2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.1.4 付録 3

表

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧 3

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.1-1 に示す.

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

本申請は，既承認の製剤についての一部変更承認申請であり，本項目についての記載事項はない.

2.7.1.1.2 ヒト血清中ニボルマブ測定法

ONO-4538-21/CA209238 試験におけるヒト血清中ニボルマブ濃度は，バリデートされた ECLIA 法（測定法番号 [redacted]）で測定した（eCTD251209002 及び eCTD270715002）.

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当資料なし.

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし.

2.7.1.4 付録

該当資料なし.

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.4 特別な試験 18

表

表 2.7.2.1-1 悪性黒色腫（adjuvant）を対象としたニボルマブの臨床試験の概要 4
表 2.7.2.3-1 PPK 解析対象データ 5
表 2.7.2.3-2 最終モデルにおけるパラメータ推定値 9
表 2.7.2.3-3 悪性黒色腫（adjuvant）及び進行期悪性黒色腫の被験者における投与量で補正したニボルマブの曝露量の比較結果 14
表 2.7.2.4-1 ONO-4538-21/CA209238 試験における抗薬物抗体の発現状況（被験者全体） 20
表 2.7.2.4-2 ONO-4538-21/CA209238 試験における抗薬物抗体の発現状況（日本人被験者） 21

図

図 2.7.2.3-1 最終モデルにおける共変量がパラメータに及ぼす影響 10
図 2.7.2.3-2 各がん腫の被験者のベースラインの CL 12
図 2.7.2.3-3 各がん腫の標準被験者における CL と時間の関係 13
図 2.7.2.3-4 ONO-4538-21/CA209238 試験における日本人及び非日本人被験者の Cavgss 15
図 2.7.2.3-5 ONO-4538-21/CA209238 試験における悪性黒色腫（adjuvant）の被験者にニボルマブを 3 mg/kg Q2W 及び 240 mg Q2W で投与したときの Cavgss 16

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	内容あるいは日本語名称
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AdjMEL	Adjuvant melanoma	悪性黒色腫（補助免疫療法）
Cavg	Time-averaged serum concentration	平均血清中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
Cmax	Maximum concentration	最高血清中濃度
Cmin	Trough concentration	トラフ濃度
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
MEL	Melanoma	悪性黒色腫
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺がん
NSQ-NSCLC	Non-squamous cell non-small cell lung cancer	非扁平上皮非小細胞肺がん
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間の移行クリアランス
Q2W	Every 2 weeks	2 週間間隔投与
Q3W	Every 3 weeks	3 週間間隔投与
Q12W	Every 12 weeks	12 週間間隔投与
SQ-NSCLC	Squamous cell non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺がん
VC	Volume of distribution of central compartment	中心コンパートメントの分布容積
VP	Volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本項では，悪性黒色腫患者に対するニボルマブ（遺伝子組換え）の術後補助療法の根拠となる臨床薬理評価について要約する．

術後補助療法を施行した悪性黒色腫（以下，悪性黒色腫（adjuvant））を対象としたニボルマブの臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示した．国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験）を含む複数の臨床試験のデータを利用してニボルマブの母集団薬物動態（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，ONO-4538-21/CA209238 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．

表 2.7.2.1-1 悪性黒色腫（adjuvant）を対象としたニボルマブの臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	用法・用量
国際共同試験		
第Ⅲ相 ONO-4538-21/CA209238	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	ニボルマブ群 ニボルマブ（3 mg/kg）を Q2W で静脈内投与 イピリムマブ群 イピリムマブ（10 mg/kg）を Q3W で 4 回静脈内投与した後，イピリムマブ（10 mg/kg）を Q12W で静脈内投与

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

ONO-4538-21/CA209238 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 の悪性黒色腫患者を対象に，対照薬をイピリムマブとした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国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験である．本試験で得られた血清中ニボルマブ濃度は PPK 解析で利用された．

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析

ONO-4538-21/CA209238 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（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3），ニボルマブの薬物動態を評価した．［5.3.3.5-1］

PPK 解析対象，PPK モデルの構築並びにがん腫の違い及び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の評価について，以下に要約した．

2.7.2.3.1.1 解析対象

ニボルマブの PPK 解析では，表 2.7.2.3-1 に示した 10 試験で得られたデータを解析対象とした．解析対象には，1773 名の被験者から得られた 11644 時点の血清中ニボルマブ濃度データが含まれた．

表 2.7.2.3-1 PPK 解析対象データ

試験番号	対象	被験者数	血清中ニボルマブ濃度データ数
第Ⅰ相試験			
CA209001	固形がん	39	800
CA209003	固形がん	304	3218
ONO-4538-01	固形がん	17	268
第Ⅱ相試験			
CA209063	SQ-NSCLC	115	430
ONO-4538-02	悪性黒色腫	35	740
第Ⅲ相試験			
CA209017	SQ-NSCLC	125	454
CA209037	悪性黒色腫	232	773
CA209057	NSQ-NSCLC	280	1060
CA209066	悪性黒色腫	178	665
ONO-4538-21/CA209238	悪性黒色腫（adjuvant）	448	3236
合計		1773	11644

SQ-NSCLC：扁平上皮非小細胞肺がん，NSQ-NSCLC：非扁平上皮非小細胞肺がん

2.7.2.3.1.2 モデル構築

次の手順でニボルマブの PPK モデルを構築した．まず，PPK モデルの基本構造として，これまでに構築されたニボルマブの PPK モデルを利用することとした（（1））．次に，ONO-4538-21/CA209238 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（（2））．その後，検討すべき共変量の組み込みを検討して最終モデルを構築した（（3））．

（1） ニボルマブ単剤投与のデータに基づく PPK モデル

19 試験（CA209001 試験，CA209003 試験，CA209009 試験，CA209010 試験，CA209017 試験，ONO-4538-03/CA209025 試験，ONO-4538-10/CA209026 試験，CA209032 試験，CA209037 試験，CA209039 試験，CA209057 試験，CA209063 試験，CA209066 試験，CA209067 試験，ONO-4538-11/CA209141 試験，CA209205 試験，ONO-4538-22/CA209275 試験，ONO-4538-01 試験及び ONO-4538-02 試験）から得られたニボルマブ単剤投与のデータ（3458 名，18645 時点）を解析対象として PPK 解析を実施し（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3），ニボルマブの PPK モデルを構築した．［5.3.3.5-3］

構築したモデルは静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルであり，全身クリアランス（CL）が Sigmoidal-Emax 式に従って時間依存的に変動するモデルが選択された．個体間変動は，CL，中心コンパートメントの分布容積（VC），末梢コンパートメントの分布容積（VP）及び Sigmoidal-Emax 式における最大効果（Emax）に組み込まれた．残差の誤差モデルは比例誤差モデルであった．共変量として，CL に対して体重，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たが，年齢及び肝機能は組み込まれなかった．がん腫は，既治療の NSCLC，胃がん，古典的ホジキンリンパ腫及びその他に分類されて組み込まれた．VC に対しては，共変量として体重及び性別が組み込まれた．

（2） 基本モデルの構築

表 2.7.2.3-1 に示した 10 試験から得られたデータを解析対象として，（1）で構築したモデルから CL の共変量であるがん腫を除いた上で PPK パラメータを再推定し，基本モデルを構築した．共変量としてがん腫の違いが薬物動態に及ぼす影響は，最終モデル構築時に検討することとした．

基本モデルは正常に収束したが，個々の被験者の CL をがん腫ごとに比較してみると，他がん腫の患者と比較して，悪性黒色腫（adjuvant）の患者では CL が低値を示す傾向が認められた．

（3） 最終モデルの構築

基本モデル構築後，ベースラインの CL 及び CL の時間依存的変動に対する共変量としてがん腫の組み込みを検討した．がん腫は，NSCLC，進行期悪性黒色腫，悪性黒色腫（adjuvant）及びその他に分類した．

がん腫を共変量として組み込んだモデルの構築を検討したところ，構築したモデルは不安定であり，Emax は他がん腫に比べて悪性黒色腫（adjuvant）で 0 に近くなると示された．この結果を踏まえ，悪性黒色腫（adjuvant）については Emax を 0 で固定し CL が時間依存的に変動しないモデルを，悪性黒色腫（adjuvant）以外のがん腫については CL が時間依存的に変動するモデルを当てはめて検討したところ，モデルは正常に収束した．このモデルは他のモデルに比べて Bayesian information criterion が小さくなり，モデルの安定性が向上した．

以上の検討から，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 が時間依存的に変動し最大で約 25%低下するモデルを最終モデルとした．構築した最終モデルは静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルであり，個体間変動は CL，VC，VP 及び Emax に組み込まれ，残差の誤差モデルは比例誤差モデルであった．共変量として，CL に対して体重，eGFR，PS，性別，人種及びがん腫が組み込まれ，VC に対して体重及び性別が組み込まれた．

最終モデルのモデル式は以下の式で表される．

$$CL_i = CL_{REF} * \left(\frac{BBWT_i}{BBWT_{REF}}\right)^{CL_{BBWT}} * \left(\frac{BGFR_i}{BGFR_{REF}}\right)^{CL_{GFR}} * (e^{CL_{SEX}}) * (e^{CL_{PS}}) *$$
$$(e^{CL_{RAAA}}) * (e^{CL_{RAAS}}) * (e^{CL_{OTH}}) * (e^{CL_{AdjMEL}}) * (e^{CL_{NSCLC\,2L+}})$$

For advanced melanoma, NSCLC 2L+ and other tumor types:

$$CL_{t,i} = CL_i \cdot \exp\left(\frac{\mathrm{Emax}_i * t^{\gamma}}{T50_i^{\gamma} + t^{\gamma}}\right)$$

$$CL_{SS,i} = CL_i \cdot \exp(E\mathrm{max}_i)$$

For adjuvant melanoma

Emax=0, and

$$CL_{t,i} = CL_i \cdot \exp(0) = CL_i$$

$$VC = VC_{REF} * \left(\frac{BBWT_i}{BBWT_{REF}}\right)^{VC_{BBWT}} * (e^{VC_{SEX}})$$

式中の CL_{REF} 及び VC_{REF} は，性別（SEX）が男性，人種が白人／その他，がん腫が進行期悪性黒色腫であり，体重（BBWT），PS 及び eGFR（BGFR）が標準値における CL 及び VC の母集団平均値を示す．CL_{BBWT}，CL_{GFR}，CL_{PS}，CL_{SEX}，CL_{RAAA}，CL_{RAAS}，CL_{OTH}，CL_{AdjMEL}，$CL_{NSCLC\ 2L+}$，VC_{BBWT} 及び VC_{SEX} は各共変量効果に関するモデルパラメータである．RAAA は人種の Afriacn American を，RAAS は人種の Asian を，OTH はその他のがん腫を，AdjMEL は悪性黒色腫（adjuvant）を表している．Emax は CL の変化の最大効果を，T50 は CL_{REF} が Emax の 50%に変化する際の時間を，γ は Hill 係数を表している．CL_i は被験者 i におけるベースラインの CL を，$CL_{t,i}$ は被験者 i における時間 t の CL を，$CL_{SS,i}$ は被験者 i における定常状態の CL を表している．

