}/(\text{mg/kg})$ ）

測定時点		n	NIVO 単独投与	n	NIVO/IPI 投与
1 日目	投与後	286	20.0 $\pm$ 10.2	458	20.7 $\pm$ 15.6
22 日目	投与前	283	5.09 $\pm$ 2.05	410	4.48 $\pm$ 5.64
	投与後	33	16.2 $\pm$ 3.45	13	22.4 $\pm$ 7.51
43 日目	投与前	103	7.87 $\pm$ 3.36	344	5.64 $\pm$ 3.33
	投与後	30	18.2 $\pm$ 3.77	228	22.7 $\pm$ 7.81
64 日目	投与前	96	9.79 $\pm$ 4.55	68	6.57 $\pm$ 3.54
	投与後	27	19.2 $\pm$ 3.98	34	20.7 $\pm$ 6.83

算術平均値 $\pm$ 標準偏差

- PPK 解析（6.1.1.2 参照）の対象に含まれた IPI 3 mg/kg を Q3W で単独投与した患者と NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で併用投与した患者との間で、血清中 IPI 濃度に明確な差異は認められなかったこと（表 3）。

<sup>4)</sup> 複数用量（0.3~10 mg/kg）の NIVO のデータが含まれるため、投与量（mg/kg）で補正された。



表3 IPI 単独投与時と NIVO/IPI 投与時の血清中 IPI 濃度 (µg/mL)

測定時点		n	IPI 単独投与	n	NIVO/IPI 投与
1 日目	投与後	105	61.0±17.3	105	69.2±17.0
22 日目	投与前	17	13.4±3.56	148	11.6±4.77
43 日目	投与前	89	17.3±7.45	106	16.3±8.84
	投与後	43	74.9±18.8	13	80.7±25.4
64 日目	投与前	45	16.7±8.14	82	16.6±7.33

算術平均値±標準偏差

## 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、NIVO 及び IPI の PK 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 4 に示す国内第 II 相試験 1 試験、海外第 I b 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。

表 4 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	17 試験	II	化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者	30	NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	004 試験	I b	根治切除不能な悪性黒色腫患者	用量漸増パート 53 ①14 ②17 ③16 ④ 6  拡大パート 41	用量漸増パート 以下の用量で NIVO 及び IPI を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO を Q3W で 4 回静脈内投与し、その後は NIVO 及び IPI を Q12W で 8 回静脈内投与 ① コホート 1 : NIVO 0.3 mg/kg、IPI 3 mg/kg ② コホート 2 : NIVO 1 mg/kg、IPI 3 mg/kg ③ コホート 2a : NIVO 3 mg/kg、IPI 1 mg/kg ④ コホート 3 : NIVO 3 mg/kg、IPI 3 mg/kg  拡大パート コホート 8 : NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で 48 回静脈内投与	安全性 忍容性 PK
		069 試験	II	化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者	142 ①95 ②47	① NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ② プラセボ及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、プラセボを Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
		067 試験*	III	化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者	945 ①314 ②316 ③315	① NIVO/IPI 群 NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ② NIVO 群 NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ③ IPI 群 IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与	有効性 安全性

\* : 067 試験は二重盲検試験であり、NIVO 及び IPI それぞれに該当するプラセボが、実薬の NIVO 及び IPI の投与されるスケジュールに応じて投与され、盲検性が維持された。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事

象等」の項に、また、PKに関する試験成績は「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内臨床試験

#### 7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：17 試験<20 年 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日]>）

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：30 例）を対象に、NIVO/IPI の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 施設で実施された。

用法・用量は、NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与し、疾患進行又は治験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 30 例全例に治験薬が投与され、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver1.1 に基づく中央判定による奏効率とされた。なお、試験開始時点では、069 試験の結果<sup>5)</sup>に基づき、閾値奏効率及び期待奏効率がそれぞれ 10.0 及び 45.0%と設定されていたが、その後、067 試験の結果<sup>6)</sup>が得られたことから治験実施計画書が改訂され、それぞれ 23.8 及び 52.0%に変更された。また、当該変更に伴い、目標症例数も 14 例から 30 例に変更された（治験実施計画書第 4.0 版（20 年 月 日付け））。

有効性について、奏効率の結果は表 5 のとおりであり、奏効率の 95%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（23.8%）を上回らなかった。

**表 5 最良総合効果及び奏効率の主解析の結果**  
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団、中央判定、20 年 月 日データカットオフ<sup>7)</sup>)

最良総合効果	例数 (%)	
	30 例	
CR	1 (3.3)	
PR	9 (30.0)	
SD	12 (40.0)	
PD	7 (23.3)	
NE	1 (3.3)	
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )	10 (33.3 [17.3, 52.8] )	

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

### 7.1.2 海外臨床試験

#### 7.1.2.1 海外第 I b 相試験（CTD 5.3.3.2.1：004 試験<2009 年 12 月～20 年 月>）

根治切除不能な悪性黒色腫患者（症例数：94 例）を対象に、NIVO/IPI の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 カ国、4 施設で実施された。

<sup>5)</sup> 奏効率 [95%CI] (%) は、NIVO/IPI 群で 55.8 [45.2, 66.0]、IPI 群で 8.5 [2.4, 20.4] であった。

<sup>6)</sup> 奏効率 [95%CI] (%) は、NIVO/IPI 群で 57.6 [52.0, 63.2]、IPI 群で 19.0 [14.9, 23.8] であった。

<sup>7)</sup> 解析の実施時期は、 最後に登録された患者に対する初回投与から 6 カ月後の画像判定結果が得られた際に実施された。

用法・用量は、コホート 1～5<sup>8)</sup> では NIVO 及び IPI を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO を Q3W で 4 回静脈内投与し、その後は NIVO 及び IPI を Q12W で 8 回静脈内投与とされ、コホート 8 では NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で 48 回静脈内投与することとされた。なお、コホート 3 の用量は MTD を超えていると判断され、コホート 4 及び 5 への登録は中止となり、また、治験実施計画書が改訂され、コホート 2a<sup>9)</sup> が追加された（治験実施計画書第 4 版（20 年 月 日付け））。

本試験の用量漸増パート（コホート 1～3 及び 2a）及び拡大パート（コホート 8）に登録された 94 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本試験の用量漸増パート（コホート 1～3 及び 2a）において、いずれかの治験薬の初回投与後 63 日まで又は両治験薬の 3 回目投与後 21 日までのいずれか遅い時点までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。

コホート 1～3 に登録された 37 例（コホート 1：14 例、コホート 2：17 例、コホート 3：6 例）全例に治験薬が投与され、DLT はコホート 1 で 1/14 例（Grade 3 の AST 増加/ALT 増加）、コホート 2 で 2/17 例（Grade 2 のぶどう膜炎 1 例、Grade 2 及び 3 の AST 増加/ALT 増加 1 例）、コホート 3 で 3/6 例（Grade 3 のリパーゼ増加 1 例、Grade 4 のリパーゼ増加 2 例）に認められた。また、コホート 2a に登録された 16 例全例に治験薬が投与され、忍容性が評価された結果、DLT は認められなかった。以上から、コホート 2 及びコホート 2a の用量が MTD と判断された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 100 日以内の死亡は 10 例（コホート 1：4 例、コホート 8：6 例）に認められた。疾患進行による死亡 9 例（コホート 1：4 例、コホート 8：5 例）を除く患者の死因は、多臓器不全/腸球菌性敗血症 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.1.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.1：069 試験＜2013 年 8 月～実施中〔有効性のデータカットオフ日：2014 年 7 月 24 日、安全性のデータカットオフ日：20 年 月 日〕＞）

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：約 100 例）を対象に、①NIVO/IPI と②IPI との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 2 カ国、21 施設で実施された。

用法・用量は、①NIVO/IPI 及び②IPI でそれぞれ以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

- ① NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与する。
- ② プラセボ及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、プラセボを Q2W で静脈内投与する。

本試験に登録され、無作為化された 142 例（NIVO/IPI 群 95 例、IPI 群 47 例）が有効性の解析対象とされた。また、治験薬が投与された 140 例（NIVO/IPI 群 94 例、IPI 群 46 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、*BRAF* 遺伝子野生型の患者（NIVO/IPI 群 72 例、IPI 群 37 例）における

<sup>8)</sup> 各コホートにおける NIVO 及び IPI の用量は、以下のように計画された。

コホート 1：NIVO 0.3 mg/kg、IPI 3 mg/kg、コホート 2：NIVO 1 mg/kg、IPI 3 mg/kg、コホート 3：NIVO 3 mg/kg、IPI 3 mg/kg、コホート 4：NIVO 10 mg/kg、IPI 3 mg/kg、コホート 5：NIVO 10 mg/kg、IPI 10 mg/kg

<sup>9)</sup> コホート 2a の用法・用量は、NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与し、その後は NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q12W で 8 回静脈内投与と設定された。

