2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 6
2.5.1.2 目標適応症 6
2.5.1.3 悪性黒色腫の臨床的／病態生理学的側面 6
2.5.1.4 悪性黒色腫に対する術後補助療法 7
2.5.1.5 ステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象にニボルマブとイピリムマブによる術後補助療法の試験を行ったことを支持する科学的背景 7
2.5.1.6 臨床開発計画の簡潔的記述 8
2.5.1.7 規制当局からの助言の経緯 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 9
2.5.3.1 薬物動態 9
2.5.3.2 免疫原性 11
2.5.4 有効性の概括評価 11
2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要 11
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 13
2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要 14
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 20
2.5.4.5 有効性のまとめ 20
2.5.5 安全性の概括評価 21
2.5.5.1 安全性評価の概観 21
2.5.5.2 全般的な曝露状況 21
2.5.5.3 有害事象 22
2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象 32
2.5.5.5 その他の留意すべき有害事象 32
2.5.5.6 臨床検査値 33
2.5.5.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 33
2.5.5.8 内因性要因及び外因性要因の安全性に及ぼす影響の検討 34
2.5.5.9 PD-L1 発現状況又は BRAF 遺伝子型の安全性に及ぼす影響の検討 34
2.5.5.10 過量投与及び薬物乱用の可能性のリスク 34
2.5.5.11 市販後データ 34

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 35
2.5.6.1 ニボルマブのベネフィットとリスク 35
2.5.6.2 結論 37
2.5.7 参考文献 37

表

表 2.5.1.6-1 臨床データパッケージ 9
表 2.5.4.3-1 RFS 率 15
表 2.5.4.3-2 DMFS 率 19
表 2.5.5.2-1 治験薬の投与状況 22
表 2.5.5.3-1 有害事象及び副作用の要約 23
表 2.5.5.3-2 有害事象及び副作用の要約（日本人） 23

図

図 2.5.4.3-1 RFS の Kaplan-Meier 曲線 15
図 2.5.4.3-2 PD-L1 発現状況別の RFS 16
図 2.5.4.3-3 PD-L1 発現状況別 RFS の Kaplan-Meier 曲線（5%カットオフ） 17
図 2.5.4.3-4 DMFS の Kaplan-Meier 曲線 19

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
238 試験	－	ONO-4538-21/CA209238 試験
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
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
BMS	Bristol-Myers Squibb	－
Cavgss	Time-averaged serum concentration at steady-state	定常状態における平均血清中濃度
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DAVFeron	－	ダカルバジン，ニムスチン，ビンクリスチン，インターフェロンβの 4 剤併用
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMFS	Distant metastases-free survival	無遠隔転移生存期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
free T3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
free T4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical	医薬品規制調和国際会議

	Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	
IMAE	Immune-mediated adverse events	免疫介在性有害事象
IMS	Intercontinental Marketing Services	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺がん
OS	Overall survival	全生存期間
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PD-L2	Programmed cell death-ligand 2	－
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	Performance status	一般全身状態
PT	Preferred term	基本語
RFS	Recurrence free survival	無再発生存期間
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO_2	Oxygen saturation as measured using pulse oximetry	経皮的酸素飽和度
TSH	Thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VC	Volume of distribution of central compartment	中心コンパートメントの分布容積

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，ニボルマブ）は，小野薬品工業株式会社と米国 Medarex 社（現，Bristol-Myers Squibb 社）が作製した，ヒト Programmed cell death-1［PD-1，別名：分化抗原群（CD）279］に対するヒト型モノクローナル抗体である．ニボルマブは，PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより，抗腫瘍効果を示すと考えられている[1)]．

2.5.1.2 目標適応症

ニボルマブは，日本において 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認された．

本承認事項一部変更承認申請（以下，本一変申請）は，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象としたニボルマブの術後補助療法の試験結果に基づき，国内のニボルマブの効能・効果を「悪性黒色腫」に変更することを目的としている．

2.5.1.3 悪性黒色腫の臨床的／病態生理学的側面

悪性黒色腫は皮膚の色素産生細胞であるメラノサイト又は母斑細胞が悪性化した腫瘍と考えられている．悪性黒色腫の発症原因は不明であるが，白色人種の発生率が有色人種よりも数倍高いこと，紫外線の強い地域の白色人種の発生率が更に高いという報告があることから，紫外線との関連が示唆されている[2)]．一方，白色人種と日本人それぞれの悪性黒色腫の病型の発生頻度について，白色人種は表在拡大型が約 7 割，日本人は肢端黒子型が約 5 割であり，悪性黒色腫の好発部位は白色人種と日本人で異なっている[3)]．ただし，肢端部の悪性黒色腫の発生頻度はすべての人種においてほぼ一定であり，人種差はない[4)]．また，悪性黒色腫の予後は，原発腫瘍の浸潤度を揃えれば病型間で差はない[3)]．

日本における悪性黒色腫の正確な罹患数は不明であるが，年間推定罹患数，総患者数又は年間総発生数の情報から，年間罹患数は 500～4000 人と推定され[5)~8)]，年間死亡数は 600～700 人と報告されている[5) 9)]．

悪性黒色腫は皮膚，リンパ節及び肺などに転移しやすく[10)]，悪性黒色腫の生存率はステージが進むにつれて低下し，転移すると予後が悪くなる[11)]．ステージⅠ～Ⅲの悪性黒色腫に対する治療は，外科的切除が第一選択である．ステージⅣに対しても遠隔転移が単発で完全切除が可能な場合や症状緩和に寄与する場合には外科的切除が選択されることがある．しかし，厚い原発巣やリンパ節転移を有する症例では，適切な手術療法にもかかわらず術後

2 年で半数以上に再発が認められる [12) 13)]．再発し切除不能になれば治癒は困難であることから，再発を抑制する術後補助療法の確立が望まれる．

2.5.1.4 悪性黒色腫に対する術後補助療法

日本では，悪性黒色腫に対する術後補助療法として DAVFeron（ダカルバジン，ニムスチン，ビンクリスチン，インターフェロンβの 4 剤併用），インターフェロンβ及びペグインターフェロンα-2b が使用されている．しかし，DAVFeron とインターフェロンβは，いずれも無作為化比較試験で有効性が検証されておらず，十分な根拠に基づいた治療法とは言えない [10) 14)]．また，ペグインターフェロンα-2b は，経過観察と比較して無再発生存期間（RFS）の延長を示したが [15)]，毒性が強いことに加え，全生存期間（OS）の延長が検証されていないことから広く普及していない [10)]．米国で承認されているイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下，イピリムマブ）は，プラセボに対して RFS 及び OS の延長が検証されており [16)]，NCCN Guidelines[17)] で最もエビデンスレベルが高い category 1 に指定されている唯一の治療法である．また，米国で承認されている高用量インターフェロンαも，経過観察に対して有意な RFS 及び OS の延長が検証されている [14)]．しかし，イピリムマブと高用量インターフェロンαは日本では承認されておらず，日本においては，悪性黒色腫に対して十分に確立され広く普及している術後補助療法がない状況にある．

2.5.1.5 ステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象にニボルマブとイピリムマブによる術後補助療法の試験を行ったことを支持する科学的背景

ニボルマブは，大規模な海外第 I 相試験（CA209003 試験）で進行又は再発の悪性腫瘍（固形がん）を対象に良好なリスク／ベネフィット比が認められた．また，BRAF 遺伝子野生型の未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）では，ダカルバジン群と比較して統計学的に有意な OS の延長を示した [18)]．

完全切除後の再発リスクが高い悪性黒色腫患者に対する標準療法又は有用な治療は存在しないが，CA184029 試験でイピリムマブの術後補助療法がプラセボに対して RFS を有意に延長し [12)]，術後補助療法としての臨床的有用性が示された．

以上，外科的完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者に対する標準治療が存在しないことを踏まえ，進行期悪性黒色腫患者を対象にニボルマブの単独療法が顕著な臨床的有効性を示し，ニボルマブの安全性上のリスクが管理可能であったこと，及びイピリムマブが完全切除後の再発リスクが高いステージⅢの悪性黒色腫患

者を対象に術後補助療法で RFS の延長を示したことは，ニボルマブの術後補助療法としての開発を支持すると考えた.

以上の科学的背景に基づき，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象に，RFS を主要評価項目として，イピリムマブを対照にニボルマブの有効性の検証及び安全性の比較を目的とする，二重盲検，無作為化，国際共同第Ⅲ相試験（試験番号：ONO-4538-21/CA209238 試験，以下 238 試験）を実施した．なお，イピリムマブの用量は，米国にて悪性黒色腫に対する術後補助療法の効能・効果で承認されている用量の 10 mg/kg とした.

2.5.1.6 臨床開発計画の簡潔的記述

本承認申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.6-1 に示した.

本一変申請は，ニボルマブによる術後補助療法の試験結果に基づき，「悪性黒色腫」を効能・効果とする承認事項一部変更承認取得を目的としていることから，238 試験を有効性及び安全性評価における評価資料とした.

本試験の実施に際しては，ヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP に基づき実施した.

本試験は，20[redacted] 年 [redacted] 月に治験実施計画書を改訂し，すべての被験者が 18 カ月以上の追跡調査を受けた時点（約 350 件の RFS イベントを予定）で RFS の中間解析を実施することとし，最終解析は当初の計画どおりにすべての被験者が 36 カ月以上の追跡調査を受けた時点で実施することとした．改訂した治験実施計画書に則り，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，データモニタリング委員会が事前の計画に基づき RFS の中間解析データを評価した（RFS の最終解析で予定された 450 件の RFS イベントのうち，80%に該当する 360 件が発生）．事前に規定した RFS の層別 log-rank 検定の判定限界（$p<0.0244$）を下回り，新たな安全性上の懸念は認められないことが確認されたことから，本一変申請に至った．なお，OS のデータは，RFS の中間解析時点ではイベント数が不十分であったため，本一変申請資料には含まれていない.

表 2.5.1.6-1　臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 評価／参考	試験 デザイン	対象患者	目的	用法・用量	無作為化された 被験者数 ／治験薬を投与 された被験者数
日本人患者を含む国際共同試験					
国際共同 第Ⅲ相試験 ONO-4538-21/ CA209238 評価資料	二重盲検 無作為化 実薬対照	完全切除後の 再発リスクが高い ステージⅢb/c 又はステージⅣ の悪性黒色腫患者	有効性 及び 安全性の 検討	ニボルマブ： 3 mg/kg，2 週間間隔， 静脈内投与 イピリムマブ： 10 mg/kg，3 週間間隔で 4 回投与後は 12 週間間 隔，静脈内投与 疾患の再発，許容できない毒性の発現又は被験者による同意撤回まで投与を継続し，治験薬の投与期間は最長 1 年間とした.	合計 906 名／905 名 （日本人 28 名／28 名） ニボルマブ群： 453 名／452 名 （日本人 18 名／18 名） イピリムマブ群： 453 名／453 名 （日本人 10 名／10 名）

2.5.1.7　　規制当局からの助言の経緯

238 試験の実施及び本一変申請に関する独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA：Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）との対面助言は実施しなかった.