構築した最終モデルのパラメータ推定値は表 2.7.2.3-2 に示した．

表 2.7.2.3-2　最終モデルにおけるパラメータ推定値

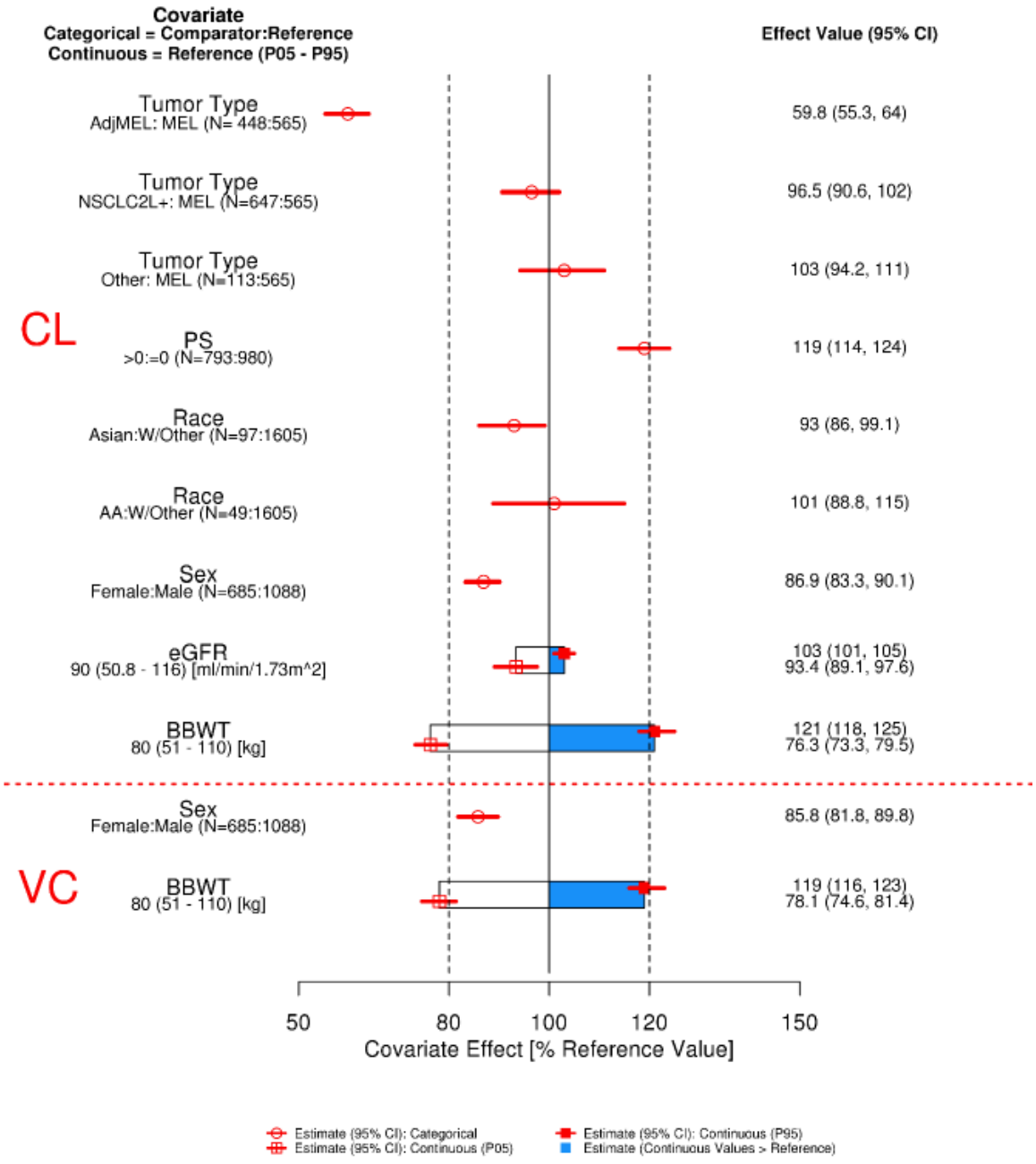
Parameter	Estimate[a)]	95 % Confidence Interval
Fixed Effects		
CL (mL/h)	10.8	10.0 - 11.6
VC (L)	4.01	3.91 - 4.11
Q (mL/h)	28.7	23.0 - 34.4
VP (L)	2.78	2.61 - 2.95
PERR	0.220	0.206 - 0.234
CL_{BBWT}	0.600	0.510 - 0.690
CL_{GFR}	0.120	0.0391 - 0.201
CL_{SEX}	-0.140	-0.182 - -0.0977
CL_{PS}	0.170	0.122 - 0.218
CL_{RAAA}	0.0147	-0.100 - 0.129
CL_{RAAS}	-0.0731	-0.148 - 0.00138
VC_{BBWT}	0.550	0.451 - 0.649
VC_{SEX}	-0.153	-0.201 - -0.105
CL_{OTH}	0.0268	-0.0575 - 0.111
$CL_{NSCLC\ 2L+}$	-0.0361	-0.0949 - 0.0227
CL_{AdjMEL}	-0.514	-0.588 - -0.440
Emax	-0.292	-0.409 - -0.175
T50	1.36E+03	1.01E+03 - 1.71E+03
γ	2.74	0.0156 - 5.46
Random Effects		
ω_{CL}^2	0.0965 (0.311)	0.0821 - 0.111
ω_{VC}^2	0.139 (0.373)	0.105 - 0.173
ω_{VP}^2	0.223 (0.472)	0.171 - 0.275
ω_{Emax}^2	0.0950 (0.308)	0.0295 - 0.160
ω_{CLVC}	0.0368 (0.318)	0.0289 - 0.0447

a)　括弧内の推定値は分散推定値の標準偏差又は共分散推定値の相関を表す
Fixed Effects：PPK モデル式を参照
PERR：残差変動（比例誤差）
Random Effects：ω_{CL}^2，ω_{VC}^2，ω_{VP}^2 及び ω_{Emax}^2 は各 PPK パラメータの個体間変動分散，ω_{CLVC} は CL と VC の個体間変動の共分散

2.7.2.3.1.3　　共変量がニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

最終モデルにおいて，各共変量がパラメータに及ぼす影響を図 2.7.2.3-1 に示した．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．

図 2.7.2.3-1　最終モデルにおける共変量がパラメータに及ぼす影響



1. 白丸及び水平線は，カテゴリカル変数の共変量効果及びその 95%信頼区間を示す.
2. 箱の左端及び右端の四角及び水平線は，共変量の 5%点及び 95%点における連続変数の共変量効果及びその 95%信頼区間を示す．箱の空白及び塗りつぶし部分は共変量の中央値からそれぞれ 5%点及び 95%点までの共変量効果の範囲を示す.
3. 性別が男性，人種が白人／その他，体重（BBWT）が 80 kg，PS が 0，eGFR が 90 mL/min/1.73m^2，がん腫が進行期悪性黒色腫の被験者を標準（共変量効果：100%）の被験者とした.

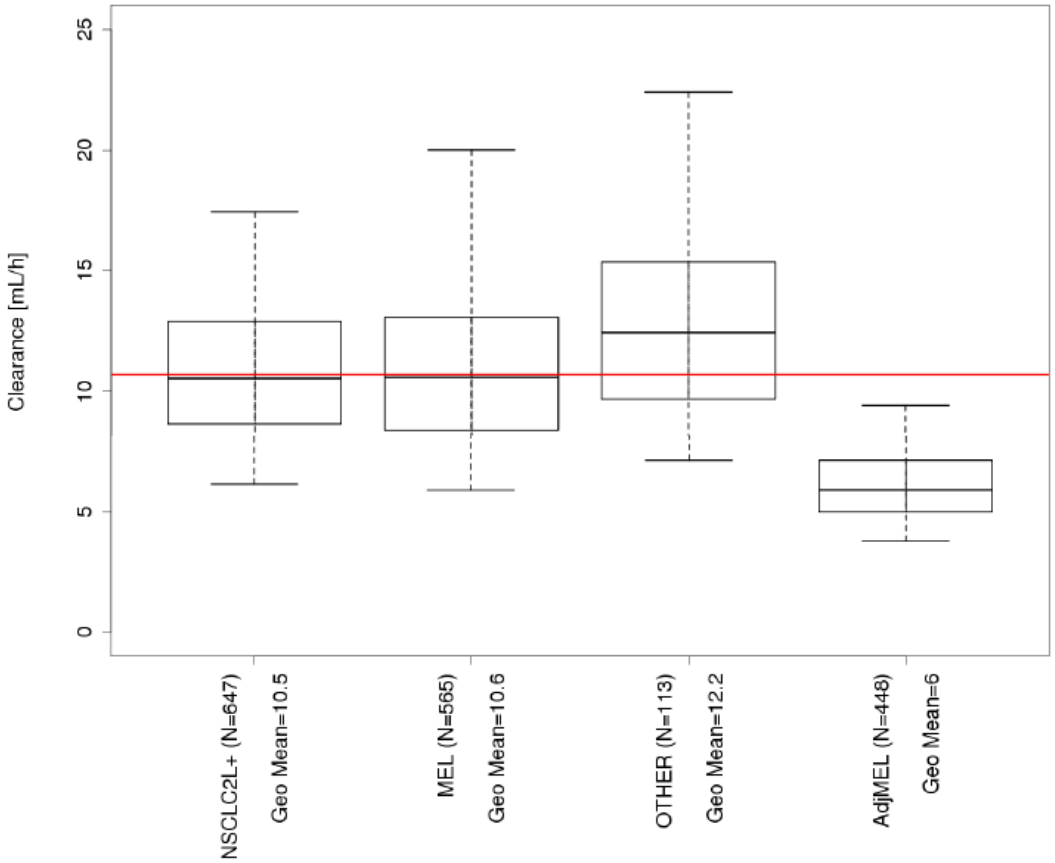
2.7.2.3.1.4 がん腫の違いがニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

構築した最終モデルを利用して，各がん腫（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．各がん腫の被験者のベースラインの CL の箱髭図は図 2.7.2.3-2 に，CL と時間の関係は図 2.7.2.3-3 に示した．悪性黒色腫（adjuvant）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，構築し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．曝露量の指標として，初回投与時及び定常状態のトラフ濃度（Cmin1 及び Cminss），初回投与時及び定常状態の最高血清中濃度（Cmax1 及び Cmaxss），初回投与時及び定常状態の平均血清中濃度（Cavg1 及び Cavgss）を算出した．各がん腫の被験者におけるニボルマブの曝露量は表 2.7.2.3-3 に示した．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投与量補正した曝露量が 13～45%ほど高値を示すと考えられた．

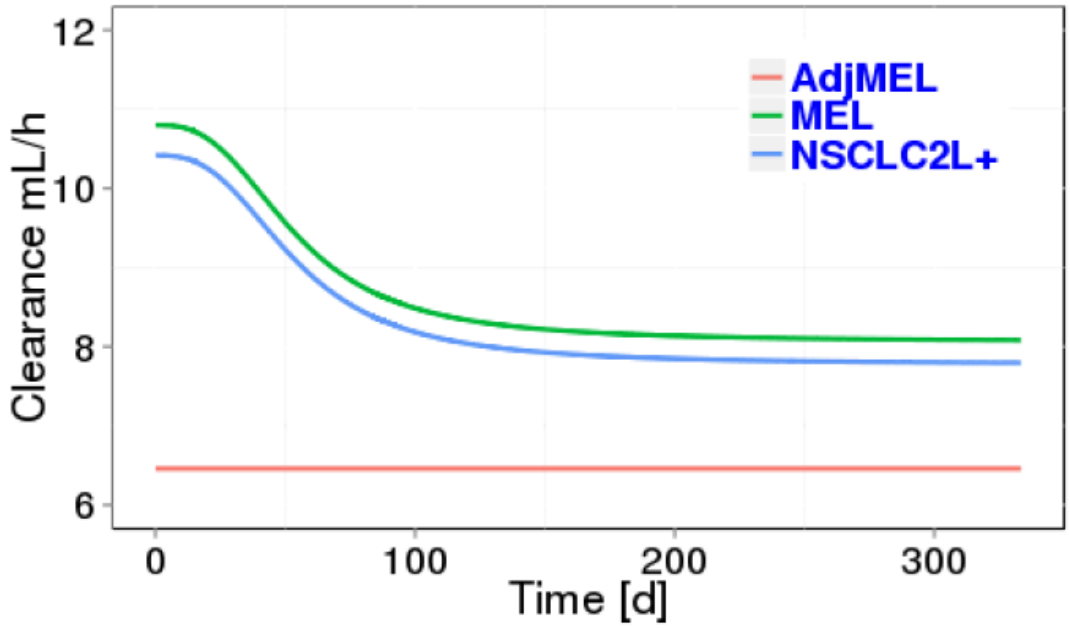
以上のように，悪性黒色腫（adjuvant）の被験者では他がん腫に比較して CL が低値を示し，ニボルマブの曝露量が高値を示したが，その曝露量は忍容性が認められている 10 mg/kg Q2W の曝露量の範囲に収まると考えられた．さらに，ONO-4538-21/CA209238 試験の有効性成績並びに安全性が許容できるものであったことを踏まえると，悪性黒色腫（adjuvant）の被験者で認められた曝露量の増加は，臨床的に意義のあるものではないと考えられた．

図 2.7.2.3-2　各がん腫の被験者のベースラインの CL



Geo Mean：幾何平均値

図 2.7.2.3-3　各がん腫の標準被験者における CL と時間の関係



赤（AdjMEL）：悪性黒色腫（adjuvant）
緑（MEL）：進行期悪性黒色腫
青（NSCLC2L+）：既治療の NSCLC

表 2.7.2.3-3　悪性黒色腫（adjuvant）及び進行期悪性黒色腫の被験者における投与量で補正したニボルマブの曝露量の比較結果

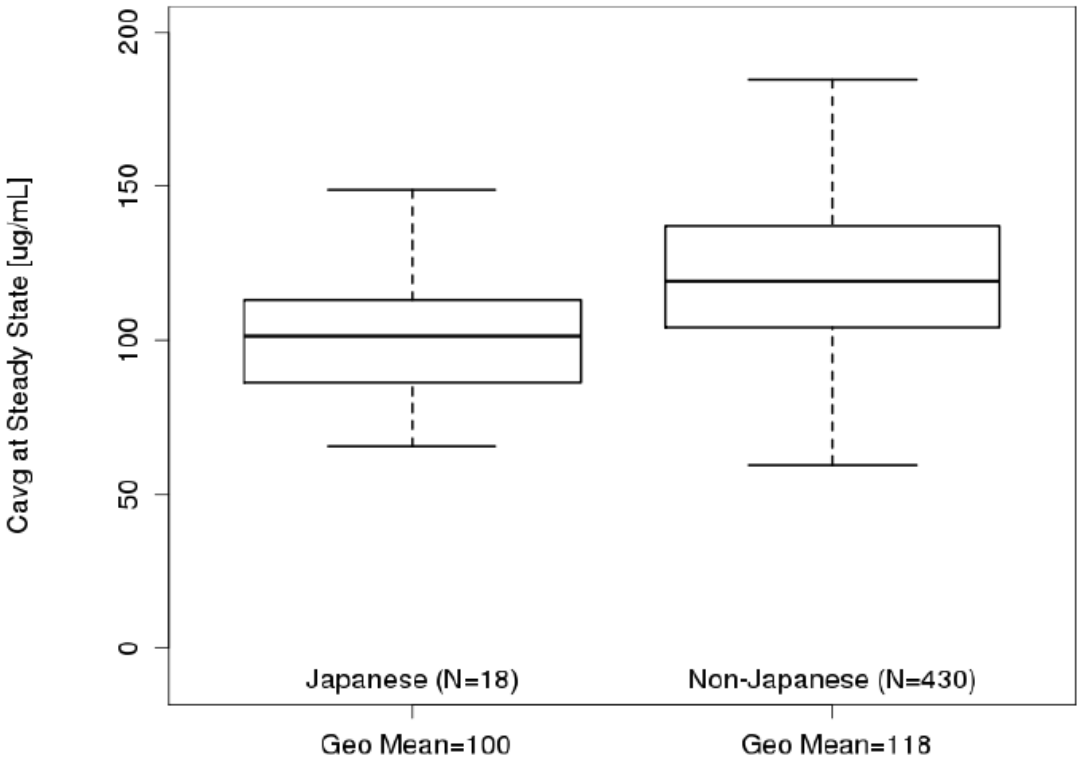
Parameter	Adjuvant Melanoma (N=448)	Advanced Melanoma (n=530)	
	Geometric Mean (%CV)	Geometric Mean (%CV)	% Diff[a] (%)
Dose-Normalized C_{min1} [(μg/mL)/(mg/kg)]	8.24(19.7)	5.87(27.0)	40.4
Dose-Normalized C_{max1} [(μg/mL)/(mg/kg)]	22.4(135)	19.7(50.4)	13.7
Dose-Normalized C_{avg1} [(μg/mL)/(mg/kg)]	11.5(20.5)	9.31(22.4)	23.5
Dose-Normalized C_{minss} [(μg/mL)/(mg/kg)]	31.9(30.3)	22(64.3)	45.0
Dose-Normalized C_{maxss} [(μg/mL)/(mg/kg)]	55.5(62.3)	42.9(44.6)	29.4
Dose-Normalized C_{avgss} [(μg/mL)/(mg/kg)]	39.2(26.4)	28.8(52.6)	36.1