RECIST ver1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率とされ、主解析は最後に無作為化された *BRAF* 遺伝子野生型の患者が治験薬投与後 24 週間以上観察された時点で実施することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた *BRAF* 遺伝子野生型の患者における奏効率の結果は表 6 のとおりであり、IPI 群に対する NIVO/IPI 群の優越性が示された。

表 6 最良総合効果及び奏効率の主解析の結果  
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団、治験担当医師判定、2014 年 7 月 24 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	NIVO/IPI 群 72 例	IPI 群 37 例
CR	12 (16.7)	0
PR	31 (43.1)	4 (10.8)
SD	10 (13.9)	12 (32.4)
PD	10 (13.9)	16 (43.2)
NE	9 (12.5)	5 (13.5)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*1] (%))	43 (59.7 [47.5, 71.1])	4 (10.8 [3.0, 25.4])
オッズ比 [95%CI]	12.23 [3.69, 51.40]	
p 値 (両側)*2	<0.0001	

\*1 : 正確法、\*2 : Fisher の直接確率検定、有意水準 (両側) 0.05

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 NIVO/IPI 群 5 例、IPI 群 2 例に認められた。疾患進行による死亡 3 例 (NIVO/IPI 群 1 例、IPI 群 2 例) を除く患者の死因は、NIVO/IPI 群で敗血症性ショック、肺塞栓症、塞栓性脳卒中及び心室性不整脈各 1 例であり、うち、心室性不整脈 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.1.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 067 試験 < 2014 年 12 月 ~ 実施中 [有効性のデータカットオフ日 : 2016 年 8 月 1 日 (OS) 、2016 年 12 月 1 日 (PFS) 、安全性のデータカットオフ日 : 2016 年 8 月 1 日] > )

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 約 915 例) を対象に、①NIVO/IPI 又は②NIVO と③IPI との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 21 カ国、137 施設で実施された。

用法・用量は、①NIVO/IPI、②NIVO 及び③IPI でそれぞれ以下の①~③のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

- ① NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与する。
- ② NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与する。
- ③ IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与する<sup>10)</sup>。

本試験に登録され、無作為化された 945 例 (NIVO/IPI 群 314 例、NIVO 群 316 例、IPI 群 315 例) が ITT 集団として有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 937 例 (NIVO/IPI 群 313 例、NIVO 群 313 例、IPI 群 311 例) が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、試験開始時点では OS とされていたが、根治切除不能な悪性黒色腫に対する治療選択肢の増加による後治療の影響を考慮して治験実施計画書が改訂され、主要評価項目に PFS

<sup>10)</sup> IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与後、プラセボを Q2W で静脈内投与することとされた。

(RECIST ver1.1に基づく治験担当医師判定、以下、同様)が追加された(治験実施計画書第2版(20年 月 日付け))。

OS及びPFSの主解析は、それぞれ全例が治験薬投与後28カ月間観察された時点及び9カ月間観察された時点で実施することとされた。主要評価項目を2つ設定することに伴う多重性を調整するため、有意水準はOS及びPFSにそれぞれ0.04及び0.01と分割された。また、IPI群に対する①NIVO/IPI群及び②NIVO群の検定を実施することに伴う多重性を調整するため、OS及びPFSの解析について、それぞれHochberg法及びBonferroni法が用いられた。

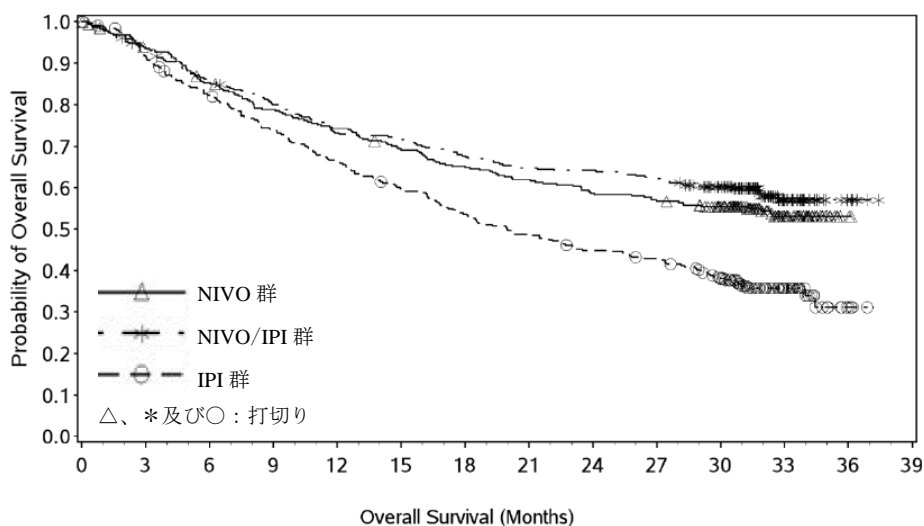
有効性について、主要評価項目とされたOS(2016年8月1日データカットオフ)及びPFS(20年 月 日データカットオフ)の結果並びにKaplan-Meier曲線は、それぞれ表7並びに図1及び2のとおりであり、IPI群に対するNIVO/IPI群及びNIVO群の優越性が検証された。

表7 OS及びPFSの解析結果  
(ITT集団、OS:2016年8月1日データカットオフ、PFS:20年 月 日データカットオフ)

例数	NIVO/IPI群	NIVO群	IPI群	
	314	316	315	
OS	イベント数(%)	128(40.8)	142(44.9)	197(62.5)
	中央値[95%CI](カ月)	—	—[29.08, —]	19.98[17.08, 24.61]
	ハザード比[98%CI]*1	0.55[0.42, 0.72]	0.63[0.48, 0.81]	NA
	p値(両側)*2,*3	<0.0001	<0.0001	NA
PFS	イベント数(%)	151(48.1)	174(55.1)	234(74.3)
	中央値[95%CI](カ月)	11.50[8.90, 16.72]	6.87[4.34, 9.46]	2.89[2.79, 3.42]
	ハザード比[99.5%CI]*1	0.42[0.31, 0.57]	0.57[0.43, 0.76]	NA
	p値(両側)*2,*4	<0.0001	<0.0001	NA

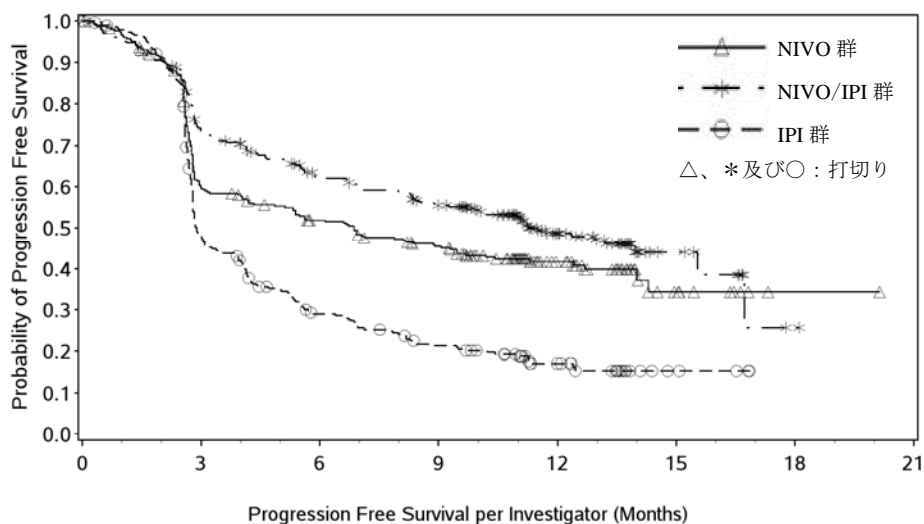
—:推定不可、\*1:PD-L1発現状況(5%以上、5%未満)<sup>11)</sup>、*BRAF*遺伝子(変異型、野生型)及びM Stage(M0、M1a、M1b、M1c)を層別因子とした、IPI群に対する層別Cox回帰、\*2:PD-L1発現状況(5%以上、5%未満)<sup>11)</sup>、*BRAF*遺伝子(変異型、野生型)及びM Stage(M0、M1a、M1b、M1c)を層別因子とした層別log-rank検定、\*3:有意水準(両側)0.02、\*4:有意水準(両側)0.005

<sup>11)</sup> 腫瘍組織中におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合。なお、067試験の治験開始時点ではバリデートされたIHC法を使用できなかったため、予備的なIHC法(verified version)が用いられた(7.R.4.2参照)。



Number of Subjects at Risk														
Nivolumab	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3	0
Nivolumab + Ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7	0
Ipilimumab	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4	0

図1 OSの解析時点でのKaplan-Meier曲線  
(ITT 集団、2016年8月1日データカットオフ)



