

審議結果報告書

平成 30 年 8 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

- [販 売 名] ①オブジーボ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg、
②オブジーボ点滴静注240 mg
- [一 般 名] ニボルマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
- [申 請 年 月 日] ①平成 29 年 12 月 22 日、平成 30 年 1 月 15 日
②平成 30 年 7 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 8 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、オブジーボ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 mg の一部変更承認申請並びにオブジーボ点滴静注 240 mg の承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の悪性黒色腫に係る効能又は効果並びにその用法及び用量の再審査期間は残余（平成 36 年 7 月 3 日まで）、悪性胸膜中皮腫に係る効能又は効果並びにその用法及び用量の再審査期間は 10 年とされた。また、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

[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。

審査報告書

平成 30 年 7 月 26 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] ①オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg
②オプジーボ点滴静注 240 mg
- [一 般 名] ニボルマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] ①平成 29 年 12 月 22 日、平成 30 年 1 月 15 日¹⁾
②平成 30 年 7 月 25 日¹⁾
- [剤形・含量] ①1 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
②1 バイアル（24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）240 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
- [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、及び指定番号：（29 薬）第 406 号、平成 29 年 12 月 1 日付け薬生薬審発 1201 第 1 号）
優先審査（平成 30 年 3 月 20 日付け薬生薬審発第 0320 第 4 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、以下のそれぞれの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。加えて、ニボルマブ（遺伝子組換え）の用量を体重換算用量から固定用量に変更することは可能と考える。

¹⁾ ①20 及び 100 mg 製剤並びに②240 mg 製剤について、腎細胞癌に対するニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与の用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が、それぞれ①平成 30 年 1 月 15 日及び②平成 30 年 3 月 27 日に行われた。また、240 mg 製剤について、平成 30 年 1 月 31 日（剤形追加等）及び平成 30 年 3 月 27 日に承認申請が行われたものの、20 及び 100 mg 製剤に関して悪性黒色腫に対するニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与の用法・用量の追加（「平成 30 年 4 月 13 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」及び「平成 30 年 4 月 13 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」）が平成 30 年 5 月 25 日に承認されたことに伴い、上記申請時と同一の資料を基に、平成 30 年 7 月 25 日に承認申請が行われた。

- がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブ（遺伝子組換え）投与。
- 悪性黒色腫に対する術後補助療法におけるニボルマブ（遺伝子組換え）投与。
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するニボルマブ（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。

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、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブ（遺伝子組換え）投与時における安全性、並びに根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与時における大腸炎・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

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

(下線部追加、取消線部削除)

[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 240 mg ~~3 mg/kg~~ (体重) を2週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用する場合はにおいて、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 80 mg ~~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 240 mg ~~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 240 mg ~~3 mg/kg~~ (体重) を2週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。

3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

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

（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成 30 年 5 月 25 日付けで追加）

[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6月15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] (1) オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg
(2) オブジーボ点滴静注 240 mg
- [一般名] ニボルマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] 小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] (1) 平成29年12月22日、平成30年1月15日¹⁾
(2) 平成30年1月31日、平成30年3月27日¹⁾
- [剤形・含量] (1) 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
(2) 1バイアル（24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）240 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
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
切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫
(下線部追加、取消線部削除)
- [申請時の用法・用量] 1. 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、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、切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫
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 240 mg 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：-

¹⁾ ①20及び100 mg 製剤並びに②240 mg 製剤について、RCCに対するNIVO/IPI投与の用法・用量を追加する一変申請が、それぞれ①平成30年1月15日及び②平成30年3月27日に行われた。

~~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 240 mg ~~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 3 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 240 mg を2週間間隔で点滴静注する。

（下線部追加、取消線部削除）

- 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 30 年 1 月 15 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
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

（下線部追加）

- [申請時の用法・用量] 1. 根治切除不能な悪性黒色腫
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。
2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、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 1 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.....4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略5
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.....6
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.....6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....6

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	6
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	10
7.1 悪性胸膜中皮腫に係る資料及び機構における審査の概略	10
7.1.R 悪性胸膜中皮腫に係る機構における審査の概略	11
7.2 悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る資料及び機構における審査の概略	16
7.2.R 悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る機構における審査の概略	18
7.3 RCCに係る資料及び機構における審査の概略	26
7.3.R RCCに係る機構における審査の概略	30
7.4.R 用法・用量について	42
7.5.R 製造販売後の検討事項について	47
7.6 臨床試験において認められた有害事象等	49
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	52
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	53

[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癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として承認されている。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。また、今般、RCC に対する新たな用法・用量として一変申請された NIVO/IPI 投与については、2018年5月に根治切除不能な悪性黒色腫に対して承認されている。

なお、NIVO は「悪性黒色腫」及び「悪性胸膜中皮腫」を予定される効能・効果として、それぞれ 2013年6月及び 2017年12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号及び（29薬）第406号）。

1.2 開発の経緯等

1.2.1 悪性胸膜中皮腫に対する NIVO 単独投与について

本邦において、小野薬品工業株式会社により、化学療法歴のある²⁾ 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした NIVO 単独投与の第Ⅱ相試験（41 試験）が、20■年■月から実施された。なお、41 試験では、NIVO の既承認の効能・効果に対する用法・用量である体重換算用量（3 mg/kg）ではなく固定用量（240 mg）が設定された。

今般、41 試験を主要な試験成績として、悪性胸膜中皮腫に関する効能・効果を追加する NIVO の一変申請が行われた。なお、本一変申請では、NIVO の既承認の効能・効果に対する用法・用量である体重換算用量（3 mg/kg）を、41 試験で設定された固定用量（240 mg）に変更する一変申請も併せて行われた。

1.2.2 悪性黒色腫に対する術後補助療法における NIVO 単独投与について

海外において、Bristol-Myers Squibb 社により、病期³⁾ IIIb/c 又はIVの悪性黒色腫の術後患者⁴⁾ を対象とした NIVO 単独投与の国際共同第Ⅲ相試験（238 試験）が 2015年3月から実施された。

本邦においては、238 試験への患者登録が 20■年■月から開始された。

²⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 投与に不応又は不耐であり、前治療歴が2回以下であることとされた。

³⁾ AJCC 病期分類（第7版）に基づき評価された。

⁴⁾ 手術により腫瘍が完全に切除された患者。

今般、238 試験を主要な試験成績として、悪性黒色腫の術後補助療法に関する効能・効果を追加する NIVO の一変申請が行われた。

1.2.3 RCC に対する NIVO/IPI 投与について

海外において、Bristol-Myers Squibb 社により、根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした NIVO/IPI 投与等の第 I 相試験 (016 試験) が 2012 年 2 月から実施された。また、Bristol-Myers Squibb 社により、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性⁵⁾ の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした NIVO/IPI 投与の国際共同第 III 相試験 (214 試験) が 2014 年 10 月から実施された。

本邦においては、214 試験への患者登録が 20 年 月 から開始された。

今般、214 試験を主要な試験成績として、NIVO については RCC に対する NIVO/IPI 投与の用法・用量を追加する一変申請、また、IPI については RCC に対する NIVO/IPI 投与の効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

1.2.4 海外での承認状況等について

今般、一変申請された内容に関する海外での承認状況等については、2018 年 4 月時点において以下 ①～④のとおりである。

- ① 悪性胸膜中皮腫に対する NIVO 単独投与が承認されている国又は地域はない。
- ② 米国及び EU では、238 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2017 年 8 月及び 10 月に悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る NIVO の承認申請が行われ、米国では 2017 年 12 月に「OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of patients with melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。悪性黒色腫に対する術後補助療法における NIVO 単独投与は 2 カ国で承認されている。
- ③ 米国及び EU では、214 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2017 年 10 月及び 11 月に RCC に対する NIVO/IPI 投与に係る NIVO 及び IPI の承認申請が行われ、米国では 2018 年 4 月に NIVO 及び IPI はそれぞれ「OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of patients with intermediate or poor risk, previously untreated advanced renal cell carcinoma (RCC)」及び「YERVOY, in combination with nivolumab, is indicated for the treatment of patients with intermediate or poor risk, previously untreated advanced renal cell carcinoma (RCC)」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。RCC に対する NIVO/IPI 投与は米国のみで承認されている。
- ④ NIVO の固定用量での用法・用量 (240 mg Q2W 等) は、米国及び EU において承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、オブジーボ点滴静注 240 mg については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。なお、240 mg 製剤は、既承認製剤のオブジーボ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 mg と同一の薬液を容れ目違いのバイアルに充填した、充填量、容器及び施栓系のみが異なる製剤である。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、特に問題は認められなかった。

⁵⁾ AJCC 病期分類に基づく病期 IV。

また、NIVO については、新用量の追加に伴い 1 日最大投与量が既承認の用量から増加することから、添加剤の安全性に関する資料が提出されている。

2.R 機構における審査の概略

NIVO の各製剤に含有されるジエチレントリアミン五酢酸は、新用量の追加に伴い、使用前例量を超えることから、新添加剤に該当する。

機構は、提出された資料から、申請された製剤の使用量において、新添加剤に関する安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

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

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

本申請は新効能及び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

本申請において新たな「臨床薬理試験に関する資料」が提出されたが、機構は、IPI の PK の国内外差等に関する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。

また、癌患者における NIVO の PK は、以下のように NIVO 単独投与時について検討された。

6.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1（悪性胸膜中皮腫）：41 試験<20██年██月～実施中 [データカットオフ日：2017 年 4 月 21 日] >）

化学療法歴のある²⁾ 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者 34 例（PK 解析対象は 34 例）を対象に、NIVO 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実施された。用法・用量は、1 サイクルを 2 週間として、NIVO 240 mg を Q2W で 30 分かけて静脈内投与することとされ、血清中 NIVO 濃度が検討された。その結果、第 2、3 及び 10 サイクルの第 1 日目投与前における血清中 NIVO 濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 20.5±6.02、38.4±12.5 及び 60.9±27.2 µg/mL であった。また、第 18 サイクルの第 1 日目投与前における血清中 NIVO 濃度（個別値）は、47.2 及び 54.8 µg/mL であった。

6.1.2 PPK 解析

6.1.2.1 体重換算用量又は固定用量で投与した際の NIVO の曝露量に関する検討

3つのPPK解析（以下①～③）が行われた。

- ① PPK解析の対象に含まれた臨床試験に組み入れられた日本人の悪性黒色腫、NSCLC、RCC、SCCHN、cHL及び胃癌患者において、NIVO 3 mg/kg又は240 mgをQ2Wで投与した際の血清中NIVO濃度が検討された⁶⁾。その結果、NIVO 240 mgを投与した際の曝露量は、NIVO 3 mg/kgを投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kgをQ2Wで投与（「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））でNIVOを投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（表1）。

表1 NIVOのPKパラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{mind14} (µg/mL)	C _{avgd14} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (µg/mL)
3 mg/kg Q2W ^{*1}	50.9 (21.3)	16.4 (24.7)	24.2 (20.5)	113 (26.4)	59.6 (38.9)	76.3 (33.2)
	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W ^{*1}	72.6 (21.9)	23.3 (24.6)	34.4 (19.2)	161 (27.5)	84.7 (40.9)	108 (34.7)
	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W ^{*2}	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)

*1：上段は幾何平均値（変動係数%）、下段は中央値（5%点、95%点）、*2：国内第I相試験（01試験）のPKデータから推定された中央値（5%点、95%点）

- ② 国際共同試験（214試験）に組み入れられた日本人のRCC患者において、NIVO 3 mg/kg又は240 mgとIPI 1 mg/kgをQ3Wで投与した際の血清中NIVO濃度が検討された⁷⁾。その結果、NIVO 240 mgを投与した際の曝露量は、NIVO 3 mg/kgを投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測された（表2）。

表2 NIVOのPKパラメータ

用法・用量	投与回数	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)
3 mg/kg Q3W	1	55.5 (19.0)	12.8 (35.6)	22.6 (22.7)
	4	79.7 (22.6)	25.6 (42.2)	40.5 (32.0)
240 mg Q3W	1	67.9 (22.6)	15.7 (46.5)	27.6 (31.1)
	4	97.5 (30.8)	31.3 (54.2)	49.5 (43.1)

幾何平均値（変動係数%）

- ③ 国内臨床試験（17試験）に組み入れられた悪性黒色腫患者において、NIVO 1 mg/kg又は80 mgとIPI 3 mg/kgをQ3Wで投与した際の血清中NIVO濃度が検討された⁷⁾。その結果、NIVO 80 mgを投与した

⁶⁾ 国内臨床試験（01試験、02試験、05試験、06試験、08試験及び15試験）、海外臨床試験（001試験、03試験、09試験、010試験、017試験、032試験、037試験、039試験、057試験、063試験、066試験、067試験及び205試験）及び国際共同試験（12試験、025試験、026試験、141試験及び275試験）で得られたNIVOのPKデータ（3,939例、21,098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）

⁷⁾ 国内臨床試験（01試験及び02試験）、海外臨床試験（001試験、03試験、04試験、09試験、010試験、CA209012試験、016試験、017試験、032試験、037試験、057試験、063試験、066試験、067試験、069試験、CA209142試験、CA209511試験及びCA209568試験）及び国際共同試験（025試験、026試験、214試験、ONO-4538-20/CA209040試験及びONO-4538-27/CA209227試験）で得られたNIVOのPKデータ（6,468例、32,843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）

際の曝露量は、NIVO 1 mg/kgを投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験（04試験）における最大耐量を超えた用法・用量（NIVO 3 mg/kgとIPI 3 mg/kgをQ3Wで投与（「平成30年4月13日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg」参照））でNIVOを投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（表3）。

表3 NIVOのPKパラメータ

用法・用量	投与回数	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)
1 mg/kg Q3W*1	1	19.1 (21.4)	3.67 (34.6)	7.06 (21.5)
		19.0 (13.7, 26.8)	3.84 (1.64, 6.49)	7.42 (4.61, 9.90)
	4	25.5 (23.3)	6.82 (43.0)	11.7 (30.3)
		25.4 (17.3, 38.4)	7.21 (2.83, 13.0)	11.8 (6.40, 19.3)
80 mg Q3W*1	1	26.9 (19.2)	5.17 (34.3)	9.95 (20.2)
		27.3 (19.7, 36.9)	5.68 (2.61, 8.72)	10.1 (6.83, 13.8)
	4	36.0 (21.7)	9.61 (43.1)	16.5 (29.9)
		35.3 (25.2, 49.9)	10.9 (4.39, 17.9)	17.1 (10.1, 26.0)
3 mg/kg Q3W*2	1	57.4 (37.8, 73.5)	14.1 (13.2, 20.1)	23.2 (19.4, 28.8)
	4	83.4 (64.1, 117)	29.1 (27.5, 50.4)	43.6 (39.5, 64.2)

*1：上段は幾何平均値（変動係数%）、下段は中央値（5%点、95%点）、*2：海外第I b相試験（04試験）のPKデータから推定された中央値（5%点、95%点）

6.1.2.2 点滴時間がNIVOのPKに及ぼす影響に関する検討

PPK解析で用いられた臨床試験に組み入れられた日本人の悪性黒色腫、NSCLC、RCC、SCCHN、cHL及び胃癌患者において、NIVO 3 mg/kg又は240 mgをQ2Wで30分又は60分かけて静脈内投与した際の血清中NIVO濃度が検討された⁶⁾。その結果、上記の点滴時間の中でNIVOの曝露量に明確な差異はないと予測された（表4）。以上より、点滴時間がNIVOのPKに影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

表4 NIVOのPKパラメータ

用法・用量	投与時間	C _{max} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	用法・用量	投与時間	C _{max} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	30分	51.1 (21.3)	113 (26.4)	240 mg Q2W	30分	72.6 (21.9)	161 (27.5)
	60分	50.9 (21.3)	113 (26.4)		60分	72.3 (21.8)	160 (27.5)

幾何平均値（変動係数%）

6.1.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.3.1 曝露量と有効性との関連

悪性黒色腫、SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC及びRCC患者を対象に、NIVO 1～10 mg/kgをQ2W又は0.3～10 mg/kgをQ3Wで投与した際のデータ⁸⁾に基づき、NIVOの曝露量（C_{avgd28}）とOS及び奏効率との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、以下の検討が行われた。

- 悪性黒色腫、SQ-NSCLC及びNSQ-NSCLC患者を対象に、NIVO 3 mg/kgをQ2Wで投与した国内臨床試験（05試験、06試験及び08試験）のデータを追加し、当該国内臨床試験においてNIVO 3 mg/kg又は240 mgをQ2Wで投与した際のOS及び奏効率が検討された。その結果、上記の用法・用量間でOS及び奏効率に明確な差異はないと予測された。

⁸⁾ 海外臨床試験（03試験、010試験、017試験、037試験、057試験、063試験及び066試験）及び国際共同試験（025試験）から得られたデータが用いられた。

- RCC患者を対象とした国際共同試験（025試験）において、NIVO 3 mg/kg又は240 mgをQ2Wで投与した際のOS及び奏効率が検討された。その結果、上記の用法・用量間でOS及び奏効率に明確な差異はないと予測された。なお、NIVO 240 mgをQ2Wで投与した際の、全体集団に対する日本人集団の①OSのハザード比 [95%CI] 及び②奏効率のオッズ比 [95%CI] の推定値は、それぞれ①0.999 [0.900, 1.11] 及び②0.938 [0.776, 1.13] であり、全体集団と日本人集団との間でOS及び奏効率の結果に明確な差異はないと予測されたことから、上記の全体集団での予測結果は、日本人患者においても同様であると予測された。