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

本申請において評価すべき生物薬剤学に関する新たな情報はない.

2.5.3　　臨床薬理に関する概括評価

本項では，悪性黒色腫患者に対するニボルマブの術後補助療法の根拠となる臨床薬理評価の概要を示す.

238 試験を含む複数の臨床試験のデータを利用して母集団薬物動態（PPK）解析を実施し，ニボルマブの薬物動態を評価した．ニボルマブの免疫原性については，238 試験のデータを利用して評価した.

ニボルマブの製造販売承認及び既承認の製造販売承認事項一部変更承認の申請資料に含めた臨床薬理評価については既提出であり，再掲しなかった.

2.5.3.1　　薬物動態

2.5.3.1.1　　母集団薬物動態モデルの構築

238 試験を含む 10 試験から得られたデータを解析対象として PPK 解析を実施し，ニボルマブの薬物動態を評価した．［2.7.2.3.1］

まず，これまでに構築していたニボルマブの PPK モデルを利用して基本構造を決定した．次に，238 試験のデータを含む解析対象について PPK パラメータを再推定することで基本モ

デルを構築した．その後，共変量としてがん腫の組み込みを検討して最終モデルを構築した．基本構造として利用した PPK モデルでは全身クリアランス（CL）が時間依存的に低下するモデルが選択されたが，最終モデルでは術後補助療法を施行した悪性黒色腫［以下，悪性黒色腫（adjuvant）］については CL が時間依存的に変動せず，他がん腫については CL が時間依存的に低下するモデルが選択された．

最終モデルでは，共変量として CL には体重，推定糸球体濾過量（eGFR），Performance status（PS），性別，人種及びがん腫が組み込まれ，中心コンパートメントの分布容積（VC）には体重及び性別が組み込まれた．進行期悪性黒色腫に比較して悪性黒色腫（adjuvant）ではベースラインの CL が約 40%低値を示すことが示された．その他の共変量については，各共変量が CL 及び VC に及ぼす影響を最終モデルにおける CL の個体間変動（31.1%）及び VC の個体間変動（37.3%）と比較したところ，各共変量が及ぼす影響はいずれも個体間変動の範囲内であった．

2.5.3.1.2 がん腫の違いがニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

最終モデルを利用して，各がん腫［非小細胞肺がん（NSCLC），進行期悪性黒色腫，悪性黒色腫（adjuvant），その他］の被験者におけるニボルマブの CL を比較した．悪性黒色腫（adjuvant）の被験者では進行期悪性黒色腫の被験者に比較してベースラインの CL が約 40%低値を示し，定常状態における CL が約 20%低値を示した．

また，最終モデルを利用して，進行期悪性黒色腫及び悪性黒色腫（adjuvant）の被験者におけるニボルマブの曝露量を算出した．悪性黒色腫（adjuvant）の被験者では進行期悪性黒色腫の被験者に比べて曝露量が 13～45%ほど高値を示すものの，忍容性が認められている 10 mg/kg 2 週間間隔投与の曝露量の範囲に収まると考えられた．さらに 238 試験の臨床成績を踏まえると，悪性黒色腫（adjuvant）における曝露量の増加は臨床的に意義のあるものではないと考えられた．［2.7.2.3.1.4］

2.5.3.1.3 日本人と非日本人の違いがニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

最終モデルを利用して，238 試験における日本人被験者及び非日本人被験者の曝露量を算出した．曝露量の指標として定常状態における平均血清中濃度（Cavgss）を利用し，日本人及び非日本人被験者の曝露量を比較した．日本人の曝露量の分布は非日本人の曝露量の分布の範囲に含まれており，日本人と非日本人被験者で曝露量に大きな違いはないと考えられた．［2.7.2.3.1.5］

2.5.3.1.4 用法用量の違いがニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

238 試験の被験者にニボルマブを 3 mg/kg 2 週間間隔で投与した場合の曝露量の算出結果を利用して，238 試験の被験者に 240 mg 2 週間間隔で投与した場合の曝露量を予測した．曝露量の指標として Cavgss を利用し，各用法用量の曝露量を比較した．各用法用量の曝露量に大きな違いはなく，悪性黒色腫（adjuvant）の被験者にニボルマブを 240 mg 2 週間間隔で投与した場合の曝露量も，忍容性が認められている 10 mg/kg 2 週間間隔投与の曝露量の範囲に収まると考えられた．［2.7.2.3.1.6］

2.5.3.2 免疫原性

238 試験におけるニボルマブの免疫原性を評価した．［2.7.2.4.1］

238 試験における抗薬物抗体の陽性割合は低く，persistent positive の被験者はわずか 0.7%（3/426 名）であり，neutralizing ADA positive の被験者は認められなかった．

安全性について，ニボルマブの抗薬物抗体が persistent positive であった 3 名のうち 1 名に，注入に伴う反応（Grade 1）が認められたが，当該事象に対しては免疫調節療法を必要とせず，発現後 24 時間以内に回復した．有効性については，persistent positive の被験者でも臨床効果が認められ，抗薬物抗体の発現による有効性への明らかな影響は認められなかった．

以上のように，238 試験において，免疫原性と安全性及び有効性の間に関連は認められないと推察された．

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要

悪性黒色腫患者に対するニボルマブの術後補助療法の有効性は，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象とした 238 試験の結果に基づき評価した．本試験の概要を表 2.5.1.6-1 に示した．

本試験は，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣ［American Joint Committee on Cancer（AJCC）の病期分類第 7 版に基づく］の悪性黒色腫患者を対象に，RFS を主要評価項目として，ニボルマブとイピリムマブを比較する第Ⅲ相，無作為化，二重盲検試験である．

本試験は，スクリーニング期間，治験薬の投与期間及び追跡調査期間の 3 期で構成した．

本試験では，被験者を Programmed cell death-ligand 1（PD-L1）の発現状況［陽性，陰性又は不明（陽性と陰性のカットオフ値は 5%）］及び AJCC の病期分類（ステージⅢb/c，ステージⅣ M1a-M1b 又はステージⅣ M1c）に基づいて層別化し，ニボルマブ群又はイピリムマブ群に 1：1 の比で無作為に割り付けた．

治験薬の用法・用量は，ニボルマブ群ではニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与し，ダブルダミー法としてイピリムマブのプラセボを 3 週間間隔で 4 回併用投与後，投与開始 24 週以降は 12 週間間隔で併用投与した．イピリムマブ群ではイピリムマブ 10 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回静脈内投与後，投与開始 24 週以降は 12 週間間隔で静脈内投与し，ニボルマブのプラセボを 2 週間間隔で併用投与した．治験薬の投与は，疾患の再発，許容できない毒性の発現又は被験者による同意撤回まで継続することとし，投与期間は最長 1 年間とした．

腫瘍の評価は，ベースライン時点，1 年目は 12 週ごと（±7 日），2 年目は 12 週ごと（±14 日），その後は，ステージⅣの患者では 5 年経過時点又は局所再発，所属リンパ節転移，遠隔転移のいずれか早い時点まで 6 カ月ごとに，ステージⅢの患者では 5 年経過時点又は遠隔転移のいずれか早い時点まで 6 カ月ごとに実施した．OS の追跡調査は，治験実施計画書に従って治験薬の初回投与後最長 5 年間若しくは死亡，追跡調査不能又は被験者による同意撤回まで 3 カ月ごとに実施することとした．

2.5.4.1.1 有効性評価項目及び解析方法

238 試験の主な有効性評価項目を以下に示した．なお，主な有効性評価項目及び解析方法は［2.7.3.1.2］に示した．

主要評価項目

RFS

副次評価項目

- OS（本一変申請には含まれない）
- PD-L1 発現状況別の RFS

探索的評価項目

無遠隔転移生存期間（DMFS）

主要評価項目は RFS とし，RFS の主解析は無作為化された被験者を対象に行った．

被験者数は，ニボルマブ群又はイピリムマブ群に無作為化された被験者間で RFS を比較することを目的として算出した．RFS に関する治療効果を全体の有意水準 0.05（両側）で検定し，検出力は約 85%を確保した．イベント数及び検出力は，治療効果が遅れて発現すること及び治癒割合を加味して算出した．

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

238 試験では，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象とし，術後無病状態を維持しており，切除された標本で切除縁陰性である患者を組み入れた．眼球悪性黒色腫／ぶどう膜悪性黒色腫患者，活動性の自己免疫疾患若しくは自己免疫疾患の既往，又はその疑いのある患者，治験薬投与前 14 日以内に副腎皮質ホルモン（プレドニゾン 10 mg/日以上又は相当量）又はその他の免疫抑制剤の全身療法を必要とする患者，過去にインターフェロン（無作為化の少なくとも 6 カ月前までにインターフェロンの術後補助療法が終了している場合を除く），抗 PD-1 抗体，抗 PD-L1 抗体，抗 Programmed cell death-ligand 2（PD-L2）抗体，抗 CD137 抗体又は抗 Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4（CTLA-4）抗体の投与を受けた患者は除外した．

全体で，無作為化された被験者 906 名（ニボルマブ群 453 名，イピリムマブ群 453 名）のうち 905 名（ニボルマブ群：452 名，イピリムマブ群：453 名）に治験薬が投与され，データカットオフ時点ではすべての被験者が治験薬の投与を終了又は中止していた．日本人被験者では，無作為化された被験者 28 名（ニボルマブ群：18 名，イピリムマブ群：10 名）の全被験者に治験薬が投与された．

全体で，ニボルマブ群で治験薬の投与を終了又は中止した被験者 452 名の主な理由は，「投与完了」（治験実施計画書で最長 1 年間と規定した）が 60.8%，「疾患の再発」が 26.8%及び「治験薬の毒性」が 9.1%であった．一方，イピリムマブ群で治験薬の投与を終了又は中止した被験者 453 名の主な理由は，「治験薬の毒性」が 45.9%，「投与完了」が 26.9%及び「疾患の再発」が 22.3%であった．ニボルマブ群はイピリムマブ群と比較して治験薬の投与を完了した被験者の割合が高く，治験薬の毒性で投与を終了又は中止した被験者の割合が低かった．治験薬の投与を終了又は中止した被験者の主な理由について，日本人被験者でも同様の傾向が認められた．