Number of Subjects at Risk								
Nivolumab	316	177	147	124	50	9	1	0
Nivolumab + Ipilimumab	314	219	173	151	65	11	1	0
Ipilimumab	315	137	77	54	24	4	0	0

図2 PFSの解析時点でのKaplan-Meier曲線  
(ITT 集団、2016年8月1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NIVO/IPI群21例、NIVO群14例、IPI群20例に認められた。疾患進行による死亡37例（NIVO/IPI群11例、NIVO群9例、IPI群17例）を除く患者の死因は、NIVO/IPI群で突然死、呼吸不全及び肺塞栓症各2例、心突然死、肺炎/胸水、呼吸困難及び肺炎各1例、NIVO群で憩室穿孔、上部消化管出血、死亡、胃出血及び胃腸障害各1例、IPI群で肺塞栓症、心停止及び頭蓋内出血各1例であり、うち、IPI群の心停止1例は、治験薬との

因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、悪性黒色腫患者における NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、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海外第Ⅲ相試験（067 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人の悪性黒色腫患者における NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性については、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国内第Ⅱ相試験（17 試験）を中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、NIVO/IPI 投与の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、067 試験の対照群として IPI 群を設定した理由について、以下のように説明している。

067 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.2.2013）等において、067 試験の対象とされた患者に対して、悪性黒色腫由来の抗原ペプチドである gp100 と比較して IPI の有効性が示された旨の報告（N Eng J Med 2010; 363: 711-23）に基づき IPI が推奨されていたこと等から、067 試験の対照群として、IPI 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

067 試験において、主要評価項目の一つとして OS が設定され、IPI 群に対する NIVO/IPI 群の優越性が検証された（7.1.2.3 参照）。

また、申請者は、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者における NIVO/IPI 投与の有効性について、以下のように説明している。

17 試験において主要評価項目とされた RECIST ver1.1 に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 33.3 [17.3, 52.8] であり、奏効率の 95%CI の下限値が事前に設定された閾値奏効率（23.8%）を上回らなかった。ただし、試験の開始時点では計画されていなかったものの、追加解析（20██年██月██日 データカットオフ）<sup>12)</sup> の結果、RECIST ver1.1 に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 43.3 [25.5, 62.6] であったこと等を考慮すると、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者においても NIVO/IPI 投与の有効性が期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<sup>12)</sup> 067 試験において、観察期間の中央値が約 12 カ月の時点で奏効率の解析が実施されたことを考慮し、最後に登録された患者の初回投与から 12 カ月後の時期に実施した。

根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであり、067 試験の主要評価項目の一つとして OS を設定したことは適切であったと考える。

また、067 試験において IPI 群と比較して NIVO/IPI 群で OS の優越性が検証されたこと(7.1.2.3 参照)から、17 試験の追加解析で一定の奏効率が認められたことに加え、下記の点等も考慮すると、日本人の悪性黒色腫患者を含め、067 試験の対象患者に対する NIVO/IPI 投与の有効性は示されたと判断した。

- NIVO 及び IPI のそれぞれの既承認の効能・効果において、各薬剤の有効性に明確な国内外差は認められていないこと。
- 悪性黒色腫の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、根治切除不能な悪性黒色腫に対して NIVO/IPI 投与時に特に注意を要する有害事象は、①NIVO 及び②IPI の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞれ下記の事象であり、NIVO/IPI 投与にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

- ① 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 29 年 8 月 22 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」等参照）。
- ② 下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、ILD、筋炎及び infusion reaction（「平成 27 年 5 月 19 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」及び「ヤーボイ点滴静注液 50 mg 添付文書」参照）。

また、機構は、NIVO/IPI 投与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も考慮した鑑別診断や管理、NIVO 及び IPI の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、NIVO/IPI 投与は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、067 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO/IPI 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。

067 試験における安全性の概要は、表 8 のとおりであった。



表 8 安全性の概要 (067 試験)

	例数 (%)		
	NIVO/IPI 群 313 例	NIVO 群 313 例	IPI 群 311 例
全有害事象	312 (99.7)	312 (99.7)	308 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	241 (77.0)	164 (52.4)	192 (61.7)
死亡に至った有害事象	25 (8.0)	21 (6.7)	25 (8.0)
重篤な有害事象	223 (71.2)	133 (42.5)	171 (55.0)
投与中止に至った有害事象	147 (47.0)	57 (18.2)	78 (25.1)
休薬に至った有害事象	182 (58.1)	112 (35.8)	127 (40.8)

NIVO 群又は IPI 群のいずれと比較しても NIVO/IPI 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心 (NIVO/IPI 群 : 137 例 (43.8%)、NIVO 群 : 95 例 (30.4%)、IPI 群 : 95 例 (30.5%)、以下、同順)、発熱 (125 例 (39.9%)、50 例 (16.0%)、56 例 (18.0%))、嘔吐 (98 例 (31.3%)、63 例 (20.1%)、52 例 (16.7%))、ALT 増加 (65 例 (20.8%)、24 例 (7.7%)、16 例 (5.1%))、AST 増加 (57 例 (18.2%)、23 例 (7.3%)、17 例 (5.5%)) であった。同様に NIVO/IPI 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加 (29 例 (9.3%)、4 例 (1.3%)、7 例 (2.3%))、AST 増加 (21 例 (6.7%)、5 例 (1.6%)、4 例 (1.3%)) であった。同様に NIVO/IPI 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、下痢 (33 例 (10.5%)、6 例 (1.9%)、25 例 (8.0%))、発熱 (26 例 (8.3%)、2 例 (0.6%)、10 例 (3.2%))、嘔吐 (10 例 (3.2%)、3 例 (1.0%)、3 例 (1.0%))、悪心 (9 例 (2.9%)、2 例 (0.6%)、1 例 (0.3%))、肺塞栓症 (8 例 (2.6%)、2 例 (0.6%)、2 例 (0.6%))、トランスアミナーゼ上昇 (8 例 (2.6%)、1 例 (0.3%)、0 例) であった。同様に NIVO/IPI 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、大腸炎 (30 例 (9.6%)、2 例 (0.6%)、22 例 (7.1%))、下痢 (25 例 (8.0%)、7 例 (2.2%)、15 例 (4.8%))、ALT 増加 (15 例 (4.8%)、3 例 (1.0%)、3 例 (1.0%))、AST 増加 (14 例 (4.5%)、2 例 (0.6%)、2 例 (0.6%))、トランスアミナーゼ上昇 (7 例 (2.2%)、0 例、0 例) であった。同様に NIVO/IPI 群で発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、ALT 増加 (21 例 (6.7%)、4 例 (1.3%)、3 例 (1.0%))、リパーゼ増加 (17 例 (5.4%)、10 例 (3.2%)、9 例 (2.9%))、AST 増加 (16 例 (5.1%)、4 例 (1.3%)、3 例 (1.0%))、疲労 (14 例 (4.5%)、0 例、3 例 (1.0%))、甲状腺機能亢進症 (14 例 (4.5%)、4 例 (1.3%)、0 例)、下垂体炎 (13 例 (4.2%)、1 例 (0.3%)、6 例 (1.9%))、悪心 (12 例 (3.8%)、1 例 (0.3%)、3 例 (1.0%))、肺臓炎 (12 例 (3.8%)、3 例 (1.0%)、2 例 (0.6%))、甲状腺機能低下症 (8 例 (2.6%)、1 例 (0.3%)、2 例 (0.6%)) であった。

NIVO 群又は IPI 群のいずれと比較しても NIVO/IPI 群で有害事象の発現率が高い傾向を示した事象が認められるものの、下記の点を考慮すると、NIVO 及び IPI の休薬等の適切な対応がなされる場合には、NIVO/IPI 投与は忍容可能と考える。

- NIVO/IPI 群の 223 例 (71.2%) で認められた、有害事象の中でも特に注意が必要となる重篤な有害事象 (472 件) について、転帰の多くは回復であったこと (回復 424 件 (89.8%)、軽快 3 件 (0.6%)、死亡 28 件 (5.9%)、未回復 13 件 (2.8%)、不明 4 件 (0.8%))
- 死亡に至った有害事象については、いずれも治験薬との因果関係が否定されていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

067 試験において、NIVO 群又は IPI 群と比較して、NIVO/IPI 群で発現率の高い有害事象が認められたものの、上記の申請者の説明に加え、当該事象の大部分は NIVO 又は IPI を単独投与した際に認めら

れる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も考慮した鑑別診断や管理、NIVO 及び IPI の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、NIVO/IPI 投与は忍容可能と判断した。ただし、067 試験において、NIVO 群又は IPI 群と比較して NIVO/IPI 群で発現率が高かった事象については、NIVO/IPI 投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、NIVO/IPI 投与の安全性の国内外差について、17 試験及び 067 試験の成績を基に、以下のように説明している。