6.1.3.2 曝露量と安全性との関連

曝露量と安全性との関連について、以下の検討が行われた。

- 悪性黒色腫、SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC、RCC、SCCHN、cHL患者等を対象に、NIVO 1～10 mg/kgをQ2W又は0.3～10 mg/kgをQ3Wで静脈内投与した際のデータ⁹⁾に基づき、NIVOの曝露量(C_{avgd28})と投与中止又は死亡に至った有害事象、Grade 3以上の有害事象及びGrade 2以上の免疫関連有害事象の発現率との関連を検討する曝露反応モデルが構築された。当該曝露反応モデル及び日本人患者におけるNIVOの曝露量¹⁰⁾ (C_{avgd28})を用いて、日本人の悪性黒色腫、SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC、RCC、SCCHN及びcHL患者を対象に、NIVO 3 mg/kg又は240 mgをQ2Wで投与した際の上記の有害事象の発現率が検討された。その結果、上記の用法・用量の間で当該有害事象の発現率に明確な差異はないと予測された。
- RCC患者を対象に、NIVO 0.3～10 mg/kgをQ2W又はQ3Wで投与した際のデータ¹¹⁾に基づき、NIVOの曝露量(1日あたりの C_{avg})と投与中止又は死亡に至った有害事象及びGrade 2以上の免疫関連有害事象の発現率との関連を検討する曝露反応モデルが構築された。当該曝露反応モデルを用いて、国際共同試験(214試験)に組み入れられた日本人のRCC患者を対象に、NIVO 3 mg/kg又は240 mgとIPI 1 mg/kgをQ3Wで投与した際の上記の有害事象の発現率が検討された。その結果、上記の用法・用量の間で当該有害事象の発現率に明確な差異はないと予測された。
- 悪性黒色腫患者を対象に、NIVO 0.3～3 mg/kgをQ2W又はQ3Wで投与した際のデータ¹²⁾に基づき、NIVOの曝露量(初回投与後の C_{avg})と投与中止又は死亡に至った有害事象との関連を検討する曝露反応モデルが構築された。当該曝露反応モデルに国内臨床試験(17試験)のデータを追加し、当該国内臨床試験においてNIVO 1 mg/kg又は80 mgとIPI 3 mg/kgをQ3Wで静脈内投与した際の上記の有害事象の発現率が検討された。その結果、上記の用法・用量間で当該有害事象の発現率に明確な差異はないと予測された。

申請者は、以下①～③を考慮すると、申請者の提示する曝露反応モデルを用いてそれぞれ①NIVO 3 mg/kg又は240 mgをQ2Wで投与した際の有効性及び安全性、②NIVO 3 mg/kg又は240 mgとIPI

⁹⁾ 海外臨床試験(03試験、010試験、017試験、032試験、037試験、039試験、057試験、063試験、066試験及び205試験)及び国際共同試験(025試験、141試験及び275試験)から得られたデータが用いられた。

¹⁰⁾ 国内臨床試験(01試験、02試験、05試験、06試験及び08試験)及び国際共同試験(025試験、026試験、141試験及び275試験)に含まれる日本人患者のデータから推定された。

¹¹⁾ 海外臨床試験(03試験、09試験及び010試験)及び国際共同試験(025試験及び214試験)から得られたデータが用いられた。なお、09試験については、免疫関連有害事象のデータが得られていないことから、免疫関連有害事象に関する検討では除外された。

¹²⁾ 海外臨床試験(04試験、037試験、066試験、067試験及び069試験)から得られたデータが用いられた。

1 mg/kg を Q3W で投与した際の安全性、並びに③NIVO 1 mg/kg 又は 80 mg と IPI 3 mg/kg を Q3W で投与した際の安全性を予測することは妥当と考える旨を説明している。

- ① 悪性黒色腫、SQ-NSCLC 及び NSQ-NSCLC 患者を対象とした国内臨床試験（05 試験、06 試験及び 08 試験）及び RCC 患者を対象とした国際共同試験（025 試験）において、NIVO 3 mg/kg を Q2W で投与した際の OS 及び奏効率の予測値は、実測値と概ね一致した。また、投与中止又は死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び Grade 2 以上の免疫関連有害事象の発現率の予測値は、実測値と概ね一致した。
- ② RCC 患者を対象とした国際共同試験（214 試験）において、IPI 1 mg/kg Q3W 投与との併用で、NIVO 3 mg/kg を Q3W で投与した際の Grade 2 以上の免疫関連有害事象の発現率の予測値は、日本人患者で実測値と概ね一致した。投与中止又は死亡に至った有害事象の発現率の予測値は、全体集団では実測値と概ね一致した一方、日本人集団では実測値と比較して低値を示す傾向が認められた。しかしながら、曝露反応モデルに対する共変量として人種を組み込んだ結果、モデルの改善にはつながらなかったこと等を考慮すると、人種が曝露反応関係に明確な影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- ③ 悪性黒色腫患者を対象とした国内臨床試験（17 試験）において、IPI 3 mg/kg Q3W 投与との併用で、NIVO 1 mg/kg を Q3W で投与した際の投与中止又は死亡に至った有害事象の発現率の予測値は、実測値と概ね一致した。

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 の臨床薬理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

7.1 悪性胸膜中皮腫に係る資料及び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 5 に示す国内第 II 相試験 1 試験が提出された。

表 5 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	41 試験	II	化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者	34	NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.6 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。

7.1.1 評価資料

7.1.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1.1 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.2-1：41 試験<20██年██月～実施中 [データカットオフ日：2017 年 4 月 21 日]>）

化学療法歴のある²⁾切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者（目標症例数：32 例）を対象に、NIVO 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 15 施設で実施された。

用法・用量は、NIVO 240 mg 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継続することとされた。

本試験に登録された 34 例全例に NIVO が投与され、有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた modified RECIST¹³⁾ に基づく中央判定による奏効率の結果は、表 6 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 (5.0%)¹⁴⁾ を上回った。

表 6 最良総合効果及び奏効率
(modified RECIST、有効解析対象集団、中央判定、2017 年 4 月 21 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	34 例
CR	0
PR	10 (29.4)
SD	13 (38.2)
PD	9 (26.5)
NE	2 (5.9)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	10 (29.4 [16.8, 46.2])

* : Wilson 法

安全性について、NIVO 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.R 悪性胸膜中皮腫に係る機構における審査の概略

7.1.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対して、NIVO の一定の有効性は示されたと判断した。

7.1.R.1.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、41 試験における主要評価項目及び化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対する NIVO の有効性について、以下のように説明している。

41 試験の対象患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状が改善することには臨床的意義があると考えることから、主要評価項目として奏効率を設定した。

また、41 試験において主要評価項目とされた modified RECIST に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 29.4 [16.8, 46.2] であり、95%CI の下限値が事前に設定された閾値奏効率を上回ったこと (7.1.1.1.1 参照) に加え、下記の点も考慮すると、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対する NIVO の有効性は期待できると考える。

- 化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療法は確立されていないこと。
- 41 試験で得られた主要評価項目の奏効率は、臨床的に意義のある結果であると考えること。

¹³⁾ 胸膜病変については、胸壁又は縦隔面と直行する最も長い腫瘍径 (厚み) を最長径として測定することとされた。

¹⁴⁾ 41 試験の対象患者において臨床的に意義があると考えられる値として、5.0%と設定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、41 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果を基に、当該患者における NIVO の延命効果に関する評価を行うことは困難である。しかしながら、NIVO の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、41 試験の奏効率の結果等から、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対して、NIVO の一定の有効性は示されたと判断した。

7.1.R.2 安全性について（有害事象については、「7.6 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、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対する NIVO 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象¹⁵⁾ であり、NIVO の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

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

7.1.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、41 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO 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。

41 試験における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要 (41 試験)

	例数 (%)
	34 例
全有害事象	32 (94.1)
Grade 3 以上の有害事象	13 (38.2)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象	11 (32.4)
投与中止に至った有害事象	2 (5.9)
休薬に至った有害事象	11 (32.4)

発現率が 5%以上の全 Grade の有害事象は、ウイルス性上気道感染 8 例 (23.5%)、発熱 6 例 (17.6%)、下痢及び口内炎各 5 例 (14.7%)、悪心、リパーゼ増加、体重減少、関節痛及び発疹各 4 例 (11.8%)、倦怠感、食欲減退及びアミラーゼ増加各 3 例 (8.8%)、甲状腺機能低下症、嘔吐、疲労、リンパ球数減少、低リン酸血症、筋肉痛、呼吸困難及び斑状丘疹状皮疹各 2 例 (5.9%) であった。発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、下痢及びリパーゼ増加各 2 例 (5.9%) であった。発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、下痢 3 例 (8.8%)、リパーゼ増加 2 例 (5.9%) であった。発現率が 5%以上の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

¹⁵⁾ 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 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」等参照）

また、申請者は、悪性胸膜中皮腫患者と既承認の効能・効果に係る患者との間での NIVO の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

下記①～⑧における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 8 のとおりであった。

- ① 悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（41 試験）
- ② 悪性黒色腫の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（238 試験）の NIVO 群
- ③ 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（066 試験及び 037 試験）の NIVO 群
- ④ NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（017 試験及び 057 試験）の NIVO 群
- ⑤ RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（025 試験）の NIVO 群
- ⑥ cHL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（15 試験）及び海外第Ⅱ相試験（205 試験）
- ⑦ 頭頸部癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（141 試験）の NIVO 群
- ⑧ 胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（12 試験）の NIVO 群

表 8 悪性胸膜中皮腫、悪性黒色腫、NSCLC、RCC、cHL、頭頸部癌及び胃癌患者*の安全性の概要

	例数 (%)							
	悪性胸膜中皮腫患者	悪性黒色腫の術後患者	根治切除不能な悪性黒色腫患者	NSCLC 患者	RCC 患者	cHL 患者	頭頸部癌患者	胃癌患者
	34 例	452 例	474 例	418 例	406 例	260 例	236 例	330 例
全有害事象	32 (94.1)	438 (96.9)	457 (96.4)	407 (97.4)	397 (97.8)	255 (98.1)	229 (97.0)	300 (90.9)
Grade 3 以上の有害事象	13 (38.2)	115 (25.4)	218 (46.0)	222 (53.1)	230 (56.7)	83 (31.9)	143 (60.6)	153 (46.4)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.2)	44 (9.3)	65 (15.6)	23 (5.7)	5 (1.9)	54 (22.9)	35 (10.6)
重篤な有害事象	11 (32.4)	79 (17.5)	206 (43.5)	195 (46.7)	194 (47.8)	55 (21.2)	127 (53.8)	131 (39.7)
投与中止に至った有害事象	2 (5.9)	44 (9.7)	48 (10.1)	62 (14.8)	72 (17.7)	13 (5.0)	51 (21.6)	23 (7.0)
休薬に至った有害事象	11 (32.4)	128 (28.3)	146 (30.8)	118 (28.2)	177 (43.6)	85 (32.7)	56 (23.7)	63 (19.1)

*：NIVO の用法・用量は、悪性胸膜中皮腫患者では 240 mg Q2W 投与、その他の患者では 3 mg/kg Q2W 投与であった。

既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても悪性胸膜中皮腫で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、下痢（悪性胸膜中皮腫：5.9%、根治切除不能な悪性黒色腫：1.5%、NSCLC：1.2%、RCC：1.2%、cHL：0.4%、頭頸部癌：0.8%、胃癌：1.2%、以下、同順）であった。同様に悪性胸膜中皮腫患者で発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は、下痢（8.8%、2.1%、2.6%、3.7%、2.7%、0.4%、1.2%）及びリパーゼ増加（5.9%、1.1%、0%、0.2%、1.9%、0.4%、0%）であった。同様に悪性胸膜中皮腫患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、並びに発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、既承認の効能・効果の NIVO 群では認められず、41 試験で新たに認められた有害事象はなかった。

以上から、既承認の効能・効果と比較して、悪性胸膜中皮腫で発現率の高かった有害事象が認められたものの、重篤な有害事象等に明確な差異は認められておらず、悪性胸膜中皮腫と既承認の効能・効果との間で NIVO の安全性に差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

41 試験において、既承認の効能・効果と比較して悪性胸膜中皮腫で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも NIVO の既知の有害事象であったことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、悪性胸膜中皮腫患者においても NIVO は忍容可能と判断した。

7.1.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

悪性胸膜中皮腫に係る NIVO の申請効能・効果は、「切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨が設定されていた。

- 化学療法未治療患者における NIVO の有効性及び安全性は確立していない。
- 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。

機構は、「7.1.R.1 有効性について」及び「7.1.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、悪性胸膜中皮腫に係る NIVO の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」と設定することが適切であると判断した。

- NIVO の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7.1.R.3.1 NIVO の投与対象について

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いて記載が認められた、悪性胸膜中皮腫に対する NIVO に係る内容は以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン（悪性胸膜中皮腫）（v.2.2018）：
一次治療後の悪性胸膜中皮腫患者に対する治療選択肢の一つとして、NIVO の単独投与は推奨される。

機構は、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者における NIVO の臨床的位置付け及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

41 試験の結果から、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に不応又は不耐となった切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対する治療選択肢として位置付けられると考え、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者における NIVO の有効性及び安全性には確立していない旨を注意喚起した上で、NIVO の申請効能・効果を「切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫」と設定した。なお、現在、悪性胸膜中皮腫に対する NIVO の検証

的試験として、国際共同第Ⅲ相試験（CA209743 試験）¹⁶⁾ が実施中である。

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、NIVO は 41 試験の対象患者とされた二次治療以降の患者が投与対象となることを考慮すると、NIVO の投与対象が、がん化学療法後に増悪した患者である旨に関しては効能・効果において明確にし、NIVO の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行又は再発の悪性胸膜中皮腫」と設定した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- NIVO の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

なお、申請時の効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定されていた下記①及び②については、それぞれ①悪性胸膜中皮腫に対する術後補助療法は国内外の診療ガイドライン等で推奨されている標準的な治療ではないこと及び②特記して注意喚起すべき内容はないことから、いずれも効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する必要性は低いと判断した。

- ① 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。
- ② 「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。

7.1.R.3.2 PD-L1 発現状況別の NIVO 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¹⁷⁾ 別の NIVO の有効性及び安全性、並びに NIVO 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。

41 試験では、Dako 社の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx」を用いて PD-L1 の発現状況が測定され、PD-L1 の発現状況別（カットオフ値：1、5 又は 10%）の NIVO 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。

① 有効性：

PD-L1 の発現割合が測定可能であった患者（32/34 例（94.1%））における、PD-L1 発現状況別（カットオフ値：1、5 又は 10%）の奏効率は表 9 のとおりであった（2017 年 4 月 21 日データカットオフ）。

いずれのカットオフ値でも PD-L1 陽性集団及び陰性集団ともに、奏効例が認められたこと等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO の有効性が期待できると考える。

¹⁶⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者（目標症例数：600 例）を対象に、NIVO/IPI 投与と白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験（20 年 第 年 第 月に患者登録が終了予定であり、主要評価項目である PFS 及び OS の主解析の結果はそれぞれ 20 年 及び 20 年に得られる予定）。

¹⁷⁾ 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合。

表 9 PD-L1 発現状況別の有効性 (41 試験)

PD-L1 発現	奏効が認められた 患者数/総患者数	奏効率
		[95%CI*] (%)
<1%	1/12	8.3 [1.5, 35.4]
≥1%	8/20	40.0 [21.9, 61.3]
<5%	3/19	15.8 [5.5, 37.6]
≥5%	6/13	46.2 [23.2, 70.9]
<10%	5/22	22.7 [10.1, 43.4]
≥10%	4/10	40.0 [16.8, 68.7]

*: Wilson法

② 安全性:

41 試験における PD-L1 発現状況別の安全性の結果は、表 10 のとおりであった。

PD-L1 発現状況別の NIVO 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 の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO は忍容可能であると考ええる。

表 10 PD-L1 発現状況別の安全性の概要 (41 試験)

PD-L1 発現	例数 (%)	
	<1%	≥1%
全有害事象	11/12 (91.7)	19/20 (95.0)
Grade 3 又は 4 の有害事象	4/12 (33.3)	8/20 (40.0)
重篤な有害事象	3/12 (25.0)	8/20 (40.0)
PD-L1 発現	<5%	≥5%
全有害事象	17/19 (89.5)	13/13 (100)
Grade 3 又は 4 の有害事象	7/19 (36.8)	5/13 (38.5)
重篤な有害事象	5/19 (26.3)	6/13 (46.2)
PD-L1 発現	<10%	≥10%
全有害事象	20/22 (90.9)	10/10 (100)
Grade 3 又は 4 の有害事象	7/22 (31.8)	5/10 (50.0)
重篤な有害事象	6/22 (27.3)	5/10 (50.0)

上記①及び②の検討結果から、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行又は再発の悪性胸膜中皮腫患者であれば、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO の投与が推奨されると考える。

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、NIVO の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