全体の人口統計学的特性，疾患特性及び前治療歴について，ニボルマブ群とイピリムマブ群に特筆すべき差異は認められなかった．無作為化された被験者 906 名において，人種は大部分が白人（94.8%）であった．性別は男性が多かった（58.2%）．年齢の中央値は 55.0 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 25.8%であった PS［米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）］は，大部分の被験者（90.3%）が 0 であった．悪性黒色腫のサブタイプは皮膚型が多かった（84.5%）．悪性黒色腫の病期分類はステージⅢb，ステージⅢc 及びステージⅣの被験者がそれぞれ 34.3%，46.6%及び 18.7%であった．PD-L1 発現状況については 5%未満の被験者が多く（61.9%），BRAF V600 変異陽性の被験者の割合は 42.1%であった．治験実施計画書の選択基準どおり，すべての被験者が悪性黒色腫に対する外科的完全切除を受けていた．前治療として放射線療法を受けた被験者は 2.4%，全身療法を受けた被験者は

3.3%であった．日本人被験者の人口統計学的特性，疾患特性及び前治療歴についても，全体と同様に，両群間で特筆すべき差異は認められなかった．

2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要

1） RFS

238 試験の RFS について，全体の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3-1 及び RFS 率を表 2.5.4.3-1 に示した．日本人の Kaplan-Meier 曲線を［図 2.7.3.3-2］及び RFS 率を［表 2.7.3.3-7］に示した．

a） 全体

全体のイベント発生率は，ニボルマブ群で 34.0%（154/453 名）及びイピリムマブ群で 45.5%（206/453 名）であった．

RFS は，ニボルマブ群及びイピリムマブ群ともに中央値に到達しなかった．ニボルマブ群のイピリムマブ群に対するハザード比は 0.65［97.56%信頼区間（CI）：0.51，0.83］であり，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で RFS の有意な延長が認められた（層別 log-rank 検定，p<0.0001）．

無作為化後 6 カ月時点，12 カ月時点及び 18 カ月時点の RFS 率は，いずれの時点においてもニボルマブ群が数値的に高かった．

b） 日本人

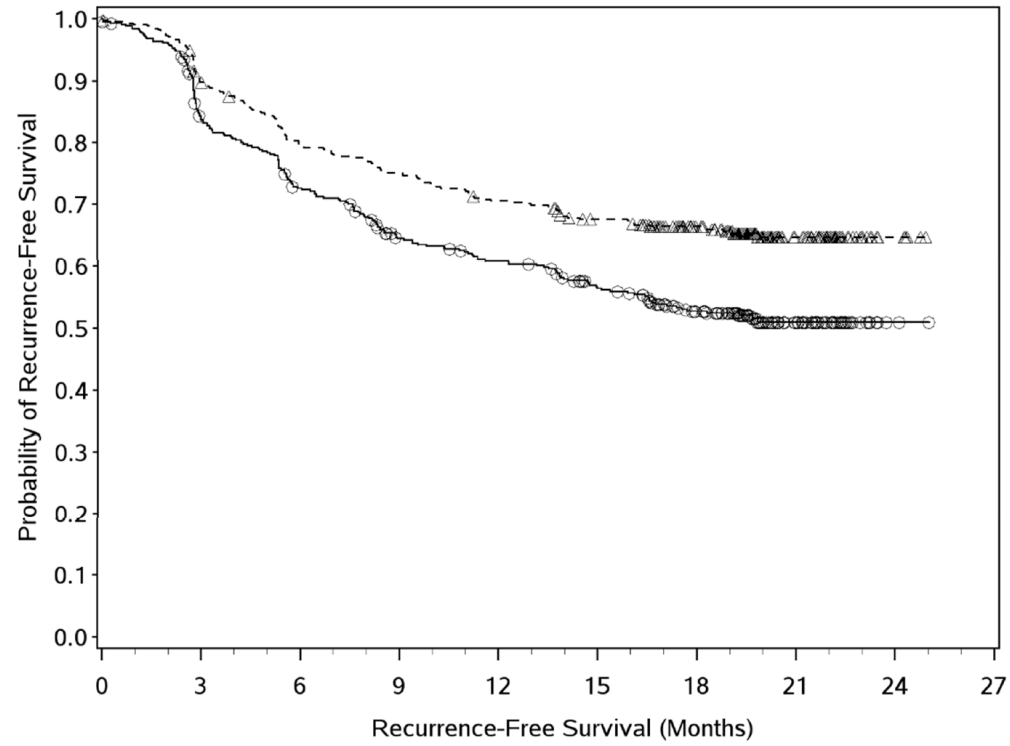
日本人被験者における RFS の成績は全体の成績と同様の傾向であった．

日本人被験者におけるイベント発生率は，ニボルマブ群で 50.0%（9/18 名）及びイピリムマブ群で 70.0%（7/10 名）であった．

RFS（中央値）は，ニボルマブ群で 19.84 カ月（95%CI：2.83，－），イピリムマブ群で 10.10 カ月（95%CI：1.25，－）であった．ニボルマブ群のイピリムマブ群に対するハザード比は 0.66（95%CI：0.23，1.92）であり，日本人被験者の有効性の結果は全体の結果と一貫していた．

無作為化後 6 カ月時点，12 カ月時点及び 18 カ月時点の RFS 率は，いずれの時点においてもニボルマブ群が数値的に高かった．

図 2.5.4.3-1　RFS の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団：All Randomized Subjects



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg									
453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
Ipilimumab 10 mg/kg									
453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

--△-- Nivolumab 3 mg/kg (events: 154/453), median and 95% CI: N.A.
—○— Ipilimumab 10 mg/kg (events: 206/453), median and 95% CI: N.A. (16.56, N.A.)
Hazard Ratio (Nivo 3 mg/kg over Ipi 10 mg/kg) and 97.56% CI (1): 0.65 (0.51, 0.83)
Stratified log-rank p-value: <0.0001

Statistical model for hazard ratio and p-value: Stratified Cox proportional hazards model and stratified log-rank test.
Symbols represent censored observations
出典［5.3.5.1-1.1 Figure 7.2-1］

表 2.5.4.3-1　RFS 率
解析対象集団：All Randomized Subjects

Survival Rate (95% CI)	Nivolumab 3 mg/kg (N = 453)	Ipilimumab 10 mk/kg (N = 453)
6-MONTH	79.8 (75.8, 83.2)	72.6 (68.1, 76.5)
12-MONTH	70.5 (66.1, 74.5)	60.8 (56.0, 65.2)
18-MONTH	66.4 (61.8, 70.6)	52.7 (47.8, 57.4)

Based on Kaplan-Meier estimates
出典［5.3.5.1-1.1 Table 7.2-1］

2） PD-L1 発現状況別の RFS

（1） 腫瘍組織の内訳及び PD-L1 発現頻度

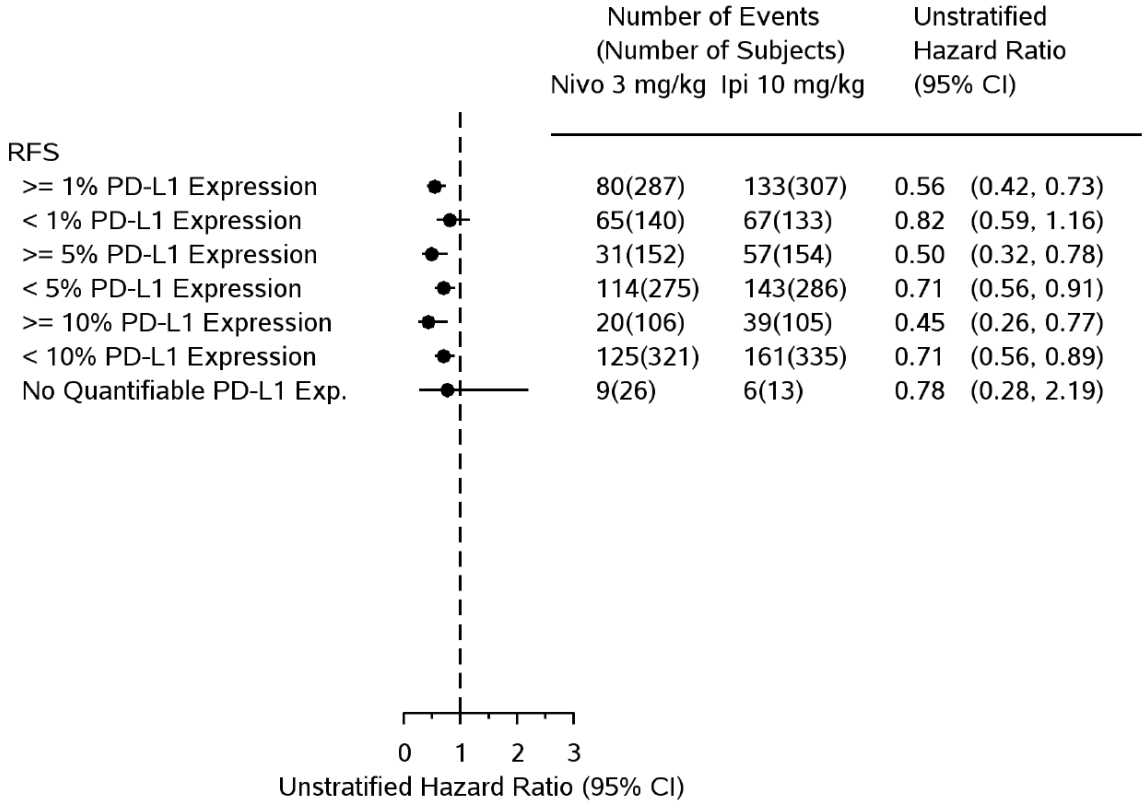
無作為化された被験者 906 名のうち 905 名でベースライン時の腫瘍組織が得られた．腫瘍組織の多く（72.8%）は転移部位からの採取であった．PD-L1 発現状況は，867 名（95.7%）で定量可能で，38 名（4.2%）で定量できなかった．ベースライン時に PD-L1 発現状況が定量可能であった被験者の割合はニボルマブ群（94.3%）とイピリムマブ群（97.1%）とで同様であった．

（2） PD-L1 発現と有効性

PD-L1 発現状況別の RFS について，全体の forest plot を図 2.5.4.3-2 及び Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3-3 に示した．