17 試験及び 067 試験の NIVO/IPI 群の安全性の概要は表 9 のとおりであった。

	例数 (%)	
	日本人患者 (17 試験) 30 例	外国人患者 (067 試験) 313 例
全有害事象	30 (100)	312 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	23 (76.7)	241 (77.0)
死亡に至った有害事象	0	25 (8.0)
重篤な有害事象	20 (66.7)	223 (71.2)
投与中止に至った有害事象	10 (33.3)	147 (47.0)
休薬に至った有害事象	15 (50.0)	182 (58.1)

067 試験の NIVO/IPI 群と比較して、17 試験で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、発疹 (17 試験：18 例 (60.0%)、067 試験の NIVO/IPI 群：103 例 (32.9%)、以下、同順)、リパーゼ増加 (12 例 (40.0%)、49 例 (15.7%))、肝機能異常 (7 例 (23.3%)、0 例) であった。同様に 17 試験で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リパーゼ増加 (7 例 (23.3%)、39 例 (12.5%))、低ナトリウム血症 (5 例 (16.7%)、10 例 (3.2%))、肝機能異常 (4 例 (13.3%)、0 例) であった。同様に 17 試験で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、肝機能異常 (4 例 (13.3%)、0 例)、肝障害 (2 例 (6.7%)、0 例)、低ナトリウム血症 (2 例 (6.7%)、2 例 (0.6%))、食欲減退 (2 例 (6.7%)、2 例 (0.6%))、ILD (2 例 (6.7%)、2 例 (0.6%)) であった。同様に 17 試験で発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は、肝機能異常 (2 例 (6.7%)、0 例)、低ナトリウム血症 (2 例 (6.7%)、0 例)、ILD (2 例 (6.7%)、0 例) であった。同様に 17 試験で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、肝機能異常 (2 例 (6.7%)、0 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NIVO/IPI 投与の安全性の国内外差について、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には注意が必要であるものの、当該事象の大部分は NIVO 又は IPI を単独投与した際に認められる既知の有害事象であることに加え、外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象等の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと等から、日本人患者に対しても NIVO/IPI 投与は忍容可能と判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

NIVO及びIPIの申請効能・効果は、既承認の効能・効果から変更はなく、ともに「根治切除不能な悪性黒色腫」と設定されており、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項についても、現在の添付文書で既に注意喚起されている内容と同様に、それぞれ以下のように設定されていた。

##### <NIVO>

- NIVO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、NIVO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。

##### <IPI>

- IPI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、IPI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。特に、前治療歴がない患者へのIPI単独投与については、IPI以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、NIVO及びIPIの効能・効果をとともに変更等する必要はないと判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、NIVOに関しては申請どおり、また、IPIに関しては以下のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

##### <IPI>

- IPI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、IPI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。特に、化学療法未治療の患者へのIPI単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

#### 7.R.4.1 NIVO/IPI 投与の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、根治切除不能な悪性黒色腫に対するNIVO/IPI投与に関する記載内容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 (v.1.2018) :  
067 試験の PFS 及び奏効率の結果から、NIVO/IPI 投与は根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する一次及び二次治療として推奨される。なお、067 試験の OS の結果についてはまだ公表されていない。

機構は、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫における NIVO/IPI 投与の臨床的位置付け及び本一変申請において効能・効果を既承認の効能・効果から変更等する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NIVO/IPI 投与は、067 試験の結果から化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫に対する治療選択肢として位置付けられると考える。なお、067 試験は、*BRAF* 遺伝子変異の有無を問わず組み入れられ、IPI 群に対する NIVO/IPI 群の OS のハザード比 [95%CI] (2016 年 8 月 1 日データカットオフ) は、*BRAF*

遺伝子変異の有無別でそれぞれ 0.43 [0.28, 0.66] 及び 0.62 [0.48, 0.80] であり、NIVO/IPI 投与は *BRAF* 遺伝子変異の有無にかかわらず、有効性が期待できると考える。

また、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者における NIVO/IPI 投与と既存の治療との使い分けについては、*BRAF* 遺伝子変異の有無別にそれぞれ下記のように考える。

- ***BRAF* 遺伝子変異あり**（既存の治療：ダブラフェニブ/トラメチニブ、ベムラフェニブ）：  
NIVO/IPI とダブラフェニブ/トラメチニブ又はベムラフェニブとの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについて不明である。ただし、NCCN ガイドライン (v.1.2018) において、早期に奏効が得られることに臨床的な意義があると考えられる患者に対しては、NIVO/IPI よりもダブラフェニブ/トラメチニブ又はベムラフェニブを優先すべき旨が記載されており、当該患者においては NIVO/IPI よりもダブラフェニブ/トラメチニブ又はベムラフェニブが優先的に選択される等、個々の患者の状態に応じて治療が選択されると考える。
- ***BRAF* 遺伝子変異なし**（既存の治療：NIVO、IPI、ペムブロリズマブ）：
  - NIVO との使い分け：067 試験は NIVO/IPI と NIVO を比較する試験計画ではなかったものの、NIVO と比較して NIVO/IPI で OS の延長傾向が認められている。ただし、NIVO と比較して NIVO/IPI で有害事象の発現率が高い傾向が認められることから、NIVO/IPI 及び NIVO の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて治療が選択されると考える。
  - IPI との使い分け：067 試験において、IPI と比較して NIVO/IPI で OS の有意な延長が示されたことから、IPI よりも NIVO/IPI が優先的に選択される。ただし、国内診療ガイドラインにおいては、IPI も治療選択肢とされていること等から、今後も医療現場で IPI が使用されることもあると考える。
  - ペムブロリズマブとの使い分け：NIVO/IPI とペムブロリズマブとの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについて不明である。NIVO/IPI 投与の副作用の管理が可能か否か等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて治療が選択されると考える。

以上より、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、本一変申請において NIVO 及び IPI の効能・効果をともに変更等する必要はないと考える。

#### <NIVO>

- NIVO 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、NIVO 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。

#### <IPI>

- IPI 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、IPI 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。特に、前治療歴がない患者への IPI 単独投与については、IPI 以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について概ね了承した。ただし、IPIの効能・効果に関連する使用上の注意の項における、化学療法未治療の患者に対するIPI単独投与に関する注意喚起については下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、IPI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。特に、化学療法未治療の患者へのIPI単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

#### 7.R.4.2 PD-L1 発現状況別の NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、NIVOがヒトPD-1に対する抗体医薬品であることから、PD-1のリガンドであるPD-L1の発現状況別のNIVO/IPI投与の有効性及び安全性、並びにNIVO/IPI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。

067 試験では、Dako 社の「28-8」の IHC 法 (verified version) を用いて腫瘍組織中における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が測定され、割付けが行われた (7.1.2.3 参照)。その後、Dako 社の「28-8」のバリデートされた IHC 法が使用可能となったため、当該 IHC 法を用いた測定が行われ、PD-L1 発現状況別 (カットオフ値 : 1、5 又は 10%) の NIVO/IPI 投与の①有効性及び②安全性はそれぞれ下記のとおりであった<sup>13)</sup>。

##### ① 有効性 :

067 試験における PD-L1 発現状況別 (カットオフ値 : 1、5 又は 10%) の OS の結果 (2016 年 8 月 1 日 データカットオフ) は、それぞれ表 10 及び 11 並びに図 3 のとおりであった。なお、交互作用の p 値が 0.2 未満の場合には、交互作用に関する更なる探索が必要であると判断することが事前に規定されていた。

NIVO/IPI 群と IPI 群との比較では、いずれのカットオフ値でも PD-L1 陽性の患者集団及び PD-L1 陰性の患者集団で OS の延長効果が認められた。一方、NIVO/IPI 群と NIVO 群との比較では、いずれのカットオフ値でも PD-L1 陰性の患者集団と比較して PD-L1 陽性の患者集団で IPI の上乘せ効果が低い傾向が示唆された。ただし、以下の点等を考慮すると、現時点では PD-L1 発現状況が NIVO/IPI 投与の効果予測因子であると判断する根拠は薄弱であると考えことから、067 試験の全体集団の結果に基づき、PD-L1 陽性の患者集団においても NIVO/IPI 投与の有効性が期待できると判断することが適切であると考え。

- OS に関する交互作用検定において、各カットオフ値における交互作用の p 値は 0.2 以上であり、事前に規定した、交互作用に関する更なる探索が必要であると判断する基準 (0.2 未満) を満たさなかったこと。
- 067 試験では NIVO/IPI 群と NIVO 群との間の有意差を検出することが可能な計画とはされていなかったこと。
- 067 試験の PD-L1 発現状況別の解析結果は探索的な部分集団解析結果であること。

<sup>13)</sup> バリデートされた IHC 法を用いて、NIVO/IPI 群 304 例、NIVO 群 308 例、IPI 群 303 例について検討が行われ、うち、NIVO/IPI 群 278 例、NIVO 群 288 例、IPI 群 277 例で定量的な測定が可能であった。