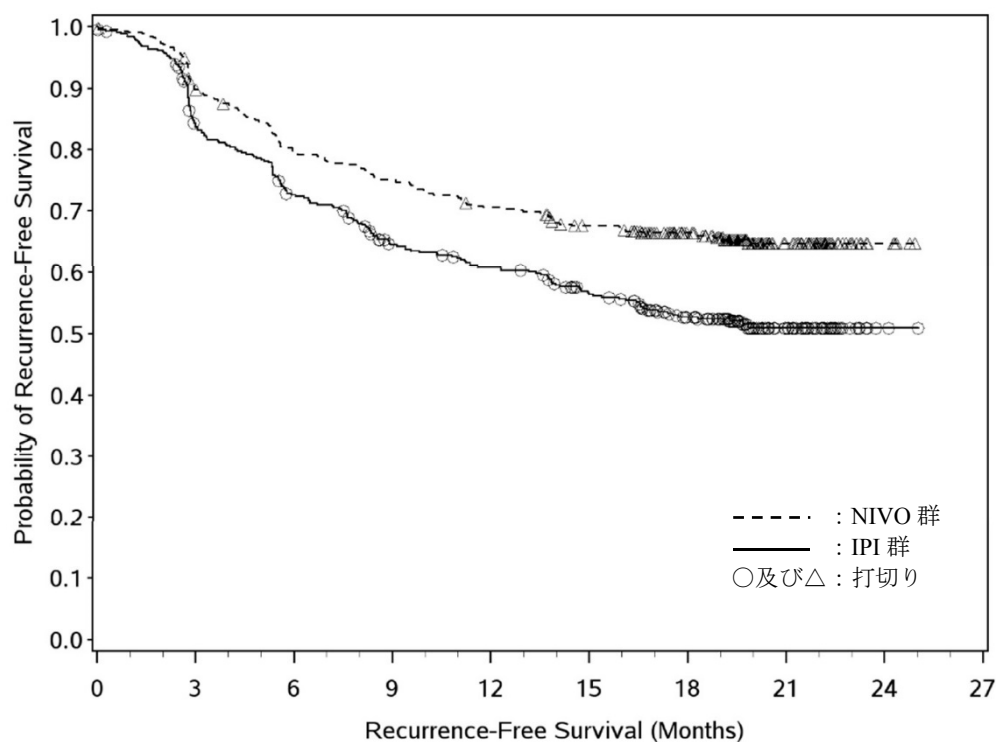
7.2 悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る資料及び機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 11 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 12 RFS の中間解析結果（治験担当医師判定、ITT 集団、2017 年 6 月 12 日データカットオフ）

	NIVO 群	IPI 群
例数	453	453
イベント数 (%)	154 (34.0)	206 (45.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [16.56, —]
ハザード比 [97.56%CI] *1	0.65 [0.51, 0.83]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

— : 推定不可、*1 : PD-L1 発現状況¹⁷⁾ (5%以上、5%未満又は不明) 及び病期 (IIIb/c、IV (M1a/M1b)、IV (M1c)) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2 : PD-L1 発現状況¹⁷⁾ (5%以上、5%未満又は不明) 及び病期 (IIIb/c、IV (M1a/M1b)、IV (M1c)) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0244



	Number of Subjects at Risk									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
NIVO 群	453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
IPI 群	453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

図 1 RFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験担当医師判定、ITT 集団、2017 年 6 月 12 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 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.R 悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る機構における審査の概略

7.2.R.1 有効性について

機構は、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、238 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討した。

機構は、以下に示す検討の結果、病期Ⅲb/c 又はⅣの悪性黒色腫の術後患者に対して、NIVO の有効性は示されたと判断した。

7.2.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、238 試験の対照群として IPI を設定した理由について、以下のように説明している。

238 試験の計画時点において、238 試験の対象とされた患者に対する標準的な治療法は確立していなかったが、当該患者に対して、プラセボと比較して IPI の有効性を示した旨の報告 (J Clin Oncol 2014; 32: 18_suppl, LBA9008) を考慮し、238 試験の対照群として IPI を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2.R.1.2 有効性の評価項目について

申請者は、238 試験における主要評価項目として RFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

悪性黒色腫の術後患者において、238 試験で定義した RFS¹⁸⁾ が延長することは、再発までの期間を延長することにより、患者の身体機能及び生活の質の維持につながり、臨床的な意義があると考えことから、主要評価項目として RFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

悪性黒色腫の術後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ることから、238 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における RFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であること等から、RFS の結果に基づいて NIVO の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.2.R.1.3 有効性の評価結果について

238 試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による RFS について、IPI 群に対する NIVO 群の優越性が検証された (7.2.1.1.1 参照)。また、238 試験の日本人集団における治験担当医師判定による RFS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 13 及び図 2 のとおりであった。

表 13 日本人集団における RFS の中間解析結果 (治験担当医師判定、ITT 集団、2017 年 6 月 12 日データカットオフ)

	NIVO 群	IPI 群
例数	18	10
イベント数 (%)	9 (50.0)	7 (70.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.84 [2.83, -]	10.10 [1.25, -]
ハザード比 [97.56%CI] *1		0.66 [0.19, 2.24]
p 値 (両側) *2		0.4390

—: 推定不可、*1: PD-L1 発現状況¹⁷⁾ (5%以上、5%未満又は不明) 及び病期 (Ⅲb/c、Ⅳ (M1a/M1b)、Ⅳ (M1c)) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2: PD-L1 発現状況¹⁷⁾ (5%以上、5%未満又は不明) 及び病期 (Ⅲb/c、Ⅳ (M1a/M1b)、Ⅳ (M1c)) を層別因子とした層別 log-rank 検定

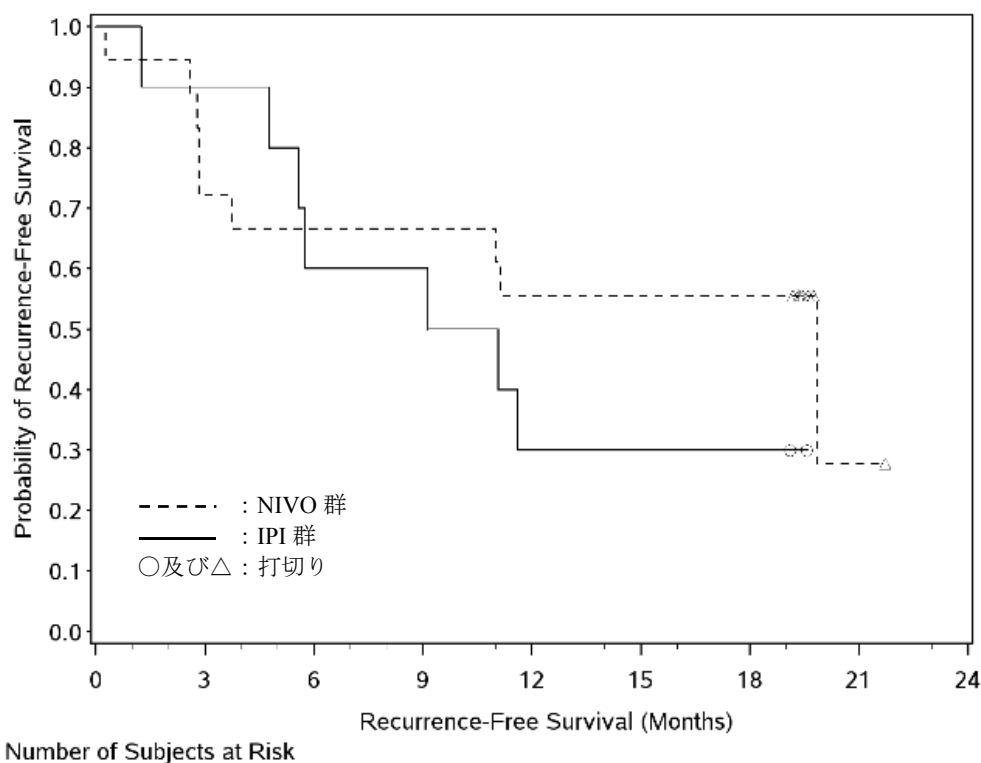


図2 日本人集団における RFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、ITT 集団、2017 年 6 月 12 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした NIVO の二重盲検無作為化海外第Ⅲ相試験において OS の延長が検証されていること（「平成 28 年 1 月 22 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）を考慮すると、下記の結果から、病期Ⅲb/c 又はⅣの悪性黒色腫の術後患者に対する NIVO の有効性は示されたと判断した。

- 238 試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による RFS について、IPI 群に対する NIVO 群の優越性が示され、かつ得られた RFS の延長は臨床的に意義がある結果であったこと。
- 238 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、238 試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における NIVO の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.2.R.2 安全性について（有害事象については、「7.6 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、病期Ⅲb/c 又はⅣの悪性黒色腫の術後患者に対する NIVO 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象¹⁵⁾であり、NIVO の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

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

7.2.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、238 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO 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。

238 試験における安全性の概要は、表 14 のとおりであった。

表 14 安全性の概要 (238 試験)

	例数 (%)	
	NIVO 群 452 例	IPI 群 453 例
全有害事象	438 (96.9)	446 (98.5)
Grade 3 以上の有害事象	115 (25.4)	250 (55.2)
死亡に至った有害事象	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤な有害事象	79 (17.5)	183 (40.4)
投与中止に至った有害事象	44 (9.7)	193 (42.6)
休薬に至った有害事象	128 (28.3)	222 (49.0)

IPI 群と比較して NIVO 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、関節痛 (NIVO 群：87 例 (19.2%)、IPI 群：59 例 (13.0%)、以下、同順)、筋肉痛 (63 例 (13.9%)、31 例 (6.8%))、ウイルス性上気道感染 (52 例 (11.5%)、25 例 (5.5%)) であった。同様に発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、悪性黒色腫の術後患者と既承認の効能・効果に係る患者との間での NIVO の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

238 試験の NIVO 群及び既承認の効能・効果に係る患者において認められた有害事象の発現状況を比較した結果は、表 8 のとおりであった (7.1.R.2.1 参照)。

既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても悪性黒色腫の術後患者で、発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (悪性黒色腫の術後：36.9%、根治切除不能な悪性黒色腫：26.4%、NSCLC：15.6%、RCC：23.6%、cHL：25.8%、頭頸部癌：14.8%、胃癌：17.6%) であった。同様に悪性黒色腫の術後患者で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、既承認の効能・効果の NIVO 群では認められず、238 試験の NIVO 群で新たに認められた有害事象はなかった。

以上から、既承認の効能・効果と比較して、悪性黒色腫の術後患者で発現率の高かった有害事象が認められたものの、重篤な有害事象等に明確な差異は認められておらず、悪性黒色腫の術後患者と既承認の効能・効果に係る患者との間で NIVO の安全性に差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①238 試験において、IPI 群と比較して NIVO 群で発現率が高い有害事象及び②既承認の効能・効果と比較して悪性黒色腫の術後患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも NIVO の既知の有害事象であったことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、悪性黒色腫の術後患者においても NIVO は忍容可能と判断した。

7.2.R.2.2 安全性の国内外差について

申請者は、NIVO の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

238 試験の NIVO 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 15 のとおりであった。

表 15 安全性の概要 (238 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 18 例	外国人患者 434 例
全有害事象	15 (83.3)	423 (97.5)
Grade 3 以上の有害事象	0	115 (26.5)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.2)
重篤な有害事象	1 (5.6)	78 (18.0)
投与中止に至った有害事象	0	44 (10.1)
休薬に至った有害事象	3 (16.7)	125 (28.8)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、ウイルス性上気道感染（日本人患者：6 例（33.3%）、外国人患者：46 例（10.6%）、以下、同順）であった。同様に日本人患者で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、下痢（1 例（5.6%）、3 例（0.7%））であった。同様に日本人患者で発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は、甲状腺機能低下症（1 例（5.6%）、8 例（1.8%））、甲状腺機能亢進症（1 例（5.6%）、7 例（1.6%））及び斑状丘疹状皮疹（1 例（5.6%）、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。

日本人の悪性黒色腫の術後患者に対する NIVO の投与経験は限られており、NIVO の安全性の国内外差について 238 試験の結果に基づいて検討することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象はいずれも Grade 2 以下であり、日本人の悪性黒色腫の術後患者においても NIVO は忍容可能と判断した。

7.2.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

悪性黒色腫に係る NIVO の申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「根治切除不能な悪性黒色腫」を「悪性黒色腫」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、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。

機構は、「7.2.R.1 有効性について」及び「7.2.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.2.R.3.1 NIVOの投与対象について

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いて記載が認められた、悪性黒色腫の術後補助療法におけるNIVOに係る内容は以下のとおりであった。

- NCCNガイドライン（悪性黒色腫）（v.2.2018）：
病期Ⅲb/c及びⅣの悪性黒色腫に対する術後補助療法の一つとして、NIVOを強く推奨する。
- 米国NCI PDQ（2018年3月22日版）：
238試験の結果、病期Ⅲb/c及びⅣの悪性黒色腫に対する術後補助療法としてNIVOの有効性が示された。

機構は、悪性黒色腫の術後患者におけるNIVOの臨床的位置付け及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

238試験の結果から、病期Ⅲb/c及びⅣの悪性黒色腫に対する術後補助療法の治療選択肢として位置付けられる。また、238試験に組み入れられなかった病期の悪性黒色腫患者については下記のように考える。

- 病期Ⅲaの患者に対しては、238試験に組み入れられた病期Ⅲb/c及びⅣに病態が類似することから、NIVOは推奨される。
- 病期Ⅰ及びⅡの患者に対しては、現時点で臨床的有用性を示した臨床成績が得られておらず、NIVOは推奨されない。

ただし、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によってNIVOが使用されることを考慮し、238試験の対象となった患者の病期については添付文書の臨床成績の項において情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、既承認の効能・効果である「根治切除不能な悪性黒色腫」を「悪性黒色腫」に変更することとした。

- 「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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2.R.3.2 PD-L1発現状況別のNIVO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¹⁷⁾別のNIVOの有効性及び安全性、並びにNIVO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。

238試験では、Dako社の「28-8」のIHC法（verified version）を用いてPD-L1の発現状況が測定され、割付けが行われた（7.2.1.1.1参照）。PD-L1の発現状況別（カットオフ値：1、5又は10%）のNIVO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。

① 有効性：

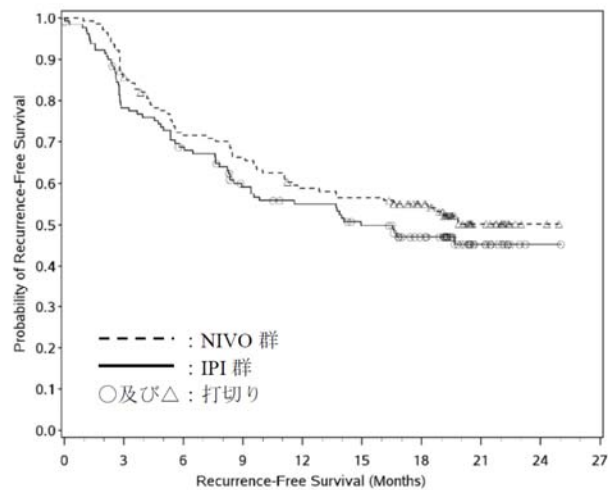
PD-L1 の発現割合が測定可能であった患者 (NIVO 群 427/453 例 (94.3%)、IPI 群 440/453 例 (97.1%)) における、PD-L1 発現状況別 (カットオフ値：1、5 又は 10%) の RFS は表 16 及び図 3 のとおりであった (2017 年 6 月 12 日データカットオフ)。

いずれのカットオフ値でも PD-L1 陽性集団及び陰性集団ともに、IPI 群と比較して NIVO 群における RFS の延長効果が認められたこと等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO の有効性が期待できると考える。

表 16 PD-L1 発現状況別の有効性 (238 試験の NIVO 群と IPI 群との比較)

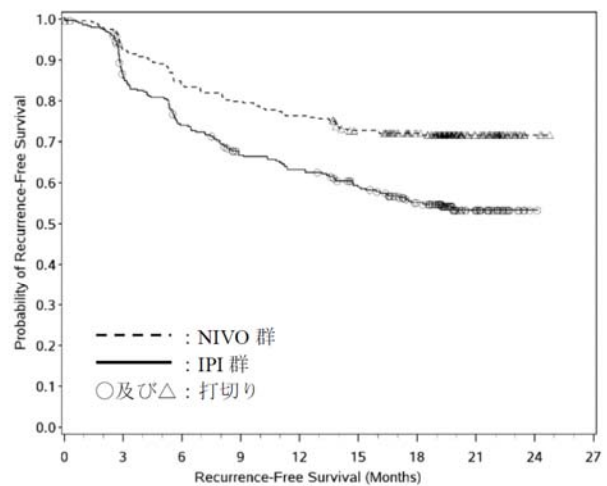
PD-L1 発現	投与群	例数	RFS			
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2	
<1%	NIVO	140	— [12.85, —]	0.82 [0.59, 1.16]	0.0794	
	IPI	133	14.95 [9.4, —]			
≥1%	NIVO	287	— [—, —]	0.56 [0.42, 0.73]		
	IPI	307	— [17.54, —]			
<5%	NIVO	275	— [—, —]	0.71 [0.56, 0.91]		0.1765
	IPI	286	15.9 [10.38, —]			
≥5%	NIVO	152	— [—, —]	0.50 [0.32, 0.78]		
	IPI	154	— [—, —]			
<10%	NIVO	321	— [—, —]	0.71 [0.56, 0.89]	0.1429	
	IPI	335	17.08 [13.73, —]			
≥10%	NIVO	106	— [—, —]	0.45 [0.26, 0.77]		
	IPI	105	— [19.29, —]			