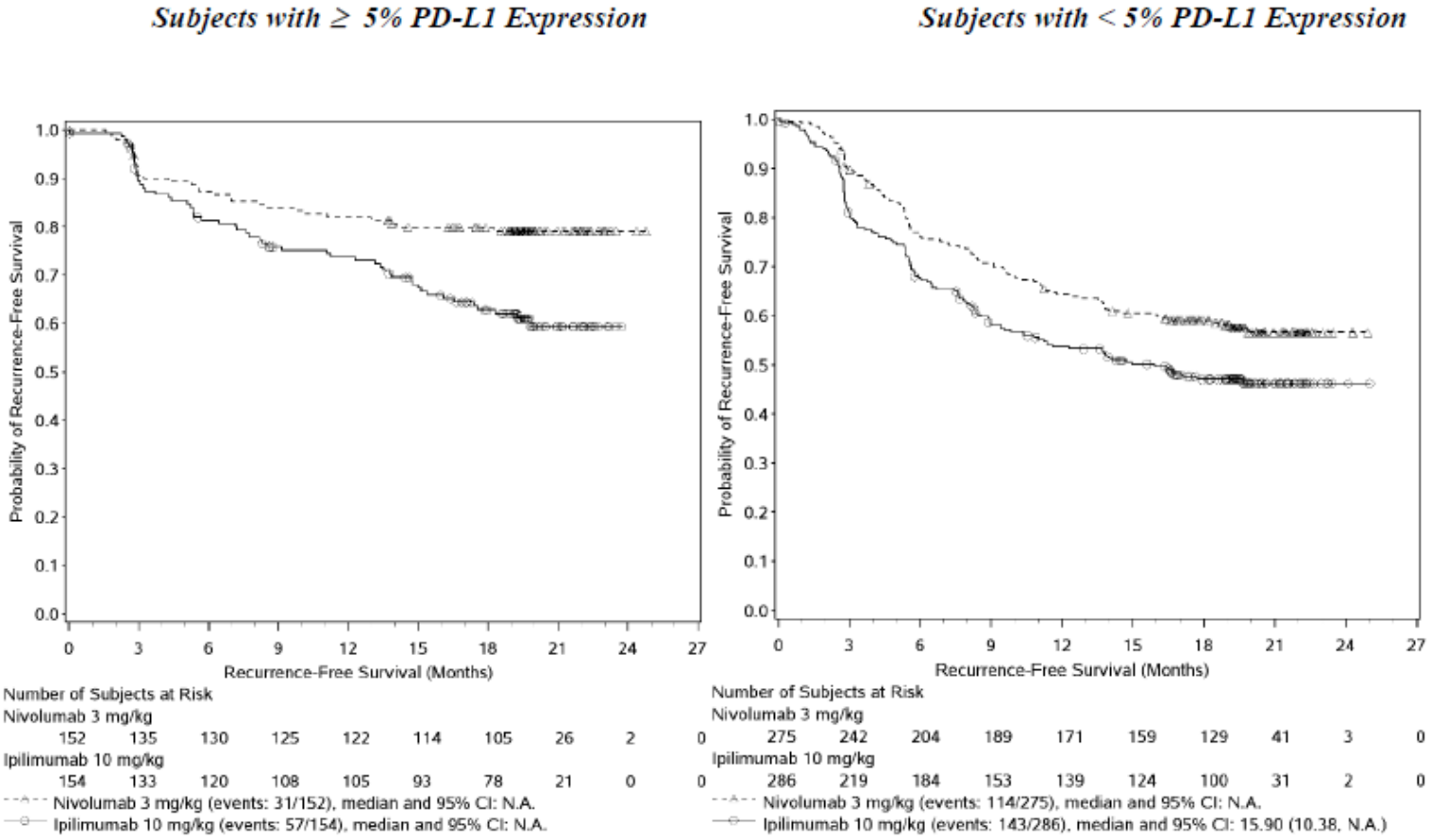
PD-L1 発現状況にかかわらず，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で再発リスクの低下傾向が認められた．

図 2.5.4.3-2 PD-L1 発現状況別の RFS
解析対象集団：All Randomized Subjects



出典［5.3.5.1-1.1 Figure 7.3.2-1］

図 2.5.4.3-3　PD-L1 発現状況別 RFS の Kaplan-Meier 曲線（5%カットオフ）
解析対象集団：All Randomized Subjects



Symbols represent censored observations.

出典［5.3.5.1-1.1 Figure 7.3.2-2］

3） DMFS

238 試験の DMFS について，全体の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3-4 及び DMFS 率を表 2.5.4.3-2 に示した．日本人の Kaplan-Meier 曲線を［図 2.7.3.3-6］及び DMFS 率を［表 2.7.3.3-9］に示した．

a） 全体

全体のイベント発生率は，ニボルマブ群で 25.2%（93/369 名）及びイピリムマブ群で 31.4%（115/366 名）であった．

DMFS は，ニボルマブ群及びイピリムマブ群ともに中央値に到達しなかった．ニボルマブ群のイピリムマブ群に対するハザード比は 0.73（95%CI：0.55，0.95）であり，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で DMFS の有意な延長が認められた（層別 log-rank 検定，p=0.0204）．

無作為化後 6 カ月時点，12 カ月時点及び 18 カ月時点の DMFS 率は，いずれの時点においてもニボルマブ群が数値的に高かった．

b） 日本人

日本人被験者における DMFS の成績は全体の成績と同様の傾向であった．

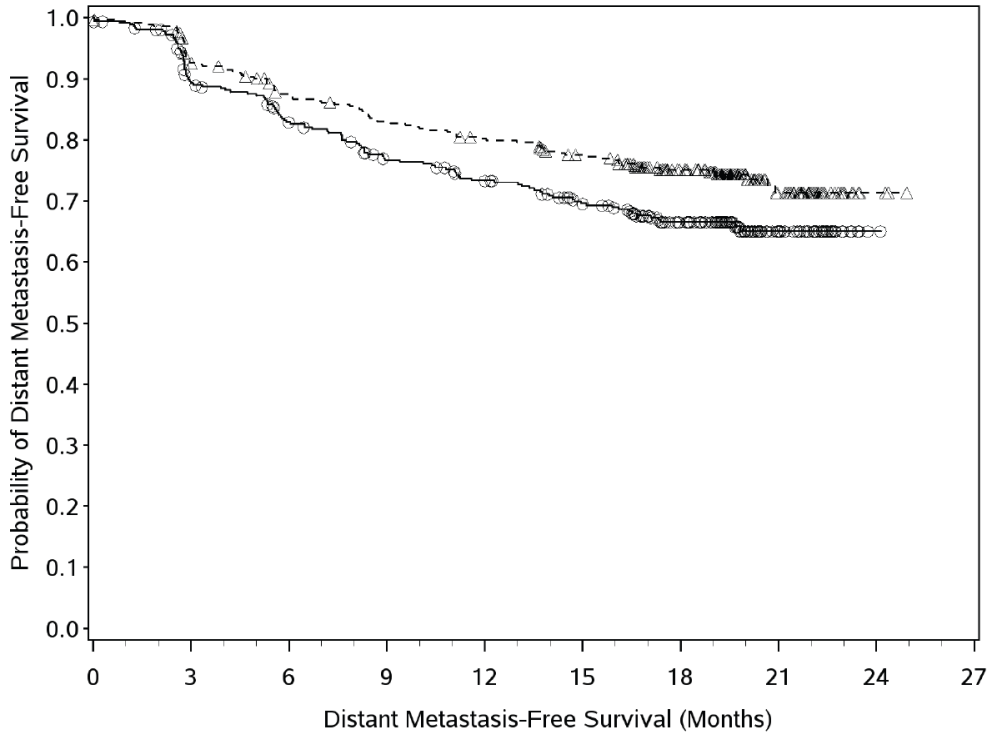
日本人被験者におけるイベント発生率は，ニボルマブ群で 38.9%（7/18 名）及びイピリムマブ群で 44.4%（4/9 名）であった．

日本人被験者における DMFS（中央値）は，ニボルマブ群で 20.67 カ月（95%CI：5.55，－），イピリムマブ群では中央値に到達しなかった（95%CI：1.25，－）．ニボルマブ群のイピリムマブ群に対するハザード比は 0.65（95%CI：0.18，2.32）であり，日本人被験者の有効性の結果は全体の結果と一貫していた．

無作為化後 6 カ月時点の DMFS 率はイピリムマブ群が数値的に高かったが，12 カ月時点及び 18 カ月時点の DMFS 率はニボルマブ群が数値的に高かった．

図 2.5.4.3-4　DMFS の Kaplan-Meier 曲線

解析対象集団：All Randomized Subjects with Stage III Disease



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg	369	335	309	292	280	264	214	62	3	0
Ipilimumab 10 mg/kg	366	312	284	254	239	217	176	51	1	0

--△-- Nivolumab 3 mg/kg (events: 93/369), median and 95% CI: N.A.
—○— Ipilimumab 10 mg/kg (events: 115/366), median and 95% CI: N.A.
Hazard Ratio (Nivo 3 mg/kg over Ipi 10 mg/kg) and 95% CI (1): 0.73 (0.55, 0.95)
Stratified log-rank p-value: 0.0204

Statistical model for hazard ratio and p-value: Stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test.
Symbols represent censored observations
出典［5.3.5.1-1.1 Figure S.5.5］

表 2.5.4.3-2　DMFS 率

解析対象集団：All Randomized Subjects with Stage III Disease

Survival Rate (95% CI)	Nivolumab 3 mg/kg N = 369	Ipilimumab 10 mg/kg N = 366
6-MONTH	87.5 (83.7, 90.5)	82.9 (78.6, 86.5)
12-MONTH	80.2 (75.6, 83.9)	73.4 (68.4, 77.7)
18-MONTH	75.1 (70.3, 79.3)	66.6 (61.2, 71.3)

Based on Kaplan-Meier Estimates
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.5.14］

2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

1） 内因性・外因性要因の検討

238 試験では，RFS 及び DMFS の全体の結果に対して，年齢，性別，人種，ベースラインの病期，PD-L1 発現状況，悪性黒色腫のサブタイプ，BRAF 遺伝子変異状況，地域を層別因子とした部分集団解析を行った.