[a] Calculated as $(Geo.Mean_{AdjMEL} - Geo.Mean_{MEL})/Geo.Mean_{MEL}*100$

2.7.2.3.1.5 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

構築した最終モデルを利用して，ニボルマブを 3 mg/kg Q2W で投与した ONO-4538-21/CA209238 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 Cavgss を利用したときの日本人及び非日本人被験者の曝露量の比較結果を図 2.7.2.3-4 に示した．曝露量の幾何平均値は非日本人被験者に比べて日本人被験者の方が低値を示したものの，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．

図 2.7.2.3-4 ONO-4538-21/CA209238 試験における日本人及び非日本人被験者の Cavgss

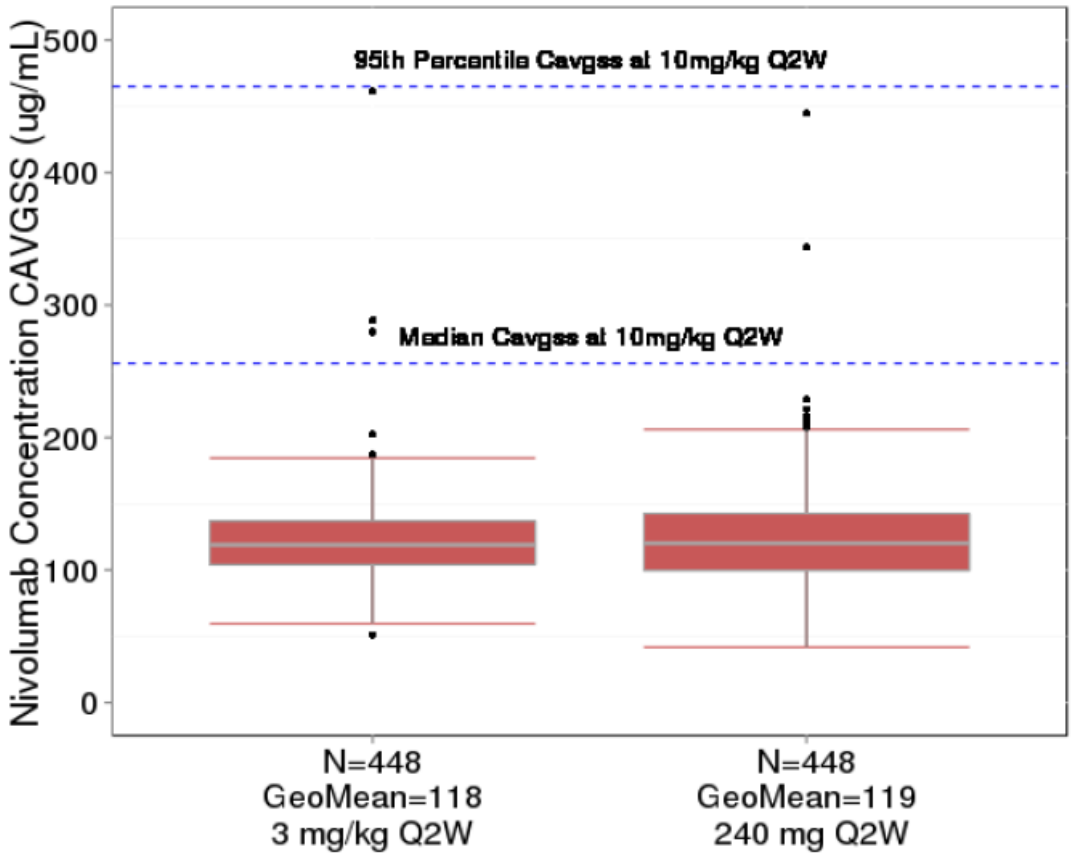


Geo Mean：幾何平均値

2.7.2.3.1.6 3 mg/kg Q2W と 240 mg Q2W の違いがニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

ONO-4538-21/CA209238 試験の被験者にニボルマブを 3 mg/kg Q2W で投与した場合の曝露量の算出結果を利用して，ONO-4538-21/CA209238 試験の被験者にニボルマブを 240 mg Q2W で投与した場合の曝露量を予測した．ニボルマブの曝露量は用量比例性が認められているため，各被験者の体重データを利用した比例計算により，ニボルマブを 240 mg Q2W 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 を利用したときの各用法用量の曝露量の比較結果を図 2.7.2.3-5 に示した．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 240 mg Q2W 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 Q2W の曝露量の範囲に収まると考えられた．

図 2.7.2.3-5 ONO-4538-21/CA209238 試験における悪性黒色腫（adjuvant）の被験者にニボルマブを 3 mg/kg Q2W 及び 240 mg Q2W で投与したときの Cavgss



Geo Mean：幾何平均値

2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析の結論

ONO-4538-21/CA209238 試験を含む複数の臨床試験のデータを利用してニボルマブの PPK 解析を実施した.

最終モデルとして，悪性黒色腫（adjuvant）では CL が時間依存的に変動しない一方，その他のがん腫では 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，eGFR，PS，性別，人種及びがん腫が組み込まれ，VC には体重及び性別が組み込まれた．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．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定常状態の曝露量が 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 Q2W の曝露量の範囲に収まると考えられた．さらに ONO-4538-21/CA209238 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．また，ニボルマブの用法用量を 240 mg Q2W として投与した場合でも，10 mg/kg Q2W の曝露量の範囲に収まると考えられた.

構築したモデルを利用して ONO-4538-21/CA209238 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比較したところ，両者の曝露量に大きな違いはないと考えられた.

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

ONO-4538-21/CA209238 試験におけるニボルマブの免疫原性を評価した.

2.7.2.4.1.1 抗薬物抗体測定法

ヒト血清中抗ニボルマブ抗体は，バリデートされた ECLIA 法（測定法番号 [redacted]）で測定した（eCTD251209002，eCTD271130001，eCTD280316001，eCTD281208001 及び［5.3.1.4-1］）．抗薬物抗体を測定した時点の血清中ニボルマブ濃度は，いずれも無影響濃度（800μg/mL）以下であり，抗薬物抗体の判定に影響していないと考えられた.

2.7.2.4.1.2 中和抗体測定法

抗ニボルマブ抗体が陽性と判定された検体については中和活性を評価した．ニボルマブに対する中和抗体測定には，バリデートされたセルベースアッセイ法（測定法番号：15400）を用いた（eCTD271130001 及び［5.3.1.4-2］）.

2.7.2.4.1.3 抗薬物抗体の発現状況

治験薬投与前及び初回投与後にそれぞれ 1 回以上抗薬物抗体が測定された被験者を評価対象とし，治験薬投与後に少なくとも 1 つの陽性サンプルを有する被験者を抗薬物抗体陽性被験者，治験薬投与後に陽性サンプルを有さない被験者を抗薬物抗体陰性被験者とした．抗薬物抗体陽性被験者については，以下の区分に基づいて評価した．

1. persistent positive (pp)：治験薬投与後，2 つ以上の連続した測定時点において抗薬物抗体陽性サンプルを有する被験者（陽性サンプルの最初と最後の測定時点間隔は 16 週以上）
2. not pp - last sample positive：persistent positive ではなく，最終測定時点で抗薬物抗体陽性サンプルを有する被験者
3. other positive：persistent positive ではなく，治験薬投与後に抗薬物抗体陽性サンプルを有し，かつ最終測定時点で抗薬物抗体陰性サンプルを有する被験者
4. neutralizing ADA positive：治験薬投与後，1 つ以上中和抗体が検出された被験者

ONO-4538-21/CA209238 試験における抗薬物抗体の発現状況を，被験者全体については表 2.7.2.4-1 に，日本人被験者については表 2.7.2.4-2 に示した．

被験者全体については，評価対象とした 426 名の被験者のうち，抗薬物抗体陽性被験者は 2.3％（10 名）であり，persistent positive の被験者は 0.7％（3 名）であった．また，neutralizing ADA positive の被験者は認められなかった．

日本人被験者については，評価対象とした 18 名の被験者のうち，抗薬物抗体陽性被験者は 5.6％（1 名）であり，persistent positive の被験者は 5.6％（1 名）であった．また，neutralizing ADA positive の被験者は認められなかった．

表 2.7.2.4-1　ONO-4538-21/CA209238 試験における抗薬物抗体の発現状況（被験者全体）

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab 3 mg/kg	Ipilimumab 10 mg/kg
	Nivolumab N = 426	Ipilimumab N = 405
BASELINE ADA POSITIVE	27 (6.3)	18 (4.4)
ADA POSITIVE	10 (2.3)	3 (0.7)
PERSISTENT POSITIVE	3 (0.7)	0
NOT PP - LAST SAMPLE POSITIVE	1 (0.2)	2 (0.5)
OTHER POSITIVE	6 (1.4)	1 (0.2)
NEUTRALIZING ADA POSITIVE	0	0
ADA NEGATIVE	416 (97.7)	402 (99.3)

Baseline ADA Positive: A subject with baseline ADA-positive sample;
ADA Positive: A subject with at least one ADA-positive sample relative to baseline (ADA negative at baseline or ADA titer to be at least 4-fold or greater (>=) than baseline positive titer) at any time after initiation of treatment;
Persistent Positive (PP): ADA-positive sample at 2 or more consecutive timepoints, where the first and last ADA-positive samples are at least 16 weeks apart; Not PP-Last Sample Positive: Not PP with ADA-positive sample at the last sampling timepoint; Other Positive: Not PP but some ADA-positive samples with the last sample being negative;
Neutralizing Positive: At least one ADA-positive sample with neutralizing antibodies detected post-baseline;
ADA Negative: A subject with no ADA-positive sample after initiation of treatment.

表 2.7.2.4-2　ONO-4538-21/CA209238 試験における抗薬物抗体の発現状況（日本人被験者）

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab 3 mg/kg	Ipilimumab 10 mg/kg
	Nivolumab ADA N = 18	Ipilimumab ADA N = 10
BASELINE ADA POSITIVE	1 (5.6)	0
ADA POSITIVE	1 (5.6)	0
PERSISTENT POSITIVE	1 (5.6)	0
NOT PP - LAST SAMPLE POSITIVE	0	0
OTHER POSITIVE	0	0
NEUTRALIZING ADA POSITIVE	0	0
ADA NEGATIVE	17 (94.4)	10 (100.0)

Baseline ADA Positive: A subject with baseline ADA-positive sample;
ADA Positive: A subject with at least one ADA-positive sample relative to baseline (ADA negative at baseline or ADA titer to be at least 4-fold or greater (>=) than baseline positive titer) at any time after initiation of treatment;
Persistent Positive (PP): ADA-positive sample at 2 or more consecutive timepoints, where the first and last ADA-positive samples are at least 16 weeks apart; Not PP-Last Sample Positive: Not PP with ADA-positive sample at the last sampling timepoint; Other Positive: Not PP but some ADA-positive samples with the last sample being negative;
Neutralizing Positive: At least one ADA-positive sample with neutralizing antibodies detected post-baseline;
ADA Negative: A subject with no ADA-positive sample after initiation of treatment.

2.7.2.4.1.4 安全性及び有効性への影響

ONO-4538-21/CA209238 試験において，抗薬物抗体が陽性の被験者における安全性及び有効性を検討した.

1） 安全性

ONO-4538-21/CA209238 試験において，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．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．［5.3.5.1-1.1］

2） 有効性

ONO-4538-21/CA209238 試験において，ニボルマブの抗薬物抗体が persistent positive であった 3 名の無再発生存期間（RFS）は，それぞれ 5.1 カ月，19.6 カ月（打切り）及び 19.7 カ月（打切り）であった．［5.3.5.1-1.1］

抗薬物抗体陽性被験者における抗薬物抗体発現と RFS［治験責任（分担）医師による評価］との関連については 5.3.5.1-1.1（Figure S.7.2）に示した.