—：推定不可、*1：Cox回帰、*2：①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



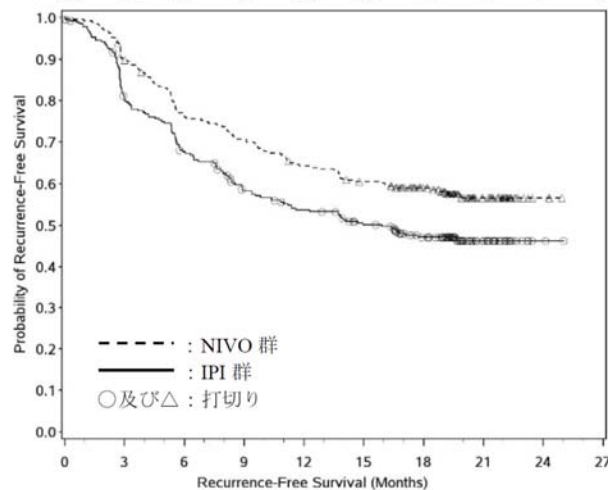
Number of Subjects at Risk

NIVO群	140	117	97	89	78	75	60	16	2	0
IPI群	133	100	87	71	64	56	44	15	1	0



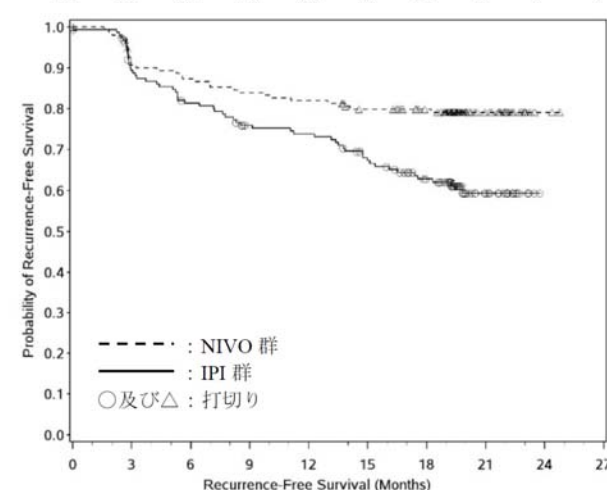
Number of Subjects at Risk

NIVO群	287	260	237	225	215	198	174	51	3	0
IPI群	307	252	217	190	180	161	134	37	1	0



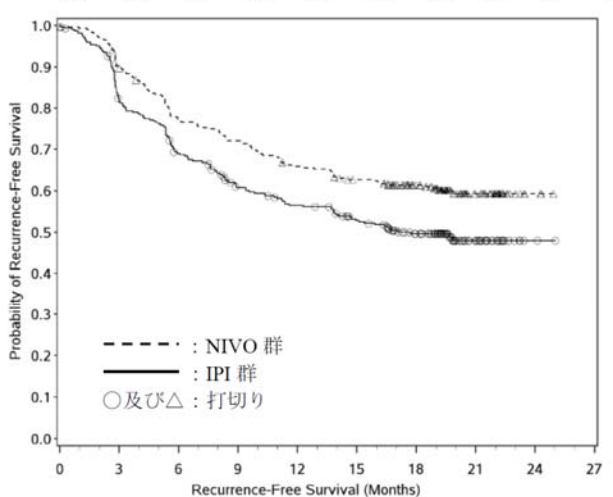
Number of Subjects at Risk

NIVO群	275	242	204	189	171	159	129	41	3	0
IPI群	286	219	184	153	139	124	100	31	2	0



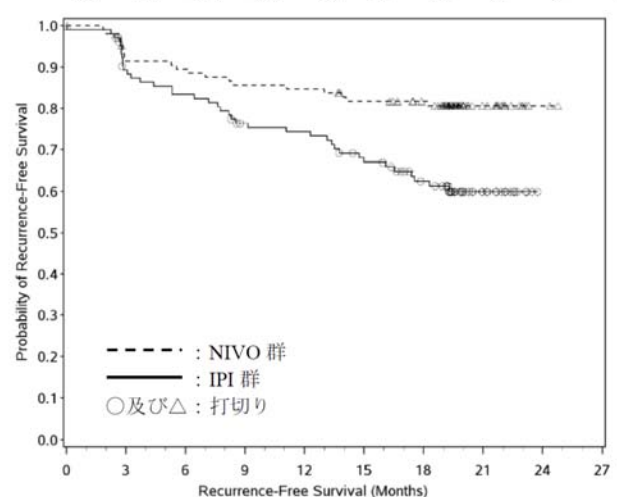
Number of Subjects at Risk

NIVO群	152	135	130	125	122	114	105	26	2	0
IPI群	154	133	120	108	105	93	78	21	0	0



Number of Subjects at Risk

NIVO群	321	282	241	225	205	191	158	50	3	0
IPI群	335	262	220	187	172	154	126	35	2	0



Number of Subjects at Risk

NIVO群	106	95	93	89	88	82	76	17	2	0
IPI群	105	90	84	74	72	63	52	17	0	0

図3 PD-L1発現状況別のRFS(2017年6月12日データカットオフ)のKaplan-Meier曲線
(左上図: <1%、右上図: ≥1%、左中央図: <5%、右中央図: ≥5%、左下図: <10%、右下図: ≥10%)

② 安全性：

238 試験における PD-L1 発現状況別の安全性の結果は、表 17 のとおりであった。

PD-L1 発現状況別の NIVO 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 の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO は忍容可能であると考えられる。

表 17 PD-L1 発現状況別の安全性の概要 (238 試験)

	例数 (%)			
	NIVO 群		IPI 群	
PD-L1 発現	<1%		≥1%	
全有害事象	135/140 (96.4)	129/133 (97.0)	280/286 (97.9)	304/307 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	36/140 (25.7)	69/133 (51.9)	75/286 (26.2)	173/307 (56.4)
重篤な有害事象	23/140 (16.4)	50/133 (37.6)	55/286 (19.2)	127/307 (41.4)
PD-L1 発現	<5%		≥5%	
全有害事象	267/274 (97.4)	280/286 (97.9)	148/152 (97.4)	153/154 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	70/274 (25.5)	147/286 (51.4)	41/152 (27.0)	95/154 (61.7)
重篤な有害事象	51/274 (18.6)	109/286 (38.1)	27/152 (17.8)	68/154 (44.2)
PD-L1 発現	<10%		≥10%	
全有害事象	311/320 (97.2)	329/335 (98.2)	104/106 (98.1)	104/105 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	76/320 (23.8)	172/335 (51.3)	35/106 (33.0)	70/105 (66.7)
重篤な有害事象	56/320 (17.5)	126/335 (37.6)	22/106 (20.8)	51/105 (48.6)

上記①及び②の検討結果から、病期Ⅲb/c 又はⅣの悪性黒色腫の術後患者であれば、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO の投与が推奨されると考える。

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、NIVO の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.3 RCC に係る資料及び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 18 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第 I 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 18 に示す海外第 I b 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

表 18 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	214 試験	III	化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	1,096 ①550 ②546	①NIVO 3 mg/kg と IPI 1 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 ②1 サイクルを 6 週間とし、スニチニブ 50 mg を QD で 4 週間経口投与した後、2 週間休薬	有効性 安全性
	海外	016 試験	I	根治切除不能又は転移性の RCC 患者	153 ①100 ②33 ③20	①Arm I : NIVO 1 又は 3 mg/kg と IPI 1 又は 3 mg/kg ¹⁹⁾ 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 ②Arm S : スニチニブ 50 mg を QD で経口投与 ²⁰⁾ との併用で、NIVO 2 又は 5 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ③Arm P : パンプニブ 800 mg を QD で連日経口投与との併用で、NIVO 2 又は 5 mg/kg を Q3W で静脈内投与	安全性 忍容性
参考	海外	09 試験	I b	根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	91* ①67 ②24	①NIVO 0.3、2 又は 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②NIVO 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与	安全性 忍容性
		MDX-010-11 試験	II	根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	61 ①21 ②40	①IPI 3 mg/kg を 1 回静脈内投与した後、IPI 1 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②IPI 3 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性

* : 血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者 (①) 及び当該治療歴のない患者 (②)

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、「7.6 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.3.1 評価資料

7.3.1.1 国際共同試験

7.3.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2.1 : 214 試験<2014 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 8 月 7 日] >)

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性⁵⁾の淡明細胞型 RCC 患者 (目標症例数 : 約 1,070 例) を対象に、NIVO/IPI とスニチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 28 の国又は地域、174 施設で実施された。

用法・用量は、NIVO/IPI 群では、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 Q2W で静脈内投与、スニチニブ群では、1 サイクルを 6 週間とし、スニチニブ 50 mg を QD で 4 週間経口投与した後、2 週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、PD と判定された場合でも、治験薬の臨床的有用性と忍容性が認められる場合には、再度 PD と判定されるまで投与の継続が許容された。

本試験に登録され無作為化された 1,096 例 (NIVO/IPI 群 550 例、スニチニブ群 546 例) 全例が有効性の解析対象集団とされた。また、このうち、治験薬が投与されなかった 14 例を除く 1,082 例 (NIVO/IPI 群 547 例、スニチニブ群 535 例) が安全性の解析対象集団とされた。

¹⁹⁾ NIVO 3 mg/kg と IPI 1 mg/kg との併用群 (Arm I-1) : 47 例、NIVO 1 mg/kg と IPI 3 mg/kg との併用群 (Arm I-3) : 47 例、NIVO 3 mg/kg と IPI 3 mg/kg との併用群 (Arm IN-3) : 6 例

²⁰⁾ 1 サイクルを 6 週間とし、QD で 4 週間経口投与した後、2 週間休薬することとされた。

本試験の主要評価項目は、試験開始時点では IMDC リスク分類²¹⁾ の intermediate/poor リスクの患者集団における①OS 及び②IRRC 判定による RECIST ver1.1 に基づく PFS とされていたが、
 ③当該リスクの患者集団における IRRC 判定による RECIST ver1.1 に基づく奏効率が追加された（治験実施計画書第 版（20 年 月 日付け））。主要評価項目として3つの評価項目を設定することに伴う多重性については、OS、PFS 及び奏効率に対して有意水準をそれぞれ 0.04、0.009 及び 0.001 と配分することにより調整された。また、統計学的に有意な結果が示された主要評価項目については、favorable リスクの患者を含む全体集団についても検定を行うこととされた。

PFS については、591 件のイベントが観察された時点で解析を実施することが計画されていたが、
 465 件のイベントが観察された時点で実施するよう統計解析計画書が改訂された（統計解析計画書改訂第 版（20 年 月 日付け））。OS については、PFS の解析時点で中間解析を実施することが計画された。なお、OS の中間解析を実施することに伴う第一種の過誤確率の調整には O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

PFSの解析時点においてOSの中間解析²²⁾ が行われ、OSについて統計学的に有意な結果が得られたことから試験は有効中止された。OSの中間解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表19及び図4のとおりであった。

表 19 OS の中間解析結果 (intermediate/poor リスク集団、2017 年 8 月 7 日データカットオフ)

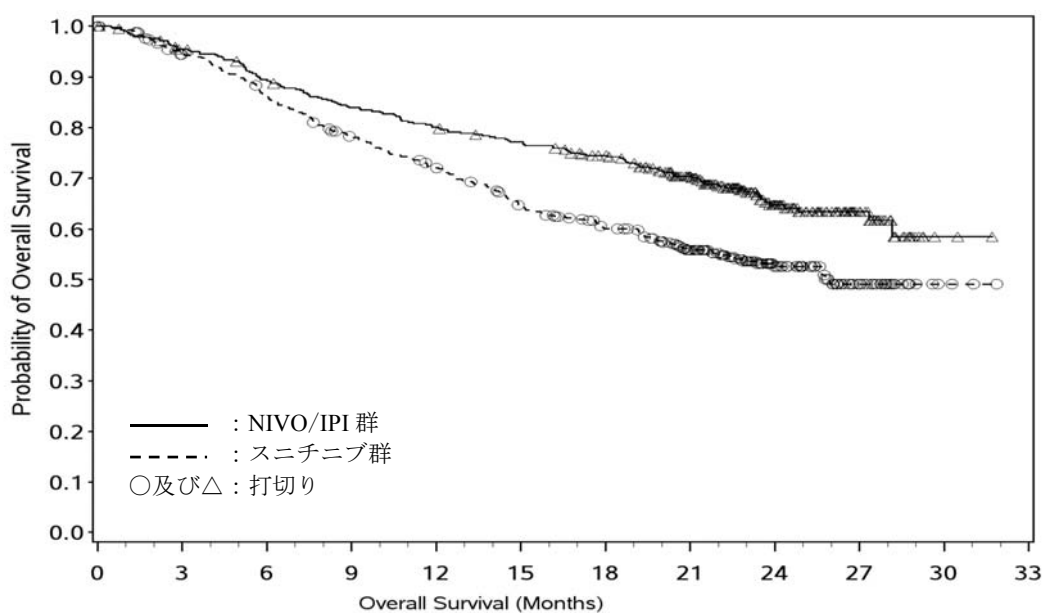
	NIVO/IPI 群	スニチニブ群
例数	425	422
イベント数 (%)	140 (32.9)	188 (44.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [28.16, —]	25.95 [22.08, —]
ハザード比 [99.8%CI] *1		0.63 [0.44, 0.89]
p 値 (両側) *2		<0.0001

— : 推定不可、*1 : IMDCスコア (0、1~2、3~6) 及び地域 (米国、カナダ/西欧/北欧、その他) を層別因子とした層別 Cox回帰、*2 : IMDCスコア (0、1~2、3~6) 及び地域 (米国、カナダ/西欧/北欧、その他) を層別因子とした層別log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.002

21) 以下の①~⑥のいずれにも該当しない場合にはfavorableリスク、1又は2項目を満たす場合にはintermediateリスク、3項目以上を満たす場合にはpoorリスクとされた。

①RCCと診断されてから本試験の無作為割付けまで1年未満、②Karnofsky一般状態80%未満、③ヘモグロビン値が基準値下限未満、④補正後のカルシウム値が10 mg/dlを超える、⑤好中球数が基準値上限を超える、⑥血小板数が基準値上限を超える

22) PFS 及び OS に関するイベントが、それぞれ 456 及び 328 件観察された。



Number of Subjects at Risk

NIVO/IPI 群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

図4 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(intermediate/poor リスク集団、2017年8月7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群で23例（4.2%）、スニチニブ群で25例（4.7%）に認められた。疾患進行による死亡例（NIVO/IPI群10例、スニチニブ群18例）を除く患者の死因は、NIVO/IPI群では心肺不全、心停止、気管支炎/敗血症性ショック、敗血症、急性呼吸不全、心肺停止、死亡、自殺企図、塞栓症、肺炎、呼吸不全、肺塞栓症及び脳梗塞各1例、スニチニブ群では心停止2例、敗血症、下痢、頭蓋内出血、突然死及び胃腸出血各1例であった。このうち、NIVO/IPI群の気管支炎1例、スニチニブ群の心停止2例、下痢1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 海外臨床試験

7.3.1.2.1 海外第I相試験（CTD5.3.5.1-1：016試験<2012年2月～実施中 [データカットオフ日：2016年3月16日]>）

根治切除不能又は転移性のRCC患者（目標症例数：191例）を対象に、NIVOとIPI、スニチニブ又はパゾパニブの併用投与の安全性及び忍容性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が、海外14施設で実施された。

用法・用量は、①Arm IではNIVO 1又は3 mg/kgとIPI 1又は3 mg/kg¹⁹⁾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、②Arm Sではスニチニブ 50 mgをQDで経口投与²⁰⁾との併用で、NIVO 2又は5 mg/kgをQ3Wで静脈内投与、③Arm Pではパゾパニブ 800 mgをQDで連日経口投与との併用で、NIVO 2又は5 mg/kgをQ3Wで静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された194例のうち、治験薬が投与された153例（Arm I-1：47例、Arm I-3：47例、Arm IN-3：6例、Arm S：33例、Arm P：20例）が安全性の解析対象集団とされた。

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、10/153 例 (6.5%) に認められた (Arm I-1 : 3 例、Arm I-3 : 4 例、Arm S : 1 例、Arm P : 2 例)。疾患進行による死亡例 (7 例) を除く患者の死因は、突然死、肺炎及び胃出血各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7.3.2 参考資料

7.3.2.1 海外臨床試験

7.3.2.1.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : 09 試験 < 2011 年 9 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者 (目標症例数 : 80 例) を対象に、NIVO の安全性、忍容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 14 施設で実施された。

本試験に登録され、NIVO が投与された 91 例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、NIVO 投与期間中又は投与終了後 100 日以内の死亡は、14/91 例 (15.4%) に認められた。このうち、疾患進行による死亡例 (10 例) を除く患者の死因は、突然死、虚血性脳卒中、呼吸不全及び脳出血各 1 例であり、いずれも NIVO との因果関係が否定された。

7.3.2.1.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.4-2 : MDX-010-11 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者 (目標症例数 : 62 例) を対象に、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、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録され、IPI が投与された 61 例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、IPI 投与期間中又は投与終了後 70 日以内の死亡は、1/61 例 (1.6%) に認められた。死因は敗血症であり、IPI との因果関係が否定された。

7.3.R RCCに係る機構における審査の概略

7.3.R.1 有効性について

機構は、提出された評価資料のうち、評価する上で重要な臨床試験は、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (214 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。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について」(平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡) 等に基づき、214 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

機構は、以下に示す検討の結果、IMDC リスク分類が intermediate/poor リスクで化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対して、NIVO/IPI 投与の有効性は示されたと判断した。

7.3.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、214 試験の対照群としてスニチニブを設定した理由について、以下のように説明している。

214 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (腎癌) (v.2.2014) 等において、214 試験の対象患者に対して、スニチニブ、パゾパニブ等が推奨されていた。また、国内診療ガイドライン (腎癌) (2011 年版) において、IMDC リスク分類が favorable リスク及び intermediate リスクの RCC 患者に対して、イ

インターフェロン アルファ、インターロイキン-2、スニチニブ及びソラフェニブが推奨され、poor リスクの RCC 患者に対して、テムシロリムス及びスニチニブが推奨されていた。

以上より、国内外の診療ガイドラインにおいて、いずれのリスクの RCC 患者に対してもスニチニブが推奨されていたことから、214 試験の対照群としてスニチニブを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3.R.1.2 有効性の評価項目及び評価結果について