（1） RFS（部分集団解析）

全体で RFS について部分集団解析を行ったところ，主解析の結果と一貫していた．事前に規定した部分集団のうち，粘膜型悪性黒色腫（ニボルマブ群 16 名，イピリムマブ群 13 名），ステージⅣ M1c（ニボルマブ群 20 名，イピリムマブ群 21 名）及び潰瘍ありかつ顕微鏡的リンパ節転移（ニボルマブ群 66 名，イピリムマブ群 69 名）の集団を除き，ニボルマブ群のイピリムマブ群に対する層別化しないハザード比は 1.0 を下回っていた．粘膜型悪性黒色腫，ステージⅣ M1c 及び潰瘍ありかつ顕微鏡的リンパ節転移の部分集団のハザード比は 1.0 以上であったが，その信頼区間の幅は広く，また信頼区間は 1.0 を含んでいた．［2.7.3.3.3.1］

（2） DMFS（部分集団解析）

全体で DMFS について部分集団解析を行ったところ，粘膜型悪性黒色腫（ニボルマブ群 15 名，イピリムマブ群 11 名），東欧（ニボルマブ群 35 名，イピリムマブ群 17 名）及び潰瘍ありかつ顕微鏡的リンパ節転移（ニボルマブ群 66 名，イピリムマブ群 69 名）の集団を除き，ニボルマブ群のイピリムマブ群に対する層別化しないハザード比は 1.0 を下回っていた．粘膜型悪性黒色腫，東欧及び潰瘍ありかつ顕微鏡的リンパ節転移の部分集団のハザード比は 1.0 以上であったが，その信頼区間の幅は広く，また信頼区間は 1.0 を含んでいた．［2.7.3.3.3.2］

2.5.4.5 有効性のまとめ

完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者に対するニボルマブの術後補助療法の有効性について，238 試験の主要評価項目である RFS は，ニボルマブ群及びイピリムマブ群ともに中央値に到達しなかったが，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で RFS の有意な延長が認められた［ハザード比 0.65（97.56％CI：0.51，0.83）；層別 log-rank 検定，$p<0.0001$］.

日本人被験者では，RFS の中央値はニボルマブ群で 19.84 カ月（95%CI：2.83，－），イピリムマブ群で 10.10 カ月（95%CI：1.25，－）であり，日本人被験者の有効性の結果は全体の結果と一貫していた［ハザード比 0.66（95%CI：0.23，1.92）］.

さらに，PD-L1 発現状況にかかわらず，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で再発リスクの低下傾向が認められた.

以上の結果より，ニボルマブは完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者に対する術後補助療法として有効であると判断した.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

1） 安全性評価に用いた臨床試験

悪性黒色腫患者に対するニボルマブの術後補助療法の安全性は，238 試験の結果に基づき評価した．本試験の概要を表 2.5.1.6-1 に示した.

2） 安全性の評価方法

安全性の評価対象は，治験薬が 1 回以上投与された被験者とした.

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び免疫原性とした.

有害事象名は，特に断りのない限り，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 20.0 に従い基本語（PT）に読み替え，器官別大分類（SOC）による分類を行った．有害事象の Grade は，米国国立がん研究所 - 有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ver 4.0 を用いて評価した.

治験薬との因果関係は，2 段階（1．関連あり：治験薬の投与と有害事象に合理的な因果関係がある，2．関連なし：治験薬の投与と有害事象に合理的な因果関係がない）で判定することとした．なお，「合理的な因果関係」とは，因果関係を示唆する根拠が存在することを意味する.

有害事象の集計期間は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内又は 100 日以内としたが，最終投与後 30 日以内に発現又は増悪した有害事象の解析を主解析とし，免疫介在性有害事象（IMAE）を除く有害事象の集計については主解析の結果を報告する．IMAE については，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現又は増悪した事象を解析対象とした.

2.5.5.2 全般的な曝露状況

ニボルマブ群及びイピリムマブ群の治験薬の投与状況を表 2.5.5.2-1 にまとめた．なお，前述のとおり，ニボルマブとイピリムマブの投与期間は最長 1 年間で同じであるが，ニボルマ

ブの用法・用量は 3 mg/kg，2 週間間隔投与であり，イピリムマブの用法・用量は 10 mg/kg，3 週間間隔で 4 回投与後は 12 週間間隔であるため，両剤の最大投与回数は異なる．

投与回数の中央値（最小値～最大値）は，ニボルマブ群が 24.0（1～26）回，イピリムマブ群が 4.0（1～7）回であった．

投与期間の中央値は，ニボルマブ群が 11.50 カ月（95%CI：11.47，11.53），イピリムマブ群が 2.73 カ月（95%CI：2.33，3.25）であった（5.3.5.1-1.1 の［Figure 6.1-1］参照）．

相対用量強度（予定された総投与量に対する実際の総投与量の割合）が 90%以上であった被験者の割合は，ニボルマブ群が 86.3%（390/452 名），イピリムマブ群が 80.1%（363/453 名）であった．

表 2.5.5.2-1　治験薬の投与状況

解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 452		Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	
	Nivolumab	Ipilimumab Placebo	Nivolumab Placebo	Ipilimumab
NUMBER OF DOSES RECEIVED				
MEAN (SD)	19.6 (7.94)	5.8 (1.50)	11.2 (9.05)	4.1 (1.84)
MEDIAN (MIN - MAX)	24.0 (1 - 26)	7.0 (1 - 7)	6.0 (1 - 26)	4.0 (1 - 7)
NUMBER OF DOSES RECEIVED				
1	4 (0.9)	6 (1.3)	6 (1.3)	19 (4.2)
2	4 (0.9)	8 (1.8)	45 (9.9)	89 (19.6)
3	6 (1.3)	19 (4.2)	57 (12.6)	79 (17.4)
4	6 (1.3)	81 (17.9)	49 (10.8)	104 (23.0)
5	10 (2.2)	37 (8.2)	38 (8.4)	35 (7.7)
6	17 (3.8)	73 (16.2)	41 (9.1)	51 (11.3)
7	17 (3.8)	228 (50.4)	16 (3.5)	76 (16.8)
> 7	388 (85.8)	0	201 (44.4)	0
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)				
MEAN (SD)	58.90 (23.827)	N.A.	N.A.	41.07 (18.340)
MEDIAN (MIN - MAX)	72.00 (3.0 - 80.1)	N.A.	N.A.	40.00 (9.8 - 70.0)
RELATIVE DOSE INTENSITY				
>= 110%	0	N.A.	N.A.	0
90% TO < 110%	390 (86.3)	N.A.	N.A.	363 (80.1)
70% TO < 90%	59 (13.1)	N.A.	N.A.	72 (15.9)
50% TO < 70%	3 (0.7)	N.A.	N.A.	17 (3.8)
< 50%	0	N.A.	N.A.	1 (0.2)

出典［5.3.5.1-1.1 Table 6.1-1］

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　有害事象の要約

238 試験の全被験者における有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-1 に，日本人被験者における有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-2 に示した．

表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用の要約
解析対象集団：All Treated Subjects

n (%)	Nivolumab N = 452	Ipilimumab N = 453
有害事象	438 (96.9)	446 (98.5)
Grade 3-4 の有害事象	115 (25.4)	250 (55.2)
Grade 5 の有害事象	0	0
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)
休薬又は減量に至った有害事象	128 (28.3)	222 (49.0)
副作用	385 (85.2)	434 (95.8)
Grade 3-4 の副作用	65 (14.4)	208 (45.9)
Grade 5 の副作用	0	0
重篤な副作用	24 (5.3)	141 (31.1)
投与中止に至った副作用	35 (7.7)	189 (41.7)
休薬又は減量に至った副作用	91 (20.1)	199 (43.9)
死亡	44 (9.7)	45 (9.9)
最終投与後 30 日以内の死亡	0	0
治験薬の毒性による死亡	0	0

有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.2a，Table S.6.3a，Table 8.1-1，Table 8.2-1 及び Appendix 6.5］

表 2.5.5.3-2　有害事象及び副作用の要約（日本人）
解析対象集団：All Treated Subjects

n (%)	Nivolumab N = 18	Ipilimumab N = 10
有害事象	15 (83.3)	10 (100.0)
Grade 3-4 の有害事象	0	5 (50.0)
Grade 5 の有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (5.6)	7 (70.0)
投与中止に至った有害事象	0	3 (30.0)
休薬又は減量に至った有害事象	3 (16.7)	7 (70.0)
副作用	11 (61.1)	10 (100.0)
Grade 3-4 の副作用	0	4 (40.0)
Grade 5 の副作用	0	0
重篤な副作用	1 (5.6)	6 (60.0)
投与中止に至った副作用	0	3 (30.0)
休薬又は減量に至った副作用	3 (16.7)	7 (70.0)
死亡	0	0
最終投与後 30 日以内の死亡	0	0
治験薬の毒性による死亡	0	0

有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．
出典［5.3.5.1-1.2 表 2.7.4.2-1，表 2.7.4.2-2，表 2.7.4.2-3 及び表 2.7.4.2-4］

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.3.2.1 全 Grade の有害事象

1） 全体

ニボルマブ群 452 名で発現率が 20%以上の有害事象は，疲労 42.7%，下痢 36.9%，そう痒症 28.1%，発疹 25.4%，頭痛 23.5%及び悪心 23.0%であり，発現率が 10%以上の副作用は，疲労 34.5%，下痢 24.3%，そう痒症 23.2%，発疹 19.9%，悪心 15.0%，無力症及び関節痛各 12.6%，並びに甲状腺機能低下症 10.8%であった．

一方，イピリムマブ群 453 名で発現率が 20%以上の有害事象は，下痢 54.5%，疲労 40.8%，そう痒症 36.9%，発疹 33.1%，頭痛 31.3%，悪心 28.0%及び発熱 21.2%であり，発現率が 10%以上の副作用は，下痢 45.9%，そう痒症 33.6%，疲労 32.9%，発疹 29.4%，悪心 20.1%，頭痛 17.4%，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 14.6%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 13.2%，発熱 11.9%，無力症 11.7%，斑状丘疹状皮疹 11.0%，関節痛 10.8%，下垂体炎 10.6%及び腹痛 10.2%であった．

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 10%以上高かった有害事象及び副作用は認められなかった．

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 10%以上低かった有害事象は，下痢，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び発熱であり，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 10%以上低かった副作用は，下痢，そう痒症及び発熱であった．［表 2.7.4.2-3］

2） 日本人

日本人被験者において，ニボルマブ群 18 名で発現率が 20%以上の有害事象は，ウイルス性上気道感染 33.3%，発疹 27.8%及び下痢 22.2%であり，発現率が 10%以上の副作用は，発疹 22.2%，下痢 16.7%，並びに湿疹，アミラーゼ増加及び甲状腺機能亢進症各 11.1%であった．

一方，イピリムマブ群 10 名で発現率が 20%以上の有害事象は，発疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 70.0%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 50.0%，下痢，ウイルス性上気道感染及び発熱各 40.0%，そう痒症，脱毛症及び不眠症各 30.0%，並びに筋肉痛，疲労，倦怠感，血中甲状腺刺激ホルモン減少，γ－グルタミルトランスフェ

ラーゼ増加，下垂体炎，味覚異常，頭痛及び肝機能異常各 20.0%であり，発現率が 10%以上の副作用は，発疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 60.0%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 50.0%，下痢 40.0%，そう痒症 30.0%，脱毛症，筋肉痛，疲労，発熱，血中甲状腺刺激ホルモン減少，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，下垂体炎，味覚異常及び肝機能異常各 20.0%，並びに紅斑，軟便，悪心，咽頭炎，副鼻腔気管支炎，関節痛，倦怠感，心電図異常，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症，副腎機能不全，甲状腺炎，頭痛，貧血，不眠症及び不規則月経各 10.0%であった．