2.7.2.4.1.5 免疫原性の結論

ONO-4538-21/CA209238 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．また，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.

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 29
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 30

表

表 2.7.3.1-1 試験の概要 5
表 2.7.3.1-2 主な有効性評価項目及び解析対象集団 7
表 2.7.3.2-1 有効性の結果の要約 9
表 2.7.3.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性 11
表 2.7.3.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（日本人） 13
表 2.7.3.3-3 治験薬の投与を終了又は中止した被験者の理由の内訳 16
表 2.7.3.3-4 治験薬の投与を終了又は中止した被験者の理由の内訳（日本人） 16
表 2.7.3.3-5 主な選択基準及び除外基準 18
表 2.7.3.3-6 RFS 率 20
表 2.7.3.3-7 RFS 率（日本人） 21
表 2.7.3.3-8 DMFS 率 25
表 2.7.3.3-9 DMFS 率（日本人） 26

図

図 2.7.3.1-1 試験デザインの概略 6
図 2.7.3.3-1 RFS の Kaplan-Meier 曲線 20
図 2.7.3.3-2 RFS の Kaplan-Meier 曲線（日本人） 21
図 2.7.3.3-3 PD-L1 発現状況別の RFS 22
図 2.7.3.3-4 PD-L1 発現状況別 RFS の Kaplan-Meier 曲線（5%カットオフ） 23
図 2.7.3.3-5 DMFS の Kaplan-Meier 曲線 25
図 2.7.3.3-6 DMFS の Kaplan-Meier 曲線（日本人） 26
図 2.7.3.3-7 RFS に対する部分集団解析 28

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
AJCC	American Joint Committee on Cancer	－
CI	Confidence interval	信頼区間
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CRF	Case report form	症例報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DMFS	Distant metastasis-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
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
Ipi	Ipilimumab	イピリムマブ
IVRS	Interactive Voice Response System	音声自動応答システム
LDH	Lactase dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAX	Maximum	最大値
MET	Metastasis	転移性
MIN	Minimum	最小値
mRFS	Median recurrence-free survival	無再発生存期間中央値
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NA／N.A.	Not applicable／not available	該当せず
Nivo	Nivolumab	ニボルマブ
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	－
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PS	Performance status	一般全身状態
Q1	1st quartile (25 percentile)	第 1 四分位数
Q3	3rd quartile (75 percentile)	第 3 四分位数
RFS	Recurrence-free survival	無再発生存期間
Row	Rest of the world	その他の地域
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
w/	With	伴う
w/o	Without	伴わない
WT	Wild type	野生型

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

悪性黒色腫患者に対するニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，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国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験，以下，238 試験）の結果に基づき評価した．238 試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した．

表 2.7.3.1-1　試験の概要

試験の種類 試験番号	試験 デザイン	対象患者	目的	用法・用量	有効性評価 対象被験者数	主要評価項目	報告書 の状況	データベースロック日
国際共同 第Ⅲ相試験 ONO-4538-21/ CA209238	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 （日本人 28 名） ニボルマブ群：453 名 （日本人 18 名） イピリムマブ群：453 名 （日本人 10 名）	無再発生存期間	中間 報告	2017 年 6 月 12 日 （疾患診断データのみ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.3.1.1 試験デザイン

238 試験の試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示した.

238 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，無再発生存期間（RFS）を主要評価項目として，ニボルマブとイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下，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.

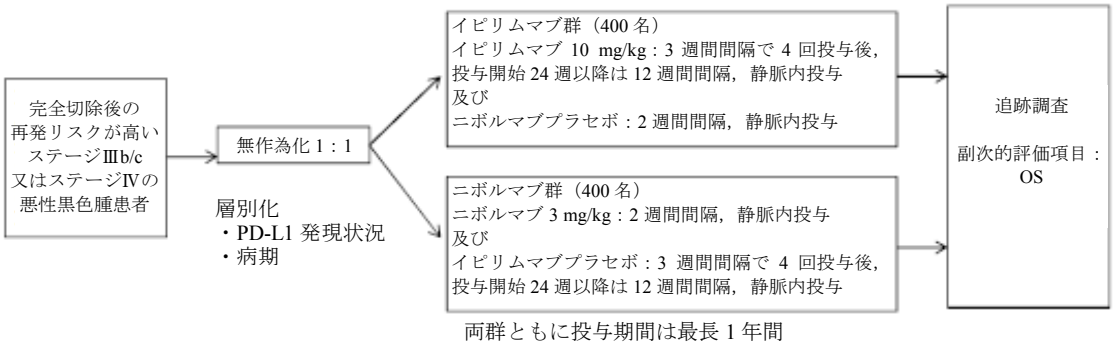
本試験は，スクリーニング期間，治験薬の投与期間及び追跡調査期間の 3 期で構成した.

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，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，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た．さらに，ダブルダミー法としてニボルマブのプラセボを 2 週間間隔で併用投与した．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た．さらに，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．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，ベースライン時と，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．全生存期間（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.

図 2.7.3.1-1 試験デザインの概略



出典［5.3.5.1-1.1 Figure 3.1-1］

2.7.3.1.2 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及び解析対象集団を表 2.7.3.1-2 に示した.

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．副次評価項目は OS とし，RFS でニボルマブのイピリムマブに対する優越性が検証された場合に，階層的に OS での検定を実施することとした．しかし，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，本承認事項一部変更承認申請（以下，本一変申請）資料には含まれていない.

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.

RFS の中間解析はすべての被験者が 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）で実施することとした．最終解析はすべての被験者が 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.

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.

表 2.7.3.1-2 主な有効性評価項目及び解析対象集団

評価項目	有効性解析対象集団
主要評価項目：RFS 副次評価項目：OS，PD-L1 発現状況別の RFS	無作為化された被験者
探索的評価項目：DMFS	登録時にステージⅢb/c の無作為化された被験者

DMFS：無遠隔転移生存期間，OS：全生存期間，PD-L1：Programmed cell death-ligand 1，RFS：無再発生存期間

以下に，238 試験の主な有効性評価項目及び統計的手法（OS は除く）を示した.

（1） 主要評価項目：RFS

RFS は，治験責任（分担）医師が判定した疾患再発日に基づき，無作為化日から初回再発日（局所再発，所属リンパ節転移又は遠隔転移），新たな原発性悪性黒色腫の出現日又は死亡日（理由は問わない）のいずれか早い時点までの期間と定義した（注：再発の報告がなく死亡した被験者は死亡日に再発したとみなした）．生存し，かつ再発が認められない被験者の RFS は，最終疾患評価日で打切りとした.

RFS は，無作為化された被験者を対象に，スクリーニング時の PD-L1 発現状況及び病期による層別 log-rank 検定（両側）により解析した．ニボルマブのイピリムマブに対するハザード比及び対応する両側 97.56%信頼区間（CI）は，投与群を単一の因子，音声自動応答システム（IVRS）で記録した層別割付の情報を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．RFS 曲線，RFS 中央値及び対応する 95%CI，並びに 6，12 及び 18 カ月時点の RFS 率及び対応する 95%CI を，Kaplan-Meier 法を用いて推定した．

（2） 副次評価項目

a） PD-L1 発現状況別の RFS

予測バイオマーカーとしての PD-L1 発現を評価するために，RFS に関して，Cox 比例ハザードモデルを用いて PD-L1 発現状況（陽性，陰性）と投与群との交互作用の検定を行った．さらに，PD-L1 発現状況（陽性，陰性）で層別化した部分集団ごとに，ハザード比及び対応する 95%CI の推定を行った．RFS 曲線，RFS 中央値及び対応する 95%CI は Kaplan-Meier 法を用いて推定した．これらの分析は記述的に行い，多重性の調整は行わなかった．

（3） 探索的評価項目

a） 無遠隔転移生存期間（DMFS）

DMFS は，無作為化日から初回遠隔転移日，又は死亡日（理由は問わない）のいずれか早い時点までの期間と定義した（注：DMFS の報告がなく死亡した被験者は死亡日に DMFS が認められたとみなした）．生存し，かつ遠隔転移が認められない被験者の DMFS は，最終疾患評価日で打切りとした．

DMFS は，登録時にステージⅢb/c の無作為化された被験者を対象に，スクリーニング時の PD-L1 発現状況による層別 log-rank 検定（両側）により解析した．ハザード比及び対応する両側 95%CI は，投与群を単一の因子，IVRS で記録した層別割付の情報を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．DMFS 曲線，DMFS 中央値及び対応する 95%CI，並びに 6，12 及び 18 カ月時点の DMFS 率及び対応する 95%CI を，Kaplan-Meier 法を用いて推定した．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

238 試験の有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-1 に示し，各評価項目の詳細は 2.7.3.3 に示した．

表 2.7.3.2-1　有効性の結果の要約

有効性評価 対象被験者数	投与群	主な 有効性評価項目	結果		
無作為化された被験者：906 名（日本人：28 名）	ニボルマブ群 （453 名，日本人 18 名） イピリムマブ群 （453 名，日本人 10 名）	RFS （中央値）	全体	ニボルマブ群：－[a)] イピリムマブ群：－[a)]	ハザード比：0.65（97.56%CI：0.51，0.83） p<0.0001（層別 log-rank 検定）
			日本人	ニボルマブ群：19.84 カ月 イピリムマブ群：10.10 カ月	ハザード比：0.66（95%CI：0.23，1.92）
		PD-L1 発現状況別の RFS （ニボルマブ群のイピリムマブ群に対するハザード比）	カットオフ値 1%	陽性例：0.56（95%CI：0.42，0.73） 陰性例：0.82（95%CI：0.59，1.16）	
			カットオフ値 5%	陽性例：0.50（95%CI：0.32，0.78） 陰性例：0.71（95%CI：0.56，0.91）	
			カットオフ値 10%	陽性例：0.45（95%CI：0.26，0.77） 陰性例：0.71（95%CI：0.56，0.89）	
		DMFS （中央値）	全体	ニボルマブ群：－[a)] イピリムマブ群：－[a)]	ハザード比：0.73（95%CI：0.55，0.95） p=0.0204（層別 log-rank 検定）
			日本人	ニボルマブ群：20.67 カ月 イピリムマブ群：－[a)]	ハザード比：0.65（95%CI：0.18，2.32）

CI：信頼区間，DMFS：無遠隔転移生存期間，PD-L1：Programmed cell death-ligand 1，RFS：無再発生存期間
a）評価継続中であり，中間解析時点では推定できなかった．

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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 試験の成績を本項で示す.

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 試験対象集団

238 試験で無作為化された被験者 906 名［ニボルマブ群：453 名（日本人 18 名），イピリムマブ群：453 名（日本人 10 名）］の人口統計学的及び他の基準値の特性について，全体の結果を表 2.7.3.3-1 に，日本人の結果を表 2.7.3.3-2 に示した.

a） 全体

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.

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，人種は白人が 94.8%（859 名），アジア人が 4.7%（43 名）であった．性別は男性の割合が 58.2%（527 名）であった．年齢は中央値が 55.0 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 25.8%（234 名）であった．Performance status（PS）［米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）］は 0 が 90.3%（818 名）及び 1 が 9.7%（88 名）であった.

悪性黒色腫のサブタイプは皮膚型が 84.5%（766 名），末端型が 3.6%（33 名），粘膜型が 3.2%（29 名）及びその他が 8.6%（78 名）であった．病期分類はステージⅢb が 34.3%（311 名），ステージⅢc が 46.6%（422 名），ステージⅣが 18.7%（169 名），その他が 0.2%（2 名）及び報告なしが 0.2%（2 名）であった.

PD-L1 発現状況は 5%未満が 61.9%（561 名）であった．BRAF 遺伝子変異状況は変異陽性が 42.1%（381 名），野生型（WT）が 45.4%（411 名）及び報告なしが 12.6%（114 名）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%（22 名），全身療法を受けた被験者は 3.3%（30 名）であった.

b） 日本人

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，両群間で特筆すべき差異は認められなかった.