表 10 PD-L1 発現状況別の有効性 (067 試験の NIVO/IPI 群と IPI 群との比較、2016 年 8 月 1 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	OS		交互作用の p 値	
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]		
<1%	NIVO/IPI	123	— [26.45, —]	0.59 [0.42, 0.83]	0.7061	
	IPI	113	18.56 [13.67, 23.20]			
≥1%	NIVO/IPI	155	— [—, —]	0.54 [0.39, 0.74]		
	IPI	164	22.11 [17.08, 29.67]			
<5%	NIVO/IPI	210	— [31.84, —]	0.54 [0.41, 0.71]		0.7186
	IPI	202	18.50 [13.70, 22.51]			
≥5%	NIVO/IPI	68	— [—, —]	0.60 [0.36, 1.01]		
	IPI	75	28.88 [18.10, —]			
<10%	NIVO/IPI	232	— [32.72, —]	0.56 [0.43, 0.73]	0.9145	
	IPI	223	18.56 [14.98, 23.03]			
≥10%	NIVO/IPI	46	— [—, —]	0.54 [0.29, 1.01]		
	IPI	54	29.08 [17.91, —]			

— : 推定不可、\* : ①投与群、②PD-L1発現状況及び③投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量としたCox回帰

表 11 PD-L1 発現状況別の有効性 (067 試験の NIVO/IPI 群と NIVO 群との比較、2016 年 8 月 1 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	OS		交互作用の p 値	
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]		
<1%	NIVO/IPI	123	— [26.45, —]	0.74 [0.52, 1.06]	0.2049	
	NIVO	117	23.46 [13.01, —]			
≥1%	NIVO/IPI	155	— [—, —]	1.03 [0.72, 1.48]		
	NIVO	171	— [—, —]			
<5%	NIVO/IPI	210	— [31.84, —]	0.85 [0.64, 1.13]		0.4900
	NIVO	208	— [23.06, —]			
≥5%	NIVO/IPI	68	— [—, —]	1.05 [0.61, 1.83]		
	NIVO	80	— [—, —]			
<10%	NIVO/IPI	232	— [32.72, —]	0.89 [0.68, 1.18]	0.9835	
	NIVO	229	— [23.46, —]			
≥10%	NIVO/IPI	46	— [—, —]	0.89 [0.46, 1.71]		
	NIVO	59	— [31.24, —]			

— : 推定不可、\* : ①投与群、②PD-L1発現状況及び③投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量としたCox回帰

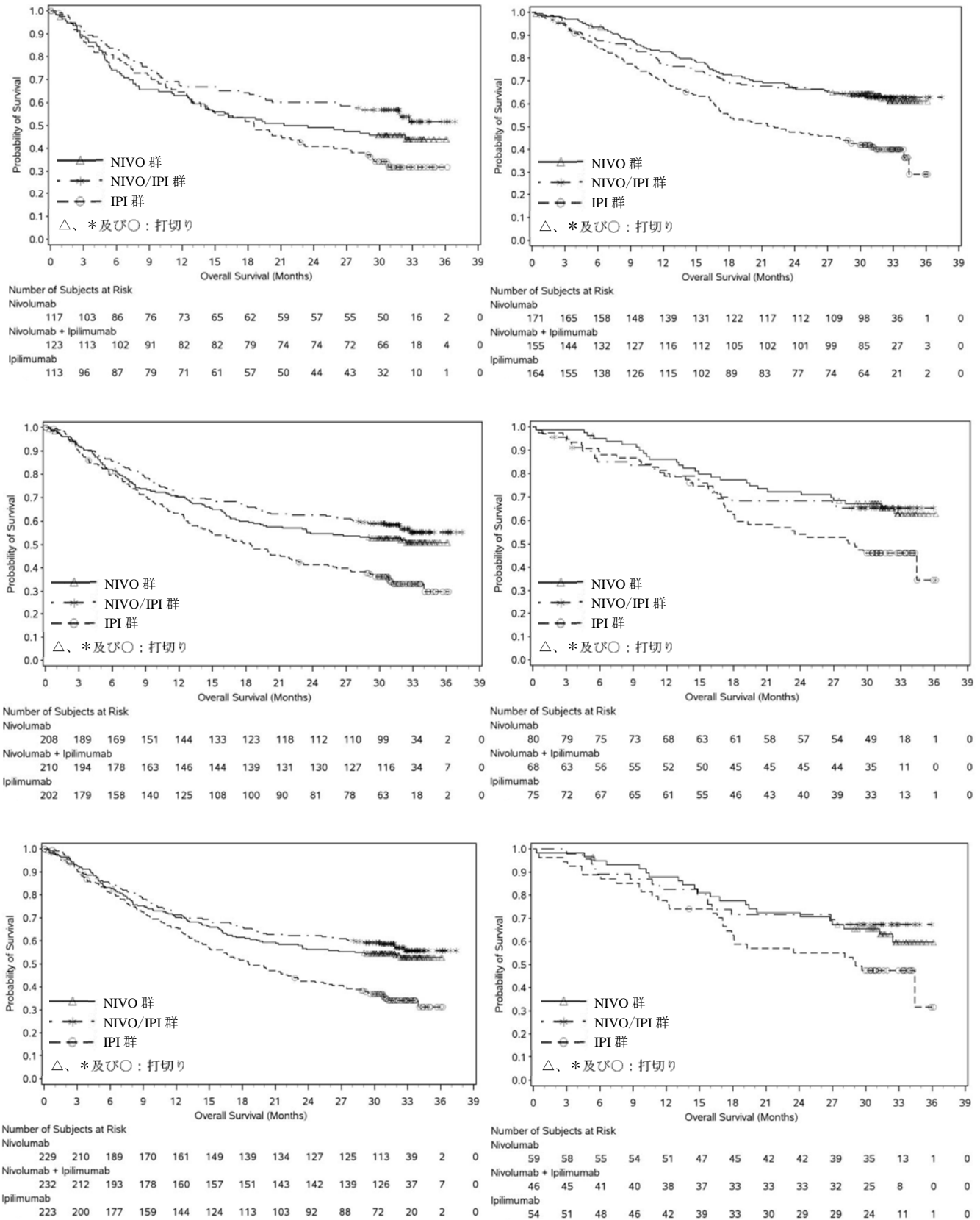


図3 PD-L1発現状況別のOS (2016年8月1日データカットオフ) のKaplan-Meier曲線 (左上図: <1%、右上図: ≥1%、左中央: <5%、右中央: ≥5%、左下図: <10%、右下図: ≥10%)

② 安全性：

067 試験における PD-L1 発現状況別の安全性の結果は、表 12 のとおりであった。

PD-L1 発現状況別の NIVO/IPI の安全性について、患者数が限られているため結果の解釈に限界があるものの、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 NIVO/IPI の安全性に明確な差異は認められなかった。また、PD-L1 の発現状況にかかわらず、NIVO 群又は IPI 群と比較して、NIVO/IPI 群で有害事象の発現率が高い傾向が認められるものの、NIVO 及び IPI の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、NIVO/IPI 投与は管理可能と考える（7.R.3.1 参照）。以上から、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/IPI 投与は忍容可能であると考ええる。

表 12 PD-L1 発現状況別の安全性の概要（067 試験）

	例数 (%)					
	NIVO/IPI 群	NIVO 群	IPI 群	NIVO/IPI 群	NIVO 群	IPI 群
PD-L1 発現	<1%			≥1%		
全有害事象	121/122 (99.2)	116/117 (99.1)	109/110 (99.1)	155/155 (100)	169/169 (100)	161/163 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	103/122 (84.4)	71/117 (60.7)	72/110 (65.5)	115/155 (74.2)	81/169 (47.9)	101/163 (62.0)
重篤な有害事象	88/122 (72.1)	53/117 (45.3)	61/110 (55.5)	112/155 (72.3)	72/169 (42.6)	93/163 (57.1)
PD-L1 発現	<5%			≥5%		
全有害事象	208/209 (99.5)	205/206 (99.5)	197/199 (99.0)	68/68 (100)	80/80 (100)	73/74 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	164/209 (78.5)	109/206 (52.9)	130/199 (65.3)	54/68 (79.4)	43/80 (53.8)	43/74 (58.1)
重篤な有害事象	145/209 (69.4)	89/206 (43.2)	115/199 (57.8)	55/68 (80.9)	36/80 (45.0)	39/74 (52.7)
PD-L1 発現	<10%			≥10%		
全有害事象	230/231 (99.6)	226/227 (99.6)	218/220 (99.1)	46/46 (100)	59/59 (100)	52/53 (98.1)
Grade 3 以上の有害事象	179/231 (77.5)	119/227 (52.4)	140/220 (63.6)	39/46 (84.8)	33/59 (55.9)	33/53 (62.3)
重篤な有害事象	162/231 (70.1)	96/227 (42.3)	124/220 (56.4)	38/46 (82.6)	29/59 (49.2)	30/53 (56.6)