3） 国内外の比較

ニボルマブ群において，有害事象の発現率は全被験者で 96.9%（438/452 名），日本人被験者で 83.3%（15/18 名）であり，副作用の発現率はそれぞれ 85.2%（385/452 名）及び 61.1%（11/18 名）であった．

全被験者と比較して日本人被験者で発現率が 10%以上高かった有害事象は，ウイルス性上気道感染（全被験者：11.5%，日本人被験者：33.3%，以下同順）であった．全被験者と比較して日本人被験者で発現率が 10%以上高かった副作用は認められなかった．

日本人被験者のみに認められた有害事象は，腸炎，関節周囲炎，知覚過敏，過換気，上気道の炎症，白斑，紫斑，皮膚硬結及び皮膚症状各 5.6%であり，日本人被験者のみに認められた副作用は，腸炎，知覚過敏，記憶障害，過換気，白斑，紫斑，蕁麻疹，皮膚硬結及び白斑症各 5.6%であった．

一方，全被験者と比較して日本人被験者で発現率が 10%以上低かった有害事象は，下痢（36.9%，22.2%），疲労（42.7%，11.1%），咳嗽（18.1%，5.6%），そう痒症（28.1%，5.6%），悪心（23.0%，0%），腹痛（11.7%，0%），無力症（15.9%，0%），関節痛（19.2%，0%）及び頭痛（23.5%，0%）であり，全被験者と比較して日本人被験者で発現率が 10%以上低かった副作用は，疲労（34.5%，5.6%），そう痒症（23.2%，5.6%），悪心（15.0%，0%），無力症（12.6%，0%）及び関節痛（12.6%，0%）であった．

2.5.5.3.2.2 Grade 3 以上の有害事象

1） 全体

Grade 5 の有害事象はいずれの投与群においても認められなかった．Grade 3-4 の有害事象はニボルマブ群で 25.4%（115/452 名），イピリムマブ群で 55.2%（250/453 名）に認められ，Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 14.4%（65/452 名）及び 45.9%（208/453 名）に認められた．

ニボルマブ群 452 名で発現率が 3%以上の Grade 3-4 の有害事象はリパーゼ増加 4.9%であった．また，ニボルマブ群で発現率が 3%以上の Grade 3-4 の副作用はリパーゼ増加 4.2%であった．

イピリムマブ群 453 名で発現率が 3%以上の Grade 3-4 の有害事象は，下痢 10.6%，大腸炎 7.7%，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6.2%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加各 4.4%，並びに発疹 3.5%であった．また，イピリムマブ群で発現率が 3%以上の Grade 3-4 の副作用は，下痢 9.5%，大腸炎 7.5%，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5.7%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 4.2%，リパーゼ増加 3.5%及び発疹 3.1%であった．［表 2.7.4.7-1］

2） 日本人

日本人被験者において，Grade 5 の有害事象はいずれの投与群においても認められなかった．Grade 3-4 の有害事象はニボルマブ群では認められず，イピリムマブ群で 50.0%（5/10 名）に認められ，Grade 3-4 の副作用はイピリムマブ群で 40.0%（4/10 名）に認められた．

イピリムマブ群 10 名で認められた Grade 3-4 の有害事象は，肝機能異常 20.0%，並びに軟部組織感染，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，副腎機能不全及び下垂体炎各 10.0%であり，Grade 3-4 の副作用は，肝機能異常 20.0%，並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，副腎機能不全及び下垂体炎各 10.0%であった．［表 2.7.4.7-2］

3） 国内外の比較

ニボルマブ群において，Grade 5 の有害事象は認められなかった．

Grade 3-4 の有害事象の発現率は，全被験者で 25.4%（115/452 名），日本人被験者では認められず，Grade 3-4 の副作用の発現率は，全被験者で 14.4%（65/452 名）であった．

一方，全被験者と比較して日本人被験者で発現率が 3%以上低かった Grade 3-4 の有害事象は，リパーゼ増加（全被験者：4.9%，日本人被験者：0%，以下同順）であり，全被験者と比較して日本人被験者で発現率が 3%以上低かった Grade 3-4 の副作用はリパーゼ増加（4.2%，0%）であった．

2.5.5.3.3 死亡

1） 全体

治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に認められた死亡は，いずれの投与群においてもなかった．また，最終投与後 31 日以降 100 日以内に認められた死亡は，ニボルマブ群で 0.7%（3/452 名），イピリムマブ群で 0.4%（2/453 名）であった．死亡理由はニボルマブ

群ではいずれも病勢進行であり，イピリムマブ群では病勢進行及びその他の理由による死亡が各 0.2%（1/453 名）であった．最終投与後 100 日以内にニボルマブ又はイピリムマブとの因果関係がありと判定された死亡は認められなかった．［表 2.7.4.2-5］

2） 日本人

日本人被験者において，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に認められた死亡及び最終投与後 31 日以降 100 日以内に認められた死亡はなかった．

2.5.5.3.4 その他の重篤な有害事象

1） 全体

重篤な有害事象はニボルマブ群で 17.5%（79/452 名），イピリムマブ群で 40.4%（183/453 名）に認められ，重篤な副作用はそれぞれ 5.3%（24/452 名）及び 31.1%（141/453 名）に認められた．

ニボルマブ群 452 名で発現率が 3%以上の重篤な有害事象は認められなかった．また，ニボルマブ群で発現率が最も高かった重篤な副作用は，下痢及び肺臓炎各 0.7%であり，重篤な副作用の発現率はいずれも 3%未満であった．

イピリムマブ群 453 名で発現率が 3%以上の重篤な有害事象は，下痢 7.7%，大腸炎 7.1%及び下垂体炎 3.1%であった．また，イピリムマブ群で発現率が 3%以上の重篤な副作用は，下痢及び大腸炎各 7.1%，並びに下垂体炎 3.1%であった．［表 2.7.4.2-6］

2） 日本人

日本人被験者において，重篤な有害事象はニボルマブ群で 5.6%（1/18 名），イピリムマブ群で 70.0%（7/10 名）に認められ，重篤な副作用はそれぞれ 5.6%（1/18 名）及び 60.0%（6/10 名）に認められた．

ニボルマブ群 18 名で認められた重篤な有害事象は下痢 5.6%であり，治験薬との因果関係はありと判定された．

イピリムマブ群 10 名で認められた重篤な有害事象は，肝機能異常 20.0%，並びに下痢，副腎機能不全，下垂体炎，発熱，副鼻腔気管支炎，軟部組織感染及び心電図異常各 10.0%であった．また，イピリムマブ群で認められた重篤な副作用は，肝機能異常 20.0%，並びに下痢，副腎機能不全，下垂体炎，発熱，副鼻腔気管支炎及び心電図異常各 10.0%であった．［表 2.7.4.2-7］

3） 国内外の比較

ニボルマブ群において，重篤な有害事象の発現率は，全被験者で 17.5%（79/452 名）及び日本人被験者で 5.6%（1/18 名），重篤な副作用の発現率はそれぞれ 5.3%（24/452 名）及び 5.6%（1/18 名）であった.

全被験者と比較して日本人被験者で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は，下痢（全被験者：0.9%，日本人被験者：5.6%，以下同順）であり，全被験者と比較して日本人被験者で発現率が 3%以上高かった重篤な副作用は，下痢（0.7%，5.6%）であった.

日本人被験者のみに認められた重篤な有害事象及び副作用，並びに全被験者と比較して日本人被験者で発現率が 3%以上低かった重篤な有害事象及び副作用は，いずれも認められなかった.

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.5.1 投与中止に至った有害事象

1） 全体

投与中止に至った有害事象はニボルマブ群で 9.7%（44/452 名），イピリムマブ群で 42.6%（193/453 名）に認められ，投与中止に至った副作用はそれぞれ 7.7%（35/452 名）及び 41.7%（189/453 名）に認められた.

ニボルマブ群 452 名で発現率が 3%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった. また，ニボルマブ群で発現率が最も高かった投与中止に至った副作用は，下痢 1.5%であり，投与中止に至った副作用の発現率はいずれも 3%未満であった.

イピリムマブ群 453 名で発現率が 3%以上の投与中止に至った有害事象は，下痢 10.2%，大腸炎 8.2%，下垂体炎 4.2%及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.5%であった. また，イピリムマブ群で発現率が 3%以上の投与中止に至った副作用は，下痢 9.9%，大腸炎 8.2%，下垂体炎 4.2%及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.3%であった. ［表 2.7.4.2-8］

2） 日本人

日本人被験者において，投与中止に至った有害事象はニボルマブ群では認められず，イピリムマブ群で 30.0%（3/10 名）に認められ，いずれも治験薬との因果関係はありと判定された.

イピリムマブ群 10 名で認められた投与中止に至った有害事象及び副作用は，下垂体炎 20.0%，並びに副腎機能不全及び肝機能異常各 10.0%であった. ［表 2.7.4.2-9］

3） 国内外の比較

ニボルマブ群において，投与中止に至った有害事象の発現率は，全被験者で 9.7%（44/452 名），日本人被験者では認められず，投与中止に至った副作用の発現率は，全被験者で 7.7%（35/452 名）であった.

2.5.5.3.5.2 休薬又は減量に至った有害事象

1） 全体

いずれの投与群においても用量の増減は許容していない.

休薬又は減量に至った有害事象はニボルマブ群で 28.3%（128/452 名），イピリムマブ群で 49.0%（222/453 名）に認められ，休薬又は減量に至った副作用はそれぞれ 20.1%（91/452 名）及び 43.9%（199/453 名）に認められた.

ニボルマブ群 452 名で発現率が 3%以上の休薬又は減量に至った有害事象は，下痢 4.0%であった．また，ニボルマブ群で発現率が 3%以上の休薬又は減量に至った副作用は，下痢 3.3%であった.

イピリムマブ群 453 名で発現率が 3%以上の休薬又は減量に至った有害事象は，下痢 15.2%，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5.3%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び発熱各 4.6%，頭痛 3.5%，並びに発疹 3.3%であった．また，イピリムマブ群で発現率が 3%以上の休薬又は減量に至った副作用は，下痢 14.3%，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4.4%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 4.2%及び発疹 3.3%であった．［表 2.7.4.7-5］

2） 日本人

日本人被験者において，休薬又は減量に至った有害事象はニボルマブ群で 16.7%（3/18 名），イピリムマブ群で 70.0%（7/10 名）に認められ，休薬又は減量に至った副作用はそれぞれ 16.7%（3/18 名）及び 70.0%（7/10 名）に認められた.

ニボルマブ群 18 名で休薬又は減量に至った有害事象は，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症，下痢及び斑状丘疹状皮疹各 5.6%であり，いずれも治験薬との因果関係はありと判定された.