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，性別は男性の割合が 50.0%（14 名）であった．年齢は中央値が 51.0 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 25.0%（7 名）であった．PS（ECOG）は 0 が 96.4%（27 名）及び 1 が 3.6%（1 名）であった．

悪性黒色腫のサブタイプは皮膚型が 71.4%（20 名），末端型が 14.3%（4 名），粘膜型が 10.7%（3 名）及びその他が 3.6%（1 名）であった．病期分類はステージⅢb が 50.0%（14 名），ステージⅢc が 46.4%（13 名）及びステージⅣが 3.6%（1 名）であった．

PD-L1 発現状況は 5%未満が 60.7%（17 名）であった．BRAF 遺伝子変異状況は変異陽性が 50.0%（14 名），WT が 39.3%（11 名）及び報告なしが 10.7%（3 名）であった．

前治療として放射線療法及び全身療法を受けた被験者はいずれもいなかった．

表 2.7.3.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性
解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 453	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	Total N = 906
AGE (YEARS)			
N	453	453	906
MEAN	54.4	53.6	54.0
MEDIAN	56.0	54.0	55.0
MIN , MAX	19 , 83	18 , 86	18 , 86
Q1 , Q3	45.0 , 65.0	43.0 , 65.0	44.0 , 65.0
STANDARD DEVIATION	13.34	13.50	13.42
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	333 (73.5)	339 (74.8)	672 (74.2)
>= 65 AND < 75	103 (22.7)	101 (22.3)	204 (22.5)
>= 75	17 (3.8)	13 (2.9)	30 (3.3)
>= 65	120 (26.5)	114 (25.2)	234 (25.8)
GENDER (%)			
MALE	258 (57.0)	269 (59.4)	527 (58.2)
FEMALE	195 (43.0)	184 (40.6)	379 (41.8)
RACE (%)			
WHITE	425 (93.8)	434 (95.8)	859 (94.8)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0
ASIAN	25 (5.5)	18 (4.0)	43 (4.7)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (0.2)	0	1 (0.1)
OTHER	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	6 (1.3)	8 (1.8)	14 (1.5)
NOT HISPANIC OR LATINO	215 (47.5)	208 (45.9)	423 (46.7)
NOT REPORTED	232 (51.2)	237 (52.3)	469 (51.8)
GEOGRAPHIC REGION (%)			
US AND CANADA	126 (27.8)	131 (28.9)	257 (28.4)
WESTERN EUROPE	227 (50.1)	226 (49.9)	453 (50.0)
EASTERN EUROPE	40 (8.8)	30 (6.6)	70 (7.7)
ASIA	24 (5.3)	17 (3.8)	41 (4.5)
AUSTRALIA	34 (7.5)	44 (9.7)	78 (8.6)
ROW	2 (0.4)	5 (1.1)	7 (0.8)

出典［5.3.5.1-1.1 Table 5.3.1-1］

表 2.7.3.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き 1）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 453	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	Total N = 906
PERFORMANCE STATUS (ECOG) [%]			
0	413 (91.2)	405 (89.4)	818 (90.3)
1	40 (8.8)	48 (10.6)	88 (9.7)
TIME FROM SURGICAL RESECTION TO RANDOMIZATION (WEEKS)			
N	453	453	906
MEAN	8.8	9.1	9.0
MEDIAN	9.0	9.7	9.3
MIN , MAX	0 , 15	0 , 35	0 , 35
Q1 , Q3	6.9 , 11.3	7.0 , 11.6	7.0 , 11.3
STANDARD DEVIATION	2.63	3.20	2.93
< 3	5 (1.1)	17 (3.8)	22 (2.4)
3- < 6	60 (13.2)	49 (10.8)	109 (12.0)
6- < 9	156 (34.4)	126 (27.8)	282 (31.1)
9- < 12	180 (39.7)	180 (39.7)	360 (39.7)
12- < 15	50 (11.0)	76 (16.8)	126 (13.9)
15- < 18	2 (0.4)	3 (0.7)	5 (0.6)
18- < 21	0	1 (0.2)	1 (0.1)
>= 21	0	1 (0.2)	1 (0.1)
CRF DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY			
STAGE IIIB	163 (36.0)	148 (32.7)	311 (34.3)
STAGE IIIC	204 (45.0)	218 (48.1)	422 (46.6)
STAGE IV	82 (18.1)	87 (19.2)	169 (18.7)
OTHER[a]	2 (0.4)	0	2 (0.2)
NOT REPORTED	2 (0.4)	0	2 (0.2)
TUMOR ULCERATION STATUS IN STAGE III SUBJECTS			
ABSENT	201 (44.4)	216 (47.7)	417 (46.0)
PRESENT	153 (33.8)	135 (29.8)	288 (31.8)
NOT REPORTED	15 (3.3)	15 (3.3)	30 (3.3)
LYMPH NODE INVOLVEMENT IN STAGE III SUBJECTS			
MICROSCOPIC	125 (27.6)	134 (29.6)	259 (28.6)
MACROSCOPIC	219 (48.3)	214 (47.2)	433 (47.8)
NOT REPORTED	25 (5.5)	18 (4.0)	43 (4.7)
CLASSIFICATION OF NODES IN STAGE III SUBJECTS			
IN TRANSIT MET/SATELLITES W/O MET NODES	85 (18.8)	75 (16.6)	160 (17.7)
MATTED NODES	63 (13.9)	67 (14.8)	130 (14.3)
IN TRANSIT MET/SATELLITES W/ MET NODES	82 (18.1)	86 (19.0)	168 (18.5)
NOT REPORTED	139 (30.7)	138 (30.5)	277 (30.6)
M-STATUS IN STAGE IV SUBJECTS			
M1A	50 (11.0)	51 (11.3)	101 (11.1)
M1B	12 (2.6)	15 (3.3)	27 (3.0)
M1C WITH BRAIN METASTASES	6 (1.3)	6 (1.3)	12 (1.3)
M1C WITHOUT BRAIN METASTASES	14 (3.1)	15 (3.3)	29 (3.2)
MELANOMA SUBTYPE			
MUCOSAL	16 (3.5)	13 (2.9)	29 (3.2)
CUTANEOUS	388 (85.7)	378 (83.4)	766 (84.5)
ACRAL	16 (3.5)	17 (3.8)	33 (3.6)
OCULAR/UVEAL	0	0	0
OTHER	33 (7.3)	45 (9.9)	78 (8.6)
TUMOR ORIGIN			
PRIMARY	241 (53.2)	215 (47.5)	456 (50.3)
RECURRENT	208 (45.9)	235 (51.9)	443 (48.9)
NOT REPORTED	4 (0.9)	3 (0.7)	7 (0.8)
BASELINE LDH 1			
<= ULN	413 (91.2)	411 (90.7)	824 (90.9)
> ULN	32 (7.1)	37 (8.2)	69 (7.6)
NOT REPORTED	8 (1.8)	5 (1.1)	13 (1.4)
BASELINE LDH 2			
<= 2*ULN	445 (98.2)	446 (98.5)	891 (98.3)
> 2*ULN	0	2 (0.4)	2 (0.2)
NOT REPORTED	8 (1.8)	5 (1.1)	13 (1.4)
CRF PD-L1 STATUS 1			
< 1%	140 (30.9)	133 (29.4)	273 (30.1)
>= 1%	287 (63.4)	307 (67.8)	594 (65.6)
INDETERMINATE	25 (5.5)	13 (2.9)	38 (4.2)
UNEVALUABLE/NOT REPORTED	1 (0.2)	0	1 (0.1)
CRF PD-L1 STATUS 2			
< 5%	275 (60.7)	286 (63.1)	561 (61.9)
>= 5%	152 (33.6)	154 (34.0)	306 (33.8)
INDETERMINATE	25 (5.5)	13 (2.9)	38 (4.2)
UNEVALUABLE/NOT REPORTED	1 (0.2)	0	1 (0.1)
CRF PD-L1 STATUS 3			
< 10%	321 (70.9)	335 (74.0)	656 (72.4)
>= 10%	106 (23.4)	105 (23.2)	211 (23.3)
INDETERMINATE	25 (5.5)	13 (2.9)	38 (4.2)
UNEVALUABLE/NOT REPORTED	1 (0.2)	0	1 (0.1)
B-RAF MUTATION STATUS			
MUTANT	187 (41.3)	194 (42.8)	381 (42.1)
WILDTYPE	197 (43.5)	214 (47.2)	411 (45.4)
NOT REPORTED	69 (15.2)	45 (9.9)	114 (12.6)

a　Subjects with Disease Stage IIIa

出典［5.3.5.1-1.1 Table 5.3.1-2］

表 2.7.3.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き 2）
解析対象集団：All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 453	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	Total N = 906
PRIOR SURGERY RELATED TO CANCER			
YES	453 (100.0)	453 (100.0)	906 (100.0)
NO	0	0	0
PRIOR RADIOTHERAPY			
YES	11 (2.4)	11 (2.4)	22 (2.4)
NO	442 (97.6)	442 (97.6)	884 (97.6)
PRIOR SYSTEMIC CANCER THERAPY RELATED TO CANCER			
YES	13 (2.9)	17 (3.8)	30 (3.3)
NO	440 (97.1)	436 (96.2)	876 (96.7)

出典［5.3.5.1-1.1 Table 5.3.2.2-1］

表 2.7.3.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（日本人）
解析対象集団：All Japanese Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 18	Ipilimumab 10 mg/kg N = 10	Total N = 28
AGE (YEARS)			
N	18	10	28
MEAN	54.3	46.4	51.5
MEDIAN	56.5	43.0	51.0
MIN , MAX	25 , 83	21 , 76	21 , 83
Q1 , Q3	41.0 , 67.0	38.0 , 56.0	40.0 , 64.0
STANDARD DEVIATION	16.05	17.68	16.77
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	13 (72.2)	8 (80.0)	21 (75.0)
>= 65 AND < 75	3 (16.7)	1 (10.0)	4 (14.3)
>= 75	2 (11.1)	1 (10.0)	3 (10.7)
>= 65	5 (27.8)	2 (20.0)	7 (25.0)
GENDER (%)			
MALE	11 (61.1)	3 (30.0)	14 (50.0)
FEMALE	7 (38.9)	7 (70.0)	14 (50.0)
RACE (%)			
WHITE	0	0	0
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0
ASIAN	18 (100.0)	10 (100.0)	28 (100.0)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	0	0	0
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	0	0	0
NOT HISPANIC OR LATINO	8 (44.4)	4 (40.0)	12 (42.9)
NOT REPORTED	10 (55.6)	6 (60.0)	16 (57.1)
COUNTRY BY GEOGRAPHIC REGION (%)			
ASIA	18 (100.0)	10 (100.0)	28 (100.0)
JAPAN	18 (100.0)	10 (100.0)	28 (100.0)

出典［5.3.5.1-1.2 Table S.3.1-J］

表 2.7.3.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（日本人）（続き 1）

解析対象集団：All Japanese Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 18	Ipilimumab 10 mg/kg N = 10	Total N = 28
PERFORMANCE STATUS (ECOG) [%]			
0	17 (94.4)	10 (100.0)	27 (96.4)
1	1 (5.6)	0	1 (3.6)
TIME FROM SURGICAL RESECTION TO RANDOMIZATION (WEEKS)			
N	18	10	28
MEAN	7.5	6.5	7.1
MEDIAN	7.6	6.9	7.1
MIN , MAX	4 , 11	0 , 10	0 , 11
Q1 , Q3	6.3 , 8.1	5.9 , 7.3	6.2 , 8.1
STANDARD DEVIATION	1.99	2.80	2.31
< 3	0	1 (10.0)	1 (3.6)
3- < 6	3 (16.7)	2 (20.0)	5 (17.9)
6- < 9	11 (61.1)	5 (50.0)	16 (57.1)
9- < 12	4 (22.2)	2 (20.0)	6 (21.4)
12- < 15	0	0	0
15- < 18	0	0	0
18- < 21	0	0	0
>= 21	0	0	0
CRF DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY			
STAGE IIIB	10 (55.6)	4 (40.0)	14 (50.0)
STAGE IIIC	8 (44.4)	5 (50.0)	13 (46.4)
STAGE IV	0	1 (10.0)	1 (3.6)
OTHER	0	0	0
TUMOR ULCERATION STATUS IN STAGE III SUBJECTS			
ABSENT	6 (33.3)	4 (40.0)	10 (35.7)
PRESENT	12 (66.7)	5 (50.0)	17 (60.7)
LYMPH NODE INVOLVEMENT IN STAGE III SUBJECTS			
MICROSCOPIC	9 (50.0)	4 (40.0)	13 (46.4)
MACROSCOPIC	8 (44.4)	4 (40.0)	12 (42.9)
NOT REPORTED	1 (5.6)	1 (10.0)	2 (7.1)
CLASSIFICATION OF NODES IN STAGE III SUBJECTS			
IN TRANSIT MET/SATELLITES W/O MET NODES	2 (11.1)	2 (20.0)	4 (14.3)
MATTED NODES	5 (27.8)	2 (20.0)	7 (25.0)
IN TRANSIT MET/SATELLITES W/ MET NODES	0	0	0
NOT REPORTED	11 (61.1)	5 (50.0)	16 (57.1)
M-STATUS IN STAGE IV SUBJECTS			
M1A	0	1 (10.0)	1 (3.6)
M1B	0	0	0
M1C WITH BRAIN METASTASES	0	0	0
M1C WITHOUT BRAIN METASTASES	0	0	0
MELANOMA SUBTYPE			
MUCOSAL	2 (11.1)	1 (10.0)	3 (10.7)
CUTANEOUS	12 (66.7)	8 (80.0)	20 (71.4)
ACRAL	3 (16.7)	1 (10.0)	4 (14.3)
OCULAR/UVEAL	0	0	0
OTHER	1 (5.6)	0	1 (3.6)
TUMOR ORIGIN			
PRIMARY	15 (83.3)	6 (60.0)	21 (75.0)
RECURRENT	3 (16.7)	4 (40.0)	7 (25.0)
BASELINE LDH 1			
<= ULN	17 (94.4)	10 (100.0)	27 (96.4)
> ULN	1 (5.6)	0	1 (3.6)
BASELINE LDH 2			
<= 2*ULN	18 (100.0)	10 (100.0)	28 (100.0)
> 2*ULN	0	0	0
CRF PD-L1 STATUS 1			
< 1%	8 (44.4)	4 (40.0)	12 (42.9)
>= 1%	7 (38.9)	5 (50.0)	12 (42.9)
INDETERMINATE	3 (16.7)	1 (10.0)	4 (14.3)
CRF PD-L1 STATUS 2			
< 5%	11 (61.1)	6 (60.0)	17 (60.7)
>= 5%	4 (22.2)	3 (30.0)	7 (25.0)
INDETERMINATE	3 (16.7)	1 (10.0)	4 (14.3)
CRF PD-L1 STATUS 3			
< 10%	14 (77.8)	6 (60.0)	20 (71.4)
>= 10%	1 (5.6)	3 (30.0)	4 (14.3)
INDETERMINATE	3 (16.7)	1 (10.0)	4 (14.3)
B-RAF MUTATION STATUS			
MUTANT	10 (55.6)	4 (40.0)	14 (50.0)
WILDTYPE	5 (27.8)	6 (60.0)	11 (39.3)
NOT REPORTED	3 (16.7)	0	3 (10.7)