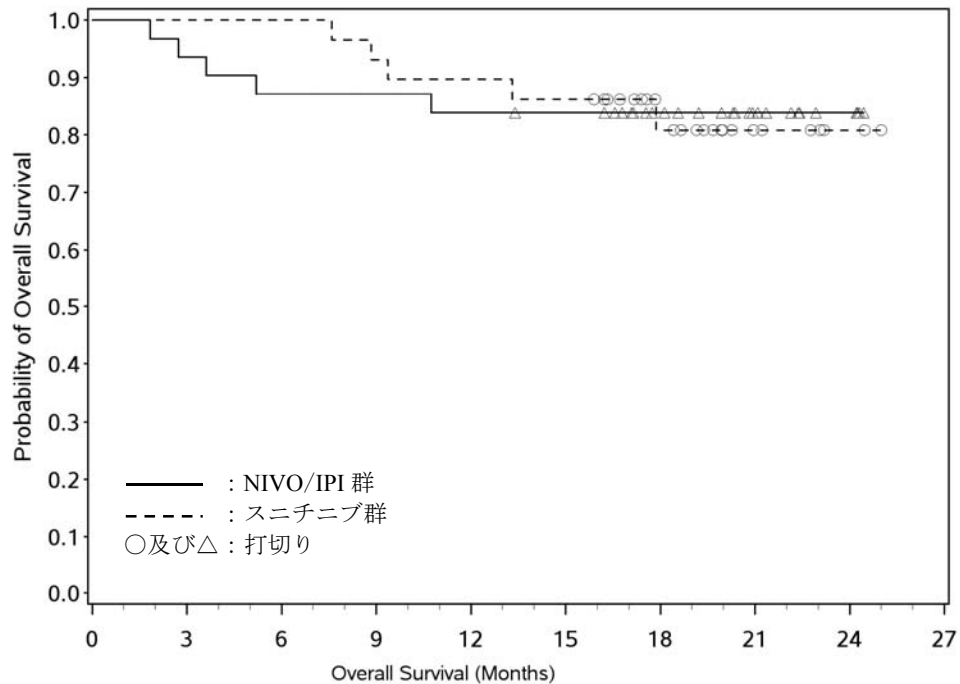
214 試験において、主要評価項目の一つとして、IMDC リスク分類が intermediate/poor リスクの患者集団での OS が設定され、スニチニブ群に対する NIVO/IPI 群の優越性が検証された (7.3.1.1.1 参照)。

また、214 試験の日本人集団における OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 20 及び図 5 のとおりであった。

表20 日本人集団におけるOSの中間解析結果 (intermediate/poorリスク集団、2017年8月7日データカットオフ)

	NIVO/IPI 群	スニチニブ群
例数	31	29
イベント数 (%)	5 (16.1)	5 (17.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [-, -]	- [-, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.76 [0.21, 2.72]	

- : 推定不可、* : IMDCスコア (0、1~2、3~6) を層別因子とした層別Cox回帰



Number of Subjects at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
NIVO/IPI 群	31	29	27	27	26	25	18	10	4	0
スニチニブ群	29	29	29	27	26	25	15	6	2	0

図5 日本人集団におけるOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (intermediate/poor リスク集団、2017年8月7日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 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、214 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、214 試験の日本人の患者数及びイベント数が限られていることから、当該日本人集団の結果のみに基づいて日本人患者における NIVO/IPI 投与の有効性を結論付けることは困難であり、また、214 試験の IMDC リスク分類が intermediate/poor リスクの日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線では、214 試験全体の結果と一貫しているとはみなせないと考える。しかしながら、214 試験の IMDC リスク分類が intermediate/poor リスクで化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者においてスニチニブ群と比較して NIVO/IPI 群で OS の優越性が検証されており（7.3.1.1.1 参照）、下記の点等を考慮すると、日本人患者を含めた当該患者に対する 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。
- RCC 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。

7.3.R.2 安全性について（有害事象については、「7.6 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、根治切除不能又は転移性の RCC 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、RCC 患者においても NIVO/IPI 投与は忍容可能と判断した。

7.3.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、214 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。

214 試験における安全性の概要は、表 21 のとおりであった。

表21 安全性の概要 (214試験)

	例数 (%)	
	NIVO/IPI 群 547 例	スニチニブ群 535 例
全有害事象	544 (99.5)	532 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	374 (68.4)	425 (79.4)
死亡に至った有害事象	25 (4.6)	31 (5.8)
重篤な有害事象	305 (55.8)	213 (39.8)
投与中止に至った有害事象	168 (30.7)	114 (21.3)
休薬又は減量に至った有害事象*	293 (53.6)	231 (43.2)

*: NIVO/IPI 群において減量の規定は設定されなかった。

214 試験において、スニチニブ群と比較して NIVO/IPI 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、そう痒症 (NIVO/IPI 群 180 例 (32.9%)、スニチニブ群 58 例 (10.8%)、以下、同順)、発疹 (141 例 (25.8%)、84 例 (15.7%))、発熱 (136 例 (24.9%)、91 例 (17.0%))、関節痛 (123 例 (22.5%)、83 例 (15.5%))、リパーゼ増加 (96 例 (17.6%)、65 例 (12.1%))、アミラーゼ増加 (76 例 (13.9%)、42 例 (7.9%))、筋肉痛 (65 例 (11.9%)、34 例 (6.4%))、甲状腺機能亢進症 (63 例 (11.5%)、16 例 (3.0%))、高血糖 (57 例 (10.4%)、23 例 (4.3%))、肺臓炎 (32 例 (5.9%)、4 例 (0.7%)) 及び副腎機能不全 (32 例 (5.9%)、0 例) であった。同様に NIVO/IPI 群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リパーゼ増加 (60 例 (11.0%)、41 例 (7.7%))、アミラーゼ増加 (34 例 (6.2%)、17 例 (3.2%))、ALT 増加 (27 例 (4.9%)、11 例 (2.1%))、高血糖 (22 例 (4.0%)、4 例 (0.7%))、肺炎 (17 例 (3.1%)、5 例 (0.9%))、下垂体炎 (15 例 (2.7%)、0 例)、副腎機能不全 (12 例 (2.2%)、0 例) 及び大腸炎 (12 例 (2.2%)、0 例) 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 (24 例 (4.4%)、3 例 (0.6%))、肺臓炎 (15 例 (2.7%)、1 例 (0.2%)) 及び下垂体炎 (14 例 (2.6%)、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、下痢 (15 例 (2.7%)、4 例 (0.7%)) であった。同様に NIVO/IPI 群で発現率が 2%以上高かった休薬又は減量に至った有害事象は、下痢 (33 例 (6.0%)、13 例 (2.4%))、リパーゼ増加 (24 例 (4.4%)、5 例 (0.9%))、血中クレアチニン増加 (23 例 (4.2%)、4 例 (0.7%))、ALT 増加 (18 例 (3.3%)、3 例 (0.6%))、発熱 (15 例 (2.7%)、2 例 (0.4%))、肺臓炎 (15 例 (2.7%)、0 例)、AST 増加 (14 例 (2.6%)、1 例 (0.2%))、甲状腺機能亢進症 (14 例 (2.6%)、0 例)、肺炎 (13 例 (2.4%)、1 例 (0.2%))、下垂体炎 (13 例 (2.4%)、0 例)、副腎機能不全 (12 例 (2.2%)、0 例) 及び呼吸困難 (12 例 (2.2%)、0 例) であった。同様に NIVO/IPI 群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、214 試験と根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (067 試験) 及び国内第Ⅱ相試験 (17 試験) との間での NIVO/IPI 投与の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

214 試験の NIVO/IPI 群において認められた有害事象について、067 試験及び 17 試験の NIVO/IPI 群における発現状況と比較した結果は、表 22 のとおりであった。

表 22 RCC 及び悪性黒色腫患者の安全性の概要 (214 試験、067 試験及び 17 試験の NIVO/IPI 群)

	例数 (%)	
	RCC 患者 547 例	悪性黒色腫患者 343 例
全有害事象	544 (99.5)	342 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	374 (68.4)	264 (77.0)
死亡に至った有害事象	25 (4.6)	25 (7.3)
重篤な有害事象	305 (55.8)	243 (70.8)
投与中止に至った有害事象	168 (30.7)	157 (45.8)
休薬に至った有害事象	293 (53.6)	197 (57.4)

悪性黒色腫患者と比較して RCC 患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象並びに 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、067 試験及び 17 試験の NIVO/IPI 群では認められず、214 試験の NIVO/IPI 群で新たに認められ、発現率が 1%以上であった有害事象は、全 Grade では手掌・足底発赤知覚不全症候群 9/547 例 (1.6%) 及び白血球数減少 6/547 例 (1.1%) であり、Grade 3 以上では認められなかった。

以上より、既承認の効能・効果と比較して、RCC 患者で発現率の高かった有害事象及び新たに認められた有害事象があったものの、臨床的に注意を要する Grade 3 以上の有害事象は認められておらず、RCC と既承認の効能・効果との間で NIVO/IPI 投与の安全性に差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO 及び IPI の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、RCC 患者においても NIVO/IPI 投与は忍容可能と判断した。

- 214 試験の NIVO/IPI 群において、067 試験及び 17 試験の NIVO/IPI 群と比較して発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められず、NIVO 及び IPI の休薬等により対処可能であったこと。
- 214 試験で新たに認められた有害事象については、いずれも Grade 2 以下の有害事象であり、RCC 患者に対して NIVO/IPI 投与する際に、新たに注意すべき安全性上の問題は認められていないこと。

7.3.R.2.2 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、214 試験の NIVO/IPI 群の成績を基に、以下のように説明している。

214 試験の NIVO/IPI 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 23 のとおりであった。

表 23 安全性の概要 (214 試験の NIVO/IPI 群)

	例数 (%)	
	日本人患者 38 例	外国人患者 509 例
全有害事象	38 (100)	506 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	28 (73.7)	346 (68.0)
死亡に至った有害事象	2 (5.3)	23 (4.5)
重篤な有害事象	24 (63.2)	281 (55.2)
投与中止に至った有害事象	15 (39.5)	153 (30.1)
休薬に至った有害事象	16 (42.1)	277 (54.4)

214 試験の NIVO/IPI 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、便秘（日本人患者：11 例（28.9%）、外国人患者：82 例（16.1%）、以下、同順）、ウイルス性上気道感染（11 例（28.9%）、35 例（6.9%））、上気道感染（7 例（18.4%）、27 例（5.3%））、悪性新生物進行（6 例（15.8%）、20 例（3.9%））及びリンパ球減少（6 例（15.8%）、2 例（0.4%））であった。同様に日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リパーゼ増加（6 例（15.8%）、54 例（10.6%））、悪性新生物進行（5 例（13.2%）、17 例（3.3%））、高血圧（3 例（7.9%）、15 例（2.9%））、高カリウム血症（3 例（7.9%）、7 例（1.4%））、リンパ球数減少（2 例（5.3%）、1 例（0.2%））、続発性副腎皮質機能不全（2 例（5.3%）、0 例）及び肝機能異常（2 例（5.3%）、0 例）であった。同様に日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、悪性新生物進行（5 例（13.2%）、17 例（3.3%））及び続発性副腎皮質機能不全（2 例（5.3%）、0 例）であった。同様に日本人患者で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、肺臓炎（3 例（7.9%）、12 例（2.4%））及び肝機能異常（2 例（5.3%）、0 例）であった。同様に日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する NIVO/IPI 投与の経験は限られており、NIVO/IPI 投与の安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、下記の点を考慮すると、日本人の根治切除不能又は転移性の RCC 患者においても NIVO/IPI 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の大部分は、Grade 2 以下であり、また、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、NIVO 及び IPI の休薬等により管理可能であったこと。

7.3.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

RCC に係る NIVO の申請効能・効果については、既承認の効能・効果から変更はなかった。IPI の申請効能・効果については、NIVO の既承認の効能・効果と同一の「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項についてはそれぞれ以下の旨が設定されていた。

<NIVO>

- 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 NIVO 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 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。

- 臨床試験の対象となった患者におけるIMDCリスク分類等について、「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>

- 臨床試験の対象となった患者におけるIMDCリスク分類等について、「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。
- 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。

機構は、「7.3.R.1 有効性について」及び「7.3.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、214試験の対象患者に関する詳細（組織型、NIVO/IPI投与の臨床的有用性が示されたIMDCリスク分類等）について添付文書の臨床成績の項において情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項においてそれぞれ以下の旨を注意喚起した上で、NIVO及びIPIの効能・効果を申請どおり「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

<NIVO>

- NIVOの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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。
- 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性のRCCの場合、IMDCリスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

<IPI>

- IPIの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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。
- IMDCリスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

7.3.R.3.1 NIVO/IPI 投与の投与対象について

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いて記載が認められた、RCCに対するNIVO/IPI投与に係る内容は以下のとおりであった。

- EAUガイドライン（Eur Urol 2018; 73: 311-15）：
IMDCリスク分類がintermediate/poorリスクの未治療の淡明細胞型RCC患者に対してNIVO/IPI投与は強く推奨される。

機構は、根治切除不能又は転移性のRCCにおけるNIVO/IPI投与の臨床的位置付け及び効能・効果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、214試験の結果から、IMDCリスク分類がintermediate/poorリスクで化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型RCC患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

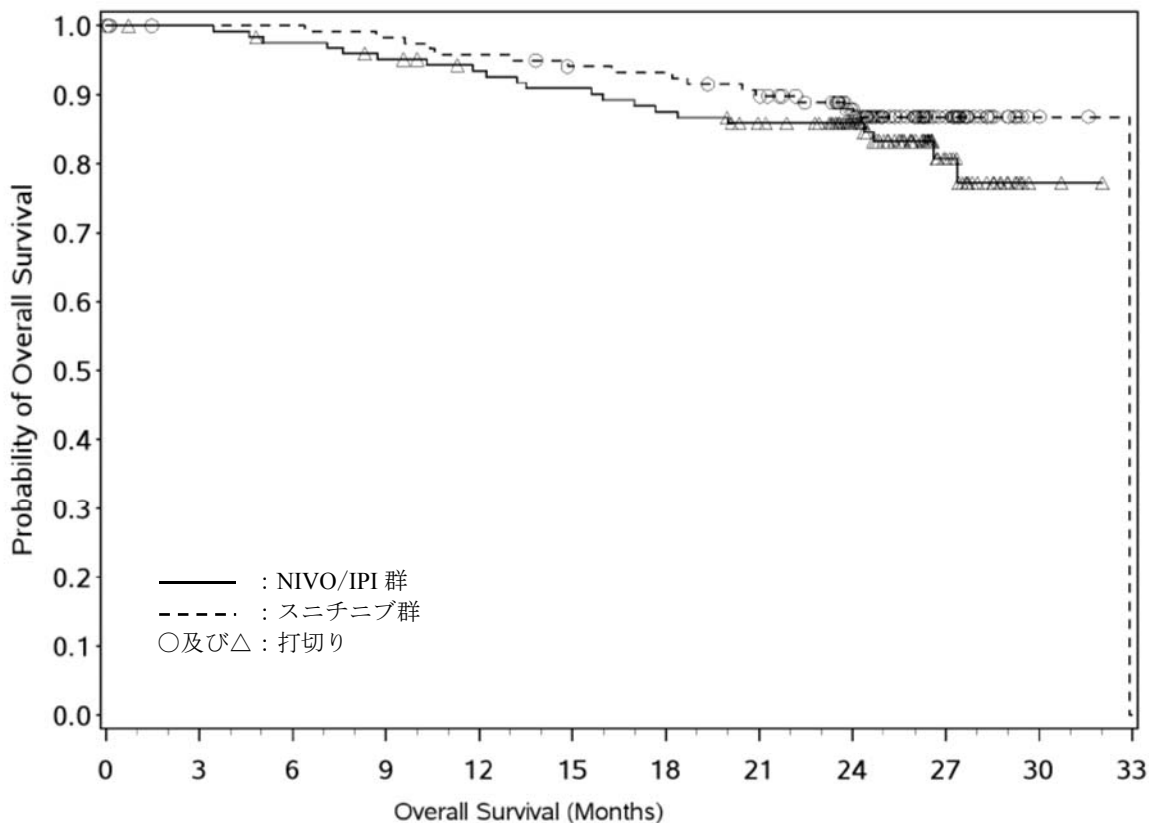
また、①IMDC リスク分類が favorable リスクの RCC 患者及び②淡明細胞型以外の組織型を有する RCC 患者に対する NIVO/IPI 投与について、それぞれ下記の理由から、NIVO/IPI 投与は上記①の患者に対しては適切でないと考えられるものの、上記②の患者に対しては許容されると考える。

- ① 214 試験の favorable リスクの患者集団における OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 24 及び図 6 のとおりであり、NIVO/IPI 投与と比較してスニチニブ群で良好な結果が得られていることから、当該患者に対する NIVO/IPI 投与は推奨できないと考える。
- ② 淡明細胞型以外の組織型を有する RCC 患者に対する NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は現時点では得られていないものの、国内診療ガイドライン（腎癌）において RCC に対する治療法は組織型ごとに区別されておらず、非淡明細胞型 RCC に対しては淡明細胞型 RCC に準じた治療が行われていること等から、非淡明細胞型 RCC 患者に対しても NIVO/IPI 投与は治療選択肢の一つとなると考える。なお、現在、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の非淡明細胞型 RCC 患者を対象に、NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 IIIb/IV 相試験（CA209920 試験）が実施中である。

表24 OSの中間解析結果 (favorableリスク集団、2017年8月7日データカットオフ)

	NIVO/IPI 群	スニチニブ群
例数	125	124
イベント数 (%)	21 (16.8)	16 (12.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	32.92 [—, —]
ハザード比 [99.8%CI] *1		1.45 [0.51, 4.12]
p 値 (両側) *2		0.2715

— : 推定不可、*1 : IMDCスコア (0、1~2、3~6) 及び地域 (米国、カナダ/西欧/北欧、その他) を層別因子とした層別 Cox回帰、*2 : IMDCスコア (0、1~2、3~6) 及び地域 (米国、カナダ/西欧/北欧、その他) を層別因子とした層別log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.002



NIVO/IPI 群	125	124	120	116	111	108	104	98	78	27	2	0
スニチニブ群	124	119	119	117	114	110	109	104	84	32	3	0