上記①及び②の検討結果から、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者であれば、PD-L1 の発現状況にかかわらず、NIVO/IPI 投与は治療選択肢になると考える。

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概ね了承した。ただし、いずれのカットオフ値でも PD-L1 陰性の患者集団と比較して PD-L1 陽性の患者集団で NIVO への IPI の上乘せ効果が低い傾向が示唆され、また、NIVO 群と比較して、NIVO/IPI 群で有害事象の発現率が高い傾向が認められることから、腫瘍組織中における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が高い患者に対しては、NIVO 単独投与の実施についても慎重に検討される必要があると考える。したがって、067 試験における PD-L1 の発現状況別の NIVO/IPI 投与の有効性について添付文書の臨床成績の項に記載した上で、PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が高い患者においては NIVO 単独投与の実施も十分検討することについて用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切であると判断した（7.R.5 参照）。



## 7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、悪性黒色腫に係る NIVO 及び IPI の既承認の用法・用量並びに本一変申請での用法・用量に関する内容を纏め、NIVO 及び IPI の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項はそれぞれ下表のように設定されていた。

	用法・用量		用法・用量に関連する使用上の注意
	化学療法未治療の場合	化学療法既治療の場合	
NIVO	<ul style="list-style-type: none"> <li>通常、成人には NIVO として、1 回 3 mg/kg (体重) を Q2W で点滴静注する。</li> <li>IPI との併用において、通常、成人には NIVO として、1 回 1 mg/kg (体重) を Q3W で 4 回点滴静注する。その後、NIVO として、1 回 3 mg/kg (体重) を Q2W で点滴静注する。</li> </ul>	通常、成人には NIVO として、1 回 3 mg/kg (体重) を Q2W 又は 1 回 2 mg/kg (体重) を Q3W で点滴静注する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>注射液の調製法及び点滴時間               <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 投与時には、1 回投与量として 3 mg/kg、2 mg/kg 又は 1 mg/kg となるように必要量を抜き取る。</li> <li>➤ 1 時間以上かけて点滴静注すること。</li> </ul> </li> <li>投与にあたっては、インラインフィルター (0.2 又は 0.22 <math>\mu\text{m}</math>) を使用すること。</li> <li>IPI 以外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。</li> </ul>
IPI	通常、成人には IPI として 1 日 1 回 3 mg/kg (体重) を Q3W で 4 回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、NIVO と併用すること。	通常、成人には IPI として 1 日 1 回 3 mg/kg (体重) を Q3W で 4 回点滴静注する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>NIVO 以外の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。</li> <li>副作用発現時の休薬・中止の目安 (初回承認時と同様の内容のため省略)。</li> <li>90 分かけて点滴静注すること。なお、希釈して投与する場合には、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を用いること。</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、NIVO 及び IPI の用法・用量については申請どおり設定することが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は、「7.R.4.2 PD-L1 の発現状況別の NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性並びに投与対象について」の項における検討も踏まえ、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。

### <NIVO>

- 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。
- IPI の上乗せによる延命効果は、PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1 発現率) により異なる傾向が示唆されている。IPI 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、NIVO 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。
- 注射液の調製法及び点滴時間
  - 投与時には、1 回投与量として 3 mg/kg、2 mg/kg 又は 1 mg/kg となるように必要量を抜き取る。
  - 1 時間以上かけて点滴静注すること。
- 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。

### <IPI>

- 副作用発現時の休薬・中止の目安 (初回承認時と同様の内容のため省略)。
- IPI の NIVO への上乗せによる延命効果は、PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1 発現率) により異なる傾向が示唆されている。NIVO 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、NIVO 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。

- 90 分かけて点滴静注すること。なお、希釈して投与する場合には、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を用いること。

#### 7.R.5.1 NIVO 及び IPI の用法・用量について

申請者は、根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する NIVO/IPI 投与に係る申請用法・用量の設定根拠等について、以下のように説明している。

下記の点等を基に067試験及び17試験の用法・用量が「NIVO 1 mg/kg及びIPI 3 mg/kgをQ3Wで4回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kgをQ2Wで静脈内投与」と設定され、根治切除不能な悪性黒色腫患者に対するNIVO/IPI投与の臨床的有用性が示されたことから、067試験及び17試験において設定された用法・用量を申請用法・用量として設定した。

- 悪性黒色腫患者に対する NIVO/IPI 投与時の用量の組合せとして、以下の点を考慮すると、NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg でより高い臨床的有用性が期待できると判断された。
  - 004 試験の用量漸増パートにおいて、NIVO/IPI 投与の忍容性が検討され、NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg の併用投与群並びに NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg の併用投与群はいずれも忍容性が認められたこと（7.1.2.1 参照）。
  - 海外第 I 相試験（CA209003 試験）において、悪性黒色腫患者に NIVO を投与した際に、NIVO 0.1~10 mg/kg までの用量範囲で同程度の腫瘍増殖抑制効果を示したこと（「平成 26 年 6 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）。
  - 海外第 II 相試験（CA184022 試験）において、悪性黒色腫患者に IPI 0.3、3 又は 10 mg/kg の用量を投与した際に、用量依存的に腫瘍増殖抑制効果が増強したこと（「平成 27 年 5 月 19 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」参照）。
- 投与スケジュールについて、以下の点を考慮すると、12 週間（計 4 回投与）の併用投与、その後に NIVO 3 mg/kg を Q2W で投与することにより臨床的有用性が期待できると判断された。
  - 004 試験において、NIVO/IPI 投与開始後 12 週以内に多くの患者において、腫瘍増殖抑制効果が認められたこと。
  - CA209003 試験において、NIVO 3 mg/kg を Q2W で継続投与することにより腫瘍増殖抑制効果の持続が確認されたこと。

また、067試験におけるNIVO及びIPIの点滴時間及び希釈方法、並びにNIVO及びIPI以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について検討した臨床試験成績は得られていないことについては、用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載し注意喚起を行う。なお、IPIの副作用発現時の休薬・中止の目安については、067試験では現行の添付文書に記載のある投与延期及び中止基準と同様の基準が用いられていたこと等から、初回承認時と同様の目安を設定する。

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概ね了承した。ただし、本一変申請時の用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定されていた NIVO 及び IPI 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に関する注意喚起については、用法・用量において当該内容が明確に設定されることから、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項で重複して注意喚起する必要性はないと判断した。

以上より、NIVO 及び IPI の用法・用量に関連する使用上の注意の項についてはそれぞれ下記のように整備して設定することが適切であると判断した。

#### <NIVO>

- 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。
- IPI 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。IPI 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、NIVO 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。
- 注射液の調製法及び点滴時間
  - 投与時には、1 回投与量として 3 mg/kg、2 mg/kg 又は 1 mg/kg となるように必要量を抜き取る。
  - 1 時間以上かけて点滴静注すること。
- 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。

#### <IPI>

- 副作用発現時の休薬・中止の目安（初回承認時と同様の内容のため省略）。
- IPI の NIVO への上乗せによる延命効果は、PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1 発現率）により異なる傾向が示唆されている。NIVO 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、NIVO 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。
- 90 分かけて点滴静注すること。なお、希釈して投与する場合には、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を用いること。

### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本一変申請までの NIVO 及び IPI の承認時等に各薬剤の安全性検討事項として設定した事象のうち、067 試験の NIVO 群又は IPI 群と比較して NIVO/IPI 群で Grade 3 以上の発現率が高かった主な事象（大腸炎・下痢・消化管穿孔及び肝機能障害・硬化性胆管炎）を本調査の安全性検討事項として設定し、当該事象の発現状況及び対処法について検討することを主な目的とした製造販売後調査の実施を予定している。

調査予定症例数及び観察期間については、067 試験の NIVO/IPI 群における、本調査の安全性検討事項の発現状況等を考慮し、それぞれ 100 例及び 13 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

根治切除不能な悪性黒色腫患者に NIVO 又は IPI を単独投与した際の製造販売後における安全性情報は一定程度集積されつつある。しかしながら、日本人の悪性黒色腫患者に NIVO/IPI 投与した際の安全性情報は限られていることを考慮すると、当該情報及び発現した有害事象に対する対処法に関する情報を重症度にかかわらず収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

また、本調査の安全性検討事項について、大腸炎・下痢・消化管穿孔及び肝機能障害・硬化性胆管炎を設定することは差し支えないと判断した。なお、調査予定症例数及び観察期間については、上記の内容を踏まえ、再検討する必要があると判断した。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