出典［5.3.5.1-1.2 Table S.3.2-J，Table S.3.3-J 及び Table S.3.4-J］

表 2.7.3.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（日本人）（続き 2）
解析対象集団：All Japanese Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 18	Ipilimumab 10 mg/kg N = 10	Total N = 28
PRIOR SURGERY RELATED TO CANCER			
YES	18 (100.0)	10 (100.0)	28 (100.0)
NO	0	0	0
PRIOR RADIOTHERAPY			
YES	0	0	0
NO	18 (100.0)	10 (100.0)	28 (100.0)
PRIOR SYSTEMIC CANCER THERAPY RELATED TO CANCER			
YES	0	0	0
NO	18 (100.0)	10 (100.0)	28 (100.0)

出典［5.3.5.1-1.2 Table S.3.7-J］

2.7.3.3.1.2　　試験の中止・脱落理由の内訳

238 試験で治験薬の投与を終了又は中止した被験者の理由について，全体の内訳を表 2.7.3.3-3 に，日本人被験者の内訳を表 2.7.3.3-4 に示した．

a）　全体

全体で，無作為化された被験者 906 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．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（100%）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%（275 名），「疾患の再発」が 26.8%（121 名）及び「治験薬の毒性」が 9.1%（41 名）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（100%）の主な理由は，「治験薬の毒性」が 45.9%（208 名），「投与完了」が 26.9%（122 名）及び「疾患の再発」が 22.3%（101 名）であった．

b）　日本人

無作為化された日本人被験者 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，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．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 18 名（100%）の主な理由は，「投与完了」が 50.0%（9 名）及び「疾患の再発」が 44.4%（8 名）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 10 名（100%）の主な理由は，「疾患の再発」が 40.0%（4 名），「治験薬の毒性」が 30.0%（3 名）及び「投与完了」が 20.0%（2 名）であった．

表 2.7.3.3-3　治験薬の投与を終了又は中止した被験者の理由の内訳
解析対象集団：All Enrolled, Randomized, and Treated Subjects

Status (%)	Nivolumab 3 mg/kg N = 453	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	Total N = 906
ENROLLED			1264
SUBJECTS RANDOMIZED	453	453	906
SUBJECTS NOT TREATED (%)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
REASON FOR NOT BEING TREATED (%)			
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (0.2)	0	1 (0.1)
SUBJECTS TREATED	452	453	905
CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	0	0	0
NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	452 (100.0)	453 (100.0)	905 (100.0)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD			
DISEASE RECURRENCE	121 (26.8)	101 (22.3)	222 (24.5)
STUDY DRUG TOXICITY	41 (9.1)	208 (45.9)	249 (27.5)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	5 (1.1)	5 (1.1)	10 (1.1)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	5 (1.1)	9 (2.0)	14 (1.5)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	2 (0.4)	3 (0.7)	5 (0.6)
POOR/NON-COMPLIANCE	0	1 (0.2)	1 (0.1)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	1 (0.2)	1 (0.1)
OTHER	3 (0.7)	3 (0.7)	6 (0.7)
COMPLETED	275 (60.8)	122 (26.9)	397 (43.9)
CONTINUING IN THE STUDY	393 (86.9)	379 (83.7)	772 (85.3)
NOT CONTINUING IN THE STUDY	59 (13.1)	74 (16.3)	133 (14.7)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE STUDY			
DEATH	44 (9.7)	45 (9.9)	89 (9.8)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	13 (2.9)	23 (5.1)	36 (4.0)
LOST TO FOLLOW-UP	2 (0.4)	3 (0.7)	5 (0.6)
OTHER	0	3 (0.7)	3 (0.3)

Percentages based on subjects entering treatment period
出典［5.3.5.1-1.1 Table 5.1-1］

表 2.7.3.3-4　治験薬の投与を終了又は中止した被験者の理由の内訳（日本人）
解析対象集団：All Japanese Enrolled, Randomized, Treated Subjects

Status (%)	Nivolumab 3 mg/kg N = 18	Ipilimumab 10 mg/kg N = 10	Total N = 28
ENROLLED			33 (100.0)
SUBJECTS RANDOMIZED	18	10	28
SUBJECTS TREATED (%)	18 (100.0)	10 (100.0)	8 (100.0)
SUBJECTS NOT TREATED (%)	0	0	0
CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	0	0	0
NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	18 (100.0)	10 (100.0)	28 (100.0)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD			
DISEASE RECURRENCE	8 (44.4)	4 (40.0)	12 (42.9)
STUDY DRUG TOXICITY	1 (5.6)	3 (30.0)	4 (14.3)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	1 (10.0)	1 (3.6)
COMPLETED	9 (50.0)	2 (20.0)	11 (39.3)
CONTINUING IN THE STUDY	11 (61.1)	7 (70.0)	18 (64.3)
NOT CONTINUING IN THE STUDY	7 (38.9)	3 (30.0)	10 (35.7)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE STUDY			
DEATH	6 (33.3)	3 (30.0)	9 (32.1)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (5.6)	0	1 (3.6)

Percentages based on subjects entering treatment period
出典［5.3.5.1-1.2 Table S.2.5-J, Table S.2.6-J 及び Table S.2.7-J］

2.7.3.3.1.3　主たる有効性の評価対象となった試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

238 試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3-5 に示した.

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は除外した．

238 試験では，有効性及び安全性評価への影響を考慮して，一般状態が良好な患者を選択するため，選択基準に「PS（ECOG）が 0～1 の患者」を設定した．また，治験期間中の免疫抑制剤，10 mg/日を超えるプレドニゾン相当量の全身性副腎皮質ホルモン（生理学的補充用量の全身投与，又は非自己免疫疾患に対する治療若しくは予防を目的とした短期的な前投与を除く）及び悪性黒色腫，又は新たな悪性腫瘍に対する全身性抗腫瘍療法の使用を禁止した［ただし，治験期間中に悪性黒色腫以外の完全切除可能な新たな悪性腫瘍（膀胱上皮内がん，胃上皮内がん，結腸上皮内がん，子宮頸部上皮内がん／子宮頸部上皮異形成，乳腺上皮内がん，前立腺がんを含むが，これらに限定されない）を発現した被験者は，ホルモン療法，手術又は放射線療法のみを必要とする場合（及び手術又は放射線療法の部位が原発悪性黒色腫部位又は悪性黒色腫の転移部位と異なる場合），治験薬の投与継続を可能とした］．以上の条件は，試験の評価への影響を考慮した設定であることから，添付文書での注意喚起は不要と判断した．

238 試験では，被験者の安全性に配慮して，「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」及び「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 Programmed cell death-1（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」を除外した．

治験には組み入れなかった上記の患者に対して，ニボルマブによる治療のリスク・ベネフィットを踏まえ，市販後にニボルマブが投与される可能性は否定できないが，安易に投与されることがないよう，添付文書や資材等を用いて注意喚起する．

表 2.7.3.3-5　主な選択基準及び除外基準

主な選択基準
・ 15 歳以上の男女．ただし，現地の規制又は実施医療機関の指針に基づき 18 歳未満（小児集団）の組入れが認められない場合は，そのような実施医療機関では，本試験に適格な患者集団は 18 歳以上とした． ・ AJCC 病期分類（第 7 版）に基づきステージⅢb/c 又はステージⅣと判定され，かつ組織学的に悪性黒色腫であることが確認され，外科的完全切除を受けた患者．治験対象患者は術後無病状態を維持し，切除された標本で切除縁陰性でなければならない． ステージⅢの悪性黒色腫（ステージⅢb 又はⅢc のいずれか）の場合は，臨床的に検出可能なリンパ節が病理検査報告書で悪性と確認されるか，原発病変の潰瘍化が確認される，又はその両方が確認される患者とする．2～3 個のリンパ節転移及びリンパ節転移を伴わない satellite 又は in-transit 転移を有する N2c 分類の患者，あるいは原発腫瘍にかかわらず 4 個以上のリンパ節転移，互いに癒着したリンパ節転移，リンパ節転移を伴う satellite 又は in-transit 転移を有する N3 分類の患者は適格とする．治験責任（分担）医師は，ステージⅢb/c の病理検査報告書を確認し，署名及び日付を記入しなければならない．これは無作為化のために IVRS 登録する際に確認される．臨床的に検出可能なリンパ節の定義を以下に示す． （1）リンパ節が触知可能（病理検査により悪性と確認） （2）触知できないが，コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでリンパ節の肥大（最小径 15 mm 以上）が認められ，病理検査で悪性と確認 （3）大きさにかかわらず陽電子放出断層撮影（PET）スキャンで陽性のリンパ節で，病理検査で悪性と確認 （4）直径 1 cm 以上の 1 つ又は複数の悪性黒色腫病巣と定義される病理学的な大転移結節を 1 つ又は複数のリンパ節で確認 ステージⅣの悪性黒色腫の場合は，治験責任（分担）医師は切除縁陰性であることが記載された病理検査報告書を無作為化前に確認し，日付と署名を記入しなければならない． ・ ステージⅢの病変の完全切除を受けた患者で，手術記録及び病理検査報告書にその旨が記載されている患者，又はステージⅣの病変の完全切除を受けた患者で，病理検査報告書に切除縁陰性である旨が記載されている患者 ・ 無作為化前 12 週間以内に完全切除術を施行された患者 ・ すべての患者は，無作為化前 4 週間以内に詳細な身体検査及び画像検査によって無病状態であることが確認されていなければならない．画像検査には，頸部，胸部，腹部，骨盤及びステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫におけるすべての病変切除部位の CT スキャン，脳の核磁気共鳴画像法（MRI）又は CT（MRI 禁忌の場合，又は脳病変切除歴がない場合は脳 CT でもよい）が含まれていなければならない． ・ 病変切除部位から得られた腫瘍組織をバイオマーカー解析用に提出しなければならない．無作為化を行うために，中央検査機関によって PD-L1 の発現状況（陽性，陰性又は不明）が判定されていなければならない．
主な除外基準
・ 眼球悪性黒色腫／ぶどう膜悪性黒色腫の患者 ・ 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．ただし，I 型糖尿病，ホルモン補充療法のみを必要とする自己免疫性甲状腺炎による甲状腺機能低下症，全身療法を必要としない皮膚障害（尋常性白斑，乾癬又は脱毛症など）を有する患者は登録可能とした． ・ 他の悪性腫瘍の既往を有する患者．ただし，本治験登録の 3 年以上前に完全寛解を達成し，治験期間中に追加治療が不要又は不要と予測される場合は登録可能とした（本例外は，悪性黒色腫以外の皮膚がん，膀胱上皮内がん，胃上皮内がん，結腸上皮内がん，子宮頸部上皮内がん／子宮頸部上皮異形成，乳腺上皮内がんを含むが，これらに限定されない）． ・ 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．活動性の自己免疫疾患がなければ，ステロイドの吸入又は外用は可とする． ・ 悪性黒色腫病変の手術，中枢神経系（CNS）病変の神経学的手術後の補助放射線療法，インターフェロンの術後補助療法（以下の基準 a）を参照）を除く悪性黒色腫の治療歴を有する患者．特に，インターフェロン，抗 PD-1 抗体，抗 PD-L1 抗体，抗 PD-L2 抗体，抗 CD137 抗体又は抗 CTLA-4 抗体（イピリムマブ又はその他の T 細胞共刺激若しくはチェックポイント経路を標的とした抗体又は薬剤を含む）の投与を過去に受けた患者は不適格とみなした． a）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

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 RFS

238 試験の RFS について，全体の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 及び RFS 率を表 2.7.3.3-6 に示し，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%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.