図 6 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(favorable リスク集団、2017 年 8 月 7 日データカットオフ)

以上より、添付文書の臨床成績の項に 214 試験の対象患者に関する詳細な情報を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、NIVO 及び IPI の申請効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定した。

<NIVO>

- 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NIVO単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 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。
- 臨床試験の対象となった患者におけるIMDCリスク分類等について、「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>

- 臨床試験の対象となった患者におけるIMDCリスク分類等について、「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。
- 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。

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、214試験においてNIVO/IPI投与の臨床的有用性が示されたのはIMDCリスク分類がintermediate/poorリスクの患者であったことを考慮すると、NIVO/IPI投与の投与対象が当該リスクの患者である旨については、効能・効果に関連する使用上の注意の項において明確にする必要があると判断した。なお、申請者が申請時にNIVOの効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定していた、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NIVO単独投与の有効性及び安全性は確立していない旨については、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切と判断した（7.4.R.1参照）。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、214試験の対象患者が淡明細胞型RCC患者であったこと、NIVO/IPI投与の臨床的有用性が示されたのはIMDCリスク分類がintermediate/poorリスクの患者であったこと等について情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、NIVO及びIPIの効能・効果を申請どおり「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することが適切と判断した。

<NIVO>

- NIVOの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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。
- 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性のRCCの場合、IMDCリスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

<IPI>

- IPIの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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。
- IMDCリスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

7.3.R.3.2 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¹⁷⁾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。

214 試験では、Bristol-Myers Squibb 社及び Dako North America 社が共同開発した PD-L1 IHC アッセイを用いて PD-L1 の発現状況が測定され、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²³⁾。

① 有効性：

214 試験の intermediate/poor リスク集団における PD-L1 発現状況（カットオフ値：1、5 又は 10%）別の OS は表 25 及び図 7 のとおりであった（2017 年 8 月 7 日データカットオフ）。

²³⁾ NIVO/IPI 群 546 例、スニチニブ群 541 例について検討が行われ、うち、NIVO/IPI 群 499 例、スニチニブ群 503 例で定量的な測定が可能であった。

いずれのカットオフ値でも PD-L1 陽性集団及び陰性集団ともに、スニチニブ群と比較して NIVO/IPI 群における OS の延長効果が認められたこと等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/IPI の有効性が期待できると考える。

表 25 PD-L1 発現状況別の有効性 (214 試験の NIVO/IPI 群とスニチニブ群との比較、intermediate/poor リスク集団)

PD-L1 発現	投与群	例数	OS		交互作用の p 値*2	
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]		
<1%	NIVO/IPI	284	— [28.16, —]	0.73 [0.56, 0.96]	0.0657	
	スニチニブ	278	— [23.98, —]			
≧1%	NIVO/IPI	100	— [—, —]	0.45 [0.29, 0.71]		
	スニチニブ	114	19.61 [14.78, —]			
<5%	NIVO/IPI	321	— [28.16, —]	0.68 [0.52, 0.88]		0.3169
	スニチニブ	312	— [23.98, —]			
≧5%	NIVO/IPI	63	— [—, —]	0.53 [0.31, 0.89]		
	スニチニブ	80	16.20 [11.04, —]			
<10%	NIVO/IPI	329	— [28.16, —]	0.68 [0.52, 0.88]	0.2874	
	スニチニブ	322	— [23.98, —]			
≧10%	NIVO/IPI	55	— [22.97, —]	0.50 [0.28, 0.88]		
	スニチニブ	70	15.80 [10.02, —]			

— : 推定不可、*1 : Cox回帰、*2 : 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

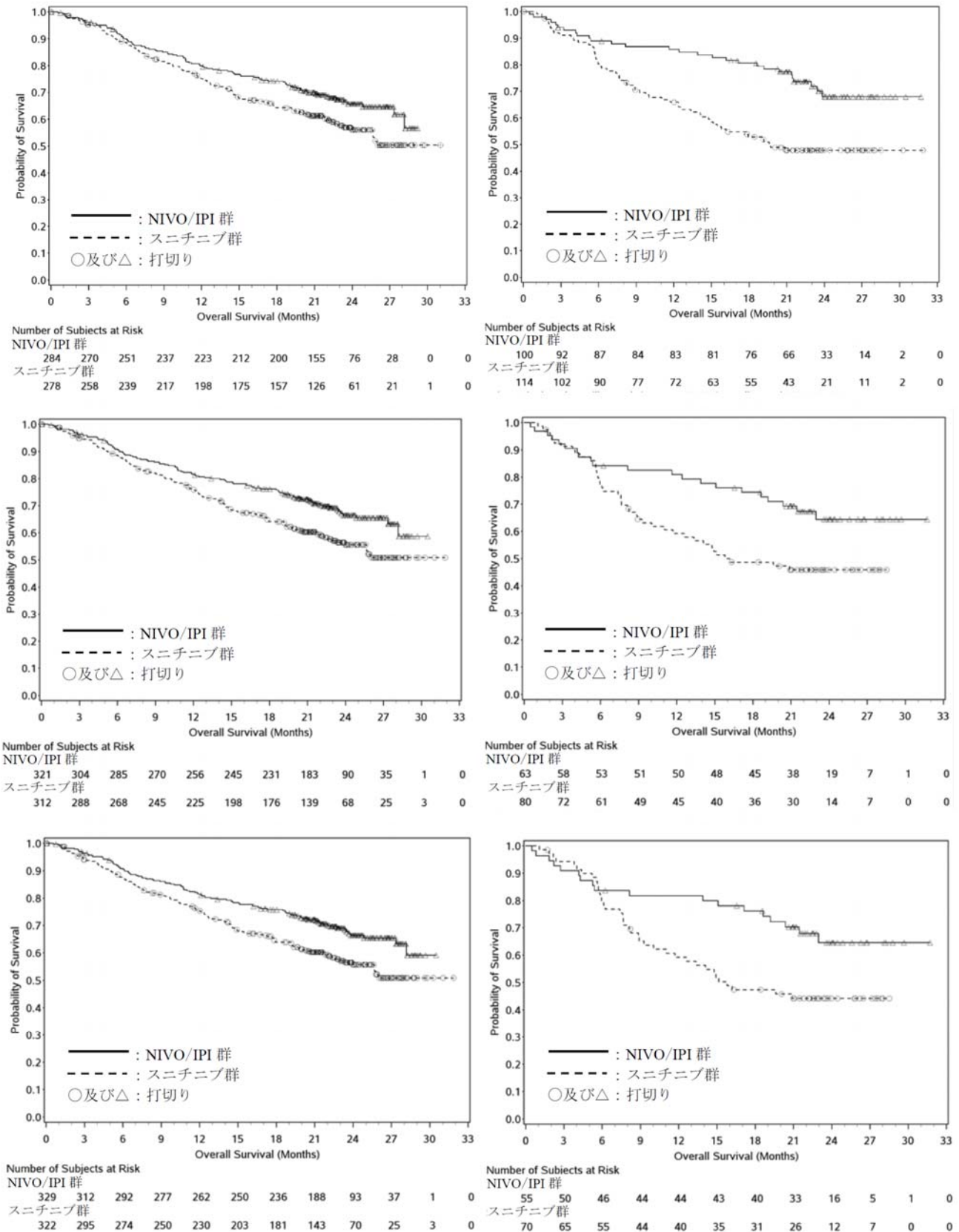


図7 PD-L1発現状況別のOS (intermediate/poor リスク集団、2017年8月7日データカットオフ) のKaplan-Meier 曲線 (左上図: <1%、右上図: ≥1%、左中央図: <5%、右中央図: ≥5%、左下図: <10%、右下図: ≥10%)

② 安全性：

214 試験における PD-L1 発現状況別の安全性の結果は、表 26 のとおりであった。

PD-L1 発現状況別の NIVO/IPI 投与の安全性について、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 投与の安全性に明確な差異は認められなかったことから、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る。

表 26 PD-L1 発現状況別の安全性の概要 (214 試験)

	例数 (%)			
	NIVO/IPI 群		スニチニブ群	
PD-L1 発現	<1%		≥1%	
全有害事象	382/385 (99.2)	368/369 (99.7)	113/113 (100)	123/125 (98.4)
Grade 3 以上の有害事象	267/385 (69.4)	301/369 (81.6)	77/113 (68.1)	96/125 (76.8)
重篤な有害事象	218/385 (56.6)	143/369 (38.8)	59/113 (52.2)	56/125 (44.8)
PD-L1 発現	<5%		≥5%	
全有害事象	424/427 (99.3)	405/407 (99.5)	71/71 (100)	86/87 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	298/427 (69.8)	331/407 (81.3)	46/71 (64.8)	66/87 (75.9)
重篤な有害事象	241/427 (56.4)	155/407 (38.1)	36/71 (50.7)	44/87 (50.6)
PD-L1 発現	<10%		≥10%	
全有害事象	437/440 (99.3)	418/420 (99.5)	58/58 (100)	73/74 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	306/440 (69.5)	341/420 (81.2)	38/58 (65.5)	56/74 (75.7)
重篤な有害事象	248/440 (56.4)	161/420 (38.3)	29/58 (50.0)	38/74 (51.4)

上記①及び②の検討結果から、IMDC リスク分類が intermediate/poor リスクで化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者であれば、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/IPI 投与が推奨されると考える。

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、NIVO/IPI 投与の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.4.R 用法・用量について

今般の申請において提出された臨床薬理試験並びに悪性胸膜中皮腫、悪性黒色腫に対する術後補助療法及び RCC に関する資料に基づき、NIVO 及び IPI の既承認の用法・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・変更されていた。

	用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意
NIVO	<ul style="list-style-type: none"> 悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の NSCLC、再発又は難治性の cHL、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を Q2W で点滴静注する。 根治切除不能又は転移性の RCC 通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg 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 3 mg/kg (体重) を Q3W で 4 回点滴静注する。その後、NIVO として、1 回 240 mg を Q2W で点滴静注する。 	<ul style="list-style-type: none"> 術後補助化学療法を施行する悪性黒色腫患者の場合、1 年を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。 悪性黒色腫、NSCLC、cHL、頭頸部癌、胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 RCC の場合、IPI 以外の抗悪性腫瘍剤 (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。 30 分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	<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫 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。 根治切除不能又は転移性の RCC NIVO との併用において、通常、成人には IPI として 1 日 1 回 1 mg/kg (体重) を Q3W で 4 回点滴静注する。 	<ul style="list-style-type: none"> NIVO 以外の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。 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)。 悪性黒色腫の場合は 90 分、RCC の場合は 30 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。

機構は、以下における検討の結果を踏まえ、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・変更することが適切であると判断した。

- 「有効性について」の項 (7.1.R.1、7.2.R.1 及び 7.3.R.1)
- 「安全性について」の項 (7.1.R.2、7.2.R.2 及び 7.3.R.2)
- 「NIVO/IPI 投与の投与対象について」の項 (7.3.R.3.1)
- 下記の項 (7.4.R.1 及び 7.4.R.2)
- 「平成 30 年 4 月 13 日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」及び「平成 30 年 4 月 13 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」 (根治切除不能な悪性黒色腫に対する NIVO/IPI 投与の審査時に設定された内容)

	用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意
NIVO	<ul style="list-style-type: none"> 悪性黒色腫 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫に対してIPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回80 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。 根治切除不能又は転移性のRCC 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性のRCCに対してIPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。 切除不能な進行・再発のNSCLC、再発又は難治性のcHL、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。 	<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、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。 根治切除不能又は転移性のRCC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NIVO単独投与の有効性及び安全性は確立していない。 NSCLC、cHL、頭頸部癌、胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 30分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	<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫 通常、成人にはIPIとして1回3 mg/kg（体重）をQ3Wで4回点滴静注する。なお、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、NIVOと併用すること。 根治切除不能又は転移性のRCC NIVOとの併用において、通常、成人にはIPIとして1回1 mg/kg（体重）をQ3Wで4回点滴静注する。 	<ul style="list-style-type: none"> 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）。 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、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。 根治切除不能な悪性黒色腫の場合は90分、根治切除不能又は転移性のRCCの場合は30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。

7.4.R.1 NIVO及びIPIの用法・用量について

申請者は、NIVOの単独投与時の用法・用量について、以下の点等を考慮し、既承認の効能・効果に係る用法・用量を含めて体重換算用量から固定用量に変更し、「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。」と設定する旨を説明している。

- 化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした41試験では、PPK解析の結果（6.1.2.1参照）等を考慮し、NIVOの用量として体重換算用量ではなく固定用量である240 mg Q2W投与を選択した。その結果、臨床的に意義のある奏効率が示され（7.1.R.1参照）、かつ安全性についても忍容可能であったこと（7.1.R.2参照）。
- 有効性について、日本人患者に対するNIVO 240 mg Q2W投与時の曝露量は、NIVO 3 mg/kg Q2W投与時の曝露量と比較して高値を示すと予測されたこと（6.1.2.1参照）を考慮すると、3 mg/kg Q2Wから240 mg Q2Wに変更することにより、NIVOの有効性が減弱する可能性は低いと考えること。
- 安全性について、NIVOを3 mg/kg Q2Wで投与した際に、癌腫間で有害事象の発現状況に明確な差異は認められておらず（7.1.R.2及び7.2.R.2参照）、NIVO 240 mgをQ2Wで投与した際にも、癌腫間で有害事象の発現状況に明確な差異は生じないと考えること。
- 体重換算用量での投与と比較して固定用量での投与では、薬剤の調製時の人為的な事故の発生リス

クを軽減できる等、臨床的な利点があると考えること。

- 癌腫間で用法・用量が異なる場合には、医療現場において混乱を生じる可能性があること。

また、申請者は、本申請時には、悪性黒色腫及びRCCにおけるIPIとの併用投与時のNIVOの用量について、067試験（「平成30年4月13日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg」参照）及び214試験の設定に基づき、体重換算用量（それぞれ1及び3 mg/kg）とする旨を説明したものの、下記点を踏まえ、体重換算用量（1及び3 mg/kg）から固定用量（80及び240 mg）に変更することは可能であり、また、医療安全上の観点等も考慮すると固定用量に変更することが適切と考える旨を説明している。

- 有効性について、日本人患者に対してIPI 3 mg/kgとNIVO 80 mg又はIPI 1 mg/kgとNIVO 240 mgをQ3Wで投与した際のNIVOの曝露量は、IPI 3 mg/kgとNIVO 1 mg/kg又はIPI 1 mg/kgとNIVO 3 mg/kgをQ3Wで投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたこと（6.1.2.1参照）を考慮すると、体重換算用量（1及び3 mg/kg）から固定用量（80 mg及び240 mg）に変更することにより、NIVOの有効性が減弱する可能性は低いと考えること。
- 安全性について、IPI 1 mg/kg Q3W併用時においてNIVO 240 mg Q3W投与時とNIVO 3 mg/kg Q3W投与時との間で投与中止又は死亡に至った有害事象及びGrade 2以上の免疫関連有害事象の発現率に明確な差異はないと予測されたこと（6.1.3.2参照）。また、IPI 3 mg/kg Q3W併用時においてNIVO 80 mg Q3W投与時とNIVO 1 mg/kg Q3W投与時との間で投与中止又は死亡に至った有害事象の発現率に明確な差異はないと予測されたこと（6.1.3.2参照）。

さらに、申請者は、根治切除不能又は転移性のRCC患者に対する申請用法・用量である「NIVO 3 mg/kg及びIPI 1 mg/kgをQ3Wで4回投与」の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の点等を基に、上記の患者を対象とした214試験において「NIVO 3 mg/kg及びIPI 1 mg/kgをQ3Wで4回投与」と設定され、臨床的有用性が示されたことから、214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。

- 016試験、09試験及びMDX-010-11試験の結果、根治切除不能又は転移性のRCC患者において、NIVO又はIPIの単独投与と比較して、NIVO/IPI投与で腫瘍増殖抑制効果が増強したこと。
- 016試験の結果、根治切除不能又は転移性のRCC患者において、NIVO 3 mg/kg及びIPI 1 mg/kgの併用投与とNIVO 1 mg/kg及びIPI 3 mg/kgの併用投与の腫瘍増殖抑制効果は同程度であったこと。
- 016試験の結果、根治切除不能又は転移性のRCC患者において、NIVO 1 mg/kg及びIPI 3 mg/kgの併用投与と比較して、NIVO 3 mg/kg及びIPI 1 mg/kgの併用投与で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率等が低く、より忍容性が良好であったこと（7.6.4参照）。

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、下記の点を考慮すると、NIVOを悪性黒色腫に対する術後補助療法として使用する際の投与期間については用法・用量で明確にする必要があると判断した。なお、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。

- 悪性黒色腫の術後患者を対象とした238試験では、NIVOの投与期間は12カ月とされ、12カ月を超えてNIVOを投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないこと。
- 238試験の対象患者に対する手術は根治が期待できる治療であり、12カ月間の術後補助療法が終了した患者に対して漫然とNIVOが投与されることを回避することが適切であること。

以上より、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について、本一変申請に係る内容としてはそれぞれ下記の旨を設定することが適切であると判断した。

<NIVO>

- 用法・用量
 - 悪性黒色腫の場合：

通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫に対してIPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回80 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。
 - 根治切除不能又は転移性のRCCの場合：

通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性のRCCに対してIPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。
 - 切除不能な進行・再発のNSCLC、再発又は難治性のcHL、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合：

通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。
- 用法・用量に関連する使用上の注意
 - 根治切除不能又は転移性の RCC 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 NIVO 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
 - NSCLC、cHL、頭頸部癌、胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<IPI>

- 用法・用量
 - 根治切除不能又は転移性の RCC の場合：

NIVO との併用において、通常、成人には IPI として 1 回 1 mg/kg（体重）を Q3W で 4 回点滴静注する。
- 用法・用量に関連する使用上の注意
 - 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）。