### 7.2.1 国内第Ⅱ相試験（17 試験）

有害事象は 30/30 例（100%）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も 30/30 例（100%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)	
	30 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	30 (100)	23 (76.7)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	7 (23.3)	0
胃腸障害		
下痢	16 (53.3)	1 (3.3)
嘔吐	6 (20.0)	1 (3.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	7 (23.3)	1 (3.3)
発熱	13 (43.3)	1 (3.3)
肝胆道系障害		
肝機能異常	7 (23.3)	4 (13.3)
臨床検査		
ALT 増加	11 (36.7)	3 (10.0)
AST 増加	11 (36.7)	2 (6.7)
リパーゼ増加	12 (40.0)	7 (23.3)
代謝及び栄養障害		
低ナトリウム血症	6 (20.0)	5 (16.7)
食欲減退	9 (30.0)	1 (3.3)
神経系障害		
頭痛	6 (20.0)	1 (3.3)
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	10 (33.3)	0
発疹	18 (60.0)	2 (6.7)

重篤な有害事象は 20/30 例（66.7%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肝機能異常 4 例（13.3%）、肝障害、食欲減退、低ナトリウム血症、発熱、ILD 及び下垂体炎各 2 例（6.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10/30 例（33.3%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、低ナトリウム血症、肝機能異常及び ILD 各 2 例（6.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.2.2 海外第Ⅰb 相試験（004 試験）

#### 7.2.2.1 用量漸増パート

有害事象は 53/53 例（100%）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 51/53 例（96.2%）に認められた。いずれかのコホートで発現率が 70%以上の有害事象は、コホート 2a でそう痒症 12/16 例（75.0%）であった。

重篤な有害事象は 40/53 例 (75.5%) に認められた。いずれかのコホートで 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で ALT 増加及び AST 増加各 3 例 (21.4%)、コホート 2 で嘔吐、ALT 増加及び AST 増加各 3 例 (17.6%)、コホート 2a で下痢 3 例 (18.8%) であり、うち、コホート 1 の ALT 増加及び AST 増加各 3 例、コホート 2 の ALT 増加及び AST 増加各 3 例、嘔吐 2 例、コホート 2a の下痢 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 16/53 例 (30.2%) に認められた。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 2a でリパーゼ増加 2 例 (12.5%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.2.2 拡大パート

有害事象は 41/41 例 (100%) 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 40/41 例 (97.6%) に認められた。発現率が 60%以上の有害事象は、発疹 27 例 (65.9%)、疲労 26 例 (63.4%) であった。

重篤な有害事象は 26/41 例 (63.4%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢 7 例 (17.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 13/41 例 (31.7%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、大腸炎、下痢、ALT 増加及び AST 増加各 2 例 (4.9%) であり、うち、下痢、ALT 増加及び AST 増加各 2 例、大腸炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.3 海外第Ⅱ相試験 (069 試験)

有害事象は NIVO/IPI 群で 94/94 例 (100%)、IPI 群で 45/46 例 (97.8%) 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 NIVO/IPI 群で 86/94 例 (91.5%)、IPI 群で 43/46 例 (93.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 50%以上の有害事象は、NIVO/IPI 群で疲労 50 例 (53.2%)、下痢 47 例 (50.0%)、IPI 群で疲労 30 例 (65.2%) であった。

重篤な有害事象は NIVO/IPI 群で 59/94 例 (62.8%)、IPI 群で 18/46 例 (39.1%) に認められた。各群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象は、NIVO/IPI 群で大腸炎 16 例 (17.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は NIVO/IPI 群で 41/94 例 (43.6%)、IPI 群で 5/46 例 (10.9%) に認められた。各群で 10 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、NIVO/IPI 群で大腸炎 15 例 (16.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.4 海外第Ⅲ相試験 (067 試験)

有害事象は NIVO/IPI 群で 312/313 例 (99.7%)、NIVO 群で 312/313 例 (99.7%)、IPI 群で 308/311 例 (99.0%) 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 NIVO/IPI 群で 300/313 例 (95.8%)、NIVO 群で 270/313 例 (86.3%)、IPI 群で 268/311 例 (86.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)					
	NIVO/IPI 群 313 例		NIVO 群 313 例		IPI 群 311 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	312 (99.7)	241 (77.0)	312 (99.7)	164 (52.4)	308 (99.0)	192 (61.7)
胃腸障害						
下痢	169 (54.0)	35 (11.2)	112 (35.8)	1 (0.3)	146 (46.9)	23 (7.4)
悪心	137 (43.8)	12 (3.8)	95 (30.4)	2 (0.6)	95 (30.5)	6 (1.9)
嘔吐	98 (31.3)	12 (3.8)	63 (20.1)	3 (1.0)	52 (16.7)	5 (1.6)
便秘	60 (19.2)	1 (0.3)	67 (21.4)	1 (0.3)	70 (22.5)	0
腹痛	58 (18.5)	5 (1.6)	53 (16.9)	3 (1.0)	63 (20.3)	6 (1.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	162 (51.8)	20 (6.4)	150 (47.9)	4 (1.3)	133 (42.8)	6 (1.9)
発熱	125 (39.9)	5 (1.6)	50 (16.0)	0	56 (18.0)	2 (0.6)
臨床検査						
ALT 増加	65 (20.8)	29 (9.3)	24 (7.7)	4 (1.3)	16 (5.1)	7 (2.3)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	92 (29.4)	6 (1.9)	70 (22.4)	0	73 (23.5)	4 (1.3)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	67 (21.4)	1 (0.3)	66 (21.1)	3 (1.0)	51 (16.4)	1 (0.3)
神経系障害						
頭痛	80 (25.6)	2 (0.6)	69 (22.0)	1 (0.3)	75 (24.1)	3 (1.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	76 (24.3)	1 (0.3)	86 (27.5)	2 (0.6)	65 (20.9)	0
呼吸困難	72 (23.0)	9 (2.9)	45 (14.4)	4 (1.3)	42 (13.5)	2 (0.6)
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	122 (39.0)	6 (1.9)	83 (26.5)	1 (0.3)	124 (39.9)	1 (0.3)
発疹	103 (32.9)	10 (3.2)	93 (29.7)	1 (0.3)	81 (26.0)	8 (2.6)

重篤な有害事象は NIVO/IPI 群で 223/313 例 (71.2%)、NIVO 群で 133/313 例 (42.5%)、IPI 群で 171/311 例 (55.0%) に認められた。各群で 20 例以上に認められた重篤な有害事象は、NIVO/IPI 群で下痢 33 例 (10.5%)、大腸炎 31 例 (9.9%)、発熱 26 例 (8.3%)、NIVO 群で悪性新生物進行 25 例 (8.0%)、IPI 群で悪性新生物進行 33 例 (10.6%)、大腸炎 26 例 (8.4%)、下痢 25 例 (8.0%) であり、うち、NIVO/IPI 群の大腸炎 30 例、下痢 28 例、発熱 13 例、IPI 群の大腸炎 26 例、下痢 23 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は NIVO/IPI 群で 147/313 例 (47.0%)、NIVO 群で 57/313 例 (18.2%)、IPI 群で 78/311 例 (25.1%) に認められた。各群で 20 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、NIVO/IPI 群で大腸炎 30 例 (9.6%)、下痢 25 例 (8.0%)、IPI 群で大腸炎 22 例 (7.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の用法・用量に係る規定の不遵守）

## 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、根治切除不能な悪性黒色腫に対する NIVO/IPI 投与の有効性は示され、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。NIVO/IPI 投与は、根治切除不能な悪性黒色腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、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、根治切除不能な悪性黒色腫に対して NIVO/IPI 投与を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 4 月 13 日

### 申請品目

- ① [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 29 年 9 月 29 日
- ② [販 売 名] ヤーボイ点滴静注液 50 mg  
[一 般 名] イピリムマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 9 月 29 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、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、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に、①NIVO/IPI 又は②NIVO と③IPI (対照群) との有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (067 試験) において、①において主要評価項目とされた OS の延長が検証されたことから、067 試験の対象患者に対する NIVO/IPI 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する NIVO/IPI 投与時に特に注意を要する有害事象は、①NIVO 及び②IPI の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞれ以下の事象であり、NIVO/IPI 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると判断した。

- ① 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



- ② 下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、ILD、筋炎及びinfusion reaction

また、機構は、NIVO/IPI 投与にあたっては、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、NIVO 及び IPI の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、NIVO/IPI 投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、NIVO 及び IPI の効能・効果を既承認の効能・効果である「根治切除不能な悪性黒色腫」から変更等する必要はないと判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下のように記載整備した上で設定することが適切であると判断した。

#### <NIVO>

- NIVO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、NIVO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。