イピリムマブ群 10 名で休薬又は減量に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 20.0%，並びに甲状腺機能低下症，下痢，発熱，肝機能異常，慢性副鼻腔炎，副鼻腔気管支炎，心電図異常及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加各 10.0%であった．また，イピリムマブ群で休薬又は減量に至った副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトラ

ンスフェラーゼ増加各 20.0%，並びに甲状腺機能低下症，下痢，発熱，肝機能異常，副鼻腔気管支炎，心電図異常及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加各 10.0%であった．［表 2.7.4.7-6］

3） 国内外の比較

ニボルマブ群において，休薬又は減量に至った有害事象の発現率は，全被験者で 28.3%（128/452 名）及び日本人被験者で 16.7%（3/18 名）であった．休薬又は減量に至った副作用の発現率は，全被験者で 20.1%（91/452 名）及び日本人被験者で 16.7%（3/18 名）であった．

全被験者と比較して日本人被験者で発現率が 3%以上高かった休薬又は減量に至った有害事象及び副作用は，いずれも甲状腺機能低下症（全被験者：2.0%，日本人被験者：5.6%，以下同順），甲状腺機能亢進症（1.8%，5.6%）及び斑状丘疹状皮疹（0.2%，5.6%）であった．

日本人被験者のみに認められた休薬又は減量に至った有害事象及び副作用は，いずれも斑状丘疹状皮疹 5.6%（1/18 名）であった．

一方，全被験者と比較して日本人被験者で発現率が 3%以上低かった休薬又は減量に至った有害事象及び副作用は，いずれも認められなかった．

2.5.5.3.5.3 完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者とニボルマブの既承認の適応がん腫の本薬の安全性プロファイルの比較検討

完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者と既承認の適応がん腫（悪性黒色腫，非小細胞肺がん，腎細胞がん，古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部がん及び胃がん）の患者におけるニボルマブの安全性プロファイルの差異を検討するため，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（238 試験）及び既承認の適応がん腫の患者を対象とした臨床試験（ONO-4538-02 試験，ONO-4538-03 試験，ONO-4538-05 試験，ONO-4538-06 試験，ONO-4538-08 試験，ONO-4538-11 試験，ONO-4538-12 試験及び ONO-4538-15 試験の併合集計）でニボルマブを単剤投与した際に発現した有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を［表 2.7.4.7-7］に示した．

有害事象の発現率は 238 試験の悪性黒色腫患者で 96.9%（438/452 名）及び既承認の適応がん腫の患者で 95.6%（1108/1159 名），副作用の発現率はそれぞれ 85.2%（385/452 名）及び 64.9%（752/1159 名）であった．Grade 別の有害事象及び副作用の発現状況について，

Grade 5 の有害事象は 238 試験の悪性黒色腫患者では認められず，既承認の適応がん腫の患者で 6.7%（78/1159 名），Grade 5 の副作用は既承認の適応がん腫の患者で 0.4%（5/1159 名）であった．Grade 3-4 の有害事象の発現率は 238 試験の悪性黒色腫患者で 25.4%（115/452 名）及び既承認の適応がん腫の患者で 44.2%（512/1159 名），Grade 3-4 の副作用の発現率はそれぞれ 14.4%（65/452 名）及び 15.0%（174/1159 名）であった．

既承認の適応がん腫の患者では認められておらず，238 試験の悪性黒色腫患者で新たに 2 名以上に認められた有害事象は，尋常性白斑 4.6%（21/452 名），再発黒色腫 1.8%（8/452 名），光線角化症 1.3%（6/452 名），サルコイドーシス 1.1%（5/452 名），排便回数増加及び日光黒子各 0.9%（4/452 名），間擦疹，乾皮症，腱痛，頭蓋内動脈瘤，片頭痛，気管支分泌増加，コルチゾール減少，尿崩症及びビタミンD欠乏各 0.7%（3/452 名），並びに肛門そう痒症，口腔扁平苔癬，貨幣状湿疹，白斑症，斑，酒さ，直腸周囲膿瘍，外陰腟真菌感染，滑液包炎，筋拘縮，筋緊張，顎関節症候群，神経毒性，コントロール不良の糖尿病，鉄欠乏，起立性低血圧，肉離れ，外傷後疼痛，漿液腫，外傷性骨折，創部分泌，加齢黄斑変性，眼瞼痙攣，眼部不快感，線維性組織球腫，皮膚乳頭腫，月経障害及び肝炎各 0.4%（2/452 名）であった．238 試験で新たに認められた有害事象のうち Grade 別の発現状況について，Grade 5 の有害事象は認められず，Grade 3-4 の有害事象は，再発黒色腫が 4 名（0.9%），並びに便量増加，唾液腺腫瘤，好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応，感染性漿液腫，乳様突起炎，顎関節症候群，構語障害，同名性半盲，気管支痙攣，コルチゾール減少，急性副腎皮質機能不全，コントロール不良の糖尿病，劇症 1 型糖尿病，依存，頭蓋脳損傷，ボーエン病，乳癌，遠隔転移を伴う悪性黒色腫，新生物再発，サルコイドーシス，心筋虚血，腎仙痛，無月経，肝炎，薬物性肝障害及び高トランスアミナーゼ血症が各 1 名（0.2%）に認められた．

また，既承認の適応がん腫の患者では認められておらず，238 試験の悪性黒色腫患者で新たに 2 名以上に認められた副作用は，尋常性白斑 4.2%（19/452 名），サルコイドーシス 1.1%（5/452 名），排便回数増加及び嗜眠各 0.9%（4/452 名），軟便，副鼻腔炎及び感染各 0.7%（3/452 名），並びに口腔内痛，血便排泄，口腔扁平苔癬，乾皮症，血管浮腫，貨幣状湿疹，筋骨格不快感，コルチゾール減少，尿崩症及び肝炎各 0.4%（2/452 名）であった．238 試験で新たに認められた副作用のうち Grade 別の発現状況について，Grade 5 の副作用は認められず，Grade 3-4 の副作用は，乳様突起炎，耳下腺炎，関節硬直，顎関節症候群，手根管症候群，同名性半盲，気管支痙攣，コルチゾール減少，急性副腎皮質機能不全，劇症 1 型糖尿病，サルコイドーシス，無月経，肝炎，薬物性肝障害及び高トランスアミナーゼ血症が各 1 名（0.2%）に認められた．

2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象

238 試験において，ニボルマブ群 452 名で認められた IMAE（定義は［表 2.7.4.7-8］参照）の各カテゴリー別の発現率は，副腎機能不全 1.5%，下垂体炎 2.0%，甲状腺機能低下症／甲状腺炎 13.9%，甲状腺機能亢進症 8.6%，糖尿病 0.9%，下痢／大腸炎 6.4%，肝炎 3.3%，肺臓炎 1.8%，腎炎／腎機能障害 0.7%，発疹 16.2%及び過敏症／Infusion reaction 0.2%であった．［表 2.7.4.2-10 及び表 2.7.4.2-11］

ほとんどの IMAE の Grade は 1 又は 2 であり，Grade 3 の IMAE は下痢，大腸炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 0.9%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び発疹各 0.7%，下垂体炎 0.4%，並びに副腎機能不全，急性副腎皮質機能不全，甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，劇症 1 型糖尿病，並びに自己免疫性肝炎，血中ビリルビン増加，肝炎，トランスアミナーゼ上昇及び尿細管間質性腎炎各 0.2%，Grade 4 の IMAE は 1 型糖尿病，大腸炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び薬物性肝障害各 0.2%であり，Grade 5 の IMAE は認められなかった．

免疫介在性の有害事象の大部分は管理可能であり，免疫抑制剤（主に副腎皮質ステロイドの全身投与）による治療により回復した．内分泌障害の免疫介在性の有害事象は管理可能であったが，一部の被験者では持続的なホルモン補充療法が必要なために転帰が未回復と判断された．

2.5.5.5 その他の留意すべき有害事象

238 試験において，その他の留意すべき有害事象のカテゴリーには，脱髄，脳炎，ギラン・バレー症候群，筋無力症候群，心筋炎，筋炎，膵炎，横紋筋融解症及びぶどう膜炎を含めた（定義は［表 2.7.4.7-9］参照）．

ニボルマブ群では，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現又は増悪したその他の留意すべき有害事象として膵炎 4 名及びぶどう膜炎 3 名が報告された．

イピリムマブ群では，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現又は増悪したその他の留意すべき有害事象として，ミラー・フィッシャー症候群 1 名，膵炎 3 名，ぶどう膜炎 4 名，脳炎 1 名及び筋炎事象 3 名（皮膚筋炎 1 名，筋炎 1 名，多発性筋炎 1 名）が報告された．

いずれの投与群でも，筋無力症候群，脱髄，心筋炎及び横紋筋融解症のカテゴリーに含まれるその他の留意すべき有害事象は報告されなかった．［表 2.7.4.2-12］

2.5.5.6 臨床検査値

2.5.5.6.1 肝機能検査

238 試験において，治験薬最終投与後同日中又は 30 日以内にアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼのいずれかが基準値上限（ULN）の 3 倍を超え，かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える異常値が認められた被験者は，ニボルマブ群では認められず，イピリムマブ群で 5/453 名（1.1%）であった．［2.7.4.3.2.1］

2.5.5.6.2 腎機能検査

238 試験において，いずれの投与群でも，大部分の被験者で治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内にクレアチニンは基準範囲内で推移し，クレアチニンの異常値（増加）の重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった．Grade 3-4 のクレアチニンの異常値は認められなかった．［2.7.4.3.2.2］

2.5.5.6.3 甲状腺機能検査

238 試験において，ベースライン時の甲状腺刺激ホルモン（TSH）が基準値上限以下で TSH 増加（基準値上限超）が認められた被験者［ニボルマブ群：23.7%（106/447 名），イピリムマブ群：11.0%（48/437 名），以下同順］，治験期間中に少なくとも 1 時点において遊離トリヨードサイロニン（free T3）減少又は遊離サイロキシン（free T4）減少（基準値下限未満）を伴う TSH 増加が認められた被験者［15.9%（71/447 名），8.0%（35/437 名）］及び free T3 増加又は free T4 増加（基準値上限超）を伴う TSH 減少が認められた被験者［16.8%（75/447 名），12.4%（54/437 名）］は，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で多かった．一方，ベースライン時の TSH が基準値下限以上で TSH 減少（基準値下限未満）が認められた被験者［26.2%（117/447 名），30.0%（131/437 名）］は，イピリムマブ群で多かった．［2.7.4.3.2.3］