7.4.R.2 NIVO 及び IPI の点滴時間について

申請者は、①NIVO 及び②IPI の点滴時間について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 既承認の癌腫（悪性黒色腫、NSCLC、RCC、cHL、頭頸部癌及び胃癌）に係る審査時に提出された主要な臨床試験及び238試験では1時間以上かけて点滴静注する旨が規定されていたものの、下記の点等を考慮すると、点滴時間を短縮することは可能と考え、用法・用量に関連する使用上の注意の項において「30分以上かけて点滴静注すること」と設定する。
 - PPK解析の結果、NIVO 3 mg/kg又は240 mg Q2W投与で30分又は60分かけて投与された患者で、NIVOの曝露量に明確な差異はないと予測されたこと（6.1.2.2参照）。
 - NIVOの投与時間が30分と規定されていた41試験における過敏症/注入反応の発現率は1/34（2.9%）、既承認の癌腫における当該事象の発現率は40/1159（3.5%）であり、点滴時間が30分と60分との間で当該事象の発現状況に明確な差異はなかったこと。
 - 41試験において、臨床的に意義のある奏効率が得られており、有効性の観点から点滴時間を30分に変更することについて特段の懸念はないと考えること（7.1.1.1.1参照）。
- ② 214試験において、IPIの点滴時間は「30分かけて点滴静注すること」と設定されており、当該用法・用量にて214試験におけるNIVO/IPI投与の臨床的有用性が示されたことから、根治切除不能又は転移性のRCCに対してNIVOと併用投与する場合のIPIの点滴時間を「30分かけて点滴静注すること」と設定する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.5.R 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、①悪性胸膜中皮腫、②悪性黒色腫の術後補助療法及びNIVOの固定用量への変更、③RCC別にそれぞれ以下のように説明している。

- ① 製造販売後の使用実態下におけるNIVOの安全性等について検討することを目的として、NIVOが投与されたがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。
 - 41試験におけるNIVOの安全性プロファイルと既承認の効能・効果におけるNIVOの安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められていないこと（7.1.R.2.1参照）、及び既承認の効能・効果を対象とした製造販売後の安全性情報も一定程度集積されつつある状況であることを考慮し、特定の安全性検討事項を設定せず使用実態下における有害事象全般を情報収集する計画とした。
 - 調査予定症例数については、41試験との安全性プロファイルの比較可能性等を考慮し、100例と設定した。なお、当該症例数を設定することで、41試験において発現が認められた有害事象について、概ね収集可能と考える。
 - 観察期間については、41試験において有害事象は概ね6カ月以内に認められていること等から、6カ月間と設定した。
- ② 下記の点を考慮すると、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える。
 - 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象として実施中の製造販売後調査を含め、製造販売後の使用実態下における悪性黒色腫患者に対する一定の使用経験があること。

- 238 試験における NIVO の安全性プロファイルと既承認の効能・効果における NIVO の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められていないこと（7.2.R.2.1 参照）。
 - 238 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念が認められていないこと（7.2.R.2.2 参照）。
 - PPK 解析及び 41 試験に基づく検討の結果（6.1.3.2 及び 7.1.R.2.1 参照）を踏まえると、NIVO の用量を体重換算量から固定用量に変更することに伴う特段の安全性上の懸念はないと考えること。なお、既承認の効能・効果に対して実施中又は計画中の製造販売後調査において、NIVO が固定用量で投与された患者についても、安全性情報を収集する予定である。
- ③ 製造販売後の使用実態下における NIVO/IPI 投与の安全性等について検討することを目的として、NIVO/IPI 投与された根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。
- 本調査の安全性検討事項については、214 試験の NIVO/IPI 群で治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の主な事象等を考慮し、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た。
 - 調査予定症例数については、214 試験の NIVO/IPI 群における、本調査の安全性検討事項として設定する事象の発現状況等を考慮し、120 例と設定した。
 - 観察期間については、214 試験の NIVO/IPI 群において、本調査の安全性検討事項として設定する事象は概ね 3 カ月以内に認められていることから、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。

製造販売後調査の計画について、①悪性胸膜中皮腫、②悪性黒色腫の術後補助療法（NIVO の固定用量への変更を含む）、③RCC 別にそれぞれ以下のように判断した。

- ① 既承認の効能・効果を対象として NIVO を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ものの、日本人の悪性胸膜中皮腫患者に NIVO を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、当該情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の調査結果を医療現場に情報提供することが適切である。調査計画については、申請者が提示する内容で差し支えない。
- ② 「7.2.R.2 安全性について」及び「7.4.R.1 用法・用量について」の項における検討の結果、悪性黒色腫の術後補助療法については新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動等において安全性情報を収集することで差し支えない。一方、NIVO の固定用量への変更については、現在計画中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調査（NIVO/IPI 投与）（「平成 30 年 4 月 13 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」及び「平成 30 年 4 月 13 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」参照）において、固定用量に変更した際の NIVO/IPI 投与時の安全性情報を収集する必要がある。
- ③ 日本人の RCC 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。調査計画については、申請者が提示する内容で差し支えない。

7.6 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「評価資料」（7.1.1、7.2.1 及び 7.3.1）及び「参考資料」（7.3.2）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。

7.6.1 国内第Ⅱ相試験（41 試験）

有害事象は 32/34 例（94.1%）に認められ、NIVO との因果関係が否定できない有害事象は 23/34 例（67.6%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は表 27 のとおりであった。

表 27 発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)	
	34 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	32 (94.1)	13 (38.2)
胃腸障害		
下痢	5 (14.7)	2 (5.9)
悪心	4 (11.8)	0
口内炎	5 (14.7)	1 (2.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	6 (17.6)	0
感染症及び寄生虫症		
ウイルス性上気道感染	8 (23.5)	0
臨床検査		
リパーゼ増加	4 (11.8)	2 (5.9)
体重減少	4 (11.8)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	4 (11.8)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	4 (11.8)	0

重篤な有害事象は 11/34 例（32.4%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、貧血、甲状腺機能低下症、下痢、発熱、過敏症、気管支炎、胆道感染、食欲減退、1 型糖尿病、癌疼痛、ILD 及び肺臓炎各 1 例（2.9%）であり、うち、甲状腺機能低下症、下痢、発熱、食欲減退、1 型糖尿病、ILD 及び肺臓炎各 1 例は、NIVO との因果関係が否定されなかった。

NIVO の投与中止に至った有害事象は 2/34 例（5.9%）に認められた。認められた NIVO の投与中止に至った有害事象は、ILD 及び肺臓炎各 1 例（2.9%）であり、いずれも NIVO との因果関係が否定されなかった。

7.6.2 国際共同第Ⅲ相試験（238 試験）

有害事象は NIVO 群で 438/452 例（96.9%）、IPI 群で 446/453 例（98.5%）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 群で 385/452 例（85.2%）、IPI 群で 434/453 例（95.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)			
	NIVO 群 452 例		IPI 群 453 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	438 (96.9)	115 (25.4)	446 (98.5)	250 (55.2)
胃腸障害				
下痢	167 (36.9)	11 (2.4)	247 (54.5)	48 (10.6)
悪心	104 (23.0)	1 (0.2)	127 (28.0)	0
腹痛	53 (11.7)	0	73 (16.1)	4 (0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	72 (15.9)	1 (0.2)	70 (15.5)	7 (1.5)
疲労	193 (42.7)	3 (0.7)	185 (40.8)	4 (0.9)
発熱	32 (7.1)	0	96 (21.2)	5 (1.1)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	87 (19.2)	2 (0.4)	59 (13.0)	2 (0.4)
神経系障害				
頭痛	106 (23.5)	2 (0.4)	142 (31.3)	9 (2.0)
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
咳嗽	82 (18.1)	0	78 (17.2)	0
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	127 (28.1)	0	167 (36.9)	5 (1.1)
発疹	115 (25.4)	5 (1.1)	150 (33.1)	16 (3.5)
臨床検査				
ALT 増加	33 (7.3)	5 (1.1)	81 (17.9)	28 (6.2)
AST 増加	28 (6.2)	2 (0.4)	71 (15.7)	20 (4.4)

重篤な有害事象は NIVO 群で 79/452 例 (17.5%)、IPI 群で 183/453 例 (40.4%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、NIVO 群で再発黒色腫 8 例 (1.8%)、蜂巣炎 7 例 (1.5%)、IPI 群で下痢 35 例 (7.7%)、大腸炎 32 例 (7.1%)、下垂体炎 14 例 (3.1%)、発熱 9 例 (2.0%)、自己免疫性大腸炎、肺臓炎及び肝炎各 5 例 (1.1%) であり、うち、IPI 群の下痢及び大腸炎各 32 例、下垂体炎 14 例、発熱 6 例、自己免疫性大腸炎、肺臓炎及び肝炎各 5 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 群で 44/452 例 (9.7%)、IPI 群で 193/453 例 (42.6%) に認められた。各群で 5 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 群で下痢 7 例 (1.5%)、大腸炎 5 例 (1.1%)、IPI 群で下痢 46 例 (10.2%)、大腸炎 37 例 (8.2%)、下垂体炎 19 例 (4.2%)、ALT 増加 16 例 (3.5%)、AST 増加 13 例 (2.9%)、肝炎及び肺臓炎各 7 例 (1.5%) であり、うち、NIVO 群の下痢 7 例、大腸炎 5 例、IPI 群の下痢 45 例、大腸炎 37 例、下垂体炎 19 例、ALT 増加 15 例、AST 増加 12 例、肝炎及び肺臓炎各 7 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.6.3 国際共同第Ⅲ相試験 (214 試験)

有害事象は NIVO/IPI 群で 544/547 例 (99.5%)、スニチニブ群で 532/535 例 (99.4%) 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 509/547 例 (93.1%)、スニチニブ群で 521/535 例 (97.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 25%以上の有害事象は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で発現率が 25%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)			
	NIVO/IPI 群 547 例		スニチニブ群 535 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	544 (99.5)	374 (68.4)	532 (99.4)	425 (79.4)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	96 (17.6)	2 (0.4)	145 (27.1)	1 (0.2)
胃腸障害				
下痢	205 (37.5)	25 (4.6)	310 (57.9)	33 (6.2)
悪心	163 (29.8)	11 (2.0)	230 (43.0)	8 (1.5)
口内炎	29 (5.3)	0	153 (28.6)	14 (2.6)
嘔吐	109 (19.9)	5 (0.9)	149 (27.9)	11 (2.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	246 (45.0)	34 (6.2)	291 (54.4)	54 (10.1)
発熱	136 (24.9)	4 (0.7)	91 (17.0)	3 (0.6)
粘膜の炎症	18 (3.3)	0	157 (29.3)	14 (2.6)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	114 (20.8)	10 (1.8)	156 (29.2)	5 (0.9)
神経系障害				
味覚異常	40 (7.3)	0	185 (34.6)	1 (0.2)
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
咳嗽	145 (26.5)	1 (0.2)	125 (23.4)	2 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	180 (32.9)	3 (0.5)	58 (10.8)	0
発疹	141 (25.8)	8 (1.5)	84 (15.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (1.6)	0	237 (44.3)	50 (9.3)
血管障害				
高血圧	52 (9.5)	18 (3.3)	231 (43.2)	94 (17.6)

重篤な有害事象は NIVO/IPI 群で 305/547 例 (55.8%)、スニチニブ群で 213/535 例 (39.8%) に認められた。各群で 15 例以上に認められた重篤な有害事象は、NIVO/IPI 群で下痢 24 例 (4.4%)、悪性新生物進行 22 例 (4.0%)、発熱 18 例 (3.3%)、肺炎 17 例 (3.1%)、肺臓炎 15 例 (2.7%)、スニチニブ群で悪性新生物進行 31 例 (5.8%) であり、うち、NIVO/IPI 群の下痢 21 例、肺臓炎 15 例、発熱 9 例、悪性新生物進行及び肺炎各 1 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 168/547 例 (30.7%)、スニチニブ群で 114/535 例 (21.3%) 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 ALT 増加及び下痢各 15 例 (2.7%)、悪性新生物進行 14 例 (2.6%)、AST 増加 12 例 (2.2%)、肺臓炎 11 例 (2.0%)、スニチニブ群で悪性新生物進行 12 例 (2.2%) であり、うち、NIVO/IPI 群の ALT 増加 15 例、下痢 14 例、AST 増加 12 例、肺臓炎 11 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.6.4 海外第 I 相試験 (016 試験)

有害事象は Arm I-1 で 47/47 例 (100%)、Arm I-3 で 47/47 例 (100%)、Arm IN-3 で 6/6 例 (100%)、Arm S で 33/33 例 (100%)、Arm P で 20/20 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 Arm I-1 で 43/47 例 (91.5%)、Arm I-3 で 45/47 例 (95.7%)、Arm IN-3 で 6/6 例 (100%)、Arm S で 33/33 例 (100%)、Arm P で 20/20 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 75%以上の有害事象は、Arm IN-3 で疲労及び発熱 6 例 (100%)、甲状腺機能低下症、下痢、食欲減退、関節痛及び咳嗽

5例(83.3%)、Arm Sで疲労29例(87.9%)、Arm Pで悪心16例(80.0%)、疲労15例(75.0%)であった。

重篤な有害事象はArm I-1で29/47例(61.7%)、Arm I-3で30/47例(63.8%)、Arm IN-3で4/6例(66.7%)、Arm Sで19/33例(57.6%)、Arm Pで13/20例(65.0%)に認められた。各群で6例以上に認められた重篤な有害事象は、Arm I-1で悪性新生物進行6例(12.8%)、Arm I-3で下痢及び大腸炎各6例(12.8%)であり、うち、Arm I-3の大腸炎6例、下痢5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Arm I-1で5/47例(10.6%)、Arm I-3で15/47例(31.9%)、Arm IN-3で2/6例(33.3%)、Arm Sで13/33例(39.4%)、Arm Pで5/20例(25.0%)に認められた。各群で5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、Arm I-3でALT増加5例(10.6%)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。

7.6.5 海外第I b相試験(09試験)

有害事象は91/91例(100%)に認められ、NIVOとの因果関係が否定できない有害事象は81/91例(89.0%)に認められた。発現率が50%以上の有害事象は、疲労53例(58.2%)であった。

重篤な有害事象は47/91例(51.6%)に認められた。5例以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行9例(9.9%)であり、いずれもNIVOとの因果関係が否定された。

NIVOの投与中止に至った有害事象は22/91例(24.2%)に認められた。5例以上に認められたNIVOの投与中止に至った有害事象は、悪性新生物進行7例(7.7%)であり、いずれもNIVOとの因果関係が否定された。

7.6.6 海外第II相試験(MDX010-11試験)

有害事象は59/61例(96.7%)に認められ、IPIとの因果関係が否定できない有害事象は54/61例(88.5%)に認められた。発現率が40%以上の有害事象は、下痢25例(41.0%)であった。

重篤な有害事象は32/61例(52.5%)に認められた。10例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢及び大腸炎各16例(26.2%)であり、いずれもIPIとの因果関係が否定されなかった。

IPIの投与中止に至った有害事象は17/61例(27.9%)に認められた。10例以上に認められたIPIの投与中止に至った有害事象は、大腸炎12例(19.7%)であり、いずれもIPI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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

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、以下のそれぞれの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ことから、治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。加えて、NIVOの用量を体重換算用量から固定用量に変更することは可能と考える。

- がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対する NIVO 投与。
- 悪性黒色腫に対する術後補助療法における NIVO 投与。
- 根治切除不能又は転移性の RCC に対する NIVO/IPI 投与。

また、機構は、NIVO 及び IPI の効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 7 月 25 日

申請品目

- ① [販 売 名] (1) オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg
(2) オプジーボ点滴静注 240 mg
[一 般 名] ニボルマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] (1) 平成 29 年 12 月 22 日、平成 30 年 1 月 15 日²⁴⁾
(2) 平成 30 年 7 月 25 日²⁴⁾
- 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 30 年 1 月 15 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「7.1.R.1 有効性について」、「7.2.R.1 有効性について」及び「7.3.R.1 有効性について」の項における検討の結果、①悪性胸膜中皮腫に対する NIVO 投与、②悪性黒色腫に対する術後補助療法における NIVO 投与及び③RCC に対する NIVO/IPI 投与の有効性について、それぞれ以下の①～③のように判断した。

- ① 化学療法歴のある²⁵⁾ 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (41 試験) において、主要評価項目とされた NIVO の奏効率の結果等から、当該試験の対象患者に対する NIVO の一定の有効性は示されたと判断した。

²⁴⁾ ①20 及び 100 mg 製剤並びに②240 mg 製剤について、RCC に対する NIVO/IPI 投与の用法・用量を追加する一変申請が、それぞれ①平成 30 年 1 月 15 日及び②平成 30 年 3 月 27 日に行われた。また、240 mg 製剤について、平成 30 年 1 月 31 日 (剤形追加等) 及び平成 30 年 3 月 27 日に承認申請が行われたものの、20 及び 100 mg 製剤に関して悪性黒色腫に対する NIVO/IPI 投与の用法・用量の追加(「平成 30 年 4 月 13 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」及び「平成 30 年 4 月 13 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」) が平成 30 年 5 月 25 日に承認されたことに伴い、上記申請時と同一の資料を基に、平成 30 年 7 月 25 日に承認申請が行われた。

²⁵⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 投与に不応又は不耐であり、前治療歴が 2 回以下であることとされた。