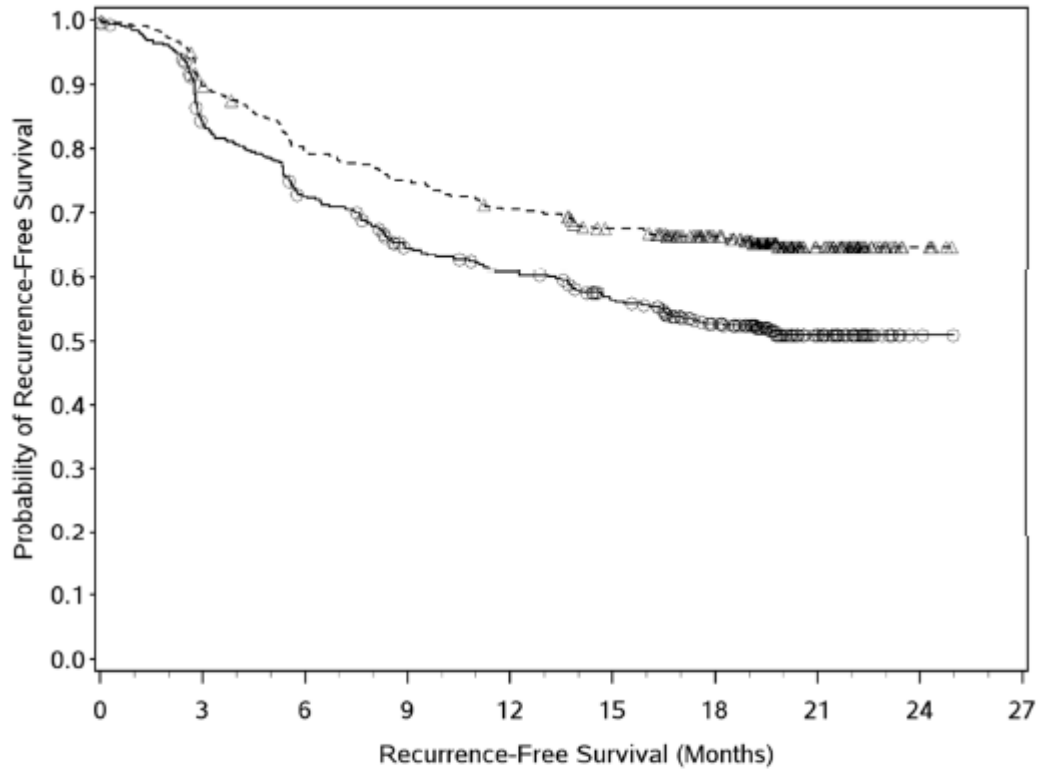
b） 日本人

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 2.7.3.3-1　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］

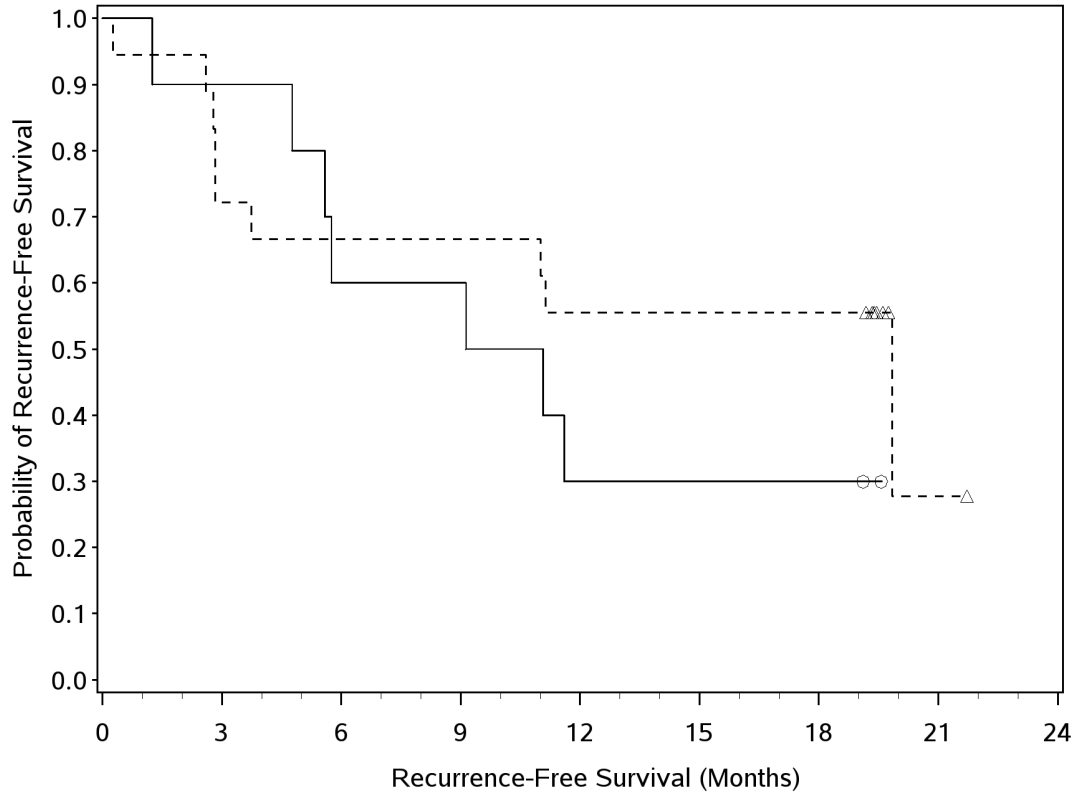
表 2.7.3.3-6　RFS 率
解析対象集団：All Randomized Subjects

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］

図 2.7.3.3-2　RFS の Kaplan-Meier 曲線（日本人）
解析対象集団：All Japanese Randomized Subjects



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg	18	13	12	12	10	10	10	1	0
Ipilimumab 10 mg/kg	10	9	6	6	3	3	3	0	0

Nivolumab 3 mg/kg (events: 9/18), median and 95% CI: 19.84 (2.83, N.A.)
Ipilimumab 10 mg/kg (events: 7/10), median and 95% CI: 10.10 (1.25, N.A.)

Statistical model for hazard ratio: Stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations
出典［5.3.5.1-1.2 Figure S.5.1-J］

表 2.7.3.3-7　RFS 率（日本人）
解析対象集団：All Japanese Randomized Subjects

Survival Rate (95% CI)	Nivolumab 3 mg/kg N = 18	Ipilimumab 10 mg/kg N = 10
6-MONTH	66.7 (40.4, 83.4)	60.0 (25.3, 82.7)
12-MONTH	55.6 (30.5, 74.8)	30.0 (7.1, 57.8)
18-MONTH	55.6 (30.5, 74.8)	30.0 (7.1, 57.8)

Based on Kaplan-Meier Estimates
出典［5.3.5.1-1.2 Table S.5.2-J］

2.7.3.3.2.2 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

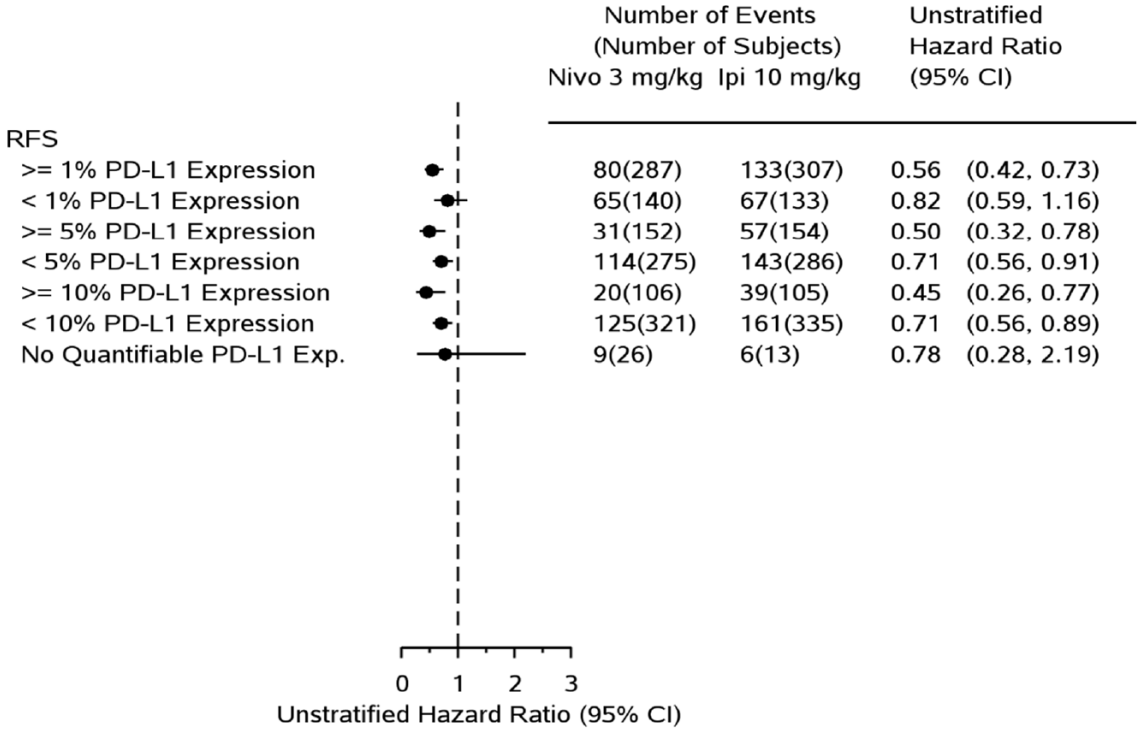
無作為化された被験者 906 名のうち 905 名でベースライン時の腫瘍組織が得られた．腫瘍組織の多く（72.8%）は転移部位からの採取であった．PD-L1 発現状況は，867 名（95.7%）で定量可能で，38 名（4.2%）で定量できなかった．ベースライン時に PD-L1 発現状況が定量可能であった被験者の割合はニボルマブ群（94.3%）とイピリムマブ群（97.1%）とで同様であった．

（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 2.7.3.3-3 及び Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に示した．

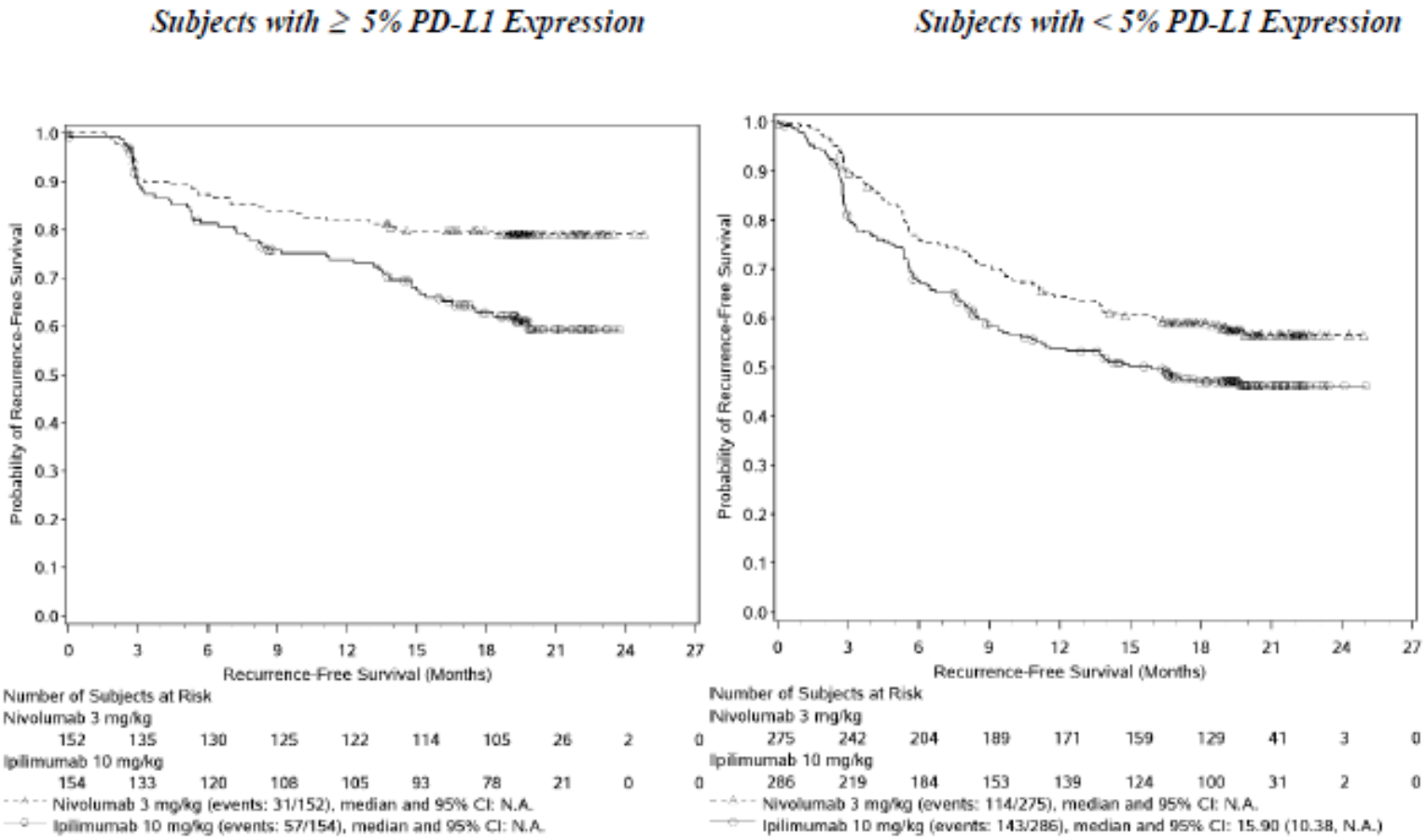
PD-L1 発現状況にかかわらず，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で再発リスクの低下傾向が認められた．

図 2.7.3.3-3 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 2.7.3.3-4　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］

2.7.3.3.2.3 DMFS

238 試験の DMFS について，全体の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 及び DMFS 率を表 2.7.3.3-8 に示し，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．