2.5.5.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

238 試験では，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として，血圧，心拍数，体温，体重，経皮的酸素飽和度（SpO_2）及び PS（ECOG）などについてモニタリングを行い，臨床的に問題となる変動又は変化は有害事象として報告された．その結果は［2.7.4.2］に記述した．これらの観察項目において，有害事象に伴う変化以外にニボルマブの安全性上の問題を示唆する結果は得られなかった．

2.5.5.8 内因性要因及び外因性要因の安全性に及ぼす影響の検討

238 試験における有害事象及び副作用の発現頻度について，年齢，性別，地域及び人種による層別解析を行った．ニボルマブ群では，年齢，性別，地域及び人種のいずれの層別因子についても，有害事象及び副作用の発現頻度は全被験者での結果と同様であった．

ニボルマブ群で，年齢，地域及び人種の部分集団でわずかに数値的な差が認められたものの，被験者数及び発現件数が少なかったため，これらの差の解釈は限定的であり，これらの部分集団におけるニボルマブの全般的な安全性プロファイルに影響を及ぼすものではないと考えた．

2.5.5.9 PD-L1 発現状況又は BRAF 遺伝子型の安全性に及ぼす影響の検討

PD-L1 発現状況又は BRAF 遺伝子型と有害事象及び副作用の発現率に一定の傾向は認められなかった．

2.5.5.10 過量投与及び薬物乱用の可能性のリスク

ニボルマブについて，重大な過量投与の報告はない．なお，ニボルマブは国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）において最大 20 mg/kg の投与経験があるが，用量制限毒性（DLT）に該当する有害事象は認められなかった．

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

2.5.5.11 市販後データ

日本におけるニボルマブの使用患者数について，2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認）から 2017 年 7 月 3 日までの使用成績調査の登録患者数は [redacted] 名であった．日本以外の全世界におけるニボルマブの使用患者数は，2014 年 12 月 22 日（米国での販売承認）から 2017 年 3 月 31 日までの Intercontinental Marketing Services（IMS）Health の売上高のデータから，[redacted] 名と推定される．以上より，日本を含む全世界におけるニボルマブの使用患者数は [redacted] 名と推定される．

ニボルマブについて，2017 年 1 月 4 日から 2017 年 7 月 3 日までの調査期間データで，副作用は 11833 件（重篤な副作用：8154 件，非重篤な副作用：3679 件）が報告された．重篤な副作用のうち 5507 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），2647 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべて自発報告（当局報告及び論文からの情報）であった．

2017 年 7 月 3 日までの累積データで，副作用は 35239 件（重篤な副作用：23730 件，非重篤な副作用：11509 件）報告され，重篤な副作用のうち 15445 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），8285 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべて自発報告（当局報告及び論文からの情報）であった．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ニボルマブのベネフィットとリスク

2.5.6.1.1 ベネフィット

完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）では，RFS を主要評価項目として，イピリムマブに対するニボルマブの優越性を検証した．本試験において，ニボルマブはイピリムマブと比較して RFS を有意に延長し，再発又は死亡のリスクを 35%低下させた［ハザード比 0.65（97.56%CI：0.51，0.83）；層別 log-rank 検定，p<0.0001］．

ステージⅠ～Ⅲの悪性黒色腫に対する治療は，外科的切除が第一選択である．また，ステージⅣの悪性黒色腫に対しても遠隔転移が単発で完全切除が可能な場合や症状緩和に寄与する場合には外科的切除が選択されることがある．しかし，厚い原発巣やリンパ節転移を有する症例では，適切な手術療法にもかかわらず術後 2 年で半数以上に再発が認められる [12) 13)]．再発し切除不能になれば治癒は困難であることから，再発を抑制する術後補助療法の確立が望まれる．

日本では，悪性黒色腫に対する術後補助療法として DAVFeron，インターフェロンβ及びペグインターフェロンα-2b が使用されている．しかし，DAVFeron とインターフェロンβは，いずれも無作為化比較試験で有効性が検証されておらず，十分な根拠に基づいた治療法とは言えない [10) 14)]．また，ペグインターフェロンα-2b は，経過観察と比較して RFS の延長を示したが [15)]，毒性が強いことに加え，OS の延長が検証されていないことから広く普及していない [10)]．米国で承認されているイピリムマブは，プラセボに対して RFS 及び OS の延長が検証されており [16)]，NCCN Guidelines[17)] で最もエビデンスレベルが高い category 1 に指定されている唯一の治療法である．また，米国で承認されている高用量インターフェロンαも，経過観察に対して有意な RFS 及び OS の延長が検証されている [14)]．しかし，イピリムマブと高用量インターフェロンαは日本では承認されておらず，日本においては，悪性黒色腫に対して十分に確立され広く普及している術後補助療法がない状況にある．

ニボルマブは，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫において，海外では既に承認を取得しているイピリムマブを上回る RFS の延長効果を示したことから，ニボルマブを術後補助療法に用いることでがんの再発がなく良好な健康状態

をこれまでに効果が検証されている既存の治療よりも長く維持できることが示され，臨床的意義があると考える．また，術後補助療法の選択肢は極めて限られており，悪性黒色腫患者に新たな治療法を提供することは，医療ニーズを満たすものと考える．

2.5.6.1.2 リスク

ニボルマブの重要なリスクである内分泌障害（副腎機能不全，下垂体炎，甲状腺機能低下症／甲状腺炎，甲状腺機能亢進症，糖尿病），下痢／大腸炎，肝炎，肺臓炎，腎炎／腎機能障害，発疹及び過敏症／Infusion reaction について，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）における発現状況を検討した．ニボルマブ群で発現した Grade 3 以上の有害事象として，副腎機能不全，急性副腎皮質機能不全，下垂体炎，甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，1 型糖尿病，劇症 1 型糖尿病，下痢，大腸炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，自己免疫性肝炎，血中ビリルビン増加，薬物性肝障害，肝炎，トランスアミナーゼ上昇，尿細管間質性腎炎及び発疹が認められた．また，投与中止に至った有害事象として，副腎機能不全，甲状腺炎，甲状腺機能亢進症，下痢，大腸炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肺臓炎及び発疹が認められたが，Grade 3 以上の有害事象のほとんどは臨床試験で定められた安全性アルゴリズムに従い早期に診断及び適切な治療を行うことで管理可能な事象であった．

一方，これまでに特定されていないリスクについて，ニボルマブを単剤投与した既承認の適応がん腫の臨床試験［悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験及び ONO-4538-08 試験），非小細胞肺がんを対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験），腎細胞がんを対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験），古典的ホジキンリンパ腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），頭頸部がんを対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験），胃がんを対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）］では認められておらず，ONO-4538-21/CA209238 試験のニボルマブ群で新たに認められた副作用を検討することで評価した．これらの副作用のうち 2 名以上に認められた事象は，尋常性白斑 19 名（4.2%），サルコイドーシス 5 名（1.1%），排便回数増加及び嗜眠各 4 名（0.9%），軟便，副鼻腔炎及び感染各 3 名（0.7%）並びに口腔内痛，血便排泄，口腔扁平苔癬，乾皮症，血管浮腫，貨幣状湿疹，筋骨格不快感，コルチゾール減少，尿崩症及び肝炎各 2 名（0.4%）であった．そのうち，Grade 3-4 の副作用はコルチゾール減少，サルコイドーシス及び肝炎各 1 名（0.2%）であったが，コルチゾール減少を引き起こす副腎機能不全及び肝炎は既にニボルマブの重要なリスクとして特定されており，臨床試験で定められた安全性アルゴリズムに従

い早期に診断及び適切な治療を行うことで管理可能な事象と考える．また，サルコイドーシスは未処置で軽快しており，臨床的に問題となる事象ではなかった．なお，Grade 5 の副作用は認められなかった．

以上より，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫に対してニボルマブを投与したときの安全性は，根治切除不能又は再発の悪性黒色腫及びその他のがん腫での安全性と大きく異なるものではなく，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されることで管理可能な範囲であると考えた．

なお，ニボルマブを単剤投与した既承認の適応がん腫の臨床試験と併せて 5 名以上に認められた副作用を添付文書の（2）その他の副作用の表に追記し注意喚起することとする．

2.5.6.2 結論

ニボルマブは，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫において，海外では既に承認を取得しているイピリムマブを上回る RFS の延長効果を示した．RFS の延長は，良好な健康状態を長く維持できることを示しており，臨床的意義があると考える．更に，術後補助療法の選択肢は極めて限られており，悪性黒色腫患者に新たな治療法を提供することは，医療ニーズを満たすものと考える．

また，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫に対しニボルマブを投与したときの安全性は，根治切除不能又は再発の悪性黒色腫及びその他のがん腫での安全性と大きく異なるものではなく，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されることで管理可能な範囲であると考えた．

以上より，悪性黒色腫に対する術後補助療法としてのニボルマブ投与によるベネフィットはリスクを上回ると考えられ，当該疾患に対して有益な治療選択肢の一つになるものと考える．

2.5.7 参考文献

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

2） Berwick M, Halpern A. Melanoma epidemiology. Curr Opin Oncol. 1997;9:178-82.

3） 高田実．メラノーマ研究の最近の進歩．信州医学雑誌．2007;55:3-9.

4） Stevens NG, Liff JM, Weiss NS. Plantar melanoma : is the incidence of melanoma of the sole of the foot really higher in blacks than whites? Int J Cancer. 1990;45:691-3.

5） Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.11.

6） 藤澤康弘，高橋毅法，山本明史，山崎直也，斎田俊明，石原和之，他．本邦における悪性黒色腫の統計：2006，2007 年度全国定点調査の集計．Skin Cancer. 2008;23:267-79.

7） 厚生労働大臣官房統計情報部．平成 23 年患者調査　閲覧第 97 表　総患者数，傷病基本分類別（C430～C439）．

8） 石原和之，斎田俊明，山本明史．悪性黒色腫の発生数に関する全国アンケート（1992～1998 年）．Skin Cancer. 2000;15:7-14.

9） 財団法人 がん研究振興財団．がんの統計 ’11.

10） 国立がん研究センター内科レジデント．がん診療レジデントマニュアル　第 7 版.

11） Ishihara K, Saida T, Otsuka F, Yamazaki N. Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update. Int J Clin Oncol. 2008;13:33-41.

12） Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:522‑30.

13） Ives NJ, Suciu S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon-α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. Eur J Cancer. 2017;82:171-83.

14） 土田哲也，古賀弘志，宇原久，清原隆宏，竹之内辰也，安齋眞一，他．皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 版．日皮会誌．2015;125:5-75.

15） Eggermont AMM, Suciu S, Testori A, Santinami M, Kruit WH, Marsden J, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. J Clin Oncol. 2012;30:3810-8.

16） Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med. 2016;375:1845-55.

17） National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma, Version 1.2018.

18） Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372:320-30.