#### <IPI>

- IPI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、IPI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。特に、化学療法未治療の患者へのIPI単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、067 試験における PD-L1 発現状況別の NIVO/IPI 投与の有効性について添付文書の臨床成績の項に記載した上で、NIVO 及び IPI の用法・用量に関連する使用上の注意の項について、それぞれ下表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		用法・用量に関連する使用上の注意
	化学療法未治療の場合	化学療法既治療の場合	
NIVO	通常、成人にはNIVOとして、1回3 mg/kg (体重) をQ2Wで点滴静注する。 IPIとの併用において、通常、成人にはNIVOとして、1回1 mg/kg (体重) をQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回3 mg/kg (体重) をQ2Wで点滴静注する。	通常、成人にはNIVOとして、1回3 mg/kg (体重) をQ2W又は1回2 mg/kg (体重) をQ3Wで点滴静注する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>IPIの上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1 発現率) により異なる傾向が示唆されている。IPI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、NIVO 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。</li> <li>注射液の調製法及び点滴時間 <ul style="list-style-type: none"> <li>投与時には、1回投与量として3 mg/kg、2 mg/kg 又は1 mg/kg となるように必要量を抜き取る。</li> <li>1時間以上かけて点滴静注すること。</li> </ul> </li> <li>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。</li> </ul>
IPI	通常、成人にはIPIとして1日1回3 mg/kg (体重) をQ3Wで4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、NIVOと併用すること。	通常、成人にはIPIとして1日1回3 mg/kg (体重) をQ3Wで4回点滴静注する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現時の休薬・中止の目安 (初回承認時と同様の内容のため省略)。</li> <li>IPIのNIVOへの上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1 発現率) により異なる傾向が示唆されている。NIVO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、NIVO 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。</li> <li>90分かけて点滴静注すること。なお、希釈して投与する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いること。</li> </ul>

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、安全性検討事項として大腸炎・下痢・消化管穿孔及び肝機能障害・硬化性胆管炎を設定し、使用実態下における Grade 3 以上の当該事象の発現状況及び対処法について検討することを主な目的とする、調査予定症例数 100 例、観察期間 13 週間の製造販売後調査の実施を予定している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、日本人の悪性黒色腫患者に NIVO/IPI 投与した際の安全性情報は限られていることを考慮すると、当該情報及び発現した有害事象に対する対処法に関する情報を重症度にかかわらず収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。本調査の安全性検討事項については、申請者が計画している内容で差し支えないと考える一方、調査予定症例数及び観察期間については、安全性検討事項を重症度にかかわらず収集することを踏まえ、再検討する必要があると判断した。

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。

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指示し、申請者は以下のように回答した。

- 調査予定症例数について、067 試験において NIVO 又は IPI の減量等の処置を必要とした、本調査の安全性検討事項として設定する各事象の発現率等を考慮し、100 例と設定する。
- 観察期間について、067 試験において NIVO 又は IPI の減量等の処置を必要とした、本調査の安全性検討事項として設定した各事象の発現時期等を考慮し、13 週間と設定する。

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 NIVO 及び IPI の医薬品リスク管理計画（案）について、それぞれ表 15 及び表 17 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 16、表 18 及び表 19 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 15 NIVO の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、硬化性胆管炎</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> <li>• 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 過度の免疫反応</li> <li>• 胚胎児毒性</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> <li>• NIVO 投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加[造血器腫瘍]</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
該当なし		

\*：今般の一変申請において変更なし

表 16 NIVO の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 (今般の一変申請に係る事項)	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした市販直後調査 (NIVO/IPI 投与)</u></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、NIVO 単独投与)</li> <li>• <u>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 (NIVO/IPI 投与)</u></li> <li>• 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査)</li> <li>• 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査)</li> <li>• 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> <li>• がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査</li> <li>• 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験 (ONO-4538-02 試験の継続試験)</li> <li>• 切除不能な進行・再発の扁平上皮 NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (ONO-4538-05 試験の継続試験)</li> <li>• 切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (ONO-4538-06 試験の継続試験)</li> <li>• 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験 (ONO-4538-08 試験の継続試験)</li> <li>• 2つの用法・用量における根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験 (ONO-4538-31 試験の継続試験)</li> <li>• 化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験の継続試験)</li> <li>• 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> <li>• 2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 (ONO-4538-12 試験の継続試験)</li> </ul>	<p>該当なし</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした市販直後調査 (NIVO/IPI 投与)による情報提供</u></li> <li>• <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u></li> <li>• <u>患者向け資材の作成及び提供</u></li> </ul>

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

表 17 IPI の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>• 下痢・大腸炎・消化管穿孔</li> <li>• 肝障害</li> <li>• 皮膚障害</li> <li>• 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全</li> <li>• 末梢性ニューロパチー</li> <li>• 腎障害</li> <li>• ILD</li> <li>• infusion reaction</li> <li>• 筋炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 過度の免疫反応</li> <li>• 生殖発生毒性</li> <li>• 敗血症</li> </ul>	<p>該当なし</p>
有効性に関する検討事項 (今般の一変申請に係る事項)		
該当なし		

\*：今般の一変申請において変更なし

表 18 IPI の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 (今般の一変申請に係る事項)	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査 (NIVO/IPI 投与)</li> <li>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 (IPI 単独投与)</li> <li>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 (NIVO/IPI 投与)</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査 (NIVO/IPI 投与) による情報提供</li> <li>医療従事者向け資料の作成及び提供</li> <li>患者向け資料の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

表 19 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下において、NIVO/IPI 投与した際の大腸炎・下痢・消化管穿孔及び肝機能障害・硬化性胆管炎の発現状況、並びに当該事象に対する対処法を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	NIVO/IPI 投与された根治切除不能な悪性黒色腫患者
観察期間	13 週間
調査予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：大腸炎・下痢・消化管穿孔及び肝機能障害・硬化性胆管炎 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、前治療歴、病期分類等）、NIVO 及び IPI の使用状況、併用薬及び併用療法、有害事象（対処法、転帰等を含む）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、NIVO 及び IPI 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（NIVO：平成 36 年 7 月 3 日まで、IPI：平成 37 年 7 月 2 日まで）と設定する。

（オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg）

[効能・効果]（変更なし）

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

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

[用法・用量]（下線部追加）

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。

イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回1 mg/kg（体重）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、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

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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### [警告]（変更なし）

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

#### [禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### [効能・効果に関連する使用上の注意]（変更なし）

- (1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、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。
- (4) がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、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。
- (5) 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。
- (6) 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合、「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。

[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)

- (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 又は 1 mg/kg~~ となるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌及び胃癌では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) 非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌及び胃癌の場合、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。
- (5) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

(ヤーボイ点滴静注液 50 mg)

[効能・効果] (変更なし)

根治切除不能な悪性黒色腫

[用法・用量] (下線部追加)

化学療法未治療の場合：

通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1日1回3 mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。

化学療法既治療の場合：

通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1日1回3 mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数カ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、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)

本剤の成分に対し重度の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)

- (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。特に、前治療歴がない化学療法未治療の患者への本剤単独投与について際しては、本剤以外他の治療の実施についても慎重に検討すること。
- (2) 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。

[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)

~~(1) 本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。~~

- (2) 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。

**投与延期及び中止の基準**

副作用	処置
<ul style="list-style-type: none"><li>• Grade 2 の副作用 (内分泌障害及び皮膚障害を除く)</li><li>• Grade 3 の皮膚障害</li><li>• 症候性の内分泌障害</li></ul>	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。
<ul style="list-style-type: none"><li>• Grade 3 以上の副作用 (内分泌障害及び皮膚障害を除く)</li><li>• 局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade 2 以上の眼障害</li><li>• Grade 4 の皮膚障害</li></ul>	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.3.4.0 に準じる。

(2) 本剤のニボルマブ (遺伝子組換え) への上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1発現率) により異なる傾向が示唆されている。ニボルマブ (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、ニボルマブ (遺伝子組換え) 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。

- (3) 本剤は、90分かけて点滴静注すること。なお、本剤を希釈して投与する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いること。

以上



## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
<i>BRAF</i> 遺伝子		v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1 遺伝子
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原-4
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPI	Ipilimumab (genetical recombination)	イピリムマブ (遺伝子組換え)
ITT	intention-to-treat	
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MTD	maximal tolerated dose	最大耐量
NA	not available	データなし
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma	
NE	not evaluable	評価不能
NIVO	Nivolumab (genetical recombination)	ニボルマブ (遺伝子組換え)
NIVO/IPI		ニボルマブ (遺伝子組換え) とイピリムマブ (遺伝子組換え) との併用
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	非扁平上皮非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q12W	quaque 12 weeks	12 週間間隔
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定

SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
VC	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
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		科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 2015年版 日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編、及び悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引き version 1.2017 日本皮膚悪性腫瘍学会編
ダブラフェニブ/トラメチニブ		ダブラフェニブメシル酸塩とトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物との併用
ペムプロリズマブ		ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）
004 試験		CA209004 試験
067 試験		CA209067 試験
069 試験		CA209069 試験
17 試験		ONO-4538-17 試験