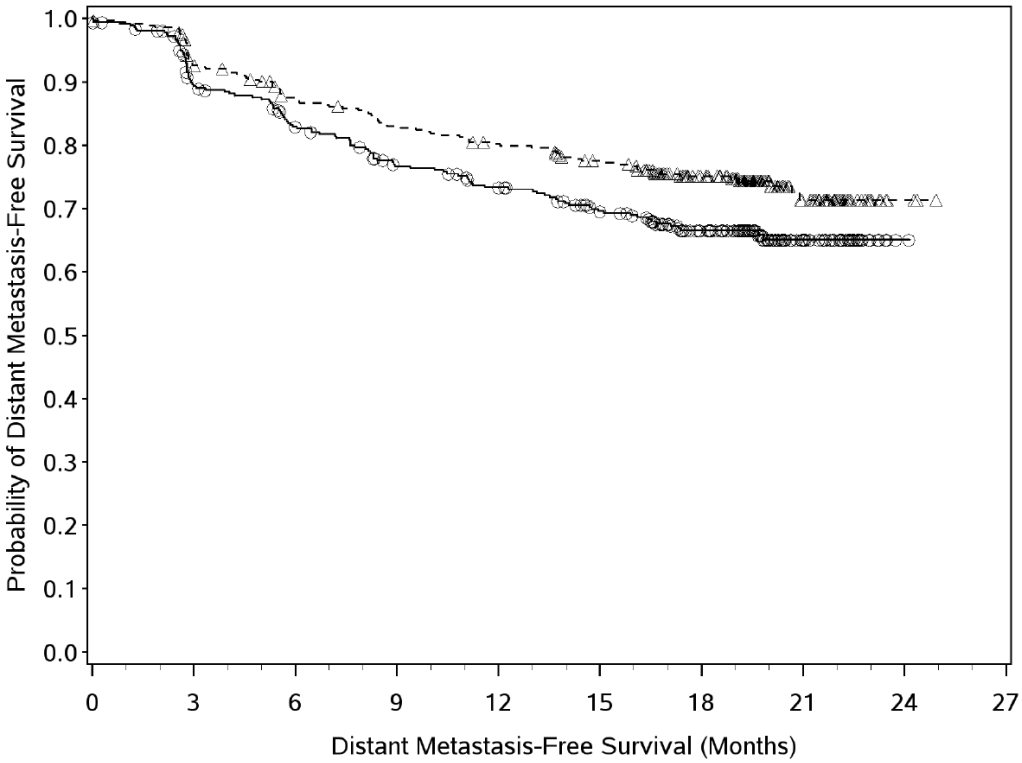
b） 日本人

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 2.7.3.3-5　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

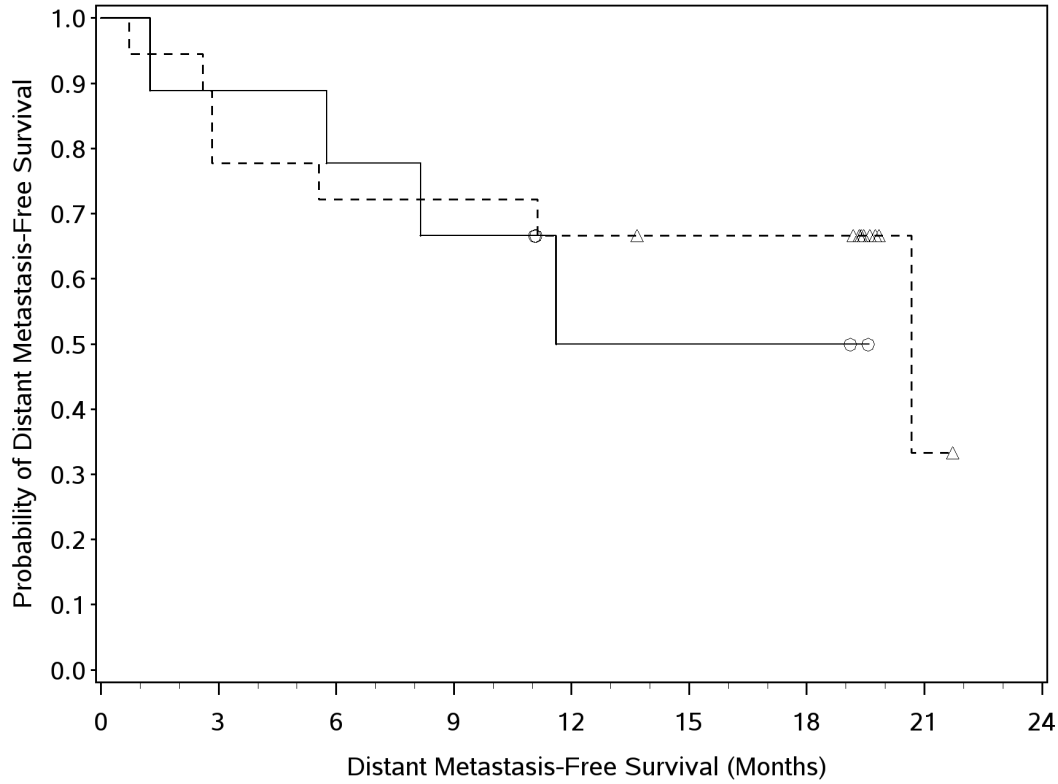
Statistical model for hazard ratio and p-value: Stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test.
Symbols represent censored observations
出典［5.3.5.1-1.1 Figure S.5.5］

表 2.7.3.3-8　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］

図 2.7.3.3-6　DMFS の Kaplan-Meier 曲線（日本人）
解析対象集団：All Japanese Randomized Subjects with Stage III Disease



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg	18	14	13	13	12	11	11	1	0
Ipilimumab 10 mg/kg	9	8	7	6	3	3	3	0	0

Nivolumab 3 mg/kg (events: 7/18), median and 95% CI: 20.67 (5.55, N.A.)
Ipilimumab 10 mg/kg (events: 4/9), median and 95% CI: N.A. (1.25, N.A.)
Statistical model for hazard ratio: Stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations
出典［5.3.5.1-1.2 Figure S.5.5-J］

表 2.7.3.3-9　DMFS 率（日本人）
解析対象集団：All Japanese Randomized Subjects with Stage III Disease

Survival Rate (95% CI)	Nivolumab 3 mg/kg N = 18	Ipilimumab 10 mg/kg N = 9
6-MONTH	72.2 (45.6, 87.4)	77.8 (36.5, 93.9)
12-MONTH	66.7 (40.4, 83.4)	50.0 (13.7, 78.5)
18-MONTH	66.7 (40.4, 83.4)	50.0 (13.7, 78.5)

Based on Kaplan-Meier Estimates
出典［5.3.5.1-1.2 Table S.5.14-J］

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

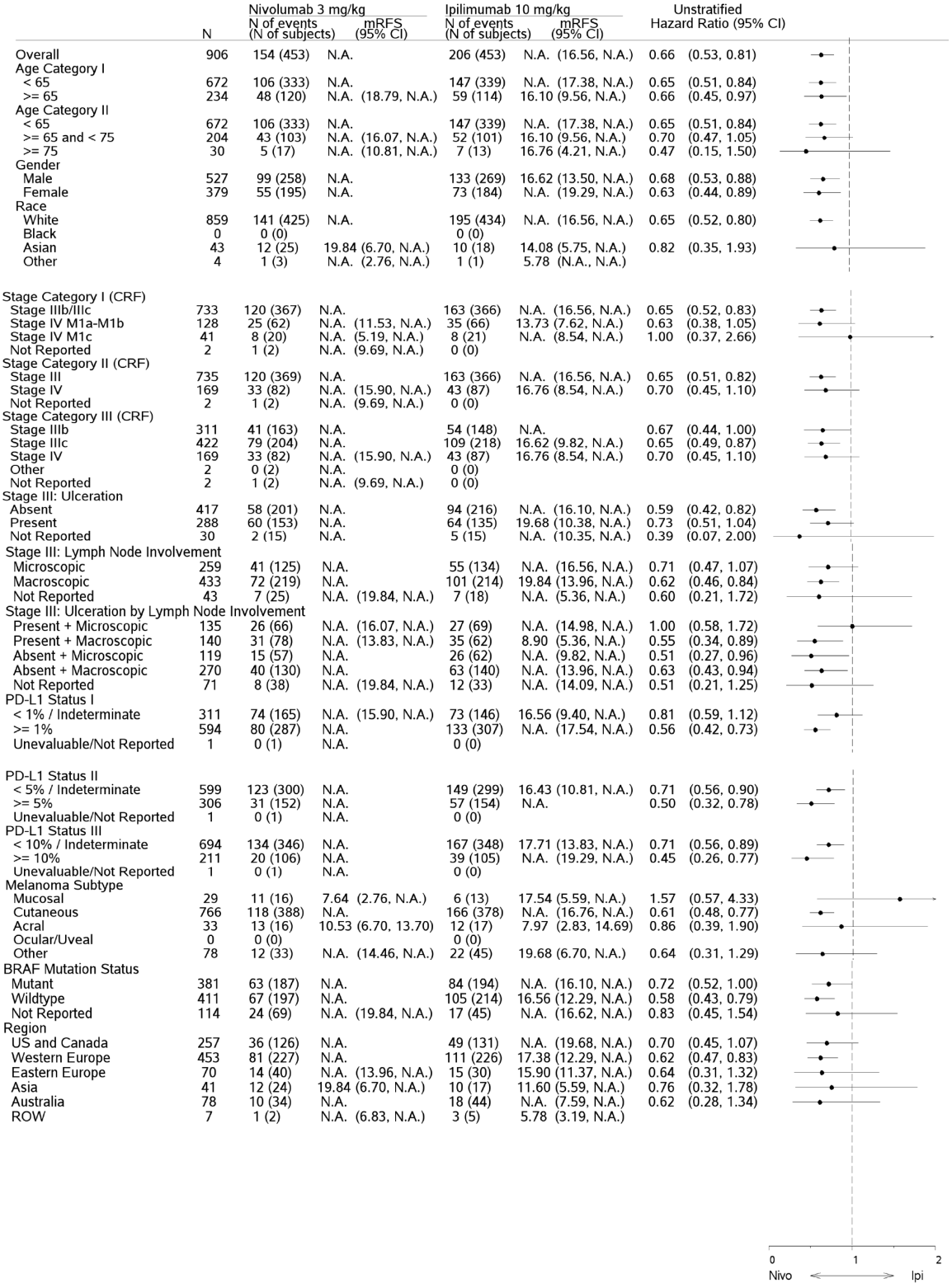
238 試験では，RFS 及び DMFS の全体の結果に対して，年齢，性別，人種，ベースラインの病期，PD-L1 発現状況，悪性黒色腫のサブタイプ，BRAF 遺伝子変異状況，地域を層別因子とした部分集団解析を行った.

2.7.3.3.3.1 RFS（部分集団解析）

238 試験の RFS に対する部分集団解析について，全体の結果を図 2.7.3.3-7 に示した.

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.

図 2.7.3.3-7　RFS に対する部分集団解析
解析対象集団：All Randomized Subjects



Hazard ratio = nivolumab over ipilimumab

出典［5.3.5.1-1.1 Figure 7.2.1-1］

2.7.3.3.3.2 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［5.3.5.1-1.1（Figure S.5.6）］．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．

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ニボルマブは日本人患者及び外国人患者を対象に，3 mg/kg の 2 週間間隔投与の用法・用量で，根治切除不能な悪性黒色腫に対して国内外の多くの国で承認されていたことから，238 試験ではニボルマブの用法・用量として，3 mg/kg の 2 週間間隔投与を選択した．なお，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，イピリムマブの有効性及び安全性を評価した CA184029 試験（又は EORTC 18071 試験）では，イピリムマブを 1 年間を超えて投与された被験者は限られていたことから，238 試験では，ニボルマブ及びイピリムマブの投与期間を最長 1 年間と設定した．

上記の用法・用量で実施した 238 試験の有効性の結果は，2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析に示したとおりであり，術後補助療法としてニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した際の有効性はイピリムマブを上回ることが検証された．また，日本人集団における有効性は，全体集団の成績と一貫性が認められた．

安全性に関しては，悪性黒色腫患者に対するニボルマブの術後補助療法に特有のリスクは認められなかった［2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析及び 2.7.4.2.1.5 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参照］．

ニボルマブの用量について，238 試験では，既承認の適応がん腫と同様に，ニボルマブを体重換算用量（3 mg/kg，2 週間間隔）で投与した．しかしながら，体重換算用量による薬剤調製は固定用量の薬剤調製と比較すると煩雑であり，医療現場での人為的な誤調製又は投与過誤による医療事故の潜在的なリスクとなり得る．そのため，ニボルマブの用法・用量を体重換算用量である「3 mg/kg，2 週間間隔」ではなく，固定用量である「240 mg，2 週間間隔」へ変更するための検討が別途行われた．ニボルマブの母集団薬物動態モデル及び曝露反応モデルを利用したシミュレーションの結果から，ニボルマブを「240 mg，2 週間間隔」で投与したときのベネフィット・リスクプロファイルは「3 mg/kg，2 週間間隔」で投与したときと

同様と判断されたため，術後補助療法を施行する悪性黒色腫患者の用量も「240 mg，2 週間間隔」とした．なお，シミュレーションの結果は，用法・用量の変更に係る一変申請（eCTD 受付番号：291201003）の CTD を参照のこと．

以上より，悪性黒色腫に対するニボルマブの術後補助療法の用法・用量（案）として，「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．」と設定した．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

術後補助療法の投与期間について，238 試験ではニボルマブ及びイピリムマブのいずれの治験薬についても，予測される有効性を維持しつつ治験薬の投与中止に至る毒性を最小限にするために，最長 1 年間に制限した．

ニボルマブの有効性の評価項目には，RFS，DMFS など，イベント発現までの時間を指標とした評価項目を設定しているが，これらの結果は 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析に示した．