- ② 病期²⁶⁾ IIIb/c 又はIVの悪性黒色腫の術後患者²⁷⁾ を対象とした国際共同第III相試験（238 試験）において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による RFS²⁸⁾ について、IPI 群に対する NIVO 群の優越性が示されたこと等から、当該試験の対象患者に対する NIVO の有効性は示されたと判断した。
- ③ 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性²⁹⁾ の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第III相試験（214 試験）において、主要評価項目とされた IMDC リスク分類³⁰⁾ の intermediate/poor リスクの患者集団における OS について、スニチニブ群に対する NIVO/IPI 群の優越性が示されたこと等から、当該試験に組み入れられた患者のうち intermediate/poor リスクの RCC 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「7.1.R.2 安全性について」、「7.2.R.2 安全性について」及び「7.3.R.2 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対する NIVO 投与時、病期 IIIb/c 又はIVの悪性黒色腫の術後患者に対する NIVO 投与時、及び根治切除不能又は転移性の RCC 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 及び IPI の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 及び IPI の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO 及び IPI の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、悪性胸膜中皮腫患者及び悪性黒色腫の術後患者における NIVO 投与、並びに RCC 患者における 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。

²⁶⁾ AJCC 病期分類（第7版）に基づき評価された。

²⁷⁾ 手術により腫瘍が完全に切除された患者。

²⁸⁾ 無作為化日から①再発日（局所再発、所属リンパ節転移又は遠隔転移再発）、②新たな原発性悪性黒色腫の出現日又は③死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義された。

²⁹⁾ AJCC 病期分類に基づく病期IV。

³⁰⁾ 以下の①～⑥のいずれにも該当しない場合にはfavorableリスク、1又は2項目を満たす場合にはintermediateリスク、3項目以上を満たす場合にはpoorリスクとされた。

①RCCと診断されてから本試験の無作為割付けまで1年未満、②Karnofsky一般状態80%未満、③ヘモグロビン値が基準値下限未満、④補正後のカルシウム値が10 mg/dlを超える、⑤好中球数が基準値上限を超える、⑥血小板数が基準値上限を超える

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.1.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」、「7.2.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.3.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、①悪性胸膜中皮腫に対する NIVO 投与、②悪性黒色腫に対する術後補助療法における NIVO 投与及び③RCC に対する NIVO/IPI 投与の効能・効果及び効能・効果に関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。

		効能・効果	効能・効果に関連する使用上の注意
①	NIVO	がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫	<ul style="list-style-type: none"> NIVO の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
②		悪性黒色腫 (既承認効能・効果である「根治切除不能な悪性黒色腫」を「悪性黒色腫」に変更)	<ul style="list-style-type: none"> 「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。
③		根治切除不能又は転移性の RCC (既承認の効能・効果から変更なし)	<ul style="list-style-type: none"> NIVO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 「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。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の RCC の場合、IMDC リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること。
	IPI	根治切除不能又は転移性の RCC	<ul style="list-style-type: none"> IPI の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 「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。 IMDC リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること。

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「7.4.R 用法・用量について」の項における検討の結果、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
NIVO	<ul style="list-style-type: none"> 悪性黒色腫 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫に対してIPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回80 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。 根治切除不能又は転移性のRCC 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性のRCCに対してIPIと併用する場合は、通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ3Wで4回点滴静注する。その後、NIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。 切除不能な進行・再発のNSCLC、再発又は難治性のcHL、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 通常、成人にはNIVOとして、1回240 mgをQ2Wで点滴静注する。 	<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、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。 根治切除不能又は転移性のRCC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NIVO単独投与の有効性及び安全性は確立していない。 NSCLC、cHL、頭頸部癌、胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 30分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	<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫 通常、成人にはIPIとして1回3 mg/kg（体重）をQ3Wで4回点滴静注する。なお、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、NIVOと併用すること。 根治切除不能又は転移性のRCC NIVOとの併用において、通常、成人にはIPIとして1回1 mg/kg（体重）をQ3Wで4回点滴静注する。 	<ul style="list-style-type: none"> 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）。 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、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。 根治切除不能な悪性黒色腫の場合は90分、根治切除不能又は転移性のRCCの場合は30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。

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

- 機構が提示した用法・用量では、根治切除不能な悪性黒色腫に対するNIVO/IPI投与が可能な対象は、化学療法未治療の患者に限定されている。根治切除不能な悪性黒色腫に対するNIVO/IPI投与の有効性が検証された海外第Ⅲ相試験（067試験）（「平成30年4月13日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg」及び「平成30年4月13日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液50 mg」参照）の対象患者が化学療法未治療患者であったことを踏まえると、NIVO/IPI投与が推奨される投与対象は化学療法未治療の患者であり、機構の判断は理解できる。一方で、BRAF阻害剤（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投与又はベムラフェニブ）を投与した後の二次治療以降のBRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者等に対する治療選択肢が限られることを考慮し、化学療法既治療の患者であってもNIVO/IPI投与が選択できる余地を残すことが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫の患者に対するNIVO/IPI投与の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように説明している。

有効性について、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、NIVO/IPI 投与を検討した海外第 I 相試験（コホート 8）（CA209004 試験）において、modified WHO 基準に基づく奏効率 [95%CI] は、化学療法未治療患者で 46.4%（13/28 例）[27.5%, 66.1%]、化学療法既治療患者で 38.5%（5/13 例）[13.9%, 68.4%] であった。

安全性について、CA209004 試験（コホート 8）の NIVO/IPI 群における安全性の概要は、表 30 のとおりであった。

表 30 安全性の概要（CA209004 試験（コホート 8））

	例数 (%)	
	未治療患者 28 例	既治療患者 13 例
全有害事象	28 (100)	13 (100)
Grade 3 以上の有害事象	22 (78.6)	8 (61.5)
死亡に至った有害事象	1 (3.6)	0
重篤な有害事象	19 (67.9)	7 (53.8)
投与中止に至った有害事象	8 (28.6)	3 (23.1)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の CA209004 試験（コホート 8）の結果、化学療法歴の有無別で NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性に明確な差異が認められなかったこと等を考慮し、用法・用量に関連する使用上の注意の項で併用投与する必要性について慎重に判断する必要がある旨を注意喚起した上で、用法・用量において根治切除不能な悪性黒色腫に対する NIVO/IPI 投与を化学療法未治療の患者に限定する必要まではなく、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
 - 悪性黒色腫

通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を Q2W で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対して IPI と併用する場合は、通常、成人には NIVO として、1 回 80 mg を Q3W で 4 回点滴静注する。その後、NIVO として、1 回 240 mg を Q2W で点滴静注する。
- 用法・用量に関連する使用上の注意
 - 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、IPI と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVO の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、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。

<IPI>

- 用法・用量
 - 根治切除不能な悪性黒色腫

通常、成人には IPI として 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。

- 用法・用量に関連する使用上の注意
 - ▶ 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、NIVO と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、IPI の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、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。

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

1.5 医薬品リスク管理計画 (案) について

申請者は、製造販売後調査の計画について、①悪性胸膜中皮腫、②悪性黒色腫の術後補助療法及び NIVO の固定用量への変更、③RCC 別にそれぞれ以下のように説明している。

- ① 製造販売後の使用実態下における NIVO の安全性等について検討することを目的として、NIVO が投与されたがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とする製造販売後調査を、下記のとおり計画している。
 - 安全性検討事項：有害事象全般
 - 調査予定症例数：100 例
 - 観察期間：6 カ月間
- ② 製造販売後の使用実態下における悪性黒色腫患者に対する一定の使用経験があること、PPK 解析及び 41 試験に基づく検討の結果 (審査報告 (1) 6.1.3.2 及び 7.1.R.2.1 参照) を踏まえると、NIVO の用量を体重換算用量から固定用量に変更することに伴う特段の安全性上の懸念はないと考えること等から、悪性黒色腫の術後補助療法及び NIVO の固定用量への変更に関する新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考える。
- ③ 製造販売後の使用実態下における NIVO/IPI 投与の安全性等について検討することを目的として、NIVO/IPI 投与された根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とする製造販売後調査を、下記のとおり計画している。
 - 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
 - 調査予定症例数：120 例
 - 観察期間：13 週間

機構は、審査報告 (1) の「7.5.R 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査の計画について、①悪性胸膜中皮腫、②悪性黒色腫の術後補助療法及び NIVO の固定用量への変更、③RCC 別にそれぞれ以下のように判断した。

- ① 日本人の悪性胸膜中皮腫患者に NIVO を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、当該情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施することが適切である。調査計画については、申請者が提示する内容で差し支えない。
- ② 悪性黒色腫の術後補助療法については新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動等において安全性情報を収集することで差し支えない。一方、NIVO の固定用量への変更については、現在計画中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調査（NIVO/IPI 投与）（「平成 30 年 4 月 13 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」及び「平成 30 年 4 月 13 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」参照）において、固定用量に変更した際の NIVO/IPI 投与時の安全性情報を収集する必要がある。
- ③ 日本人の RCC 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。調査計画については、申請者が提示する内容で差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 31 及び 33 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 32、34、35 及び 36 に示す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を実施することが適切と判断した。

表 31 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"> • ILD • 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 • 大腸炎、重度の下痢 • 1 型糖尿病 • 肝機能障害、硬化性胆管炎 • 甲状腺機能障害 • 神経障害 • 腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む） • 副腎障害 • 脳炎 • 重度の皮膚障害 • 静脈血栓塞栓症 • infusion reaction • 免疫性血小板減少性紫斑病 • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • 過度の免疫反応 • 胚胎児毒性 • 心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等） • 溶血性貧血 • 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] 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下での根治切除不能な悪性黒色腫患者における有効性 • 使用実態下での切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性 • 使用実態下での根治切除不能又は転移性の RCC 患者における有効性 • 使用実態下での再発又は難治性の cHL 患者における有効性 • 使用実態下での再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者における有効性 • 使用実態下でのがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性 		

今般の一変申請において変更なし

表 32 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	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした市販直後調査（NIVO/IPI 投与） • <u>根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした市販直後調査（NIVO/IPI 投与）</u> • 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） • 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） • 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） • 再発又は難治性の cHL 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） • 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） • 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 • <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> • <u>がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした使用成績調査</u> • <u>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（NIVO/IPI 投与）</u> • 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（02 試験の継続試験） • 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（05 試験の継続試験） • 切除不能な進行・再発の非扁平上皮 NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（06 試験の継続試験） • 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（08 試験の継続試験） • 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） • 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（025 試験の継続試験） • 再発又は難治性の cHL 患者を対象とした製造販売後臨床試験（15 試験の継続試験） • 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（12 試験の継続試験） • <u>化学療法未治療の進行性又は転移性 RCC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（214 試験の継続試験、NIVO/IPI 投与）</u> • <u>切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（41 試験の継続試験）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） • 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） • 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） • 再発又は難治性の cHL 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） • 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） • 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 • 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（02 試験の継続試験） • 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（05 試験の継続試験） • 切除不能な進行・再発の非扁平上皮 NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（06 試験の継続試験） • 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） • 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） • 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（025 試験の継続試験） • 再発又は難治性の cHL 患者を対象とした製造販売後臨床試験（15 試験の継続試験） • 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（12 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> • 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした市販直後調査による情報提供（NIVO/IPI 投与） • <u>根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした市販直後調査による情報提供（NIVO/IPI 投与）</u> • <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> • <u>患者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表 33 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"> 下痢・大腸炎・消化管穿孔 肝障害 皮膚障害 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 infusion reaction 筋炎 	<ul style="list-style-type: none"> 過度の免疫反応 生殖発生毒性 敗血症 	該当なし
有効性に関する検討事項 ・使用実態下での根治切除不能な悪性黒色腫患者における有効性		

今般の一変申請において変更なし

表 34 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	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした市販直後調査（NIVO/IPI 投与） 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした市販直後調査（NIVO/IPI 投与） 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（全例調査） 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（NIVO/IPI 投与） 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（NIVO/IPI 投与） 化学療法未治療の進行性又は転移性 RCC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（214 試験の継続試験、NIVO/IPI 投与） 	<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした市販直後調査による情報提供（NIVO/IPI 投与） 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした市販直後調査による情報提供（NIVO/IPI 投与） 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表 35 悪性胸膜中皮腫患者を対象とした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 を投与した際の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	NIVO が投与されたがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者
観察期間	6 カ月間
調査予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：有害事象全般 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 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

表 36 RCC 患者を対象とした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又は転移性の RCC 患者
観察期間	13 週間
調査予定症例数	120 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. 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

2.1 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。

2.2 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、CTD 5.3.5.1-1.1、CTD 5.3.5.1-2.1）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、CTD 5.3.5.1-2.1 に関する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（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守）

3. 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、再審査期間は下記のとおり設定する。

<NIVO>

- 悪性黒色腫（残余期間：平成 36 年 7 月 3 日まで）
- 切除不能な進行・再発の NSCLC（残余期間：平成 33 年 10 月 16 日まで）
- 根治切除不能又は転移性の RCC（残余期間：平成 33 年 10 月 16 日まで）
- 再発又は難治性の cHL（残余期間：平成 38 年 12 月 1 日まで）
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌（残余期間：平成 33 年 10 月 16 日まで）
- 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（残余期間：平成 33 年 10 月 16 日まで）
- がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫（10 年）

<IPI>

- 根治切除不能又は転移性の RCC（5 年 10 カ月）

（オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 240 mg）

[効能・効果]（下線部追加、取消線部削除）

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
がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成30年5月25日付けで追加)

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg ~~3 mg/kg (体重)~~ を2週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用する場合はにおいて、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 80 mg ~~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 240 mg ~~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 240 mg ~~3 mg/kg (体重)~~ を2週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注する。

3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

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

[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]（下線部追加、取消線部削除）

- (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) 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、IMDC^{注)}リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること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) がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- (65) 非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌及び胃癌の場合、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (76) 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。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

[用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成30年5月25日付けで追加）

- ~~(1) 根治切除不能な悪性黒色腫の場合、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。~~
- (12) 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、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、30分1時間以上かけて点滴静注すること。
- (23) 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。

- (3) 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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- (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、及び胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合、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に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上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]（下線部追加）

根治切除不能な悪性黒色腫

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成30年5月25日付けで追加）

1. 根治切除不能な悪性黒色腫

化学療法未治療の場合：

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~~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~~1回3 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（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。

[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いき、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、二重線部は本承認申請後の平成30年5月25日付けで追加)

- (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、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤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。
- (2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、IMDC^{注)} リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

- (32) 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、二重線部は本承認申請後の平成30年5月25日付けで追加)

- (1) 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"> Grade 2 の副作用 (内分泌障害及び皮膚障害を除く) Grade 3 の皮膚障害 症候性の内分泌障害 	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"> Grade 3 以上の副作用 (内分泌障害及び皮膚障害を除く) 局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade 2 以上の眼障害 Grade 4 の皮膚障害 	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.4.0 に準じる。

- (2) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、本剤のニボルマブ (遺伝子組換え) へ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。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、根治切除不能な悪性黒色腫の場合は90分、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合は30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
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
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
C _{avg}	average serum concentration	平均血清中濃度
C _{avgd14}	average serum concentration over the first 14 days of treatment	初回投与後 14 日目までの平均血清中濃度
C _{avgd28}	average serum concentration over the first 28 days of treatment	初回投与後 28 日目までの平均血清中濃度
C _{avg,ss}	average serum concentration at steady state	定常状態における平均血清中濃度
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max,ss}	maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
C _{min}	minimum serum concentration	最低血清中濃度
C _{mind14}	minimum serum concentration at day14	初回投与後 14 日目における最低血清中濃度
C _{min,ss}	minimum serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
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
EAU	European Association of Urology	ヨーロッパ泌尿器科学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium	
intermediate/poor リスク		intermediate リスク及び poor リスク
IPI	Ipilimumab (genetical recombination)	イピリムマブ (遺伝子組換え)
IRRC	Independent Radiology Review Committee	独立画像判定委員会
ITT	intent-to-treat	
NCCN ガイドライン (悪性胸膜中皮腫)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Malignant Pleural Mesothelioma	
NCCN ガイドライン (悪性黒色腫)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma	
NCCN ガイドライン (腎癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer	
NCI PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	

NE	not evaluable	評価不能
NIVO	Nivolumab (genetical recombination)	ニボルマブ (遺伝子組換え)
NIVO/IPI		NIVO と IPI 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
PEM	Pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
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
QD	quaque die	1 日 1 回
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
RFS	recurrence free survival	無再発生存期間
SCCHN	squamous cell carcinoma of the head and neck	頭頸部扁平上皮癌
SD	stable disease	安定
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
WHO	World Health Organization	世界保健機関
胃癌		胃及び食道胃接合部癌
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 (腎癌)		腎癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
スニチニブ		スニチニブリンゴ酸塩
ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩
白金系抗悪性腫瘍剤 / PEM		白金系抗悪性腫瘍剤と PEM との併用
001 試験		CA209001 試験
04 試験		CA209004 試験
09 試験		CA209009 試験
01 試験		ONO-4538-01 試験
010 試験		CA209010 試験
02 試験		ONO-4538-02 試験
026 試験		ONO-4538-10/CA209026 試験
032 試験		CA209032 試験
039 試験		CA209039 試験
05 試験		ONO-4538-05 試験
06 試験		ONO-4538-06 試験
08 試験		ONO-4538-08 試験
016 試験		CA209016 試験

017 試験		CA209017 試験
025 試験		ONO-4538-03/CA209025 試験
03 試験		CA209003 試験
037 試験		CA209037 試験
057 試験		CA209057 試験
063 試験		CA209063 試験
066 試験		CA209066 試験
067 試験		CA209067 試験
069 試験		CA209069 試験
09 試験		CA209009 試験
12 試験		ONO-4538-12 試験
15 試験		ONO-4538-15 試験
17 試験		ONO-4538-17 試験
41 試験		ONO-4538-41 試験
141 試験		ONO-4538-11/CA209141 試験
205 試験		CA209205 試験
214 試験		ONO-4538-16/CA209214 試験
238 試験		ONO-4538-21/CA209238 試験
275 試験		ONO-4538-22/CA209275 試験